

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 487**

51 Int. Cl.:

C09D 183/08 (2006.01)

C03C 17/30 (2006.01)

C09D 183/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2014 E 14163381 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2796520**

54 Título: **Recipiente con una baja emisión de partículas y superficie de deslizamiento en seco con control de fricción, así como procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

11.04.2013 DE 102013103676

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

02.08.2018

73 Titular/es:

**SCHOTT AG (100.0%)
Hattenbergstrasse 10
55122 Mainz, DE**

72 Inventor/es:

**BICKER, MATTHIAS;
HENZE, INKA;
SCHUHMACHER, JÖRG;
RIETHMUELLER, FRANZISKA;
HORMES, ROBERT;
HELBIG, CHRISTIAN;
WALTHER, MARTEN y
LOHMEYER, MANFRED**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 677 487 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 con una baja emisión de partículas y superficie de deslizamiento en seco con control de fricción, así como procedimiento para su fabricación

5 La invención se refiere en general a recipientes y especialmente a recipientes como parte de un material de empaquetado farmacéutico o de un dispositivo médico o de un envase estéril como, por ejemplo, los sistemas de jeringas, de carpules o de cánulas, así como los frascos farmacéuticos (viales).

10 Los materiales de empaquetado farmacéutico, como los sistemas de jeringas, de carpules o de cánulas, así como los viales farmacéuticos, están sujetos a altas exigencias en cuanto a las propiedades de fricción de la cara interior de los materiales de empaquetado. Por lo tanto, el émbolo de la jeringa o el tapón de un frasco deben deslizarse por la cara interior de la jeringa o del frasco con la menor fricción posible. Al mismo tiempo, al contenido farmacéutico, una sustancia farmacéuticamente activa, sólo puede llegar desde la superficie de la cara interior del material de empaquetado el menor número posible de partículas o de sustancias que forman partículas o de aceites deslizantes migrables, a fin de evitar una contaminación del contenido o una interacción no deseada de las partículas con las moléculas de la sustancia activa u otros componentes del contenido. Por ejemplo, las partículas a base de aceite de silicón se conocen como desencadenantes potenciales de la agregación de proteínas. Especialmente las formulaciones de sustancias activas a base de proteínas pueden reaccionar de forma muy sensible a las contaminaciones y a las interacciones con partículas. Este término se refiere a todas las soluciones líquidas que contienen biomoléculas. En este caso puede tratarse, por ejemplo, de formulaciones acuosas o alcohólicas. Las biomoléculas contenidas en la solución pueden ser péptidos, fragmentos de proteínas, proteínas como especies especiales de proteínas, como anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, ligandos, receptores, antígenos, enzimas, que se han producido de forma natural o recombinante, así como derivados de estas biomoléculas.

15 Además, las propiedades con respecto a la fricción y la emisión de partículas también deben mantenerse durante un período de almacenamiento más largo.

25 Para lograr una jeringa sin silicón ya se ha propuesto cubrir la cara interior del material de empaquetado con un aceite deslizante alternativo que se compone de un compuesto químico fluorado. Así, en el documento US 8 124 207 B2, por ejemplo, se propone aplicar a la superficie de un artículo farmacéutico un aceite deslizante de un perfluoropoliéter (PFPE) o de un perfluoropoliéter funcionalizado. La superficie dotada de este aceite deslizante está expuesta a un plasma de llama o a un plasma atmosférico o a una radiación ionizante o a una fuente de energía a presión atmosférica, con lo que, según la teoría de esta memoria de patente, sólo se consiguen las propiedades de deslizamiento deseadas. Por consiguiente, las propiedades de deslizamiento deseadas sólo se consiguen mediante un procedimiento muy complejo que utiliza pasos de proceso de varias etapas. Además, en este caso no se trata de una solución sin aceite, sino que el aceite de silicón se sustituye simplemente por otro aceite deslizante. Después de una reticulación de plasma, este aceite deslizante a base de perfluoropoliéter también contiene aceite deslizante libre que puede migrar a la solución del medicamento y que puede dar lugar a efectos secundarios no deseados. Por otra parte, también se pueden formar partículas en combinación con este procedimiento y el aceite deslizante.

30 En los documentos US 6 183 872 B1 y WO 2011/060047 A1 se ha descrito el revestimiento de superficies con compuestos químicos fluorados para obtener propiedades antirreflectantes y repelentes a la suciedad. Como ámbitos de aplicación posibles se citan, entre otros, el revestimiento de elementos ópticos (lentes, pantallas, etc.).

40 En el documento US 2011/0313363 A1 se describe un artículo médico que se dota en primer lugar de una capa a base de organopolisiloxano. Mediante la deposición química de vapor CVD asistida por plasma se aplica una segunda capa que contiene uno de los siguientes grupos de monómeros: N-vinil-pirrolidona, acetato de vinilo, óxido de etileno, acrilato de alquilo, metacrilato de alquilo, acrilamida, ácido acrílico y sus mezclas. Estas capas reducen la fuerza de separación y el número de partículas emitidas sólo en un factor de 13,4 en comparación con la silicón. En el documento US 2011/0313363 A1, la superficie del material de empaquetado farmacéutico también se dota de aceites de silicón, a fin de reducir la fuerza de fricción. Sin embargo, esto tiene el inconveniente de que las moléculas de aceite de silicón pueden migrar de la superficie a la solución de sustancia activa almacenada en el material de empaquetado. A pesar de recubrir la silicón con una segunda capa polimérica, el aceite de silicón puede liberarse del compuesto de capas bajo tensión mecánica o térmica y migrar al producto.

50 Por lo tanto, una tarea importante de la invención consiste en proporcionar un recipiente que presente, en comparación con el estado de la técnica, una emisión de partículas reducida desde la superficie de la cara interior del recipiente al contenido del recipiente.

Otra tarea de la presente invención consiste en proporcionar un recipiente con unas propiedades de fricción existentes adicionalmente mejoradas en la cara interior en combinación con la emisión de partículas minimizada, que no requiera mucho esfuerzo en el proceso de fabricación.

55 Otra tarea importante de la presente invención consiste en proporcionar un recipiente que fundamentalmente pueda prescindir o incluso prescindir por completo de aceites deslizantes adicionales como los aceites de silicón.

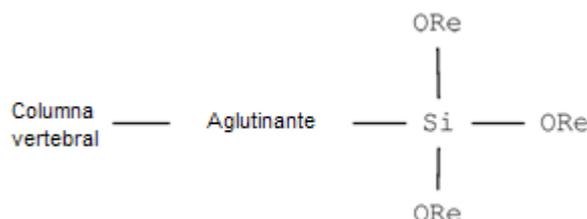
También debe ponerse a disposición un recipiente que presente una superficie estable de almacenamiento, controlada por fricción y que sea estable en interacción con la solución del medicamento.

Otra tarea de la presente invención consiste en proporcionar un recipiente cuyas propiedades con respecto a la fricción y a la emisión de partículas se mantengan también durante un periodo de almacenamiento más largo.

Estas tareas se resuelven mediante un recipiente y un procedimiento según las reivindicaciones independientes. Las configuraciones ventajosas y los perfeccionamientos se indican en las respectivas reivindicaciones dependientes.

- 5 Según la invención, se propone un recipiente con un cuerpo de recipiente con una cara exterior y una cara interior, conteniendo la cara interior óxido de silicio y modificándose la cara interior que contiene óxido de silicio al menos parcialmente con un compuesto que contiene flúor, ligándose químicamente el compuesto que contiene flúor al óxido de silicio del cuerpo de recipiente a través de al menos un enlace de Si-O-Si. En este caso, el enlace químico también puede ser en especial un enlace químicamente covalente.
- 10 En una forma de realización preferida, el recipiente forma parte de un material de empaquetado farmacéutico o de un dispositivo médico o de un envase estéril para el almacenamiento de un producto o de un envase estéril para conservar un producto farmacéutico.

Aquí, el compuesto que contiene flúor es un compuesto de alcoxisilano con la siguiente estructura:



- 15 "ORe" representa un residuo orgánico en forma de un grupo alcóxido. La unidad del compuesto denominada "columna vertebral" contiene flúor.

El aglutinante o la unidad de aglutinante permiten que las moléculas de los compuestos que contienen flúor formen enlaces entre sí, es decir, enlaces cruzados. Esto aumenta la estabilidad del compuesto y reduce considerablemente la emisión de partículas de la superficie modificada de la cara interior del material de empaquetado farmacéutico según la invención.

- 20

Según la invención, el compuesto de alcoxisilano presenta una o varias de las siguientes características:

- el compuesto de alcoxisilano contiene un perfluoropolíéter como columna vertebral,
- la columna vertebral comprende al menos una cadena $(\text{CF}_2)_3$,
- la columna vertebral comprende varias unidades $(\text{CF}_2)_x$, aplicándose $x < 8$ a todas las unidades $(\text{CF}_2)_x$,

25

- la columna vertebral contiene $[(\text{CF}_2)_x\text{O}]_n$ siendo $3 < n < 1000$, preferiblemente $4 < n < 200$, con especial preferencia $5 < n < 100$,
- la columna vertebral contiene estructuras lineales y/o ramificadas y/o cíclicas como ramificaciones adicionales,
- el compuesto de alcoxisilano contiene al menos un grupo final CF_3 .

- 30 Para garantizar una baja emisión de partículas, la cara interior del recipiente que contiene óxido de silicio y que está modificada al menos parcialmente con un compuesto orgánico que contiene flúor, presenta una densidad superficial inferior a 2.000 partículas/cm² para todas las partículas con diámetros $\geq 2 \mu\text{m}$. Alternativa o adicionalmente, en contacto con una solución acuosa menos de 10.000 partículas por ml de volumen de solución con un diámetro $\geq 2 \mu\text{m}$ pasan de la superficie de la cara interior que contiene óxido de silicio y que está modificada al menos parcialmente con un compuesto orgánico que contiene flúor, a la solución acuosa.

- 35 El recipiente puede presentar además un tapón de elastómero que se acopla por fricción a la cara interior del recipiente. En esta configuración, el recipiente es, por ejemplo, una jeringa o un carpule farmacéutico.

La cara interior modificada del recipiente presenta una o varias de las siguientes características:

- el ángulo de contacto para el agua es superior a 100°, preferiblemente superior a 105°, más preferiblemente superior a 110°,

40

- el ángulo de contacto dinámico en la inmersión es superior a 110° y en la retracción superior a 90°, preferiblemente en la inmersión superior a 115° y en la retracción superior a 105°,
- el ángulo de rodadura es del orden de 1° a 30°, preferiblemente del orden de 5° a 20°, medido para una gota de 60 μl ,
- la superficie de la cara interior es oleofóbica y/o repelente a las proteínas,

45

- la superficie de la cara interior es oleofóbica e hidrofóbica.

5 En otra forma de realización, el recipiente modificado comprende un sistema de jeringa o carpule compuesto de un cuerpo plástico de un polímero de cicloolefina (COP) o de un copolímero de cicloolefina (COC) y de un recubrimiento interior a modo de vidrio, por ejemplo, de una capa intermedia que contiene óxido de silicio, al que se liga químicamente el compuesto de fluoroalcoxisilano, al menos parcialmente, formando un enlace Si-O-Si. En otra forma de realización especial, el recubrimiento comprende una capa ligante adicional que se acopla directamente al sustrato de polímero del cuerpo de jeringa.

10 Otra característica del recipiente consiste en que las propiedades reductoras de fricción de la cara interior que contiene óxido de silicio modificada con un compuesto que contiene flúor se mantienen incluso después de un almacenamiento acelerado en agua o en un tampón fosfato con un valor pH de 7 en condiciones de almacenamiento de 40°C y 28 días.

El recipiente presenta además al menos una de las siguientes propiedades de material o sustrato:

- el recipiente es de vidrio de la clase hidrolítica 1 ó 2,
- el recipiente se fabrica de vidrio de borosilicato,
- 15 - el recipiente es un cuerpo de vidrio con una superficie pobre en partículas inferior a 2.000 partículas/cm² para todas las partículas que contienen boro, tungsteno o silicio con diámetros $\geq 2 \mu\text{m}$,
- el recipiente se fabrica de un polímero de ciclo olefina (COP) o de un copolímero de ciclo olefina (COC),
- el recipiente es un cuerpo de plástico con una superficie pobre en partículas inferior a 2.000 partículas/cm² para todas las partículas con diámetros $\geq 2 \mu\text{m}$,
- 20 - el recipiente es un cuerpo de recipiente en forma de cuerpo de jeringa, cuerpo de carpule o frasco para fines médicos.

En otra forma de realización de la invención, el recipiente presenta un cuerpo de recipiente sólo modificado en una superficie parcial O₁ con un compuesto que contiene flúor, con al menos una de las siguientes características:

- el recipiente no se modifica con un compuesto que contiene flúor en al menos otra superficie parcial O₂,
- 25 - el recipiente no se modifica con un compuesto que contiene flúor en otras dos superficies parciales O₁ y O₂ separadas en el espacio,
- en la zona de al menos una superficie parcial no modificada, el recipiente se liga al otro material,
- en la zona de al menos una superficie parcial no modificada se aplica un material adhesivo.

El material adhesivo se puede componer, por ejemplo, de un adhesivo, por ejemplo, de un adhesivo para aplicaciones médicas, por ejemplo, un adhesivo reticulable por medio de radiación electromagnética.

30 Según la invención, también se proporciona un procedimiento para la fabricación de un recipiente con una baja emisión de partículas. Este procedimiento comprende los pasos:

- a) puesta a disposición de un cuerpo de recipiente con una cara exterior y una cara interior, conteniendo la cara interior óxido de silicio,
- 35 b) aplicación de una mezcla de un compuesto organofluorado disuelto en un disolvente a al menos una parte de la cara interior del cuerpo de recipiente, siendo el compuesto que contiene flúor un compuesto de alcoxisilano según la reivindicación 5,
- c) secado y reticulación del compuesto que contiene flúor con la superficie que contiene óxido de silicio en la cara interior del cuerpo de recipiente mediante una reacción de condensación, así como reticulación transversal de los compuestos que contienen flúor por medio del aglutinante.

40 Otra característica del procedimiento consiste en que los compuestos que contienen flúor se reticulan transversalmente entre sí.

La concentración del compuesto organofluorado utilizado en el paso b) es del orden del 0,01% al 1%, preferiblemente del orden del 0,03% al 0,5%, con especial preferencia del orden del 0,05% al 0,3%.

45 En el paso b) puede utilizarse un disolvente que contiene flúor y que contiene al menos uno de los siguientes compuestos:

- etoxinafluorobutano,
- metoxinafluorobutano,
- perfluorohexano,
- hidrofluoroéter,
- 50 - Solvay Solexis HAT-110,

- Fluorinert FC-77,
- Perfluorosolv PFS-1,
- Perfluorosolv PFS-2.

5 El reticulado puede llevarse a cabo bajo la influencia directa de la temperatura y/o del agua, especialmente de una atmósfera de gas húmeda, o bajo la influencia de una solución acuosa, especialmente de una solución ácida.

El reticulado tiene lugar a una temperatura superior a 30°C o a una humedad relativa del aire del orden del 10% al 95%, con especial preferencia del orden del 30% al 70%. Para ello, el material de empaquetado farmacéutico recubierto se coloca en una cámara climatizada en la que se pueden preestablecer los valores para la humedad relativa del aire y la temperatura.

10 Alternativamente, la reticulación también puede tener lugar en el aire bajo la influencia de la humedad del aire ambiental.

En el paso de la puesta a disposición del cuerpo de recipiente, la cara interior de la superficie de recipiente puede tratarse previamente, al menos en parte, realizándose el tratamiento previo en al menos uno de los siguientes pasos:

- 15
- tratamiento térmico previo a una temperatura superior a 350°C, preferiblemente superior a 400°C, con especial preferencia superior a 500°C,
 - lavado con agua estéril y pobre en partículas,
 - tratamiento húmedo químico previo con una solución ácida o una solución básica,
 - limpieza según uno de los dos pasos anteriores utilizando ultrasonidos con una frecuencia en la gama de 20 kHz a 2,5 MHz, preferiblemente con una frecuencia en la gama de 100 kHz a 2 MHz,
 - 20 - secado, preferiblemente mediante insuflado de aire o en un horno de paso continuo.

Entre los pasos de puesta a disposición del cuerpo de recipiente y de aplicación de una mezcla, se puede aplicar, en un paso adicional a1) una capa intermedia al menos a una parte de la cara interior del cuerpo de recipiente, presentando la capa intermedia al menos una de las siguientes características:

- 25
- la capa intermedia actúa como una capa ligante,
 - 25 - la capa intermedia contiene óxido de silicio,
 - la capa intermedia es a base de sol gel,
 - la capa intermedia contiene al menos un compuesto de óxido subestequiométrico o sobreestequiométrico,
 - la capa intermedia se dopa con otros compuestos,
 - 30 - la capa intermedia comprende un óxido mixto, preferiblemente un óxido de silicio dopado, con especial preferencia un óxido de silicio dopado con un óxido de los elementos Al, Mg, P, Ce, Zr, Ti, Ba, Sr, Nb, B o con fluoruro de magnesio.

Para mejorar aún más las propiedades del recubrimiento, la cara interior de la superficie del recipiente puede además tratarse posteriormente, al menos en parte, después del paso c), realizándose el tratamiento posterior en al menos uno de los siguientes pasos:

- 35
- secado en condiciones ambientales o en un horno,
 - limpieza posterior mediante un baño de ultrasonidos y/o utilizando un disolvente y/o utilizando un disolvente que contiene flúor y/o utilizando el mismo disolvente que en el paso b) y/o utilizando agua, preferiblemente agua para inyección (WFI).

40 La aplicación de la mezcla se puede llevar a cabo a través de un recubrimiento líquido, realizándose el recubrimiento líquido por medio de uno de los siguientes procedimientos:

- procedimiento de pulverización,
- procedimiento de inmersión,
- procedimiento de extracción,
- procedimiento de limpiado,
- 45 - procedimiento de inundación,
- procedimiento de flujo.

En el procedimiento de pulverización, el recubrimiento líquido se lleva a cabo por medio de una boquilla de dos sustancias o de una boquilla de una sola sustancia, preferiblemente de una "Diving Nozzle" (es decir, de una boquilla

de inmersión que se sumerge en el recipiente durante el procedimiento de pulverización) o de un pulverizador ultrasónico.

El recipiente según la invención se utiliza preferiblemente como sistema de jeringa con una superficie controlada por fricción para la conservación de soluciones de sustancias activas farmacéuticas, especialmente de formulaciones de sustancias activas farmacéuticas basadas en proteínas y anticuerpos.

La invención se describe a continuación más detalladamente haciéndose referencia a los dibujos adjuntos y a las formas de realización a modo de ejemplo.

En los dibujos se muestra en la

Figura 1 valores de fricción estática y de deslizamiento para una jeringa de vidrio recubierta según la invención,

Figura 2 valores para el ángulo de contacto con el agua para una jeringa de vidrio recubierta según la invención,

Figura 3 la fuerza de separación en la cara interior para una jeringa de vidrio recubierta según la invención en dependencia del tiempo de almacenamiento y del elemento de almacenamiento,

Figura 4 la fuerza de fricción de deslizamiento en la cara interior de una jeringa de vidrio recubierta según la invención en dependencia del tiempo de almacenamiento y del elemento de almacenamiento,

Figura 5a la concentración de partículas para una jeringa de vidrio recubierta según la invención en comparación con una jeringa de vidrio siliconada y con una jeringa de vidrio no recubierta,

Figura 5b una sección ampliada de la figura 5a,

Figura 6 el ángulo de contacto con el agua de una jeringa de vidrio recubierta según la invención con y sin un tratamiento térmico previo,

Figura 7 la fricción de deslizamiento de una jeringa de vidrio recubierta según la invención con y sin un tratamiento térmico previo,

Figura 8 un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la magnitud de objetivo "ángulo de contacto con el agua" después de su almacenamiento con agua durante 28 días a 40°C,

Figura 9 un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la magnitud de objetivo "ángulo de contacto con el agua" después de su almacenamiento con un tampón fosfato durante 28 días a 40°C,

Figura 10 un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la magnitud de objetivo "fricción de deslizamiento" después de su almacenamiento con agua durante 28 días a 40°C,

Figura 11 un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la magnitud de objetivo "fricción de deslizamiento" después de su almacenamiento con un tampón fosfato durante 28 días a 40°C,

Figura 12 la fuerza de fricción de deslizamiento de jeringas de vidrio recubiertas según la invención en dependencia del procedimiento de recubrimiento,

Figura 13 la fuerza de separación de jeringas de vidrio recubiertas según la invención en dependencia del procedimiento de recubrimiento, y

Figura 14 una curva de fuerza recorrido de jeringas de vidrio recubiertas por medio de DC2634.

Según la invención se proporciona un recipiente que es en especial un sistema de jeringas o un sistema de carpules para el almacenamiento y/o la administración de sustancias activas médicas en forma líquida o un frasco farmacéutico (vial) para el almacenamiento de sustancias activas de este tipo. Un recipiente como éste comprende un cuerpo de vidrio con una cara exterior y una cara interior, presentando esta última una superficie modificada al menos parcialmente. El cuerpo de vidrio pertenece a la clase hidrolítica I o II.

Alternativamente, el recipiente también puede comprender un cuerpo plástico, preferiblemente a base de un polímero de cicloolefina (COP) o de un copolímero de cicloolefina (COC), que presenta en su cara interior un recubrimiento vítreo modificado al menos parcialmente.

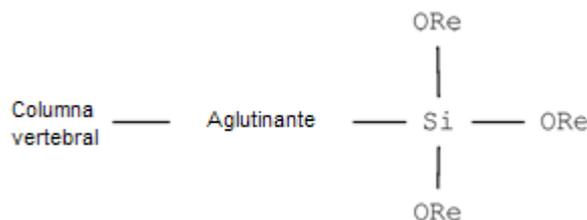
El recipiente comprende además un tapón de elastómero acoplado por fricción a la superficie modificada de la cara interior. El recipiente también puede comprender un cierre como, por ejemplo, un TipCap de elastómero.

El vidrio o la superficie vítrea tienen un contenido de óxido de silicio de más del 50%, preferiblemente de más del 60% y con especial preferencia de más del 65%.

La modificación al menos parcial de la superficie se lleva a cabo por medio de un compuesto que contiene flúor y que está ligado químicamente, al menos en parte, a la superficie interior que contiene óxido de silicio a través de enlaces (Si-O-Si). En el caso del compuesto que contiene flúor aplicado a la superficie se trata de un compuesto monopodal de alcoxilano que contiene flúor. El enlace químico con el vidrio se produce mediante una reacción de condensación.

En comparación con una sustancia sólo pulverizada como, por ejemplo, un aceite pulverizado de poliéter perfluorado (PFPE), el enlace químico del compuesto de alcoxisilano tiene la ventaja de aumentar la estabilidad del recubrimiento y de mejorar el enlace al sustrato.

El compuesto de alcoxisilano tiene la siguiente estructura básica:



5

La abreviatura "ORe" significa grupo alcóxido.

El compuesto de alcoxisilano presenta al menos una de las siguientes características.

10 En virtud del enlace químico del alcoxisilano, la columna vertebral o Backbone del compuesto de alcoxisilano se alinea con la superficie en la dirección de la superficie, lo que tiene como consecuencia que la columna vertebral permanezca móvil, lo que mejora las propiedades de fricción de la superficie.

La columna vertebral contiene flúor. Especialmente, esta columna vertebral puede contener perfluoropoliéter.

Adicionalmente, la columna vertebral que contiene flúor comprende al menos una cadena $(\text{CF}_2)_3$ y opcionalmente varias unidades $(\text{CF}_2)_x$, aplicándose a todas las unidades $x < 8$.

15 La columna vertebral que contiene flúor también puede contener $[(\text{CF}_2)_x\text{O}]_n$ siendo $3 < n < 1000$, preferiblemente siendo $4 < n < 200$, con especial preferencia siendo $5 < n < 100$.

La columna vertebral también puede contener otras ramificaciones. También puede contener grupos CF_3 como ramificaciones adicionales, y/o estructuras lineales, ramificadas y/o cíclicas.

La columna vertebral puede estar saturada o insaturada.

El compuesto de alcoxisilano puede contener al menos un grupo final CF_3 .

20 El compuesto de alcoxisilano se compone preferiblemente de un metoxisilano, de manera que, por ejemplo, en comparación con un etoxisilano, el compuesto presente una mayor reactividad química.

Entre la columna vertebral y el grupo de alcoxisilano puede encontrarse un aglutinante. La tarea de este aglutinante consiste en reticular transversalmente entre sí 2 o más moléculas adyacentes que contienen alcoxisilano, lo que aumenta la estabilidad de la capa aplicada a la superficie.

25 El aglutinante contiene al menos uno de los siguientes compuestos:

- un grupo hidrolizable,
- un grupo amino,
- un grupo amida de ácido carboxílico $-\text{OC}-\text{NH}-$,
- al menos otro grupo de siloxano,
- 30 - al menos otro grupo de silano,
- un grupo de acrilato o un grupo de metacrilato.

35 Una característica fundamental del recipiente o del material de empaquetado farmacéutico según la invención es la reducción de la contaminación del contenido del material de empaquetado mediante la migración y la interacción minimizada de componentes de la superficie interior modificada en las sustancias médicas activas. Para evitar tal contaminación de las sustancias médicas activas, la superficie interior modificada está fundamentalmente libre de fluidos o aceites deslizantes móviles al menos hasta inmediatamente antes del llenado de la jeringa o del frasco o antes de la colocación del tapón, formando así una superficie deslizante seca. La superficie interior modificada presenta un máximo de $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, preferiblemente un máximo de $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, con especial preferencia de $0,005 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de masa de aceite deslizante, normalizada a 1 cm^2 de superficie interior modificada.

40 Además, la superficie interior modificada está fundamentalmente libre de compuestos de poliorganosiloxano como, por ejemplo, los aceites de silicona. Esto significa que la superficie no contiene compuestos de poliorganosiloxano como, por ejemplo, los compuestos de polidimetilsiloxano (PDMS). Este último se define por un máximo de $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, preferiblemente un máximo de $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, con especial preferencia de $0,005 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de masa de los compuestos de este tipo, normalizada a 1 cm^2 de superficie interior modificada.

En una primera forma de realización adicional, la superficie interior del cuerpo de recipiente está completamente libre de compuestos de poliorganosiloxano. En una segunda forma de realización adicional, el recipiente está completamente libre de compuestos de poliorganosiloxano en sus superficies interiores que durante el almacenamiento están en contacto directo con el producto.

- 5 En una tercera forma de realización adicional, las superficies interiores y exteriores del cuerpo de recipiente están completamente libres de compuestos de poliorganosiloxano.

En una cuarta forma de realización adicional, el cuerpo de recipiente está completamente libre de compuestos de poliorganosiloxano. En una quinta forma de realización adicional, el recipiente está completamente libre de compuestos de poliorganosiloxano.

- 10 La libertad de la superficie modificada de los aceites de silicona también reduce la agregación de proteínas en comparación con los cuerpos de jeringa siliconados. Además, como ventaja adicional también es posible una reducción de la adsorción de proteínas.

- 15 El compuesto de alcoxisilano aplicado a la superficie interior del recipiente o del material de empaquetado farmacéutico según la invención también está inmovilizado, fundamentalmente y en especial sin capacidad de migración. Esto se define por el hecho de que como máximo un 1%, preferiblemente un 0,1% y con especial preferencia un 0,01% o preferentemente 10 ppm del compuesto de alcoxisilano puede migrar de la superficie a un disolvente o a una solución acuosa. Además, en contacto con una solución acuosa con un volumen V, los iones metálicos o los iones de óxido metálico o las partículas que contienen óxido metálico se disuelven de la superficie modificada hasta un máximo de 1000 ppb, preferiblemente hasta un máximo de 500 ppb y con especial preferencia hasta un máximo de 50 ppb de iones metálicos como, por ejemplo, los iones que contienen tungsteno.

- 20 Un máximo de 10.000 partículas por ml de la superficie modificada se liberan de partículas producidas durante la fabricación de vidrio como, por ejemplo, partículas que contienen óxido de silicio, borato o metal, presentando las partículas un diámetro de $\geq 2 \mu\text{m}$.

- 25 En dependencia del diámetro de partícula se obtiene en general la siguiente distribución del número de partículas migradas a una solución acuosa, habiéndose realizado la medición con un medidor de partículas Hyac-Roco:

- menos de 10.000 partículas con un diámetro $\geq 2 \mu\text{m}$,
- menos de 3.000 partículas con un diámetro $\geq 5 \mu\text{m}$,
- menos de 100 partículas con un diámetro $\geq 10 \mu\text{m}$,
- menos de 10 partículas con un diámetro $\geq 25 \mu\text{m}$ y

- 30 - menos de 5 partículas con un diámetro $\geq 50 \mu\text{m}$.

Preferiblemente resulta la siguiente distribución del número de partículas migradas a una solución acuosa:

- menos de 1.000 partículas con un diámetro $\geq 2 \mu\text{m}$,
- menos de 300 partículas con un diámetro $\geq 5 \mu\text{m}$,
- menos de 50 partículas con un diámetro $\geq 10 \mu\text{m}$,
- 35 - menos de 8 partículas con un diámetro $\geq 25 \mu\text{m}$ y
- menos de 3 partículas con un diámetro $\geq 50 \mu\text{m}$.

Sobre la base de un ml de solución acuosa, se pudo medir la siguiente distribución:

- menos de 300 partículas/ml con un diámetro $\geq 2 \mu\text{m}$,
- menos de 70 partículas/ml con un diámetro $\geq 5 \mu\text{m}$,
- 40 - menos de 30 partículas/ml con un diámetro $\geq 10 \mu\text{m}$,
- menos de 5 partículas/ml con un diámetro $\geq 25 \mu\text{m}$ y
- menos de 2 partículas/ml con un diámetro $\geq 50 \mu\text{m}$.

Las características de fricción de la superficie modificada se caracterizan a continuación por una comparación de las fuerzas de fricción estáticas y deslizantes que se producen en una superficie no modificada.

- 45 En comparación con una superficie no modificada, la fricción estática o la fricción de deslizamiento se reducen en 1 N, preferiblemente en 5 N. La dispersión de la fricción estática y de la fricción de deslizamiento se reduce en al menos 0,5 N, preferiblemente en al menos 1 N.

- 50 En el estado no rellenado, es decir, seco, la superficie modificada presenta una fricción estática por debajo de 20 N, preferiblemente por debajo de 15 N y con especial preferencia por debajo de 15 N. La fricción de deslizamiento es inferior a 10 N, preferiblemente inferior a 8 N y con especial preferencia inferior a 4 N. La dispersión de la fricción estática y de la fricción de deslizamiento es inferior a $\pm 4 \text{ N}$, preferiblemente inferior a $\pm 2 \text{ N}$ y con especial

preferencia inferior a ± 1 N. Los valores citados también se aplican durante el proceso de colocación del tapón después del llenado.

5 En estado "húmedo", es decir, lleno de agua, la superficie modificada presenta una fricción estática inferior a 20 N, preferiblemente inferior a 15 N y con especial preferencia inferior a 10 N. La fricción de deslizamiento es inferior a 6 N, preferiblemente inferior a 4 N y con especial preferencia inferior a 3 N. La dispersión de la fricción estática y de la fricción de deslizamiento es inferior a ± 2 N, preferiblemente inferior a ± 1 N y con especial preferencia inferior a $\pm 0,5$ N. Los valores citados también se aplican durante la inyección de la sustancia médica activa.

10 Los valores indicados para las fuerzas de fricción que se producen se midieron preferiblemente con un tapón FluroTec Westar RU, B2-40 a una velocidad de carrera del tapón de émbolo de 100 mm/min, preferiblemente con un dispositivo de medición Instron. Las agujas aquí usadas eran preferiblemente una aguja 27G x 1/2" o una aguja 29G x 1/2".

15 Otra fuente potencial de contaminación de las sustancias médicas activas consiste en que el tapón del material de empaquetado se acopla por fricción a la superficie interior modificada y, por este motivo, si el tapón se mueve a lo largo de la superficie, las partículas se desprenden de la superficie y migran a las sustancias médicas activas y, por lo tanto, las contamina.

La superficie modificada presenta la característica de que después de uno o varios movimientos de carrera del tapón de elastómero acoplado por fricción a la superficie, se desprenden de la superficie modificada un máximo de 2.000 partículas por cm^2 de superficie, presentando las partículas un diámetro de $\geq 2 \mu\text{m}$. Esta característica se mide preferiblemente en un microscopio electrónico de barrido.

20 Si entre la superficie interior modificada y el tapón de elastómero se encuentra otro elemento de fricción, por ejemplo, una solución acuosa o una solución tope, se desprenden de la superficie modificada un máximo de 2.000 partículas por cm^2 de superficie, presentando las partículas un diámetro $\geq 2 \mu\text{m}$. Esta característica se mide preferiblemente en un microscopio electrónico de barrido.

25 El grosor de capa de la capa organofluorada es del orden de 0,1 nm a 40 nm, preferiblemente del orden de 0,5 nm a 10 nm y con especial preferencia para una monocapa del orden de hasta 10 nm como máximo.

Otro parámetro para la interacción de la superficie modificada según la invención con el agua es el ángulo de contacto del agua. Para el recubrimiento según la invención, éste es superior a 100° , preferiblemente superior a 105° y con especial preferencia superior a 110° .

30 El ángulo de contacto dinámico de la superficie de la capa durante la inmersión (ángulo de progreso) es $\geq 110^\circ$, preferiblemente $\geq 115^\circ$ y en la retracción (ángulo de retroceso) $\geq 115^\circ$, preferiblemente $\geq 105^\circ$.

Para una gota con un volumen de 60 μl , el ángulo de rodadura de la capa es del orden de 1° a 30° , preferiblemente del orden de 5° a 20° .

35 El cuerpo de vidrio de la jeringa presenta una cánula. Si la superficie interior de la cánula no está recubierta, aumenta, como consecuencia, la adherencia de una aguja pegada o unida a la cánula. Ésta se mide mediante una prueba de extracción de aguja en la que la fuerza de extracción de aguja es superior a 10 N, preferiblemente superior a 22 N.

Dado que la superficie exterior del recipiente o del material de empaquetado farmacéutico no está recubierta, aumenta, como consecuencia, la fuerza adhesiva de una etiqueta adhesiva aplicada a la superficie exterior.

40 Según la invención, también se proporciona un procedimiento para la fabricación de un recipiente con una baja emisión de partículas.

En un primer paso, se proporciona un cuerpo de recipiente con una cara exterior y una cara interior. La cara interior contiene óxido de silicio.

45 El recubrimiento según la invención se lleva a cabo mediante la aplicación de una mezcla de un compuesto organofluorado disuelto en un disolvente a al menos una parte de la cara interior del cuerpo de recipiente. El disolvente aquí utilizado contiene flúor y no es perjudicial para la capa de ozono ("zero ozone depletion potential").

El disolvente o la solución diluida de disolvente y compuesto organofluorado tienen un punto de ebullición del orden de 30°C a 200°C , preferiblemente del orden de 40°C a 95°C y con especial preferencia del orden de 50°C a 80°C .

La concentración del compuesto organofluorado en el disolvente es del orden del 0,01% al 1%, preferiblemente del orden del 0,03% al 0,5% y con especial preferencia del 0,05% al 0,3%.

50 El disolvente utilizado para el procedimiento según la invención contiene al menos uno de los siguientes compuestos:

- etoxinonafluorobutano (3M Novec HFE7200, $\text{C}_4\text{F}_9\text{OC}_2\text{H}_5$),
- metoxinonafluorobutano (HFE-7100, $\text{C}_4\text{F}_9\text{OCH}_3$ compuesto de 2 isómeros $(\text{CF}_3)_2\text{CFCF}_2\text{OCH}_3$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{OCH}_3$,

- perfluorohexano,
- hidrofluoroéter,
- Solvay Solexis HAT-110,
- Fluorinert FC-77,

- 5 - Perfluorosolv PFS-1 o
- Perfluorosolv PFS-2.

En un paso posterior se llevan a cabo el secado y la reticulación del compuesto que contiene flúor con la superficie que contiene óxido de silicio en la cara interior del cuerpo de recipiente por medio de una reacción de condensación.

- 10 La reticulación de la capa se realiza en una atmósfera de gas húmeda o bajo la influencia directa del agua, de una solución acuosa o especialmente bajo la influencia de una solución ácida.

La humedad relativa del aire durante la reticulación de la capa es del orden del 10% al 95%, preferiblemente del orden del 30% al 70%.

La reticulación de la capa también puede producirse bajo la influencia de la humedad del aire ambiental.

- 15 Durante el secado se evaporan al menos dos compuestos volátiles de la capa en un campo entre la temperatura ambiente y 250°C.

Además, la reticulación de la capa puede llevarse a cabo durante un proceso de esterilización simultáneo, por ejemplo, de una esterilización ETO.

- 20 En una forma de realización, la solución aplicada a la superficie interior del recipiente o del material de empaquetado farmacéutico contiene otros aditivos o reticulantes, por ejemplo, reticulantes que pueden activarse con luz ultravioleta o térmicamente.

En otra forma de realización del procedimiento, el vidrio o la superficie vítrea del recipiente o del material de empaquetado farmacéutico puede tratarse previamente antes del recubrimiento real. Esto permite eliminar el agua ligada o los compuestos orgánicos de la superficie de vidrio.

Para el tratamiento previo se utiliza al menos uno de los procedimientos descritos a continuación.

- 25 El vidrio se somete a un tratamiento térmico previo a una temperatura superior a 350°C, preferiblemente superior a 400°C y con especial preferencia superior a 500°C.

La superficie puede lavarse con agua estéril pobre en partículas.

La superficie también se puede tratar químicamente en húmedo con una solución ácida o una solución alcalina.

- 30 Los dos procedimientos de pretratamiento citados en último lugar se pueden llevar a cabo adicionalmente en un baño de ultrasonidos. El ultrasonido utilizado tiene una frecuencia del orden de 20 kHz a 2,5 MHz, preferiblemente del orden de 100 kHz a 2 MHz.

Después del tratamiento previo por medio de uno de los procedimientos descritos se lleva a cabo el secado de la superficie, preferiblemente mediante aire insuflado o en un horno de paso continuo.

- 35 Se pudo demostrar que un tratamiento previo de este tipo aumenta significativamente la estabilidad de almacenamiento del recubrimiento, lo que se explica con más detalle en relación con la posterior descripción de ejemplos de realización.

El tratamiento previo del vidrio o de la superficie vítrea da lugar a una eliminación de la piel del agua y de la materia orgánica de la superficie, siendo el ángulo de contacto del agua, antes del recubrimiento, inferior a 50°, preferiblemente inferior a 20°.

- 40 En otro paso del procedimiento según la invención, una capa intermedia se aplica a la superficie para aumentar la estabilidad de capa después de la puesta a disposición del recipiente.

- 45 Esta capa intermedia puede actuar como capa ligante. Puede contener óxido de silicio. La capa intermedia también puede ser a base de sol gel. Adicional o alternativamente, la capa intermedia puede contener al menos un compuesto de óxido subestequiométrico o sobrestequiométrico. Además, esta capa intermedia puede doparse con otros compuestos.

En una forma de realización preferida, la capa intermedia comprende un óxido mixto, preferiblemente un óxido de silicio dopado. En una forma de realización preferida, el óxido de silicio está dopado con un óxido de los siguientes elementos: aluminio, magnesio, fósforo, cerio, circonio, titanio, bario, estroncio, niobio, boro. El óxido de silicio también se puede dopar con fluoruro de magnesio.

- 50 En otra forma de realización del procedimiento según la invención, el recubrimiento se trata posteriormente en un último paso, para lo cual la capa se limpia después de un secado en condiciones ambientales o en un horno.

Esta limpieza posterior puede realizarse en un baño de ultrasonidos. En este caso se puede utilizar un disolvente que puede contener flúor. El disolvente puede ser el mismo que el utilizado para el recubrimiento. El agua, como el agua para inyección (WFI), también se puede utilizar para la limpieza posterior.

La aplicación de la propia capa se lleva a cabo por medio de un recubrimiento líquido. Como procedimiento para el recubrimiento líquido se pueden utilizar un procedimiento de pulverización, un procedimiento de inmersión, un procedimiento de extracción, un procedimiento de lavado, un procedimiento de inundación o un procedimiento de flujo. En una forma de realización preferida, el recubrimiento por pulverización se realiza por medio de una boquilla de dos sustancias o de una boquilla de una sola sustancia como, por ejemplo, un pulverizador ultrasónico.

Un recubrimiento homogéneo y local en el interior de una jeringa se logra en especial mediante el uso de una Diving Nozzle.

El volumen de pulverización utilizado para el recubrimiento mediante un proceso de pulverización es del orden de 0,1 µl a 500 µl, preferiblemente del orden de 3 µl a 150 µl y con especial preferencia del orden de 20 µl a 100 µl.

En caso de uso de una boquilla de dos sustancias, se utiliza una presión de pulverización del orden de 0,1 bar a 5 bar, preferiblemente del orden de 0,2 bar a 2,5 bar y con especial preferencia del orden de 0,5 bar a 1,5 bar. El flujo de gas cuando se utiliza una boquilla de dos sustancias es de 0,1 a 50 l/min, preferiblemente de 0,5 a 20 l/min y con especial preferencia de 2 a 5 l/min.

La dosificación para el proceso de pulverización para la aplicación del recubrimiento es de 0,01 µl/s a 100 µl/s, preferiblemente de 25 µl/s a 100 µl/s. En el caso de esta última dosificación resulta un tiempo de pulverización de 0,5 s a 4 s.

Debido al muy reducido tiempo de pulverización, con el proceso de fabricación según la invención se consigue una alta productividad.

Si se utiliza una Diving Nozzle, su diámetro de apertura es del orden de 0,1 mm a 1 mm. En relación con la altura del cilindro de jeringa o del cilindro del carpule, o con la altura del cilindro del vial o de la ampolla, la profundidad de introducción de la boquilla es del orden del 10% al 95%, preferiblemente del orden del 30% al 90% y con especial preferencia del orden del 45% al 85%.

En este caso, la boquilla de pulverización puede insertarse bien verticalmente desde arriba o desde abajo o bien horizontalmente en el material de empaquetado farmacéutico a recubrir por la cara interior.

Para la pulverización se utiliza una solución con una viscosidad cinemática, medida a temperatura ambiente y presión normal, del orden de 0,01 a 10.000 centistokes, preferiblemente del orden de 0,03 a 100 centistokes, con especial preferencia del orden de 0,05 a 20 centistokes y muy preferiblemente del orden de 0,1 a 2 centistokes.

En otra forma de realización del procedimiento según la invención, se recubre una "jeringa staked-needle" (es decir, una jeringa con una aguja pegada), para lo cual el recubrimiento sólo se aplica una vez insertada la aguja en la cánula. En este procedimiento se pudo comprobar que la pulverización de la solución no influye negativamente en la adhesión de la aguja y en especial en la fuerza de extracción de la aguja.

Se utiliza un sistema de jeringa recubierto según la invención para la conservación de soluciones de sustancias activas farmacéuticas, especialmente de formulaciones de sustancias activas farmacéuticas basadas en proteínas. En virtud del recubrimiento según la invención, la adsorción, agregación o desnaturalización de proteínas se reduce en comparación con una jeringa convencional que contiene silicona. Esto se aplica especialmente en caso de que la sustancia activa farmacéutica contenga biomoléculas intolerantes o inestables frente al aceite de silicona.

Según la invención, el recipiente antes descrito se puede utilizar para conservar una solución de medicamento. En especial el recipiente con una superficie de vidrio modificada se utiliza para el almacenamiento de soluciones con sustancias activas a base de proteínas y/o con tensioactivos de superficie, también denominados "Surfactants", por ejemplo, polisorbatos como, por ejemplo, Tween20 o Tween80 o Pluronic y/o de soluciones de medicamento tamponadas o no tamponadas y/o de formulaciones con pH ácido o neutro o alcalino y/o de soluciones de formulación que contienen azúcar o alcohol azucarado. La invención comprende además el uso para el almacenamiento de soluciones de medicamentos, por ejemplo, en jeringas o carpules previamente llenados, por ejemplo, en autoinyectores o dispositivos médicos que contienen, por ejemplo, soluciones de medicamentos con los siguientes componentes:

formulaciones acuosas o alcohólicas, biomoléculas como péptidos, fragmentos de proteínas, proteínas como especialmente anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, ligandos, receptores, antígenos, enzimas producidas de forma natural o recombinante, así como derivados de estas biomoléculas. En este caso, las proteínas de sustancia activa específicas comprenden anticuerpos (por ejemplo, Remicade y ReoPro de Centocor; Herceptin de Genentech; Mylotarg de Wyeth; Synagis de MedImmune), enzimas (por ejemplo, Pulmozyme de Genentech; Cerezyme por Genzyme), hormonas recombinantes (por ejemplo, Protropin de Genentech, Novolin de Zymogenetics, Humulin de Lilly), interferones recombinantes (por ejemplo, Actimmune de InterMune Pharmaceutical; Avonex de BiogenIdec, Betaseron de Chiron; Infergen de Amgen; Intron A de Schering-Plough; Roferon de Hoffman-La Roche), factores sanguíneos recombinantes (por ejemplo, TNKase de Genentech; Retavase de Centocor; Refacto del Genetics Institute; cogenatos de Bayer) y eritropoyetina recombinante (por ejemplo, Epogen de Amgen;

Procrit de J&J), además también proteínas de fusión producidas de forma recombinante (por ejemplo, Orenzia / Abatacept de BMS) y vacunas (por ejemplo, Engerix-B de GSK; Recombivax HB de Merck & Co.). Además, esta capa también se puede utilizar para otras aplicaciones biomoleculares como ácidos nucleicos, polinucleótidos como DNA, RNA, pDNA, oligonucleótidos), complejos de proteínas/ácido nucleico o también para componentes de formulación que contienen hierro y sacarosa como complejos de hierro y sacarosa. También las proteínas con un dominio de ácido γ-carboxiglutámico (Gla) amino terminal con 9-12 residuos de Gla, como una proteína zimógena de coagulación sanguínea dependiente de vitamina K o una forma activada de la misma del grupo de protrombina, factor VII, factor IX, factor X y proteína C, por ejemplo, un factor humano recombinante VII (Novo Nordisk).

A continuación se describen algunos ejemplos de realización del recipiente o del material de empaquetado farmacéutico según la invención.

En un primer ejemplo de realización, el material de empaquetado farmacéutico según la invención es una jeringa de vidrio fabricada de un vidrio de borosilicato. La solicitante ofrece comercialmente, por ejemplo, un vidrio de este tipo con el nombre de FIOLAX como vidrio tubular para productos farmacéuticos. La jeringa tiene el formato de 1 ml de largo y presenta una aguja pegada del tipo 27Gx1/2".

La jeringa de vidrio se limpia en primer lugar con agua para inyección (WFI) y a continuación con el disolvente HFE7200 en un baño de ultrasonidos durante 10 minutos. Para el recubrimiento posterior de la cara interior de la jeringa se utiliza uno de los recubrimientos disponibles en el mercado, Daikin AES4-E, Daikin DSX ("Optool") o Dow Corning 2634. Cada uno de estos tres recubrimientos es un silano de perfluoropoliéter. Por medio del disolvente HFE7200, el silano de perfluoropoliéter utilizado se diluye a una concentración del 0,1% y se mezcla con un agitador magnético.

Por la cara interior, la jeringa de vidrio se llena con la solución diluida. Después de actuar durante 3 minutos, la solución de recubrimiento excedente se retira de nuevo de la jeringa. A continuación la jeringa se seca al aire de manera que el disolvente se evapore. En un siguiente paso, los recubrimientos en la cara interior de las jeringas se reticulan en una cámara climatizada a una temperatura de 50°C y una humedad relativa del aire del 50% durante una hora. Por último, se lleva a cabo una limpieza de las jeringas con el recubrimiento posteriormente reticulado por medio de HFE7200 en un baño de ultrasonidos.

La figura 1 muestra las mediciones, realizadas mediante el uso de un tapón Flurotec Westar RU B2-40, de la fuerza de separación y de la fuerza de fricción de deslizamiento, tanto para jeringas no llenadas ("secas"), como también para jeringas llenas de agua ("húmedas") a una velocidad de 100 mm/min. Una jeringa de vidrio con una cara interior no recubierta sirve como valor de referencia. Las mediciones se realizaron para cada uno de los recubrimientos indicados. Las mediciones muestran una reducción considerable de los valores de fricción estática y de deslizamiento. La dispersión de estos valores también se reduce significativamente. Por ejemplo, la fricción de deslizamiento se redujo a menos de una quinta parte del valor de referencia en el caso de las jeringas no llenadas.

La figura 2 muestra las medidas del ángulo de contacto del agua. En el caso de las jeringas de vidrio con cara interior recubierta, el ángulo de contacto con el agua para los tres recubrimientos es del orden de 115° a 120°, mientras que para la muestra de referencia no recubierta sólo es de unos 25°.

En relación con los recubrimientos Daikin DSX ("Optool") y Dow Corning 2634 se comprobó hasta qué punto los valores de fricción cambian en dependencia de la duración de un almacenamiento de las jeringas, así como del elemento de almacenamiento. Con esta finalidad, una primera parte de las jeringas recubiertas y de las jeringas de referencia no recubiertas se llenó con agua y una segunda parte con tampón fosfato pH7 y se almacenó a una temperatura de 40°C en un ensayo acelerado.

La figura 3 muestra la fuerza de separación de las muestras en función del tiempo de almacenamiento a una temperatura de 40°C y del elemento de almacenamiento. En relación con cada uno de los dos elementos de almacenamiento, agua y una solución de tampón fosfato con pH7 (PBS pH 7), la fuerza de separación se midió antes del inicio del almacenamiento, después de un período de almacenamiento de 7 días y después de un período de almacenamiento de 28 días. Como se puede ver por medio de la figura 3, con el recubrimiento según la invención se obtiene una reducción permanente de la fuerza de separación de las jeringas llenadas.

La figura 4 muestra la fricción de deslizamiento de las muestras en dependencia del período de almacenamiento y del elemento de almacenamiento. La fricción de deslizamiento se midió antes del almacenamiento con agua. En relación con cada uno de los dos elementos de almacenamiento (agua y tampón fosfato), se midió la fricción de deslizamiento en un ensayo acelerado a 40°C después de un período de almacenamiento de 7 días y después de un período de almacenamiento de 28 días.

Las mediciones muestran una mejora significativa de la estabilidad de almacenamiento de las jeringas de muestra recubiertas por la cara interior tanto para el agua, como también para un tampón fosfato en comparación con una muestra no recubierta. La figura 3 y la figura 4 muestran que los bajos valores de fricción estática y de deslizamiento de las jeringas de muestra recubiertas permanecen en gran medida estables incluso durante un período de almacenamiento más largo.

En otras series de mediciones, las jeringas de vidrio recubiertas con silano perfluoropoliéter (Daikin DSX) se compararon con las jeringas de vidrio siliconadas después de un proceso de fabricación convencional con WFI por medio de un procedimiento de pulverización.

5 La figura 5a muestra el número de partículas en solución acuosa para jeringas de vidrio siliconadas recubiertas según la invención con silano perfluoropoliéter. Las jeringas no recubiertas sirven como referencia. La figura 5a muestra aquí la distribución granulométrica total medida de las tres jeringas. En la figura 5b se muestra una sección ampliada de la figura 5a para poder distinguir los valores de medición extremadamente bajos de la jeringa recubierta según la invención.

10 Los resultados de la medición representados muestran que el recubrimiento de las jeringas de vidrio con silano perfluoropoliéter provoca una reducción fundamental de las partículas no visibles emitidas en la solución acuosa, en comparación con una jeringa siliconada, así como con una jeringa no recubierta. Especialmente, la emisión de partículas para pequeñas partículas no visibles con diámetros $\leq 2 \mu\text{m}$ y $\leq 5 \mu\text{m}$ se reduce en más de un factor de 50 debido al recubrimiento.

15 Por consiguiente, en comparación con las jeringas siliconadas convencionales, las jeringas de vidrio recubiertas según la invención representan una mejora considerable con respecto a la emisión de partículas.

En un segundo ejemplo de realización, el material de empaquetado farmacéutico según la invención es también una jeringa de vidrio fabricada de vidrio de borosilicato. La jeringa tiene un formato de 1 ml de largo y presenta una aguja pegada del tipo 27Gx1/2".

20 En un siguiente paso, las jeringas se someten a un tratamiento térmico previo a 550°C durante 30 minutos, preferiblemente al aire.

El silano perfluoropoliéter Daikin DSX ("Optool"), disponible en el mercado, se utiliza para el recubrimiento posterior de la cara interior de la jeringa.

Por medio del disolvente HFE7200, el silano perfluoropoliéter utilizado se diluye a una concentración del 0,1% y se mezcla con un agitador magnético.

25 Por la cara interior, la jeringa de vidrio se llena con la solución diluida. Después de actuar durante 3 minutos, la solución de recubrimiento excedente se retira de nuevo de la jeringa. A continuación la jeringa se seca al aire de manera que el disolvente se evapore.

30 En un siguiente paso, los recubrimientos en la cara interior de las jeringas se reticulan en una cámara climatizada a temperaturas de 20°C a 70°C y a una humedad relativa del aire del 30% al 90% durante 0,5 a 72 horas como tratamiento posterior.

A continuación, las jeringas con el recubrimiento posteriormente tratado se limpian por medio de HFE7200 en un baño de ultrasonidos.

35 En este caso, mediante un plano de ensayo estadístico, se lleva a cabo un plano de ensayo Screening utilizando los parámetros del tratamiento térmico previo, así como los tres parámetros del tratamiento posterior, a saber, temperatura, humedad relativa del aire y duración del tratamiento posterior.

Representación de las variantes de parámetros 1-9 ó 10-18 con respecto a la figura 6 y a la figura 7:

Número de muestra	T (°C)	Humedad relativa del aire (%)	t (h)
1	45	60	36,3
2	20	90	0,5
3	20	30	72
4	70	90	0,5
5	70	30	72
6	20	90	72
7	70	30	0,5
8	70	90	72
9	20	30	0,5
10	20	30	0,5
11	70	30	0,5
12	70	30	72
13	20	90	0,5

Número de muestra	T (°C)	Humedad relativa del aire (%)	t (h)
14	20	90	72
15	70	90	0,5
16	20	30	72
17	70	90	72
18	45	60	36,3

De las jeringas pretratadas térmicamente y de las jeringas no pretratadas térmicamente, una primera parte de las muestras se llena con agua y una segunda parte con una solución de tampón fosfato con un valor pH de 7 ("PBS pH 7") y se almacena en un ensayo acelerado a una temperatura de 60°C.

5 La figura 6 muestra los resultados de la medición del ángulo de contacto de estas muestras con agua. El período de almacenamiento correspondía respectivamente a 28 días.

Además, se midieron y compararon los valores de fricción de deslizamiento de las jeringas de vidrio pretratadas y no pretratadas. Los resultados de estas mediciones se muestran en la figura 7. Los valores de fricción de deslizamiento se determinaron mediante el uso de un tapón FluroTec Westar RU B2-40. Las jeringas se llenaron con agua y una solución de tampón fosfato con pH 7 y se almacenaron como en el ejemplo de la figura 6. Las mediciones se realizaron a una velocidad de 100 mm/min.

10 Como muestran los valores de medición en la figura 7, un pretratamiento térmico de las jeringas de vidrio antes de recubrirlas con un silano perfluoropoliéter provoca un aumento significativo del ángulo de contacto con el agua, incluso después del desalmacenamiento en agua o en un tampón fosfato. Por lo tanto, los recubrimientos de las jeringas de vidrio pretratadas térmicamente poseen una estabilidad de almacenamiento considerablemente mayor en comparación con los revestimientos del mismo tipo en jeringas de vidrio no pretratadas térmicamente.

15 Además, un tratamiento térmico previo de las jeringas de vidrio antes de recubrirlas con un silano perfluoropoliéter provoca una reducción notable de los valores de fricción de deslizamiento, incluso después de un desalmacenamiento en agua o en un tampón fosfato en comparación con las jeringas de vidrio no pretratadas térmicamente. Así se demuestra la mayor estabilidad de las capas en jeringas de vidrio pretratadas térmicamente. De los valores de medición mostrados en la figura 7 resulta que en el caso de las jeringas de vidrio pretratadas térmicamente está disponible un valor óptimo para las variantes de parámetros 16 y 17, dado que en estos dos casos la fricción de deslizamiento sólo aumenta ligeramente después del almacenamiento.

20 Estas afirmaciones sobre la mejora considerable de la estabilidad del recubrimiento están respaldadas por los análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico mostrados en las figuras 8 y 9.

La figura 8 muestra los resultados de un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la variable de objetivo "ángulo de contacto con el agua" después de un tiempo de almacenamiento de 28 días con llenado de las jeringas de vidrio con agua a 60°C.

30 La figura 9 muestra los resultados de un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la variable de objetivo "ángulo de contacto con el agua" después de un tiempo de almacenamiento de 28 días con llenado de las jeringas de vidrio con tampón fosfato con un valor pH de 7 a 60°C.

35 Las figuras 8 y 9 muestran que el tratamiento térmico previo de las jeringas de vidrio antes del recubrimiento aumenta estadísticamente de forma significativa el ángulo de contacto con el agua, medido después de un tiempo de almacenamiento de 28 días con agua o con un tampón fosfato a 60°C, en comparación con las jeringas de vidrio que no fueron pretratadas térmicamente. Las figuras 8 y 9 muestran además que el parámetro "tratamiento térmico previo" es el parámetro más influyente en comparación con los parámetros de tratamiento posterior temperatura, humedad relativa del aire, así como duración del tratamiento posterior.

40 La figura 10 muestra los resultados de un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la variable de objetivo "fricción de deslizamiento" después de un tiempo de almacenamiento de 28 días con llenado de las jeringas de vidrio con agua a 60°C.

La figura 11 muestra los resultados de un análisis de Pareto del plano de ensayo estadístico para la variable de objetivo "fricción de deslizamiento" después de un tiempo de almacenamiento de 28 días con llenado de las jeringas de vidrio con un tampón fosfato con un valor pH de 7 a 60°C.

45 Las figuras 10 y 11 muestran que, debido al tratamiento térmico previo de las jeringas de vidrio antes del recubrimiento, la fricción de deslizamiento después del almacenamiento con agua o con un tampón fosfato es estadísticamente mucho menor que sin el tratamiento térmico previo. Las figuras 10 y 11 muestran además que el parámetro "tratamiento térmico previo" es el factor que más influye en comparación con los parámetros de tratamiento posterior temperatura, humedad relativa del aire y duración del tratamiento posterior.

En un tercer ejemplo de realización, el material de empaquetado farmacéutico según la invención también es una jeringa de vidrio fabricada de vidrio de borosilicato, por ejemplo, FIOLAX. El formato es de nuevo de 1 ml de largo con una aguja pegada (27Gx1/2"). La jeringa se limpia en primer lugar con WFI.

5 Para el recubrimiento según la invención, el silano perfluoropoliéter Daikin DSX ("Optool") se diluye a una concentración de 0,1% por medio del disolvente HFE7200 y se mezcla con un agitador magnético.

10 A continuación se introduce una boquilla de dos sustancias (5 mm x 90 mm, diámetro de abertura 0,25 mm) como "Diving Nozzle" en la jeringa de vidrio desde arriba por un recorrido de desplazamiento de 40 mm. En este caso, la cara interior de la jeringa de vidrio se pulveriza con la solución diluida mediante un proceso de pulverización dinámico. Durante este proceso, la boquilla de pulverización se desplaza fuera del cuerpo de jeringa a lo largo de un recorrido de desplazamiento de 40 mm a una velocidad de avance de 20 mm/s. El volumen de pulverización es de 50 µl. La presión de pulverización es de 0,5 bar, el flujo de gas es de 2,8 l/min.

En un siguiente paso, el recubrimiento en la jeringa se reticula en una cámara climatizada a una temperatura de 50°C y a una humedad relativa del aire del 50% durante un período de una hora.

15 Para las jeringas recubiertas de este modo se midieron los valores de fricción estática y los valores de fricción de deslizamiento. Para ello, una parte de las jeringas se llenó con agua y la otra parte se llenó con un tampón fosfato con un valor pH de 7 y se almacenaron a una temperatura de 40°C en un ensayo acelerado durante un período de 28 días. Los valores de fricción estática y de fricción de deslizamiento se midieron por medio de un tapón FluroTec Westar RU B2-40.

20 La figura 12 muestra los valores de fricción estática y los valores de fricción de deslizamiento para jeringas no llenadas ("secas") y llenadas ("húmedas"). En este caso se realizó una comparación entre las jeringas en las que el recubrimiento se aplicó mediante un procedimiento de pulverización, así como las jeringas en las que el recubrimiento se aplicó mediante un procedimiento de inmersión de acuerdo con el primer ejemplo de realización. Como referencia se utilizó a su vez una jeringa no recubierta.

La figura 13 muestra la fuerza de separación para jeringas del mismo tipo que en la figura 12.

25 Las figuras 12 y 13 muestran que las jeringas recubiertas presentan valores significativamente más reducidos con respecto a la fuerza de fricción de deslizamiento, así como a la fuerza de separación frente a las jeringas no recubiertas. En este caso no fue posible determinar una dependencia significativa de esta disminución de las fuerzas de fricción del tipo de procedimiento de recubrimiento, procedimiento de pulverización o procedimiento de inmersión. El nivel de reducción es similar para ambos procedimientos.

30 En un cuarto ejemplo de realización, las jeringas de vidrio se recubren por medio de una boquilla de dos sustancias como en el tercer ejemplo de realización antes descrito. Sin embargo, aquí se utilizó una mezcla con contenido de silano perfluoropoliéter del tipo DC2634.

35 La figura 14 muestra el desarrollo de fuerza y recorrido de las jeringas de vidrio recubiertas por medio de DC2634. Se midieron valores de fricción estática y de fricción de deslizamiento muy reducidos del orden de 4N a una velocidad de 100 mm/min.

En un quinto ejemplo de realización, el material de empaquetado farmacéutico según la invención es un frasco farmacéutico (vial). En primer lugar éste se limpia por medio de WFI y a continuación se recubre mediante el siguiente procedimiento.

40 Como silano perfluoropoliéter, el Daikin DSX ("Optool") se diluye a una concentración del 0,1% por medio del disolvente HFE7200 y se mezcla con un agitador magnético. Por la cara interior, el frasco se llena con la solución diluida.

45 Después de un período de actuación de tres minutos, la solución de recubrimiento excedente se retira de nuevo de los frascos. A continuación, los frascos se secan al aire de manera que el disolvente se evapore. En un siguiente paso, los recubrimientos en la cara interior de los frascos se reticulan en una cámara climatizada a una temperatura de 50°C y a una humedad relativa del aire del 50% durante un período de una hora. Acto seguido se limpian los frascos con el recubrimiento posteriormente reticulado por medio de HFE7200 en un baño de ultrasonidos.

Los frascos farmacéuticos recubiertos según la invención presentaban capas repelentes a las proteínas con un ángulo de contacto del orden de 115° a 125°.

50 En un sexto ejemplo de realización, el material de empaquetado farmacéutico según la invención también es un frasco farmacéutico (vial). En primer lugar éste se limpia por medio de WFI y a continuación se recubre con el siguiente procedimiento.

Como silano perfluoropoliéter, el Daikin DSX ("Optool") se diluye a una concentración del 0,1% por medio del disolvente HFE7200 y se mezcla con un agitador magnético.

55 El frasco se sumerge en la solución diluida y se recubre por la cara exterior. Después de un tiempo de retención de tres minutos, el frasco se retira de la solución y a continuación se seca al aire, de manera que el disolvente se evapore.

En un siguiente paso, los frascos se reticulan en una cámara climatizada a una temperatura de 50°C y a una humedad relativa del aire del 50% durante una hora. A continuación, los frascos se limpian con el recubrimiento posteriormente reticulado por medio de HFE7200 en un baño de ultrasonidos.

- 5 Las mediciones mostraron que los frascos recubiertos según la invención presentaban una emisión de partículas considerablemente reducida, unas propiedades de reducción de la fricción, así como un ángulo de contacto del orden de 115° a 120°.

En un séptimo ejemplo de realización, el material de empaquetado farmacéutico según la invención también es un frasco farmacéutico (vial). En primer lugar éste se limpia por medio de WFI y a continuación se recubre con el siguiente procedimiento.

- 10 Como silano perfluoropoliéter, el Daikin DSX ("Optool") se diluye a una concentración del 0,1% por medio del disolvente HFE7200 y se mezcla con un agitador magnético.

Una Diving Nozzle (5 m x 90 mm, diámetro de abertura 0,25 mm) se introduce en el frasco. La cara interior del frasco se pulveriza con la solución diluida. En este caso, la boquilla de pulverización se desplaza fuera del cuerpo de frasco.

- 15 En un siguiente paso, el recubrimiento en el frasco se reticula en una cámara climatizada a una temperatura de 50°C y a una humedad relativa del aire del 50% durante una hora.

El recubrimiento según la invención da lugar para los frascos farmacéuticos a capas repelentes a las proteínas con un ángulo de contacto del orden de 115° a 125°.

- 20 En un octavo ejemplo de realización, el material de empaquetado farmacéutico es una jeringa de plástico fabricada de un polímero de cicloolefina (COC) con el formato de 50 ml. Esta jeringa de plástico posee en su cara interior un recubrimiento vítreo, es decir, con contenido de óxido de silicio. La jeringa se limpia en primer lugar con WFI y a continuación se recubre con el siguiente procedimiento.

Como silano perfluoropoliéter, el Daikin DSX ("Optool") se diluye a una concentración del 0,1% por medio del disolvente HFE7200 y se mezcla con un agitador magnético.

- 25 La jeringa se llena por la cara interior con la solución diluida. Después de un tiempo de actuación de tres minutos, la jeringa se retira de la solución y a continuación se seca al aire, de manera que el disolvente se evapore.

En un siguiente paso, las jeringas se reticulan en una cámara climatizada a una temperatura de 50°C y a una humedad relativa del aire del 50% durante una hora. A continuación, las jeringas se limpian con el recubrimiento posteriormente reticulado por medio de HFE7200 en un baño de ultrasonidos.

- 30 Las mediciones mostraron que las jeringas recubiertas según la invención presentaban una emisión de partículas considerablemente reducida, unos valores de fricción estática o de fricción de deslizamiento mejorados, así como un ángulo de contacto del orden de 115° a 120°.

En un noveno ejemplo de realización, las capas se fabrican análogamente a los ejemplos de realización anteriores, no obstante, se prescindió de la limpieza previa del sustrato de vidrio con un disolvente. En este caso también pudieron obtenerse unos buenos resultados, de manera que el proceso de fabricación puede simplificarse considerablemente.

- 35 En un décimo ejemplo de realización, las capas se fabrican análogamente a los ejemplos de realización anteriores, sin embargo, se prescindió de una limpieza posterior de las capas con un disolvente. En este caso también pudieron obtenerse unos buenos resultados, de manera que el proceso de fabricación puede simplificarse considerablemente.

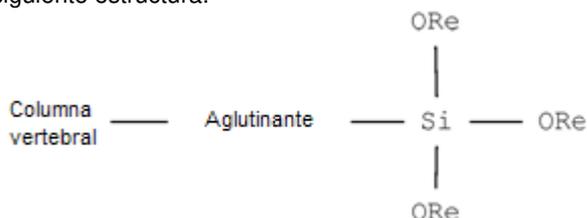
- 40 En un undécimo ejemplo de realización, las capas se fabrican análogamente a los ejemplos de realización anteriores, prescindiéndose no obstante tanto de una limpieza anterior de los sustratos, como también de una limpieza posterior de los sustratos recubiertos. En este caso también pudieron obtenerse unos buenos resultados, de manera que el proceso de fabricación puede simplificarse considerablemente.

- 45 En un duodécimo ejemplo de realización, las capas se fabrican análogamente a los ejemplos de realización anteriores, sin embargo, se prescindió de la reticulación posterior y de un clima húmedo. En este caso también pudieron obtenerse unos buenos resultados, de manera que el proceso de fabricación puede simplificarse considerablemente.

REIVINDICACIONES

1. Recipiente con un cuerpo de recipiente con una cara exterior y con una cara interior,
- conteniendo la cara interior óxido de silicio y

- 5 - modificándose la cara interior que contiene óxido de silicio al menos parcialmente con un compuesto que contiene flúor, ligándose químicamente el compuesto que contiene flúor al óxido de silicio del cuerpo de recipiente a través de al menos un enlace de Si-O-Si, siendo el compuesto que contiene flúor un compuesto de alcoxisilano, presentando el compuesto de alcoxisilano la siguiente estructura:



10 representando "ORe" un grupo alcóxico y comprendiendo la columna vertebral una unidad que contiene flúor, presentando el compuesto de alcoxisilano al menos una de las siguientes características:

- la columna vertebral contiene un perfluoropoliéter,
- la columna vertebral comprende al menos una cadena $(\text{CF}_2)_3$,
- la columna vertebral comprende varias unidades $(\text{CF}_2)_x$, aplicándose a todas $x < 8$,
15 - la columna vertebral contiene $[(\text{CF}_2)_x\text{O}]_n$ siendo $3 < n < 1000$, preferiblemente $4 < n < 200$, con especial preferencia $5 < n < 100$,
- la columna vertebral contiene como ramificaciones adicionales estructuras lineales y/o ramificadas y/o cíclicas,
- el compuesto de alcoxisilano contiene al menos un grupo final CF_3 ,
y conteniendo el aglutinante al menos un grupo hidrolizable y/o un grupo amino y/o un grupo amida de ácido
20 carboxílico $-\text{OC}-\text{NH}-$ y/o al menos otro grupo de silano y/o un grupo de acrilato o un grupo de metacrilato, reticulando el aglutinante transversalmente entre sí dos o más moléculas adyacentes con contenido de alcoxisilano.

2. Recipiente según la reivindicación 1, presentando la cara interior que contiene óxido de silicio y que está modificada al menos parcialmente con un compuesto que contiene flúor, una densidad superficial inferior a 2.000 partículas/cm² para todas las partículas con diámetros $\geq 2 \mu\text{m}$, medido por medio de microscopía electrónica, o pasando en contacto con una solución acuosa menos de 10.000 partículas por ml de volumen de solución con un diámetro $\geq 2 \mu\text{m}$, medido por medio de un probador de partículas, de la superficie de la cara interior que contiene óxido de silicio y que está modificada con un compuesto que contiene flúor, a la solución acuosa.

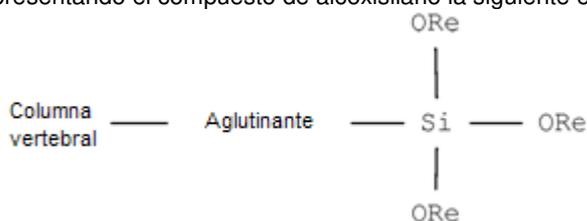
3. Recipiente según la reivindicación 1 ó 2, estando su superficie libre de aceites como aceites deslizantes, especialmente libre de compuestos de poliorganosiloxano como, por ejemplo, aceites de silicona, caracterizado por un máximo de 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, preferiblemente un máximo de 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, con especial preferencia de 0,005 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de masa de compuestos de este tipo, normalizada a 1 cm² de superficie interior modificada.

4. Recipiente según la reivindicación 1 a 3, presentando la cara interior modificada al menos una de las siguientes características:

- el ángulo de contacto para el agua es superior a 100°, preferiblemente superior a 105°, más preferiblemente superior a 110°,
- el ángulo de contacto dinámico en la inmersión es superior a 110° y en la retracción superior a 90°, preferiblemente en la inmersión superior a 115° y en la retracción superior a 105°,
40 - el ángulo de rodadura es del orden de 1° a 30°, preferiblemente del orden de 5° a 20°, medido para una gota de 60 μl .

5. Procedimiento para la fabricación de un recipiente según la reivindicación 1 a 4, con una baja emisión de partículas con los pasos:

- a) puesta a disposición de un cuerpo de recipiente con una cara exterior y una cara interior, conteniendo la cara interior óxido de silicio,
b) aplicación de una mezcla de un compuesto organofluorado disuelto en un disolvente a al menos una parte de la cara interior del cuerpo de recipiente, siendo el compuesto que contiene flúor un compuesto de alcoxisilano,
50 presentando el compuesto de alcoxisilano la siguiente estructura:



- comprendiendo el aglutinante al menos un grupo hidrolizable y/o un grupo amino y/o un grupo amida de ácido carboxílico -OC-NH- y/o al menos otro grupo de silano y/o un grupo de acrilato o un grupo de metacrilato, representando ORe un grupo alcóxido y comprendiendo la columna vertebral una unidad que contiene flúor,
- 5 c) secado y reticulación del compuesto que contiene flúor con óxido de silicio en la cara interior del cuerpo del recipiente mediante una reacción de condensación, así como reticulación transversal entre sí de los compuestos que contienen flúor por medio del aglutinante.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, utilizándose en el paso b) un disolvente con contenido de flúor que contiene al menos uno de los siguientes compuestos:
- 10 - etoxinonafluorobutano,
- metoxinonafluorobutano,
- perfluorohexano,
- hidrofluoroéter.
- 15 7. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, llevándose a cabo la reticulación a una temperatura superior a 30°C o a una humedad relativa del aire del orden del 10% al 95%, con especial preferencia del orden del 30% al 70%.
8. Procedimiento según la reivindicación 5 a 7, tratándose previamente en el paso a) la cara interior de la superficie de recipiente al menos en parte, llevándose a cabo el tratamiento previo en al menos uno de los siguientes pasos:
- 20 - tratamiento térmico previo a una temperatura superior a 350°C, preferiblemente superior a 400°C, con especial preferencia superior a 500°C,
- lavado con agua estéril y pobre en partículas,
- tratamiento húmedo químico previo con una solución ácida o una solución básica,
- limpieza según uno de los dos pasos anteriores utilizando ultrasonidos con una frecuencia en la gama de 20 kHz a 2,5 MHz, preferiblemente con una frecuencia en la gama de 100 kHz a 2 MHz,
25 - secado, preferiblemente mediante insuflado de aire o en un horno de paso continuo.
9. Procedimiento según la reivindicación 5 a 8, aplicándose entre los pasos a) y b) en un paso a1) una capa intermedia a al menos una parte de la cara interior del cuerpo de recipiente, presentando la capa intermedia al menos una de las siguientes características:
- 30 - la capa intermedia actúa como una capa ligante,
- la capa intermedia contiene óxido de silicio,
- la capa intermedia es a base de sol gel,
- la capa intermedia contiene al menos un compuesto de óxido subestequiométrico o sobreestequiométrico,
35 - la capa intermedia se dopa con otros compuestos,
- la capa intermedia comprende un óxido mixto, preferiblemente un óxido de silicio dopado, con especial preferencia un óxido de silicio dopado con un óxido de los elementos Al, Mg, P, Ce, Zr, Ti, Ba, Sr, Nb, B o con fluoruro de magnesio.
- 40 10. Procedimiento según la reivindicación 5 a 9, tratándose posteriormente la cara interior de la superficie de recipiente, al menos en parte, después del paso c), realizándose el tratamiento posterior en al menos uno de los siguientes pasos:
- 45 - secado en condiciones ambientales o en un horno,
- limpieza posterior mediante un baño de ultrasonidos y/o utilizando un disolvente y/o utilizando un disolvente que contiene flúor y/o utilizando el mismo disolvente que en el paso b) y/o utilizando agua, preferiblemente agua para inyección (WFI).
- 50 11. Uso del recipiente según la reivindicación 1 como sistema de jeringas o sistema de carpules o como dispositivo médico con una superficie controlada por fricción para la conservación de soluciones de sustancias activas farmacéuticas, especialmente de formulaciones de sustancias activas farmacéuticas basadas en proteínas.

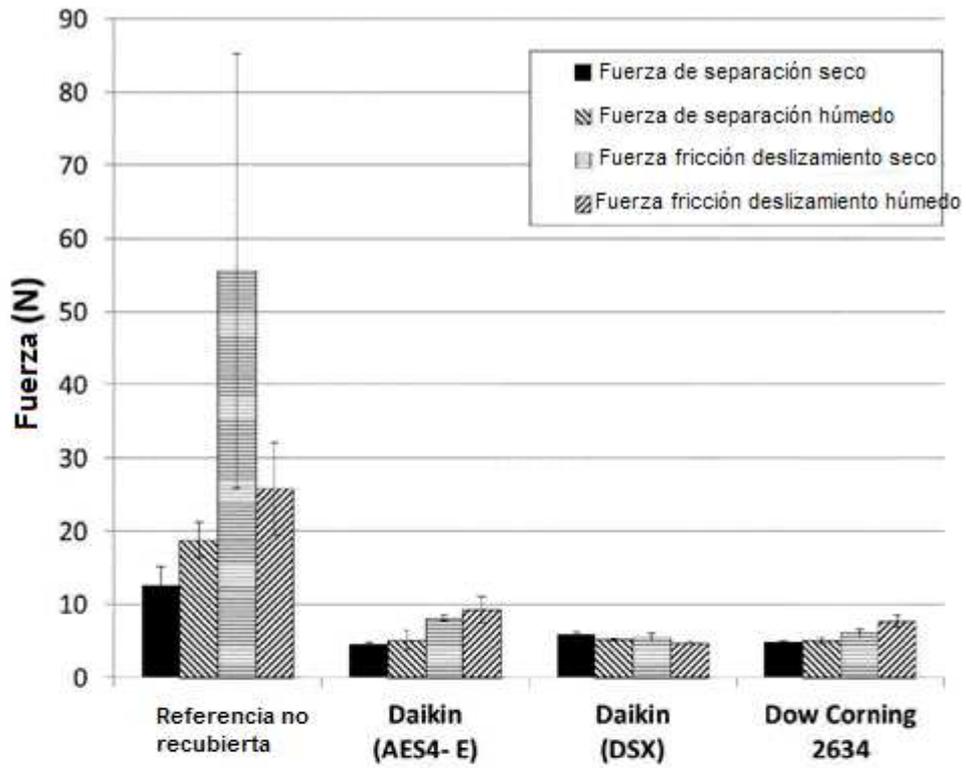


Fig. 1

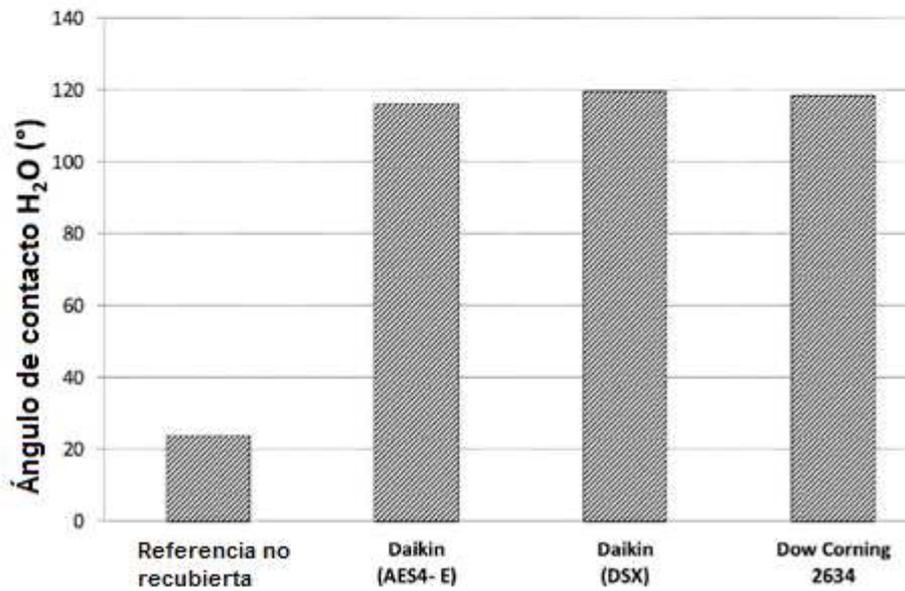


Fig. 2

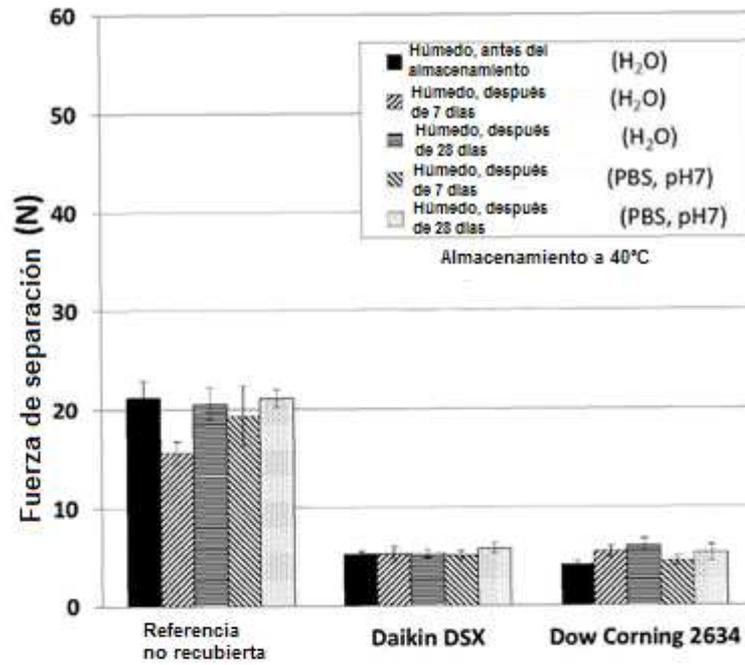


Fig. 3

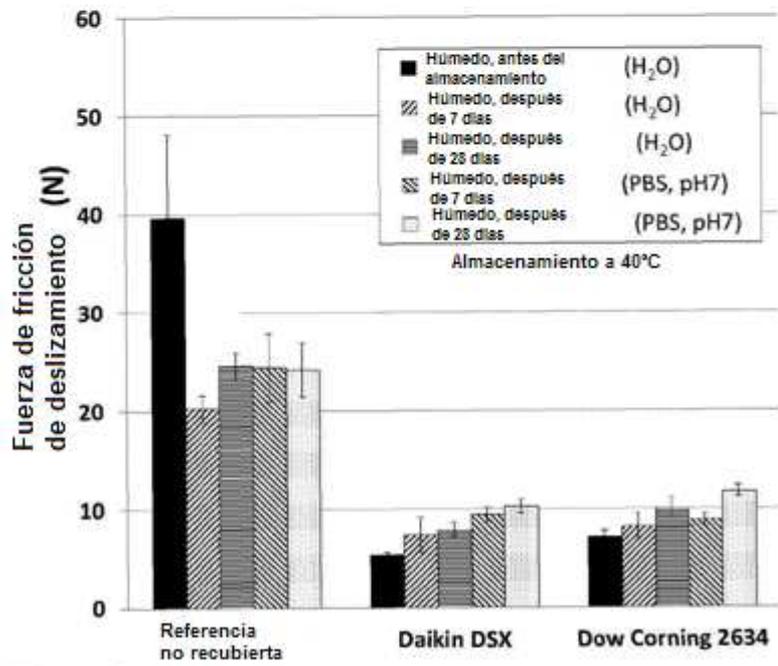
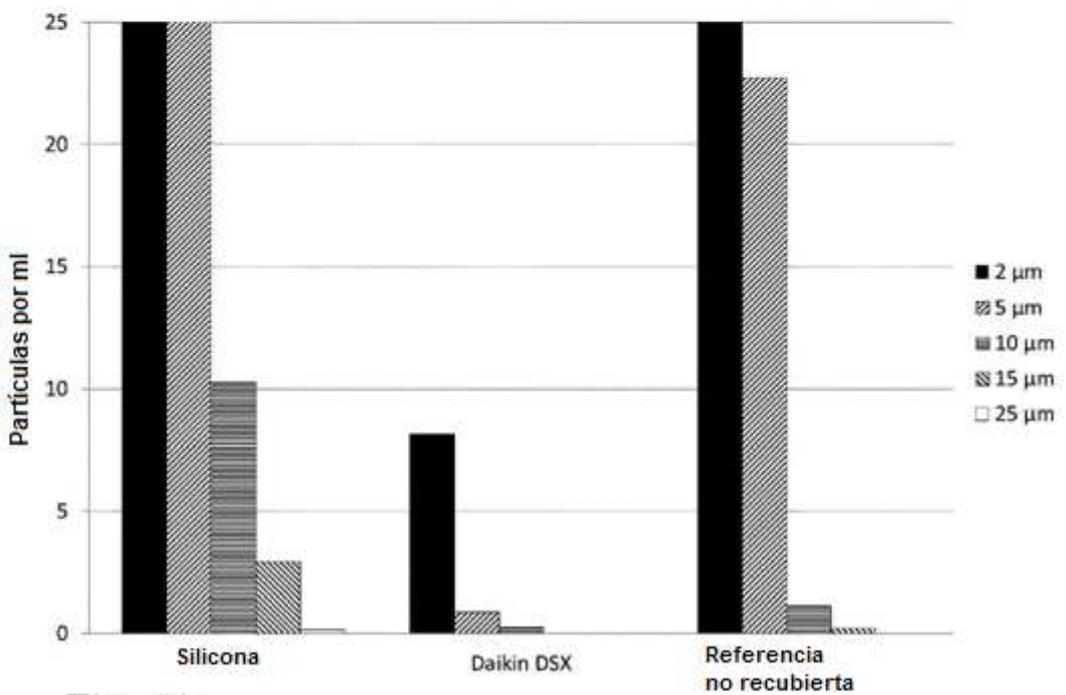
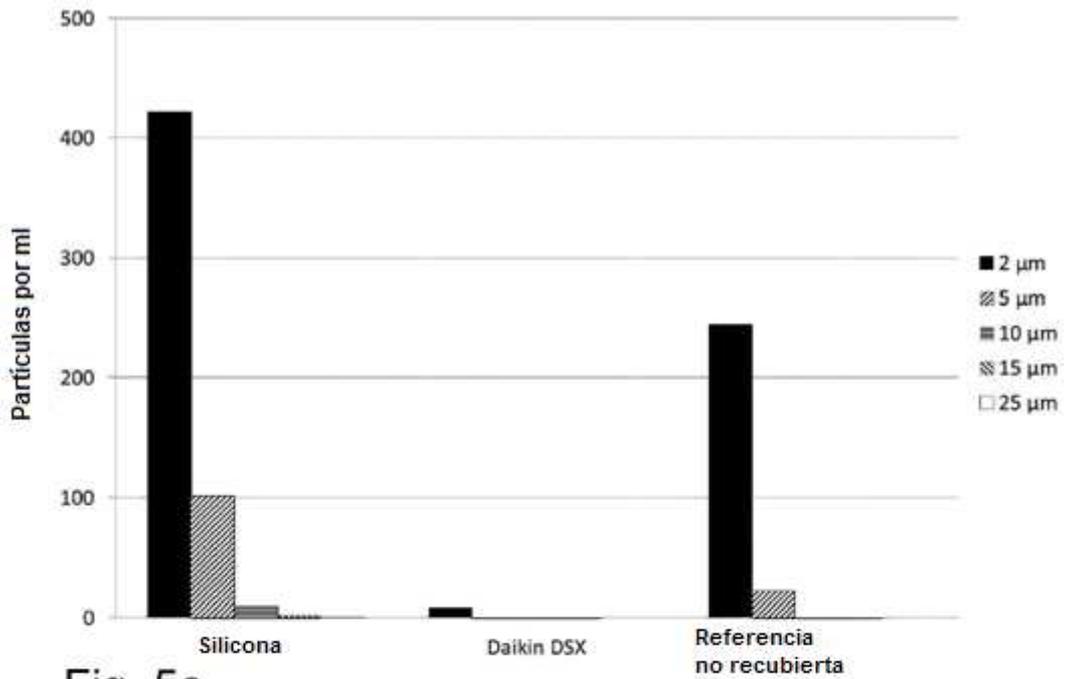


Fig. 4



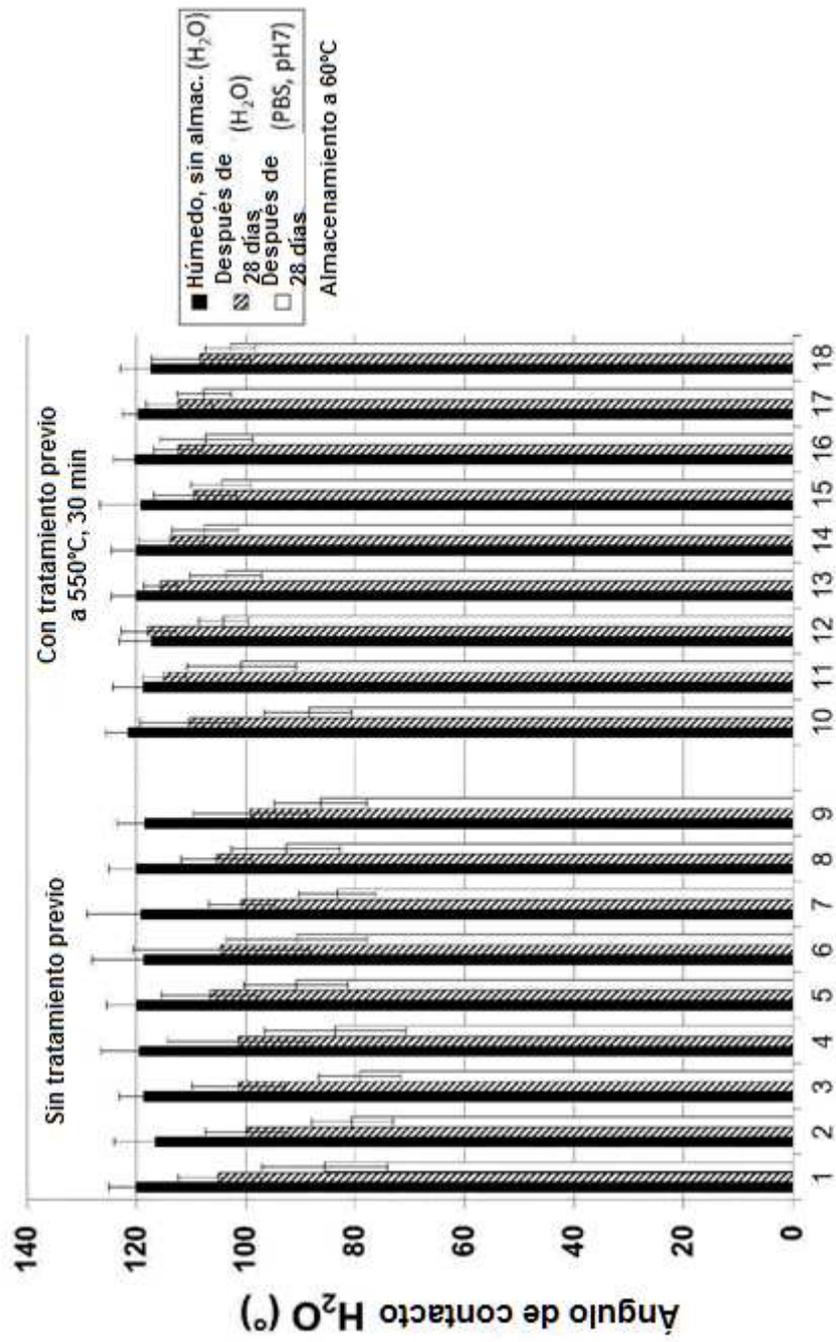


Fig. 6

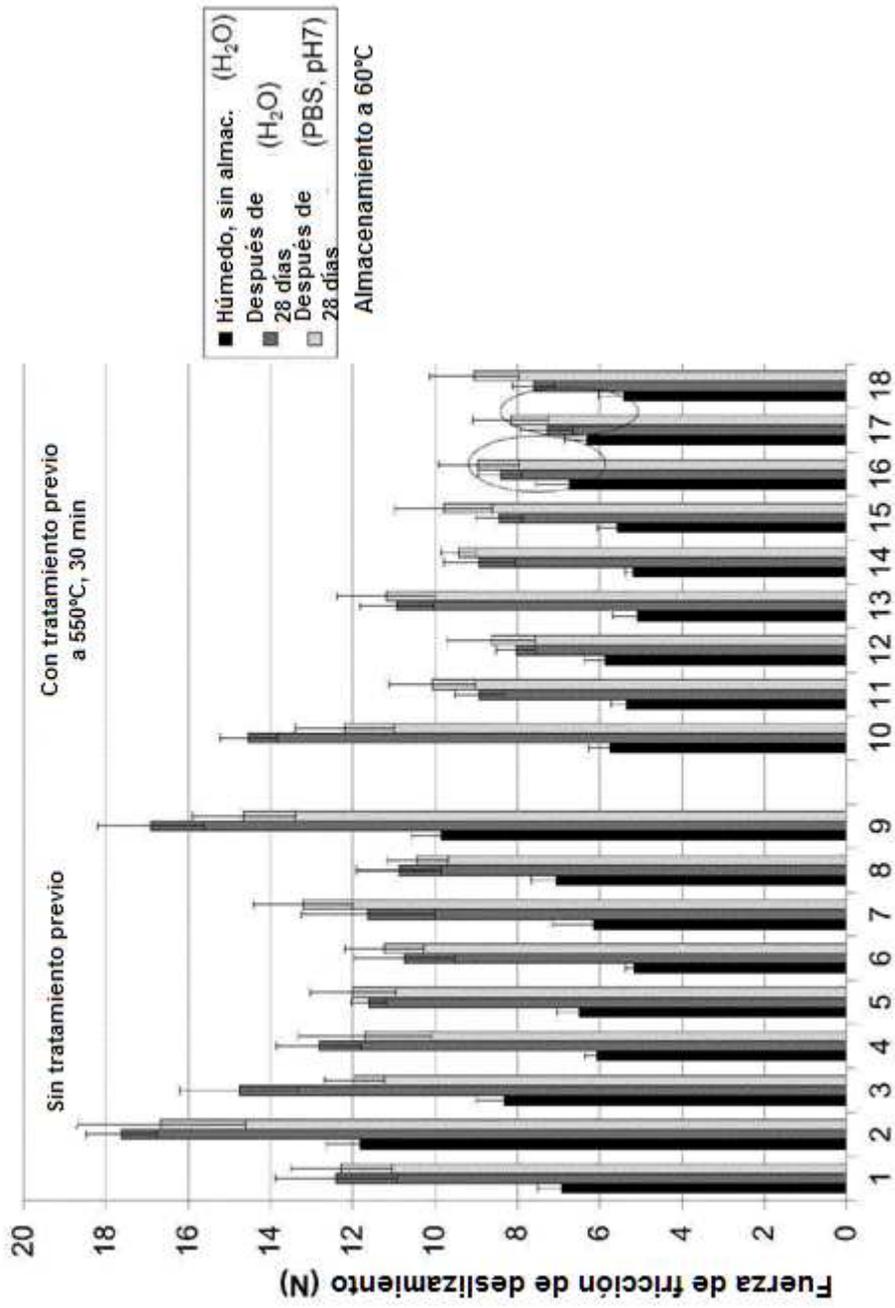


Fig. 7

Diagrama de Pareto normalizado para ángulo de contacto (H₂O) después de almacenamiento en H₂O durante 28 días

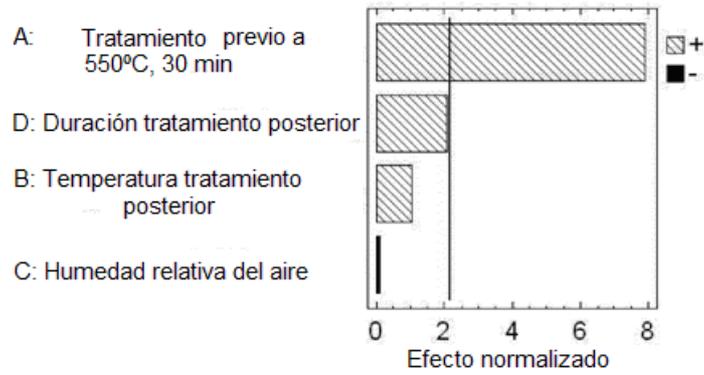


Fig. 8

Diagrama de Pareto normalizado para ángulo de contacto (H₂O) después de almacenamiento en PBS durante 28 días

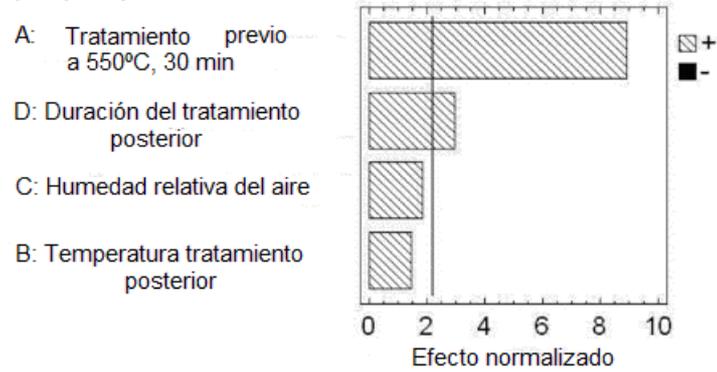


Fig. 9

Diagrama de Pareto normalizado para la fuerza de fricción de deslizamiento después del almacenamiento en H₂O durante 28 días

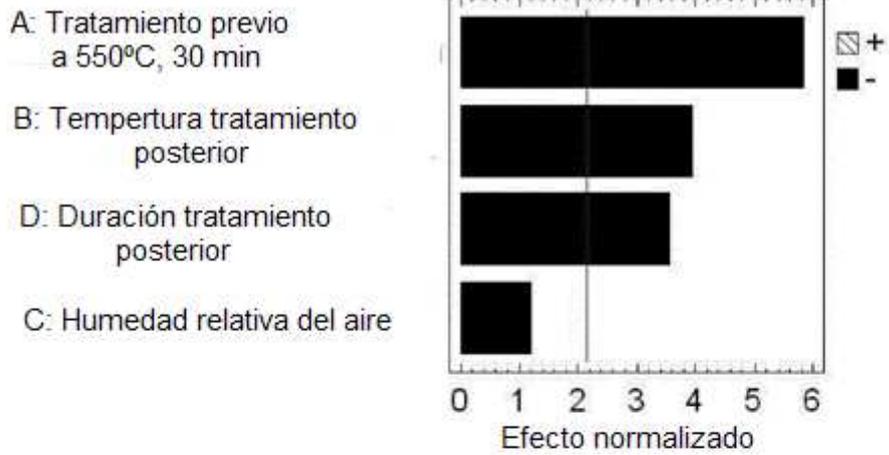


Fig. 10

Diagrama de Pareto normalizado para la fuerza de fricción de deslizamiento después del almacenamiento en PBS durante 28 días

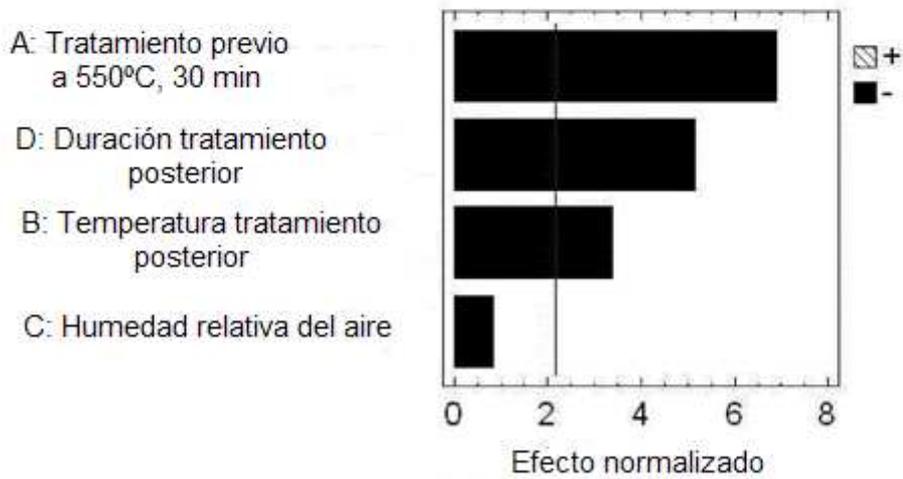


Fig. 11

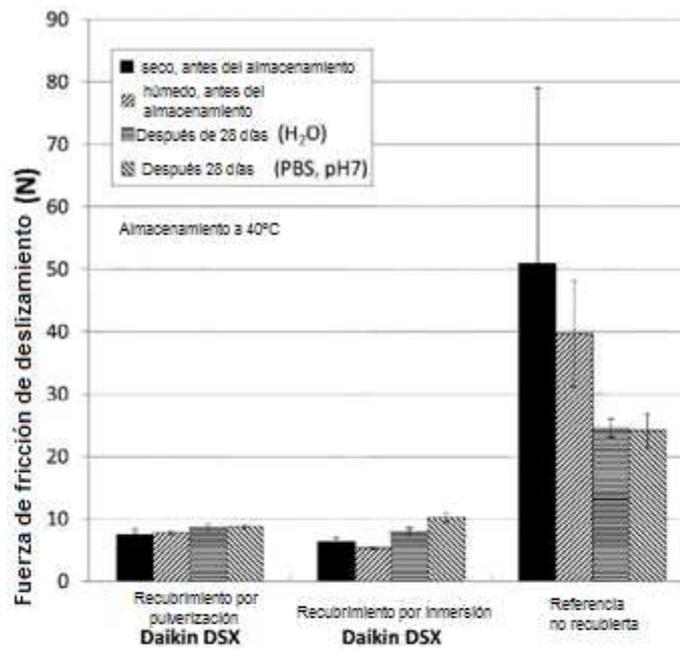


Fig. 12

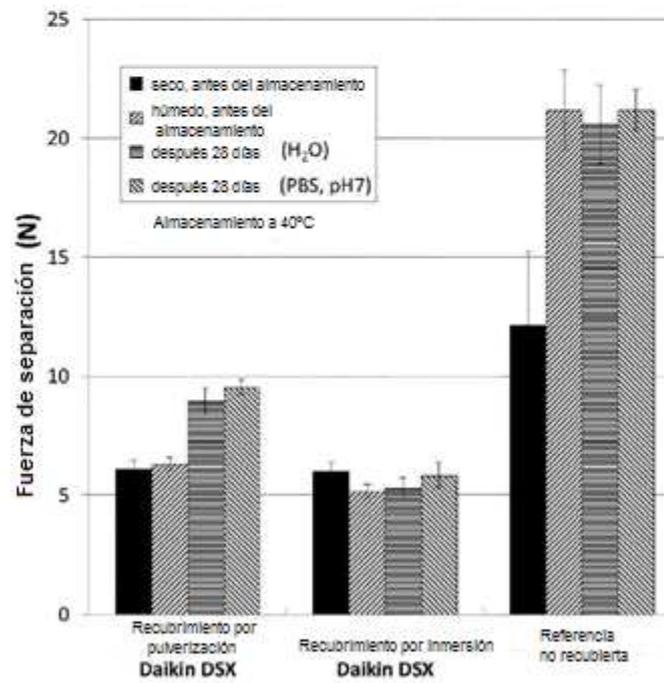


Fig. 13

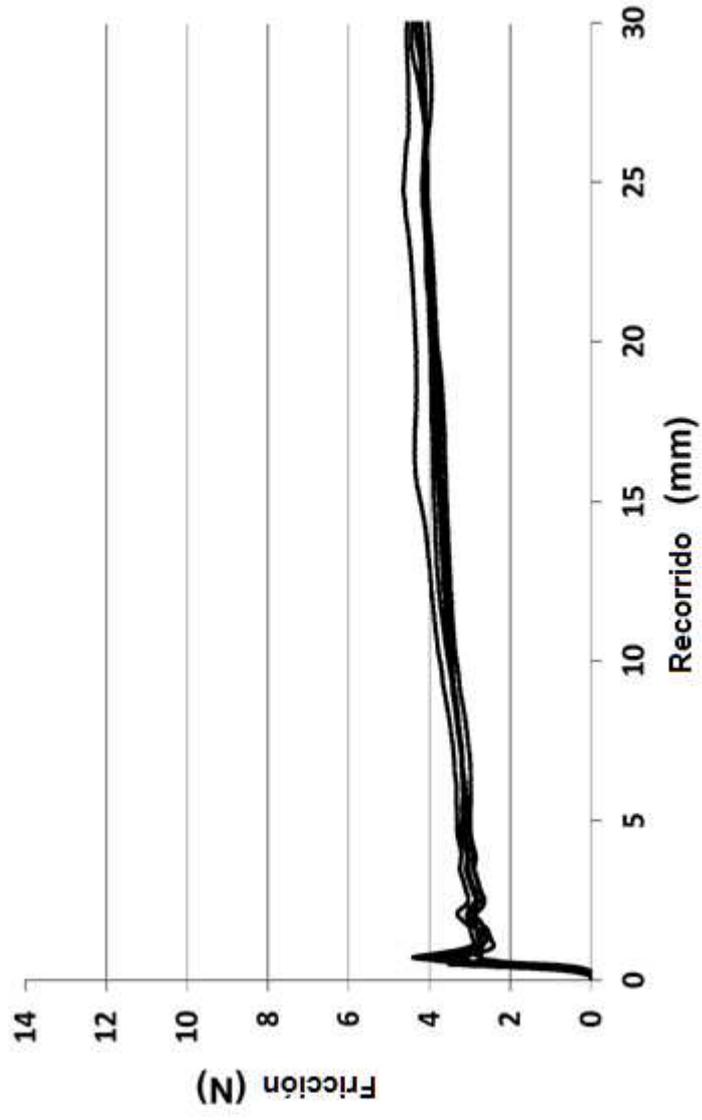


Fig. 14