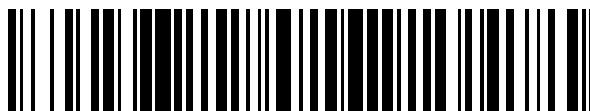


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 148**

51 Int. Cl.:

A61M 5/142 (2006.01)

A61M 5/165 (2006.01)

A61M 5/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2009 PCT/IB2009/053128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2010 WO10023567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2009 E 09809406 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2331168**

54 Título: **Dispositivo de administración de fármacos con un módulo para prevenir la fibrilación corriente abajo de su depósito**

30 Prioridad:

25.08.2008 EP 08162871

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

24.08.2020

73 Titular/es:

**DEBIOTECH S.A. (100.0%)
Immeuble "Le Portique" Av. de Sévelin 28
1004 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**BIANCHI, FRANÇOIS y
CONAN, CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 780 148 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

Dispositivo de administración de fármacos con un módulo para prevenir la fibrilación corriente abajo de su depósito

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de administración de fármacos, en particular para la administración de fármacos que comprenden moléculas que tienden a formar espontáneamente semillas de nucleación que conducen a fibrillas y agregados, que comprende un depósito de fármaco que tiene una salida del depósito conectada a una salida del dispositivo, adaptado para administrar un fluido de fármaco al cuerpo de un paciente, a través de una ruta que incluye un sistema de control de flujo de fluido.

10 Más precisamente, el dispositivo de administración según la invención está particularmente bien adaptado para la administración de insulina.

Antecedentes de la técnica

La solución de insulina neutra introducida como Actrapid (marca registrada) hace casi 40 años puede almacenarse durante varios años a temperatura ambiente sin cambios significativos o pérdida de actividad biológica.

15 Sin embargo, muchos investigadores que trabajan con la infusión continua de insulina del dispositivo de administración han notado la propensión progresiva de la insulina en solución a agregarse y formar precipitado. Por lo tanto, esta tendencia inherente de la insulina a formar agregados o fibrillas por polimerización no covalente, que es promovida por una combinación de factores físicos, tales como el calor, el movimiento y las superficies hidrofóbicas, presenta un impedimento importante para la aplicación clínica segura de sistemas de administración de fármacos de insulina.

20 Se han descrito muchas formas diferentes de aumentar la estabilidad física de la insulina para usar en la bomba de infusión. Estos métodos incluyen el uso de medio orgánico, la introducción de aditivos orgánicos e inorgánicos y el uso de derivados de insulina.

Solo unos pocos de estos métodos son efectivos sin comprometer la calidad de la preparación de insulina. Por ejemplo, la adición de dos Zn^{2+} adicionales por hexámero de insulina ha demostrado una estabilidad física mejorada sin afectar a la estabilidad química de la solución de insulina correspondiente.

25 La formación de fibrillas de insulina implica la disociación de estados asociados naturales (hexámero, tetrámero y dímero) para dar monómero natural. Por lo tanto, al estabilizar el hexámero de insulina con dos Zn^{2+} adicionales, la formación del compuesto intermedio que luego oligomeriza para formar oligómeros solubles transitorios que conducen a un núcleo de fibrillas se reducirá en gran medida dando como resultado una estabilidad mejorada, es decir, un mayor tiempo de retraso de la fibrilación.

30 Sin embargo, se ha descrito que la adición de 0,5% de semillas de fibrillas a una solución de insulina reciente da como resultado una disminución de 10 veces en el tiempo de retraso y la adición de semillas de fibrillas en concentraciones de 1, 5 y 10% en relación con la concentración de la insulina natural eliminó por completo la fase de retraso.

Estos resultados demuestran el efecto notable de la siembra en el tiempo de retraso que está directamente relacionado con el periodo de tiempo que tarda en formarse la nucleación de fibrillas.

35 Los métodos que se han descrito hasta ahora para mejorar la estabilidad física de la solución de insulina en el sistema de infusión, se han centrado en la preparación de nuevas formulaciones de insulina que mejoran la estabilidad física de la insulina cuando se exponen a una alta tensión mecánica o alta temperatura.

40 Se dirigen más particularmente a mejorar la administración de insulina con dispositivos de infusión continua que comprenden un depósito lleno con el fármaco que se va a administrar a un paciente y conectado al cuerpo del paciente. Dichos dispositivos normalmente están unidos al cuerpo del paciente para que funcionen varios días, mientras que eventualmente el depósito puede rellenarse periódicamente. Por lo tanto, el calor corporal del paciente y los movimientos del paciente crean movimientos de flujo en el depósito, así como en el tubo y la bomba del dispositivo que imparten una gran cantidad de energía termomecánica a la solución del fármaco.

45 Las propuestas de la técnica anterior para mejorar la estabilidad física de las soluciones de insulina se describen en la patente EP 1 283 051 B1, en la que se describen formulaciones de insulina estables adicionales. Sin embargo, dichas formulaciones estabilizadas no abordan completamente el riesgo potencial de compatibilidad limitada del tubo y del material de la bomba con la insulina para la exposición de larga duración, más especialmente cuando el dispositivo de infusión tiene dimensiones pequeñas, es decir, cuando es un microdispositivo.

50 De hecho, se espera que una exposición continua a condiciones que simulen la infusión de insulina, en particular, acelere el proceso de fibrilación.

En un sistema de infusión de fármacos, la solución puede permanecer en el depósito durante varios días, lo que promoverá la formación de semillas de fibrillas, incluso con las formulaciones estabilizadas mencionadas

anteriormente. Si la cantidad de estas fibrillas no es un problema en términos de estabilidad de la insulina, la presencia de estas semillas representa un problema real para la funcionalidad del sistema de infusión cuando la solución entra corriente abajo de la ruta fluidica.

5 De hecho, sembrar una solución con agregados de insulina preformados acelera notablemente la velocidad de agregación, lo que puede alterar alguna funcionalidad del dispositivo corriente abajo del depósito, tal como la estanqueidad del sistema o la resistencia fluidica de un canal, o también modificar la eficacia de la propia insulina.

Esto es particularmente relevante si el mecanismo de fibrilación es promovido corriente abajo del depósito por condiciones ambientales tales como el material del depósito, burbujas de gas, temperatura o fuerzas de cizalladura. Por lo tanto, la prevención de la fibrilación en un dispositivo sigue siendo un desafío importante para abordar.

10 El documento WO 02/085428 A describe una bomba osmótica implantable para administrar un agente farmacéutico a un paciente que incluye un conjunto de filtro que filtra el flujo del agente farmacéutico desde la bomba al sitio del implante dentro del paciente o al entorno acuoso en el que se usa la bomba.

15 El documento US 4 642 098 A describe un filtro IV y un conjunto de bomba que tiene cuerpos primero y segundo fijados en un conjunto unitario. Los cuerpos primero y segundo proporcionan una cámara. El conjunto unitario lleva un filtro hidrofóbico y está en comunicación con la parte superior de dicha cámara para ventilar al entorno pequeñas cantidades de aire en dicha cámara.

20 El documento US 2007/255237 A1 describe un sistema implantable de administración de fármacos que administra pequeños volúmenes de fármacos a tejidos específicos. Este sistema de administración de fármacos incluye una bomba osmótica implantable y un filtro antibacteriano ubicado en una parte de la ruta del fluido entre la cavidad de acceso del sistema y la salida del componente terminal que está configurado para la implantación en el tejido objetivo.

El documento US 2005/287515 A1 describe métodos y dispositivos útiles para eliminar o reducir los efectos adversos asociados con el uso de una variedad de fluidos terapéuticos mediante el uso de ultrafiltración y adsorción de los oligonucleótidos presentes en el fluido.

25 El documento US 2002/193732 A1 describe un método y un aparato para modificar un fluido haciendo pasar un compuesto a través de una membrana selectivamente permeable.

El documento WO 03/002141 A describe un método para estimar la estabilidad física de una formulación de proteínas. La formulación de proteínas se pone bajo una tensión de agitación que hace que la proteína se agregue a una velocidad acelerada y el cambio en la agregación de proteínas se controla espectroscópicamente usando tioflavina-T.

Descripción de la invención

30 Un objeto principal de la presente invención es reducir los inconvenientes de la técnica anterior mencionados anteriormente evitando que las semillas de nucleación entren corriente abajo del depósito, es decir, donde las condiciones ambientales pueden favorecer potencialmente la fibrilación. Con ese fin, las realizaciones de la presente invención incluyen en particular un dispositivo de administración de fármacos como se describe en las reivindicaciones adjuntas anteriores, caracterizado por el hecho de que la ruta del dispositivo incluye además un módulo de filtración
35 que comprende una membrana porosa que está adaptada para absorber semillas de nucleación.

Según una realización preferida, el módulo de filtración está dispuesto en la salida del depósito y puede incluir una membrana porosa.

40 Más específicamente, cuando el dispositivo está destinado a administrar insulina o cualquier otro fármaco que tenga propiedades fisicoquímicas similares, puede caracterizarse además por el hecho de que, o bien tiene un tamaño de poro medio que es aproximadamente X veces el diámetro medio de dichas semillas de nucleación, donde X es igual a 0,9, o más pequeño, con el fin de retener dichas semillas de nucleación esencialmente por cribado por tamaños, o tiene un tamaño de poro medio que es aproximadamente X veces el diámetro medio de dichas semillas núcleo, donde X es igual a 2, o mayor, con el fin de retener dichas semillas de nucleación esencialmente por adsorción en la superficie de los poros.

45 De hecho, el módulo de filtración puede presentar propiedades de superficie hidrófobas en el segundo caso. Por lo tanto, el principio de dicho módulo de filtración puede basarse en la naturaleza hidrófoba de las semillas de nucleación: de hecho, el bloqueo de las semillas puede garantizarse por su adsorción en la superficie del módulo de filtración.

50 En ambos casos, el módulo de filtración puede presentar propiedades de superficie hidrofílicas, al menos en su superficie externa dispuesta en el lado del depósito, para así evitar que las burbujas de aire viajen en la ruta, fuera del depósito.

Según las características preferidas de la invención, el módulo de filtración puede comprender una membrana porosa que puede tener un tamaño medio de poros en el intervalo entre 4 y 25 nm, para cribado por tamaños o, alternativamente, en el intervalo entre 50 y 1000 nm para filtración por adsorción.

5 La membrana puede estar hecha de un material tomado del grupo que comprende: polipropileno (PP), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poli(tereftalato de etileno) (PET), poliéster (PES), poliamidas (PA) (náilon), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poliuretanos (PU), policarbonato (PC), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), polietileno (PE), policarbonato/acrilonitrilo butadieno estireno (PC/ABS), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), polieteretercetona (PEEK), polieterimida (PEI), compuestos fenólicos (PF), urea-formaldehído (UF), melamina-formaldehído (MF), poli(ácido láctico) y material de Plastarch.

Breve descripción de los dibujos

10 Otras características y ventajas de la presente invención serán más evidentes al leer la siguiente descripción detallada de una realización preferida, dada con referencia a los dibujos adjuntos que se proporcionan a modo de ejemplos no limitantes, y en los que:

- la figura 1 muestra un diagrama esquemático de un dispositivo de administración de fármacos según la presente invención;
- 15 • la figura 2 muestra una vista despiezada simplificada de una realización de ejemplo preferida de un dispositivo de administración de fármacos según la presente invención, y
- la figura 3 muestra un diagrama experimental en el que las ventajas de la presente invención se hacen evidentes.

Modo(s) para llevar a cabo la invención

20 La figura 1 muestra un diagrama esquemático que ilustra el principio de un dispositivo de administración de fármacos según la presente invención.

Se propone un dispositivo de administración de fármacos 1 dispuesto para administrar fármacos desde un depósito de fármacos 2 al cuerpo de un paciente (ilustrado por la flecha 3 en la figura 1) por medio de un sistema de control de flujo tal como una bomba 4 que obliga al fármaco a circular a través de una ruta que incluye un tubo 5.

25 El dispositivo según la invención incluye además un módulo de filtración 6 diseñado para prevenir que las semillas de fibrillas formadas en el depósito entren corriente abajo en la ruta, donde una potencial aglomeración de fibrillas puede presentar un problema real para el dispositivo de administración o para el fármaco.

30 Ventajosamente, el módulo de filtración puede comprender un filtro o membrana de filtración ubicada en la ruta del fluido, corriente abajo de la salida del depósito, y que preferiblemente tiene una superficie orientada transversalmente en la ruta y cuyo área podría estar en el intervalo aproximadamente entre 0,25 y 5 cm² en lo que respecta a microdispositivos.

35 El filtro podría estar dispuesto para bloquear las semillas de nucleación por exclusión por tamaños con tamaños de poros comprendidos entre 10 y 20 nm, por ejemplo, que se ha descrito que corresponde sustancialmente al diámetro típico de una semilla de fibrillas de insulina. Sin embargo, el uso de tales tamaños de poros puede representar un inconveniente importante para el dispositivo de administración al introducir una alta resistencia fluídica en la ruta que puede interferir con las características de flujo del dispositivo durante su implementación.

De hecho, con una misma superficie y una misma relación de porosidad, un filtro que tiene un tamaño de poro de 20 nm presenta una resistencia fluídica que es 120 veces mayor que un filtro que tiene un tamaño de poro de 220 nm, lo que en principio puede permitir asegurar una infusión aséptica del fármaco por filtración.

40 Por consiguiente, en una realización preferida, la membrana puede comprender poros de tamaños más grandes para realizar así un bloqueo de las semillas de nucleación por su adsorción en la superficie del módulo de filtración por medio de interacción hidrofóbica. Los autores de la invención han observado, mediante experimentos, que la membrana de filtración puede tener preferiblemente una superficie con buenas propiedades hidrofóbicas para promover la adsorción de semillas de nucleación y un área lo suficientemente grande como para evitar la saturación de semillas de nucleación de la superficie. Además, la porosidad de la membrana se debe elegir para permitir un contacto efectivo con la superficie para promover la adsorción de semillas de nucleación.

45 Esos experimentos llevaron a los autores de la invención a definir parámetros preferidos generales para la membrana de filtración que son los siguientes: puede tener un tamaño de poro medio que sea aproximadamente X veces el diámetro medio de las semillas de nucleación, donde X es igual a 0,9 o menor, con el fin de retener las semillas de nucleación esencialmente por cribado por tamaños, o aproximadamente X veces el diámetro medio de dichas semillas núcleo, donde X es igual a 2, o mayor, con el fin de retener dichas semillas de nucleación esencialmente por adsorción en la superficie de los poros.

Más particularmente, la membrana porosa puede tener un tamaño medio de poros en el intervalo entre 4 y 25 nm, para el cribado por tamaños o, alternativamente, en el intervalo entre 50 y 1000 nm para la filtración por adsorción.

Puede estar ventajosamente hecho de un material tal como plástico microestructurado, por ejemplo tomado del grupo que comprende: polipropileno (PP), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poli(tereftalato de etileno) (PET), poliéster (PES), poliamidas (PA) (náilon), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poliuretanos (PU), policarbonato (PC), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), polietileno (PE),
 5 policarbonato/acrilonitrilo butadieno estireno (PC/ABS), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), polieterecetonona (PEEK), polieterimida (PEI), compuestos fenólicos (PF), urea-formaldehído (UF), melamina-formaldehído (MF), poli(ácido láctico) y material de Plastarch. La membrana puede presentar preferiblemente una porosidad en el intervalo entre 5 y 50%, mientras que su espesor puede estar en el intervalo entre 5 y 1000 μm .

Más particularmente y como un ejemplo no limitante, experimentos realizados con una membrana de policarbonato que tiene un área de 1,17 cm^2 y un tamaño de poro medio de 350 nm condujo a un aumento de casi 13% del valor del tiempo de retraso que corresponde al período de tiempo que tarda en formarse el núcleo de fibrillas, como ya se mencionó. El tiempo de retraso se ha medido, sin optimización de las condiciones experimentales (velocidad de flujo, nivel inicial de semillas de fibrillas), según la metodología descrita por L. Nielsen, R. Khurana, A. Coats *et al.* en "Effect of Environmental Factors on the Kinetics of Insulin Fibril Formation: Elucidation of the Molecular Mechanism",
 10 *Biochemistry* vol. 40 (2001), páginas 6036 a 6046. Se puede indicar además que los autores de la invención han observado que un aumento del área superficial de la membrana tiende a aumentar el tiempo de retraso.

La figura 2 muestra una vista despiezada simplificada de una realización de ejemplo preferida de un dispositivo de administración de fármacos según la presente invención.

El dispositivo 100 comprende un depósito 102 y una celda de bomba 104, mientras que una membrana porosa 106 está dispuesta en la salida 107 del depósito con el fin de proteger la celda de la bomba y al paciente del riesgo de aglomeración de fibrillas.

Cabe señalar que la membrana puede estar dispuesta en cualquier lugar a lo largo de la ruta del fluido. Sin embargo, se prefiere la salida del depósito siempre que una disposición de la membrana en esta ubicación permita proteger a la celda de la bomba de la oclusión junto con las otras piezas del dispositivo de administración.
 25

Cuanto más pequeño es el dispositivo y su tubo, más relevante se vuelve el módulo de filtración según la invención. De hecho, la agregación puede proceder hasta la medida en que se forma un precipitado visible que, obviamente, puede ocluir el tubo del dispositivo corriente abajo del depósito, particularmente cuando es de pequeñas dimensiones.

Se puede proporcionar un filtro para evitar que salgan burbujas de aire del depósito corriente abajo en la ruta. El experto en la técnica no encontrará dificultades particulares para optimizar una sola membrana para filtrar tanto las burbujas de aire como las semillas de nucleación o, alternativamente, usar dos membranas distintas, según sus necesidades y sin apartarse del alcance de la invención. De hecho, independientemente del tipo de filtración, ya sea por cribado por tamaños o adsorción, el módulo de filtración puede presentar propiedades de superficie hidrofílicas, al menos en su superficie externa dispuesta en el lado del depósito, para así evitar que las burbujas de aire viajen en la
 30 ruta, fuera del depósito.

La figura 3 muestra un diagrama de los resultados de experimentos comparativos realizados sobre la base del dispositivo de la figura 2.

Más precisamente, este diagrama muestra el tiempo de retraso en función de la duración de incubación (14 y 30 días) de la solución de insulina del mismo lote incubada en el depósito de la bomba (descrito en relación con la figura 2) a 37°C con agitación orbital. La barra con rayas horizontales representa los datos de la solución que pasaba a través de la membrana de filtro antes del análisis, y la barra con las rayas diagonales representa la misma solución almacenada en el depósito y no procesada a través del filtro antes del análisis. Los valores representados son el promedio de 8 mediciones y las barras de error son la desviación estándar. Este diagrama muestra una clara mejora del tiempo de retraso gracias al filtro según la presente invención.
 40

La descripción anterior corresponde a una realización preferida de la invención descrita a modo de ejemplo no limitante. En particular, las formas mostradas y descritas para las diversas partes componentes del dispositivo de administración de fármacos no son limitantes.
 45

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de administración de fármacos (1, 100) para la administración de un fluido de fármaco que comprende moléculas de fármaco que tienden a formar espontáneamente semillas de nucleación que conducen a fibrillas o agregados, comprendiendo dicho dispositivo de administración de fármacos
 - 5 un depósito de fármaco (2, 102) que tiene una salida del depósito (107);
 - un sistema de control de flujo de fluido (4, 104);
 - una salida del dispositivo; y
 - una ruta de fluido (5) que incluye el sistema de control de flujo de fluido (4,104);
 - en donde la salida del depósito (107) está conectada a la salida del dispositivo a través de la ruta del fluido,
 - 10 en donde
 - la ruta del fluido incluye un módulo de filtración (6, 106) que comprende una membrana porosa adaptada para retener dichas semillas de nucleación por adsorción,
 - caracterizado por
 - 15 el hecho de que dicho módulo de filtración tiene propiedades de superficie hidrofóbicas para promover la adsorción de semillas de nucleación y propiedades de superficie hidrofílicas para evitar que las burbujas de aire viajen en la ruta del fluido;
 - el hecho de que dicha membrana porosa presenta las propiedades hidrofílicas en una superficie externa en un lado que mira hacia el depósito de fármaco y
 - el hecho de que la membrana presenta las propiedades hidrofóbicas dentro de dicha membrana porosa.
- 20 2. Dispositivo de administración de fármacos (1,100) según la reivindicación 1, en donde dichas semillas son semillas de insulina.
3. Dispositivo de administración de fármacos (1,100) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los poros de dicha membrana son de un tamaño suficientemente pequeño para evitar que las partículas sean transportadas a través de la misma.
- 25 4. Dispositivo de administración de fármacos (1,100) según la reivindicación 3, en donde dichas partículas tienen un tamaño de diámetro que está por encima de 0,45 micrómetros.
5. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicho módulo de filtración (6, 106) está dispuesto en dicha salida del depósito (107).
- 30 6. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicha membrana porosa tiene un tamaño de poro medio que es aproximadamente X veces el diámetro medio de dichas semillas de nucleación, donde X es igual a 0,9, o menor, con el fin de retener dichas semillas de nucleación esencialmente por cribado por tamaños.
7. Dispositivo de administración de fármacos según la reivindicación 6, caracterizado por que dicha membrana porosa tiene un tamaño de poro medio que está sustancialmente en el intervalo entre 4 y 25 nm.
- 35 8. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que las moléculas de fármaco incluyen insulina o cualquier otro fármaco que tenga propiedades fisicoquímicas similares a la insulina.
9. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, caracterizado por que dicha membrana porosa tiene un tamaño de poro medio que es aproximadamente X veces el diámetro medio de dichas semillas de nucleación, donde X es igual a 2 o mayor, con el fin de retener dichas semillas de nucleación esencialmente por adsorción en la superficie de los poros.
- 40 10. Dispositivo de administración de fármacos según la reivindicación 9, caracterizado por que dicha membrana porosa tiene un tamaño de poro medio que está sustancialmente en el intervalo entre 50 y 1000 nm.
- 45 11. Dispositivo de administración de fármacos según la reivindicación 9 o 10, caracterizado por que las moléculas del fármaco incluyen insulina o cualquier otro fármaco que tenga propiedades fisicoquímicas similares a la insulina.

- 5
12. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicha membrana porosa está hecha de un material tomado del grupo que comprende: polipropileno (PP), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poli(tereftalato de etileno) (PET), poliéster (PES), poliamidas (PA) (náilonas), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poliuretanos (PU), policarbonato (PC), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), polietileno (PE), policarbonato/acrilonitrilo butadieno estireno (PC/ABS), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), polieteretercetona (PEEK), polieterimida (PEI), compuestos fenólicos (PF), urea-formaldehído (UF), melamina-formaldehído (MF), poli(ácido láctico) y material de Plastarch.
- 10
13. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la membrana porosa tiene una porosidad en el intervalo entre 5 y 50%.
14. Dispositivo de administración de fármacos según la reivindicación 13, caracterizado por que dicha membrana porosa tiene un espesor en el intervalo entre 5 y 1000 μm .
- 15
15. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicha membrana porosa tiene una superficie efectiva orientada transversalmente en dicha ruta y por que el área de la superficie efectiva está en el intervalo aproximadamente entre 0,25 y 5 cm^2 .
16. Dispositivo de administración de fármacos según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicha membrana porosa tiene forma de disco y está dispuesta antes de dicha ruta en la salida del depósito (107).
- 20
17. Dispositivo de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicho módulo de filtración es además adecuado para retener burbujas de aire que se evita que sean transportadas a través de la membrana porosa.

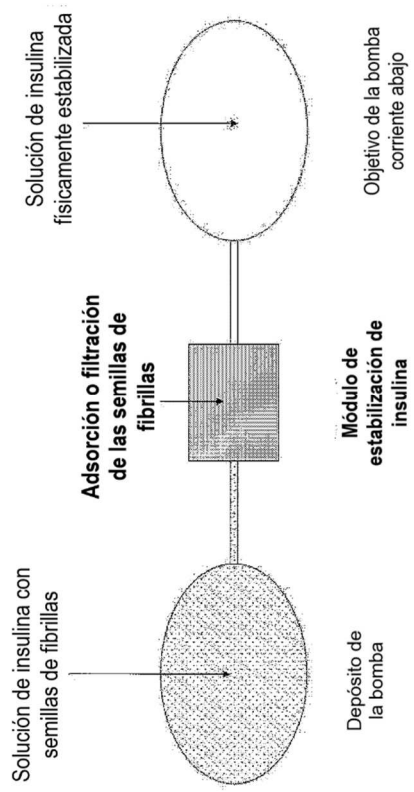


FIG. 1

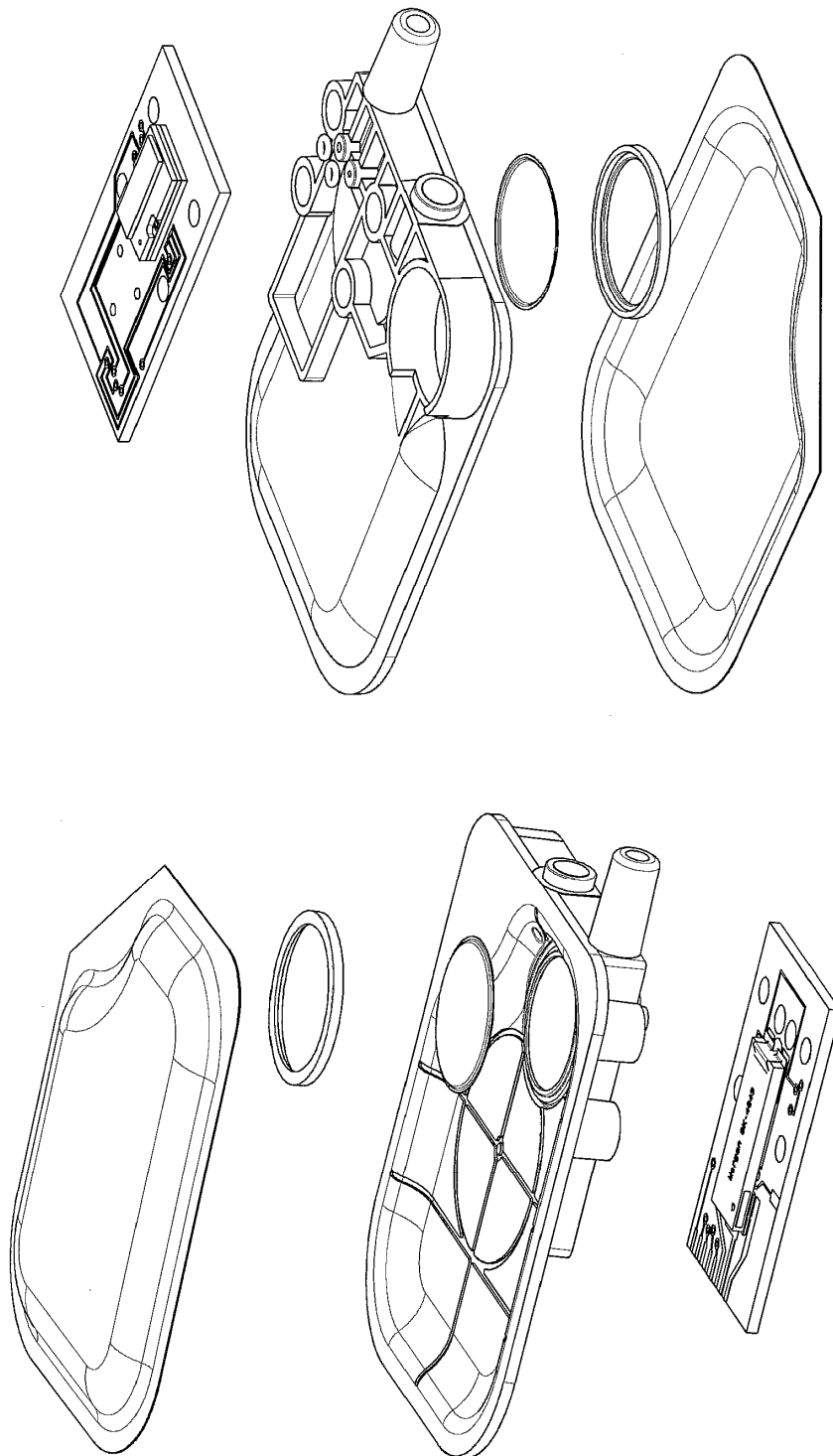


FIG. 2

FIG. 3

