

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 462**

51 Int. Cl.:

G01M 3/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2022** **E 22177085 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 4286821**

54 Título: **Método para determinar la estanqueidad de un contenedor**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.05.2025

73 Titular/es:

SCHOTT PHARMA SCHWEIZ AG (100.00%)
St. Josefen-Strasse 20
9000 St. Gallen, CH

72 Inventor/es:

GIRARD, MARIELLE y
EGLI, RAHEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 015 462 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

Método para determinar la estanqueidad de un contenedor

La solicitud hace referencia a un método para determinar la estanqueidad de un contenedor. La solicitud hace referencia además a un método de utilización de los resultados de la determinación de la estanqueidad.

Antecedentes

- 5 En el uso de contenedores farmacéuticos precargados, como jeringas médicas precargadas, viales o cartuchos farmacéuticos, pero también en otros campos de uso de un contenedor, la estanqueidad del contenedor a menudo es esencial para mantener la integridad y/o esterilidad del contenido del contenedor. Para garantizar que un contenedor ofrece la estanqueidad suficiente para un uso previsto, se suele llevar a cabo previamente una prueba de estanqueidad, también conocida como prueba de integridad del cierre del contenedor (CCI), en el mismo contenedor
- 10 o en otro contenedor del mismo tipo o de un tipo comparable. Las pruebas de estanqueidad también pueden proporcionar criterios para clasificar un tipo de contenedor en función de diferentes requisitos de estanqueidad.

- 15 Un método conocido para determinar la estanqueidad de un contenedor es la denominada prueba de estanqueidad con solución colorante, que se establece en el anexo H de la parte 4 de la norma internacional ISO 11040, 3.^a edición publicada el 1 de abril de 2015. De acuerdo con esta norma, las jeringas subensambladas que están llenas de líquido y cerradas con un tapón de émbolo se sumergen en una solución colorante, normalmente acuosa. Después de un ciclo de despresurización/represurización, las jeringas subensambladas se inspeccionan para detectar fugas, comprobando la presencia o ausencia de entrada de la solución colorante en la jeringa. Para este fin, la solución colorante y las jeringas sumergidas en la misma se colocan en una cámara de vacío que produce y mantiene una
- 20 presión negativa de al menos 270 mbar durante media hora. En el caso de que exista una fuga en uno de los contenedores, una parte del contenido del interior del contenedor, que todavía se encuentra a presión atmosférica, saldrá a presión a través de la fuga. Posteriormente, cuando la cámara de vacío se presuriza de nuevo, una parte de la solución colorante se introduce en el contenedor a través de la fuga mediante la presión ambiente para compensar el volumen del contenido que anteriormente se había expulsado. Posteriormente, dicho colorante se puede detectar mediante técnicas ópticas o espectroscópicas.

- 25 En un método alternativo, se detecta una transferencia de gas que tiene lugar durante un ciclo de despresurización/represurización entre el aire en un espacio de cabecera del contenedor y un gas de referencia, por ejemplo, dióxido de carbono, en la cámara de vacío. Dado que el gas de referencia suele ser invisible, la inspección posterior del contenedor o contenedores se suele llevar a cabo por medio de espectroscopia para detectar de este modo una composición o concentración anómala del gas de referencia en el espacio de cabecera.

- 30 El documento GB 1.063.006 A hace referencia a la comprobación de fugas en contenedores presurizados. Los elementos de la campana, cada uno con un extremo inferior abierto, se transportan encima de un baño calentado y se sumergen parcialmente en el baño, siendo sellado de este modo en su extremo abierto más bajo. Las latas de aerosol suspendidas en los elementos de la campana se elevan de temperatura por el baño de abajo, con el fin de obtener una presión de prueba dentro de las latas. En una estación de prueba se evacua cada elemento de la campana. El
- 35 aire extraído se comprueba por medio de un aparato de detección de gases para determinar si ha salido gas de la lata de aerosol correspondiente.

- El documento US 2021/0389206 A1 hace referencia a la comprobación de fugas de una conexión entre un tapón de caucho y un contenedor de fármacos correspondiente. Un contenedor de fármacos está provisto de una abertura de comunicación para permitir la comunicación fluida de un exterior del contenedor de fármacos con el interior del
- 40 contenedor de fármacos aparte de su abertura de dispensación. El exterior del contenedor de fármacos o, alternativamente, el interior del contenedor de fármacos se expone al menos en una región de conexión del contenedor de fármacos y el tapón de caucho insertado en la abertura de dispensación del contenedor de fármacos a un medio de ensayo. El tapón de caucho se desplaza con respecto al contenedor de fármacos en la dirección de la abertura durante una distancia elegida con un dispositivo de desplazamiento, mientras se mide la presencia del medio de
- 45 ensayo en el interior o, alternativamente, en el exterior del contenedor de fármacos que ha pasado a través de la abertura de dispensación.

- El documento US 2011/0283777 A1 hace referencia a un detector de fugas portátil para automóviles. Un contenedor de gas presurizado con un colorante ultravioleta disperso en el mismo tiene una salida a la que se conecta un tubo. Un puerto de salida del tubo se dimensiona para facilitar el acoplamiento al puerto de acceso de sistema de
- 50 recuperación de vapor de un vehículo automóvil. Preferiblemente, el gas es un vapor que se hace visible iluminándolo con una luz ultravioleta.

El documento US 2020/0289759 A1 hace referencia a un contenedor farmacéutico.

El método descrito en el documento GB 1.063.006 A requiere un contenido de aerosol o gaseoso, de las latas de aerosol. Además, el método descrito en el documento US 2021/0389206 A1 requiere proporcionar una abertura de comunicación en el contenedor aparte de una abertura de dispensación del contenedor.

5 Además, los métodos conocidos para determinar la estanqueidad de un contenedor suelen requerir la provisión de una cámara de vacío.

Además, las pruebas convencionales a menudo no proporcionan una indicación fiable de la estanqueidad de un contenedor para muchos escenarios de uso real, por ejemplo, aplicaciones farmacéuticas que incluyen periodos de almacenamiento prolongados de un contenedor que ha sido precargado con una vacuna de ARNm.

10 Por consiguiente, es deseable una técnica que evite, o al menos mitigue, al menos una de las desventajas mencionadas anteriormente.

Resumen de la invención

En consecuencia, se proporcionan métodos de acuerdo con las reivindicaciones 1-19.

De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un método para determinar la estanqueidad de un contenedor, tal como se define en la reivindicación 1.

15 El cuerpo contenedor y el al menos un dispositivo de cierre pueden definir un volumen contenedor del contenedor. El contenido inicial del contenedor se puede disponer en el volumen contenedor. El límite del contenedor puede ser idéntico a un límite del volumen contenedor. Como alternativa, el límite del contenedor se puede extender al menos parcialmente fuera del volumen contenedor.

El contenido inicial puede comprender gas, en particular aire. Adicionalmente o como alternativa, el contenido inicial puede comprender un líquido distinto del líquido ambiental.

20 De acuerdo con la invención reivindicada, proporcionar el contenedor que tiene el contenido inicial a la primera temperatura comprende acondicionar el contenedor para que tenga la primera temperatura. Proporcionar el contenedor que tiene el contenido inicial a la primera temperatura puede comprender acondicionar el contenedor de tal forma que el contenido inicial del contenedor tenga la primera temperatura. Además, el método puede comprender además acondicionar el líquido ambiental para que tenga la segunda temperatura durante el primer período de tiempo predeterminado.

25 La exposición del contenedor al líquido ambiental puede comprender la inmersión, preferiblemente completa, del contenedor en el líquido ambiental.

30 La determinación de la estanqueidad del contenedor puede comprender la evaluación del contenedor con respecto a la cantidad de líquido ambiental que ha entrado en el contenedor y/o la evaluación del líquido ambiental con respecto a la cantidad del contenido inicial del contenedor que ha entrado en el líquido ambiental. La evaluación se puede llevar a cabo mediante microscopía y/o espectroscopía. La evaluación se puede llevar a cabo de forma manual y/o automática.

35 La primera temperatura puede ser una temperatura en un primer rango de temperatura y la segunda temperatura puede ser una temperatura en un segundo rango de temperatura, no pudiéndose superponer el primer rango de temperatura y el segundo rango de temperatura.

40 Una diferencia entre la primera temperatura y la segunda temperatura puede ser de 10 grados centígrados o más, más preferiblemente de 30 grados centígrados o más, más preferiblemente de 50 grados centígrados o más, más preferiblemente de 70 grados centígrados o más, más preferiblemente de 90 grados centígrados o más. Adicionalmente o como alternativa, una diferencia entre la primera temperatura y la segunda temperatura puede ser de 180 grados centígrados o menos, más preferiblemente 150 grados centígrados o menos, más preferiblemente 130 grados centígrados o menos, más preferiblemente 110 grados centígrados o menos. Además, adicionalmente o como alternativa, una diferencia entre la primera temperatura y la segunda temperatura puede estar entre 10 grados centígrados y 180 grados centígrados, más preferiblemente entre 50 grados centígrados y 150 grados centígrados, más preferiblemente entre 70 grados centígrados y 130 grados centígrados, más preferiblemente entre 90 grados centígrados y 110 grados centígrados.

La segunda temperatura puede ser superior a la primera temperatura y la segunda temperatura puede ser de -65 grados centígrados o más, más preferiblemente de -55 grados centígrados o más, más preferiblemente de -45 grados centígrados o más, más preferiblemente de -35 grados centígrados o más, más preferiblemente de -25 grados

- centígrados o más, más preferiblemente de -15 grados centígrados o más, más preferiblemente -5 grados centígrados o más, más preferiblemente 0 grados centígrados o más, más preferiblemente 15 grados centígrados o más, más preferiblemente 25 grados centígrados o más, más preferiblemente 35 grados centígrados o más, y/o menos de o igual a 150 grados centígrados, más preferiblemente menos de o igual a 120 grados centígrados, más preferiblemente menos de o igual a 90 grados centígrados.
- 5
- Como alternativa, la segunda temperatura puede ser inferior a la primera temperatura y la segunda temperatura puede ser de 30 grados centígrados o menos, preferiblemente 15 grados centígrados o menos, más preferiblemente 5 grados centígrados o menos, más preferiblemente 0 grados centígrados o menos, más preferiblemente -1 grados centígrados o menos, más preferiblemente -3 grados centígrados o menos, más preferiblemente -5 grados centígrados o menos, más preferiblemente -15 grados centígrados o menos, más preferiblemente -25 grados centígrados o menos, más preferiblemente -35 grados centígrados o menos, más preferiblemente -45 grados centígrados o menos, más preferiblemente -65 grados centígrados o menos, más preferiblemente -75 grados centígrados o menos, más preferiblemente -85 grados centígrados o menos, y/o más o igual a -200 grados centígrados, más preferiblemente más o igual a -150 grados centígrados, más preferiblemente más o igual a -100 grados centígrados.
- 10
- El primer periodo de tiempo predeterminado puede ser de 1 minuto o más, preferiblemente 30 minutos o más, más preferiblemente 1 hora o más, más preferiblemente 3 horas o más, más preferiblemente 6 horas o más, más preferiblemente 9 horas o más, más preferiblemente 12 horas o más, más preferiblemente 15 horas o más, más preferiblemente 20 horas o más, más preferiblemente 24 horas o más. Adicionalmente o como alternativa, el primer periodo de tiempo predeterminado puede ser de 1 mes o menos, preferiblemente 1 semana o menos, más preferiblemente 3 días o menos, más preferiblemente 30 horas o menos.
- 15
- 20
- El líquido ambiental y/o el contenido inicial del contenedor puede comprender un disolvente orgánico y/o agua, preferiblemente un compuesto aromático, ácido orgánico, éter, éster, alcano, cetona, aldehído o alcohol, más preferiblemente $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, donde n se elige entre el rango 0 y 15, preferiblemente 0 y 8, más preferiblemente 0 y 3, más preferiblemente metanol o etanol, n-propanol o iso-propanol, éter dietílico o THF, n-butil metil éter, iso-butil metil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, benceno, tolueno, etilbenceno, mesitileno, p-xileno, m-xileno, o-xileno, acetona, butanona, formaldehído, acetaldehído, aldehído propiónico, ácido propiónico, ácido acético, ácido fórmico, metil tert-butil éter.
- 25
- Una concentración del disolvente orgánico puede ser 25 por ciento en peso o más, preferiblemente 50 por ciento en peso o más, más preferiblemente 75 por ciento en peso o más, más preferiblemente 85 por ciento en peso o más, más preferiblemente 90 por ciento en peso o más, más preferiblemente 95 por ciento en peso o más, más preferiblemente 97 por ciento en peso o más, en donde la concentración del disolvente orgánico es con respecto a la masa total en el líquido ambiental y/o el contenido inicial, respectivamente. Adicionalmente o como alternativa, la concentración del disolvente orgánico puede ser igual o inferior al 99,9 por ciento en peso, preferiblemente igual o inferior al 99 por ciento en peso, más preferiblemente igual o inferior al 98 por ciento en peso con respecto a la masa total en el líquido ambiental y/o el contenido inicial, respectivamente.
- 30
- 35
- Adicionalmente o como alternativa, una concentración del disolvente orgánico puede ser 25 por ciento en volumen o más, preferiblemente 50 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 75 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 85 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 90 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 95 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 97 por ciento en volumen o más, en donde la concentración del disolvente orgánico es con respecto al volumen total en el líquido ambiental y/o el contenido inicial, respectivamente. Adicionalmente o como alternativa, la concentración del disolvente orgánico puede ser igual o inferior al 99,9 por ciento en volumen, preferiblemente igual o inferior al 99 por ciento en volumen, más preferiblemente igual o inferior al 98 por ciento en volumen con respecto al volumen total en el líquido ambiental y/o el contenido inicial, respectivamente.
- 40
- El contenido inicial del contenedor y/o del líquido ambiental puede comprender un colorante. El colorante puede ser un colorante orgánico. El colorante puede comprender al menos una fracción aromática, preferiblemente riboflavina, fluoresceína o azul de bromotimol, más preferiblemente fluoresceína.
- 45
- La segunda temperatura puede ser superior a la primera y el contenido inicial del contenedor puede comprender un colorante. Como alternativa, la segunda temperatura puede ser inferior a la primera y el líquido ambiental puede contener un colorante.
- 50
- El método puede comprender, además, durante el primer periodo de tiempo predeterminado, la aplicación de una presión negativa a un entorno del líquido ambiental, por ejemplo, cuando tanto la primera como la segunda temperatura están próximas a una temperatura ambiente. La presión negativa se puede producir, al menos parcialmente, mediante una bomba de vacío que actúe sobre el entorno del líquido ambiental. El método puede comprender, además, durante o después del primer periodo de tiempo predeterminado, liberar la presión negativa del entorno del líquido ambiental. Sin embargo, la aplicación de una presión negativa es sólo opcional, pero no necesaria en otras formas de realización
- 55

del método. En particular, en las formas de realización en las que la segunda temperatura es inferior a la primera y la segunda temperatura es de -45 grados centígrados o menos.

5 El método puede comprender, además, una vez transcurrido el primer periodo de tiempo predeterminado y antes de determinar la estanqueidad del contenedor, acondicionar el contenedor durante al menos un segundo periodo de tiempo predeterminado de manera que una temperatura del contenedor vuelva a aproximarse a la primera temperatura.

El contenedor puede ser un contenedor farmacéutico que ha sido cerrado y/o sellado, en donde la determinación de la estanqueidad del contenedor comprende la determinación de la estanqueidad de un cierre y/o sellado del contenedor.

10 El contenedor puede ser un vial, preferiblemente cerrado por un tapón. Como alternativa, el contenedor puede ser una jeringa, preferiblemente cerrada en lados opuestos por una tapa de extremo y un émbolo. Alternativamente, el contenedor puede ser un cartucho, preferiblemente cerrado por un tapón y un émbolo.

15 El al menos un dispositivo de cierre puede constituir múltiples límites del contenedor, dispuestos los múltiples límites en una disposición anidada. La determinación de la estanqueidad del contenedor se puede basar, al menos en parte, en una serie de límites de entre los múltiples límites a través de los cuales ha pasado una cantidad de líquido ambiental y/o una cantidad de contenido inicial del contenedor.

El método puede comprender además utilizar los resultados de la estanqueidad determinada para evaluar la idoneidad del contenedor para el almacenamiento de una solución, preferiblemente una solución farmacéutica, preferiblemente a baja temperatura y/o presión reducida.

20 Adicionalmente o como alternativa, el método puede comprender además conectar y/o vincular los resultados de la estanqueidad determinada al contenedor.

25 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método de utilización de los resultados de una determinación de estanqueidad para evaluar la idoneidad de un contenedor para el almacenamiento de una solución, preferiblemente una solución farmacéutica, preferiblemente a baja temperatura y/o presión reducida. Los resultados se pueden obtener por el método según se proporciona actualmente.

El método puede comprender además conectar y/o vincular los resultados de la determinación de la estanqueidad al contenedor. El contenedor puede ser un contenedor farmacéutico.

30 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método. El método comprende conectar y/o vincular resultados de una determinación de la estanqueidad a un contenedor, preferiblemente a un contenedor farmacéutico. Los resultados se pueden obtener por el método de determinación según se proporciona actualmente.

35 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un contenedor en combinación con el método de acuerdo con la invención reivindicada. El contenedor comprende un cuerpo contenedor y al menos un dispositivo de cierre aplicado al cuerpo contenedor. El al menos un dispositivo de cierre constituye múltiples límites del contenedor, dispuestos los múltiples límites en una disposición anidada. El contenedor se configura para cumplir un criterio de estanqueidad que se define, al menos en parte, en función de una serie de límites de entre los múltiples límites a través de los cuales pasa una cantidad de líquido ambiental y/o una cantidad de un contenido inicial del contenedor cuando se utiliza el método según se proporciona actualmente.

40 Cada uno de al menos algunos de los múltiples límites puede estar constituido por una de las múltiples nervaduras de sellado del dispositivo de cierre. Se puede considerar que el contenedor no cumple el criterio de estanqueidad cuando la cantidad de líquido ambiental y/o la cantidad del contenido inicial del contenedor atraviesa más de una de las múltiples nervaduras de sellado. Como alternativa, se puede considerar que el contenedor no cumple el criterio de estanqueidad cuando la cantidad de líquido ambiental y/o la cantidad del contenido inicial del contenedor atraviesa más de dos, o alternativamente, más de un número mayor que dos, de las múltiples nervaduras de cierre.

Breve descripción de los dibujos

45 Otros detalles, ventajas y objetivos de la invención se ponen de manifiesto a partir de los dibujos y de la descripción detallada. En los dibujos, se muestra:

La Fig. 1 un contenedor de acuerdo con un ejemplo;

La Fig. 2 diferentes fases de una configuración para determinar la estanqueidad de un contenedor;

La Fig. 3 un diagrama de flujo de un método para determinar la estanqueidad de un contenedor de acuerdo con un ejemplo;

La Fig. 4 un contenedor de acuerdo con otro ejemplo;

Las Fig. 5 y 6 diagramas de flujo de métodos de acuerdo con diferentes ejemplos, y

5 La Fig. 7 un contenedor de acuerdo con otro ejemplo.

Descripción detallada

La Fig. 1 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un contenedor 100. El contenedor comprende un cuerpo contenedor 110 y un dispositivo de cierre 130. El dispositivo de cierre 130 sella una abertura 112 del cuerpo contenedor 110. Cuando el cuerpo contenedor 110 está sellado por el dispositivo de cierre 130, el cuerpo contenedor 110 y el dispositivo de cierre 130 encierran un volumen contenedor 105 dentro del contenedor 100. En el ejemplo mostrado, el dispositivo de cierre 130 es un tapón que tiene un tapón enchufable 134 que se extiende en el cuerpo contenedor 110 en la región de la abertura 112. El volumen contenedor 105 del contenedor 100 se define por una parte de la pared interior del cuerpo contenedor 110 y por una superficie interior 136 del tapón enchufable 134.

El cuerpo contenedor 110 tiene una corona 114 que rodea la abertura 112 del contenedor 100. La corona 114 se utiliza para retener una tapa 132 del tapón 130 en una posición de sellado del tapón 130. Con este fin, la tapa 132 se engarza en la corona 114. Además, un elemento de sujeción 140 se extiende por debajo de la parte inferior de la corona 114.

El tapón 134 está provisto además de una o más nervaduras de sellado 138 que se extienden a lo largo de una superficie lateral del tapón enchufable 134. La una o más nervaduras de sellado 138 se utilizan para sellar un hueco entre el tapón enchufable 134 y la pared interior del cuerpo contenedor 110 y/o para equilibrar una fuerza de rotura y/o deslizamiento del tapón 134 durante la apertura y cierre del contenedor 100. Con este fin, el tapón enchufable 134 preferiblemente comprende material elástico.

Con respecto al mantenimiento de la esterilidad o la integridad del contenido del contenedor, el contenedor 100 tiene varias estructuras que posiblemente se pueden utilizar como un límite del contenedor 100 cuyo contenido en el volumen contenedor 105 y/o una sustancia ambiental en el exterior del contenedor 100 no debe transgredir para preservar la esterilidad o la integridad del contenedor y de su contenido.

Por ejemplo, en algunas aplicaciones y/o implementaciones del contenedor 100 la integridad del contenido del contenedor se puede ver comprometida o perdida cuando una respectiva de las siguientes estructuras del contenedor 100 es transgredida ya sea por el contenido del contenedor o por una sustancia ambiental: una junta entre la pared interior del cuerpo contenedor 110 y la superficie interior 136 del tapón enchufable 134, una junta entre la pared interior del cuerpo contenedor 110 y una cualquiera de la una o más nervaduras de sellado 138, una junta entre un borde interior 116 de la corona 114 y una parte inferior de la tapa 132, una junta entre el elemento de sujeción 140 y una superficie exterior del cuerpo contenedor 110. En algunos ejemplos, las diversas estructuras del contenedor 100 proporcionan diferentes grados de estanqueidad, y un límite del contenedor 100 se elige en función de la estructura que proporcione la mayor estanqueidad.

En el ejemplo mostrado, el contenedor 100 comprende un vial farmacéutico. En otros ejemplos, el contenedor 100 comprende otros tipos de contenedores, como una jeringa médica o un cartucho farmacéutico. Además, en otros ejemplos, un contenedor tiene otras estructuras y/o estructuras adicionales que el contenedor 100 mostrado puede utilizar como límite del contenedor en relación con el mantenimiento de una esterilidad o una integridad del contenedor y/o su contenido.

La Fig. 2 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo una configuración 200 para determinar la estanqueidad de un contenedor, en diferentes fases. La configuración 200 comprende una disposición de inmersión 270 y un contenedor 201 para su utilización con la disposición de inmersión 270.

El contenedor 201 comprende un cuerpo contenedor 210 que tiene dos aberturas 212-1, 212-2 dispuestas en lados diferentes del cuerpo contenedor 210. Cada una de las aberturas 212-1, 212-2 se sella por medio de un dispositivo de cierre 230-1, 230-2. Un volumen contenedor 205 del contenedor 201 se define por una parte de la pared interior del cuerpo contenedor 210 del contenedor y una superficie interior de cada uno de los dispositivos de cierre 230-1, 230-2. En lo que respecta al contenedor 201, especialmente el cuerpo contenedor 210 del contenedor y cada uno de los dispositivos de cierre 230-1, 230-2, se aplica de forma correspondiente la descripción anterior del contenedor 100, a menos que se desprenda claramente lo contrario de la siguiente descripción y de los dibujos.

En el ejemplo mostrado, el contenedor 201 es una jeringa médica o un cartucho farmacéutico. Una primera abertura 212-1 en un extremo proximal del cuerpo contenedor 210 se sella por un dispositivo de cierre 230-1 en forma de tapón

que consiste esencialmente en un tapón enchufable. Similar al tapón enchufable 138, el dispositivo de cierre 230-1 tiene una o más nervaduras de sellado 238-1 a lo largo de su superficie lateral. Una segunda abertura 212-2 en un extremo distal del cuerpo contenedor 210 se dispone en una punta del contenedor 201, y se sella por un dispositivo de cierre 230-2 en forma de tapa. Análogamente al ejemplo de la Fig. 1, el contenedor 201 tiene estructuras que se pueden utilizar como un límite del contenedor 201 con respecto a una esterilidad o una integridad del contenedor 201 o de su contenido. En algunos ejemplos, en la región de uno o ambos dispositivos de cierre 230-1, 230-2 se proporcionan diversas estructuras que se pueden utilizar como un posible límite del contenedor 201. Estas estructuras incluyen, por ejemplo, una junta entre una pared interior del cuerpo contenedor 210 y una superficie interior del dispositivo de cierre 230-1, una junta entre una pared interior del cuerpo contenedor 210 y una cualquiera de la una o más nervaduras de sellado 238-1, una junta entre un borde interior de la segunda abertura 212-2 y una superficie interior de la tapa 230-2, una junta entre una superficie exterior del cuerpo contenedor 210 en la región de la segunda abertura 212-2 y un borde de la tapa 230-2.

El volumen contenedor 205 comprende, preferiblemente contiene, un contenido inicial, por ejemplo, un gas, como el aire, o un líquido, como un líquido de referencia o un líquido de prueba, o ambos, líquido y gas.

La disposición de inmersión 270 comprende un dispositivo de inmersión 272. En el dispositivo de inmersión 272, se proporciona un depósito que, en relación con la determinación de la estanqueidad de un contenedor, se utiliza como líquido ambiental 274. En el ejemplo de la Fig. 2, el dispositivo de inmersión 272 se muestra como una simple cuba. En otros ejemplos, el dispositivo de inmersión 272 incluye además instalaciones de acondicionamiento, por ejemplo, para ajustar y mantener una temperatura del líquido ambiental 274 de acuerdo con un uso previsto para determinar una estanqueidad de un contenedor según se describe a continuación. En otros ejemplos, el dispositivo de inmersión 272 comprende además una disposición para sostener y mover uno o más contenedores 201, en particular, para cargar el dispositivo de inmersión 272 y para sumergir de forma reversible el uno o más contenedores 201 en el líquido ambiental 274.

Según se muestra en la Fig. 2, a), en un primer ejemplo del proceso descrito, se proporciona el volumen contenedor 205 para que esté completamente lleno de gas, tal como aire. Además, el contenedor 201, que incluye el gas dentro del volumen contenedor 205, se acondiciona para tener una primera temperatura, por ejemplo, temperatura ambiente, alrededor de 25 grados centígrados. Además, el líquido ambiental 274 se acondiciona para que tenga una segunda temperatura significativamente inferior a la primera, por ejemplo, alrededor de -80 grados centígrados.

En algunos ejemplos, el líquido ambiental 274 comprende una solución orgánica que tiene un punto de congelación significativamente en el rango centígrados negativo. Esto permite una aplicación correspondiente del proceso descrito con una segunda temperatura en el rango centígrados negativo hasta cerca del punto de congelación del líquido ambiental 274. Además, en algunos ejemplos, el líquido ambiental 274 comprende un colorante que está presente en el líquido ambiental 274, por ejemplo, en forma rediseñada. La solución colorante comprende, preferiblemente contiene, en algún ejemplo etanol como disolvente en el que se disuelve fluoresceína disódica como colorante, en una concentración de 1 gramo por 1 litro.

Según se muestra en la Fig. 2, b), en la siguiente etapa, el contenedor 201 se coloca dentro del líquido ambiental 274. Preferiblemente, el contenedor 205 se sumerge completamente en el líquido ambiental 274. Mientras está sumergido en el líquido ambiental 274, el contenedor 201 adoptará gradualmente una temperatura al menos próxima a la segunda temperatura. En los ejemplos preferidos, una capacidad calorífica absoluta del contenedor 201 es pequeña en relación con una capacidad calorífica absoluta del líquido ambiental 274. De esta manera, las variaciones de temperatura del líquido ambiental 274 debidas a la inmersión del contenedor 201 pueden ser mínimas. Cuando la temperatura del contenedor 201 descenderá debido a la inmersión en el líquido ambiental 274, la temperatura del gas en el volumen contenedor 205 descenderá en consecuencia. Por lo tanto, el gas en el volumen contenedor 205 se contraerá, y la presión del gas dentro del volumen contenedor 205 caerá por debajo de la presión ambiente que está constituida, por ejemplo, por la presión del aire ambiente más una presión, en su mayor parte insignificante, provocada por la columna de líquido ambiental por encima del contenedor 201. Si el contenedor 201 tiene una fuga suficientemente grande, partes del líquido ambiental 274 serán presionadas hacia el interior del contenedor 201 por medio de la fuga por el exceso de presión en el exterior del contenedor 201.

El contenedor 201 permanece en el líquido ambiental 274 durante al menos un periodo de tiempo predeterminado. El periodo de tiempo se elige para permitir que una temperatura en el interior del contenedor 201 se acerque lo suficiente a la segunda temperatura y que pueda tener lugar una transgresión de líquido a través de una posible fuga en el contenedor 201 debido a la diferencia de presión entre el interior del contenedor 201 y una presión ambiente. En algunos ejemplos, el periodo de tiempo predeterminado se elige para que sea de aprox. 30 minutos. En otros ejemplos, el periodo de tiempo predeterminado se elige para que sea inferior o superior de aprox. 30 minutos.

La Fig. 2, c), muestra de forma esquemática dos posibles resultados una vez que el contenedor 201 ha sido retirado del líquido ambiental 274. En el ejemplo superior, i), se detecta una cantidad L de líquido ambiental dentro del volumen contenedor 205. En particular, una cantidad L de líquido ambiental 274 ha transgredido un límite del contenedor 201 en la región de la punta. Esto indica la presencia de una fuga en la región de la punta del contenedor 201 en las

condiciones aplicadas en las fases a) y b) anteriores. En el ejemplo inferior, ii), no se detectan partes del líquido ambiental 274 en el interior del contenedor 201. Esto indica la estanqueidad del contenedor 201 en las condiciones aplicadas en las fases a) y b) anteriores.

La utilización de una solución orgánica para el líquido ambiental 274 permite una segunda temperatura en el rango de alrededor de -50 a -90 grados centígrados, que se solapa con el rango de temperaturas de almacenamiento, por ejemplo, de diversas vacunas. Por lo tanto, el proceso se puede llevar a cabo para determinar la estanqueidad del contenedor 201 a una temperatura de utilización prevista del contenedor 201 para aplicaciones relevantes.

Además, una diferencia de presión entre el interior del contenedor 201 y una presión ambiente cuando el contenedor 201 lleno de un gas está sumergido en el líquido ambiental 274 se puede determinar aproximadamente basándose en la ecuación para gases ideales. De acuerdo con la ecuación, la presión en el interior del contenedor es linealmente proporcional a la temperatura en el interior del contenedor 201. En consecuencia, cuando se supone que el contenedor 201 está a presión atmosférica y a 25 grados centígrados al principio, la inmersión del contenedor 201 en el líquido ambiental 274 a -80 grados centígrados, por ejemplo, dará lugar a un cambio de temperatura desde aproximadamente 298 Kelvin a 193 Kelvin, lo que provocará una caída de presión de unos 330 mbar con respecto a la presión atmosférica. Esto corresponde también a los requisitos de presión definidos en la norma internacional ISO 11040, parte 4, publicada el 1 de abril de 2015, que exigen una presión negativa de al menos 270 mbar para garantizar la validez de los resultados.

El cálculo correspondiente para una segunda temperatura a -50 grados centígrados sigue arrojando una caída de presión en el interior del contenedor 201 de aproximadamente 235 mbar. Aunque difiere de la norma internacional ISO 11040 de 2015, aún se pueden esperar resultados significativos para muchos casos de utilización relevantes también en dichas condiciones de presión.

En algunos ejemplos, después de retirar el contenedor 201 del líquido ambiental 274, el contenedor 274 se acondiciona durante al menos otro periodo de tiempo predeterminado antes para permitir que su temperatura vuelva al menos esencialmente a la primera temperatura, antes de que el contenedor 201 sea inspeccionado en busca de una posible entrada de colorante.

En la descripción anterior, se ha supuesto que el contenedor 201 comprende inicialmente, preferiblemente contiene, gas y que la segunda temperatura, es decir, la temperatura del líquido ambiental 274, es inferior a una primera temperatura del contenedor 201 al inicio del proceso, y que el contenido del contenedor 201 se inspeccionará finalmente en relación con una entrada de colorante. Sin embargo, en ejemplos alternativos del método, el contenedor 201 comprende inicialmente, preferiblemente contiene, un líquido con un colorante redissuelto en el mismo. En algunos de estos ejemplos, el líquido ambiental 274 tiene una segunda temperatura que es superior a la primera temperatura del contenedor 201. La inmersión del contenedor 201 en el líquido ambiental 274 provocará un aumento de la presión en el interior del contenedor 201 de forma correspondiente. Si el contenedor 201 tiene una fuga suficientemente grande, partes de la solución colorante serán presionadas hacia el líquido ambiental 274 por medio de la fuga por el exceso de presión en el interior del contenedor 201. La determinación de la presencia o ausencia de una fuga en el contenedor 201 se lleva a cabo finalmente en este caso sobre la base de una inspección del líquido ambiental 274 en busca de partes de la solución colorante que hayan salido del contenedor 201.

En algunos ejemplos, el proceso en la fase b) incluye aplicar una presión negativa a un entorno del líquido ambiental 274. Por ejemplo, la disposición de inmersión 270 se configura para este fin para evacuar al menos parcialmente un espacio de aire por encima del líquido ambiental 274 en el dispositivo de inmersión 272. Para este fin, la disposición de inmersión 270 comprende una bomba de vacío en algunos ejemplos. En otros ejemplos, el dispositivo de inmersión 272 se configura para ser transferido, al menos temporalmente, a una cámara de vacío que es externa a la disposición de inmersión 270. La aplicación de una presión negativa al entorno del líquido ambiental 274 facilita en algunos ejemplos el ajuste de una diferencia de presión entre un interior y un exterior del contenedor 201.

Además, en aplicaciones de la configuración 200 en las que una diferencia entre la primera temperatura y la segunda temperatura es demasiado pequeña para generar una diferencia de presión significativa entre un interior y un exterior del contenedor 201, por ejemplo, cuando tanto la primera como la segunda temperatura están cerca de una temperatura ambiente, la aplicación de una presión negativa al entorno del líquido ambiental 274 puede ser adecuada para producir una diferencia de presión adecuada. Durante la aplicación de la presión negativa se produce, por ejemplo, una transferencia de colorante desde el interior del contenedor 201 al líquido ambiental. En otro ejemplo, se produce una transferencia de colorante desde el líquido ambiental hacia el interior del contenedor 201, después de que se haya aplicado una presión negativa durante un periodo prolongado al entorno del líquido ambiental 274, y se haya transmitido por medio del líquido ambiental 274 al interior del contenedor 201, y se haya liberado a continuación. Sin embargo, la generación de una diferencia de presión adecuada mediante el uso de una bomba de vacío no es necesaria en la mayoría de los ejemplos del sistema 200, debido a la diferencia de presión resultante de la diferencia entre la primera y la segunda temperatura, según se ha descrito.

Adicionalmente o como alternativa, en algunos ejemplos, el proceso en la fase b) incluye, además, después de exponer el contenedor 201 a la segunda temperatura en el líquido ambiental 274 y antes de determinar una estanqueidad del contenedor 201 en la fase c), acondicionar el contenedor 201 de tal forma que una temperatura del contenedor 201 vuelva hacia la primera temperatura. Para este fin, en algunos ejemplos, el dispositivo de inmersión 272 con el contenedor 201 colocado en el mismo se expone a la primera temperatura para que el líquido ambiental 274 cambie gradualmente su temperatura desde la segunda temperatura hacia la primera. En otros ejemplos, el contenedor 201 se retira del líquido ambiental 274 y se coloca en otro líquido ambiental (no mostrado) a una temperatura igual a la primera temperatura o al menos más cercana a la primera temperatura. Esto provoca un rápido acondicionamiento del contenedor 201, ya que no es necesario que se produzca transferencia de calor en el líquido ambiental 274.

Se ha descubierto que el acondicionamiento rápido del contenedor 201 desde una segunda temperatura más baja hacia una primera temperatura más alta, especialmente mediante la descongelación desde -80 grados centígrados hasta la temperatura ambiente, supone una mayor tensión sobre la estanqueidad del contenedor 201 que el acondicionamiento lento que se produce al acondicionar el líquido ambiental 274 en su conjunto. Una posible razón es que el cuerpo de la jeringa se calienta más rápidamente que el tapón, lo que reduce temporalmente la estanqueidad del contenedor mientras siga existiendo una diferencia de presión entre el interior y el exterior del contenedor.

Aplicando la prueba de estanqueidad descrita a un rango de jeringas médicas, se ha descubierto que una mayor cantidad de siliconado, por ejemplo, como una capa de aceite de silicona curada, en la pared interior del cuerpo de la jeringa conduce a una mejor estanqueidad cuando se utiliza un tapón sin recubrimiento que con un tapón recubierto de silicona, en el caso de que el acondicionamiento rápido de la jeringa se llevase a cabo desde una segunda temperatura más baja, especialmente alrededor de menos 80 grados centígrados, hacia la temperatura ambiente.

La siguiente Tabla 1 contiene los resultados de una prueba de estanqueidad de contenedores según se ha descrito anteriormente, que se ha aplicado a conjuntos de jeringas consistentes en un número predefinido de jeringas (primera columna) que tienen propiedades de jeringa variables (segunda a cuarta columnas). Las propiedades variables de las jeringas incluyen los tamaños de las jeringas (segunda columna), las composiciones de siliconado de los cilindros (tercera columna) y las cantidades de siliconado aplicadas (cuarta columna). En la última columna, a menos que todas las jeringas de un conjunto hayan superado la prueba de estanqueidad (Resultado: OK), se indica el número x de jeringas que no han superado la prueba de un determinado tamaño de conjunto de jeringas y (Resultado: x/y fallo). En todos los casos, el extremo abierto del cilindro de la jeringa se cerró con el tapón Datwyler FM257 y la punta se cerró con la tapa de extremo West 7025. Además, en todos los casos se aplicó un revestimiento de silicona a la punta de la jeringa utilizando la Composición A, según se describe a continuación.

Tabla 1:

Tamaño del conjunto	ID cilindro (mm)	Composición del siliconado del cilindro	Cantidad de revestimiento (μ l)	Resultado
5	5,85	Comp. B	16	OK
5	5,85	Comp. A	20	OK
5	5,85	Comp. A	12	OK
5	5,85	Comp. A	10	OK
5	5,85	Comp. A	8	4/5 fallo
5	5,85	Comp. A	4	5/5 fallo
5	6,35	Comp. B	16	OK
5	5,85	Comp. C	16	5/5 fallo
5	6,35	Comp. C	16	5/5 fallo

Aparte de una Composición de referencia C de aceite de silicona puro, las composiciones de siliconado del cilindro de la Tabla 1 incluyen la Composición A y la Composición B. Para cada una de las Composiciones A y B, la siguiente Tabla 2 contiene los constituyentes y sus funciones, así como sus respectivas concentraciones en porcentaje en peso.

5

Tabla 2:

Componente	Función	Composición A	Composición B
polidimetilsiloxano con terminación vinílica	unidades estructurales de polisiloxano reticulables	9,59 % en peso	10,59 % en peso
copolímero de metilhidrosiloxano/dimetilsiloxano	polisiloxano reticulante	0,24 % en peso	0,26 % en peso
Complejo Pt	catalizador	0,13 % en peso	0,15 % en peso
aceite de silicona 20.000 cSt	unidades estructurales de polisiloxano no reticulables	3,84 % en peso	4,24 % en peso
aceite de silicona 1.000 cSt.	unidades estructurales de polisiloxano no reticulables	9,46 % en peso	0,00 % en peso
HMDSO	diluyente	ad 100 % en peso	ad 100 % en peso

10

15

La Fig. 3 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un diagrama de flujo de un método 300 de determinación de la estanqueidad de un contenedor, por ejemplo, un contenedor tal como el contenedor 100 o el contenedor 201. El método 300 comprende proporcionar un contenedor que tiene una primera temperatura, etapa 310, en donde proporcionar el contenedor que tiene el contenido inicial a la primera temperatura comprende acondicionar el contenedor para que tenga la primera temperatura. El método 300 comprende además exponer el contenedor a un líquido ambiental, por ejemplo, el líquido ambiental 274 mostrado en la Fig. 2, a) y b), durante un primer periodo de tiempo predeterminado, en donde durante el primer periodo de tiempo predeterminado el líquido ambiental tiene una segunda temperatura diferente de la primera temperatura, etapa 320. Una vez transcurrido el primer periodo de tiempo predeterminado, se determina la estanqueidad del contenedor en función de la cantidad de líquido ambiental y/o de la cantidad de contenido inicial del contenedor que ha atravesado un límite del contenedor, etapa 330.

20

La Fig. 4 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un detalle de un contenedor 401 de acuerdo con otro ejemplo. El contenedor 401 comprende un cuerpo contenedor 410 que tiene una abertura 412 y un dispositivo de cierre 430 que sella la abertura 412. El dispositivo de cierre 430 es un tapón que consiste esencialmente en un tapón enchufable. De forma similar al tapón enchufable 138 y al dispositivo de cierre 230-1, el dispositivo de cierre 430 tiene una superficie interior 436 y tres nervaduras de sellado 438a, 438b, 438c a lo largo de su superficie lateral. Como se muestra además en la Fig. 4, una cantidad L de un líquido ambiental se encuentra en los espacios entre las nervaduras de sellado 438a, 438b, 438c.

25

30

La Fig. 4 muestra el contenedor 401 después de un proceso como el descrito en relación con las Fig. 2 y 3. En el caso mostrado en la Fig. 4, la cantidad L del líquido ambiental no ha entrado en un volumen contenedor del contenedor 401. En particular, la cantidad L no ha transgredido una junta entre la pared interior del cuerpo contenedor 410 y la superficie interior 436 del dispositivo de cierre 430. Sin embargo, la integridad o esterilidad del contenedor 401 o de su contenido se puede ver comprometida o perderse en algunos ejemplos en las condiciones aplicadas durante el proceso, por ejemplo, si la nervadura de sellado central 438b, o incluso simplemente la nervadura de sellado exterior 438c, es transgredida. En tales casos, la respectiva nervadura de sellado 438b o 438c define el límite del contenedor 401 en el contexto del proceso de determinación de la estanqueidad.

Otros ejemplos de un dispositivo de cierre tienen más y/o otras estructuras que el dispositivo de cierre 430 que se pueden utilizar como límites de un contenedor. En algunos ejemplos, las diversas estructuras del dispositivo de cierre se pueden considerar como múltiples límites que se encierran unos a otros de manera anidada. Además, en diferentes

ejemplos de aplicación, diferentes de los múltiples (posibles) límites proporcionados por un dispositivo de cierre se consideran como el límite del contenedor cuando se aplica la técnica descrita en la presente memoria.

La Fig. 5 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un diagrama de flujo de un método 500. El método 500 es un método de utilización de los resultados de una determinación de estanqueidad para evaluar la idoneidad de un contenedor para el almacenamiento de una solución, preferiblemente una solución farmacéutica, preferiblemente a baja temperatura y/o presión reducida. Los resultados se obtienen mediante un proceso según se ha descrito anteriormente y a continuación.

La Fig. 6 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un diagrama de flujo de un método 600. El método 600 comprende utilizar los resultados de una determinación de estanqueidad obtenibles mediante un método según se ha descrito anteriormente y a continuación para evaluar la idoneidad de un contenedor para un almacenamiento de una solución, preferiblemente una solución farmacéutica, preferiblemente a baja temperatura y/o presión reducida, etapa 610. Adicionalmente o como alternativa, el método 600 comprende conectar y/o vincular los resultados de la determinación de estanqueidad obtenibles según se ha descrito anteriormente y a continuación a un contenedor, preferiblemente un contenedor farmacéutico. En algunos ejemplos, el método 600 se lleva a cabo después de la ejecución del método 300 según se ha descrito anteriormente, con los resultados obtenidos por el método 300.

La Fig. 7 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un contenedor 700. De forma similar al contenedor 100, el contenedor 700 comprende un cuerpo contenedor 710 y un dispositivo de cierre 730. Además, una superficie interior 736 del dispositivo de cierre 730 y una parte de una pared interior del cuerpo contenedor 710 definen un volumen contenedor 705 del contenedor 700. El dispositivo de cierre 730 comprende varias nervaduras de sellado 738a - 738d. Además, el cuerpo contenedor 710 tiene una corona con un borde interior 716.

De forma análoga a los ejemplos anteriores, cada una de la superficie interior 736 y las nervaduras de sellado 738a - 738d del dispositivo de cierre 730 y el borde interior 716 pueden formar parte de una estructura que se utiliza como un límite del contenedor 700 con respecto a una integridad o una esterilidad del contenedor 700 o de su contenido. Además, se puede considerar que un posible límite del contenedor 700 cumple un requisito de estanqueidad de acuerdo con condiciones particulares aplicadas durante un proceso de determinación de la estanqueidad, según se ha descrito anteriormente. El contenedor 700 se vincula en consecuencia con los resultados de la determinación de la estanqueidad. En el ejemplo mostrado, el contenedor 700 está provisto de una etiqueta 707 que muestra información indicativa de la estanqueidad del contenedor 700 basada en un criterio de estanqueidad de acuerdo con un proceso descrito en la presente memoria. En otros ejemplos, los resultados de la determinación de la estanqueidad se vinculan al contenedor 700 de otras maneras.

REIVINDICACIONES

1. Método de determinación de la estanqueidad (300) de un contenedor (100; 201; 401; 700), que comprende:

proporcionar (310) un contenedor (100; 201; 401; 700) con un contenido inicial a una primera temperatura, comprendiendo el contenedor (100; 201; 401; 700) un cuerpo contenedor (110; 210; 410; 710) y al menos un dispositivo de cierre (130; 230-1, 230-2; 430; 730) aplicado al cuerpo contenedor (110; 210; 410; 710);

exponer (320) el contenedor (100; 201; 401; 700) a un líquido ambiental (274) durante un primer periodo de tiempo predeterminado, en donde durante el primer periodo de tiempo predeterminado el líquido ambiental (274) tiene una segunda temperatura diferente de la primera temperatura, y

una vez transcurrido el primer periodo de tiempo predeterminado, determinar (330) una estanqueidad del contenedor (100; 201; 401; 700) en función de una cantidad (L) del líquido ambiental (274) y/o una cantidad del contenido inicial del contenedor (100; 201; 401; 700) que ha atravesado un límite (116, 136, 138; 436; 438a - 438c; 716, 736, 738a - 738d) del contenedor (100; 201; 401; 700),

caracterizado por que

proporcionar (310) el contenedor (100; 201; 401; 700) con el contenido inicial a la primera temperatura comprende acondicionar el contenedor (100; 201; 401; 700) para que tenga la primera temperatura.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende además acondicionar el líquido ambiental (274) para que tenga la segunda temperatura durante el primer periodo de tiempo predeterminado.

3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la exposición del contenedor (100; 201; 401; 700) al líquido ambiental (274) comprende la inmersión, preferiblemente completa, del contenedor (100; 201; 401; 700) en el líquido ambiental (274).

4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la determinación de la estanqueidad del contenedor (100; 201; 401; 700) comprende evaluar el contenedor (100; 201; 401; 700) con respecto a una cantidad (L) del líquido ambiental (274) que ha entrado en el contenedor (100; 201; 401; 700) y/o evaluar el líquido ambiental (274) con respecto a una cantidad del contenido inicial del contenedor (100; 201; 401; 700) que ha entrado en el líquido ambiental (274), llevándose a cabo preferiblemente la evaluación utilizando microscopía y/o espectroscopia, y/o en donde la primera temperatura es una temperatura en un primer rango de temperatura y la segunda temperatura es una temperatura en un segundo rango de temperatura, no superponiéndose el primer rango de temperatura y el segundo rango de temperatura.

5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde una diferencia entre la primera temperatura y la segunda temperatura es de 10 grados centígrados o más, más preferiblemente de 30 grados centígrados o más, más preferiblemente de 50 grados centígrados o más, más preferiblemente de 70 grados centígrados o más, más preferiblemente de 90 grados centígrados o más, y/o

en donde la diferencia entre la primera temperatura y la segunda es de 180 grados centígrados o menos, más preferiblemente de 150 grados centígrados o menos, más preferiblemente de 130 grados centígrados o menos, más preferiblemente de 110 grados centígrados o menos, y/o

en donde una diferencia entre la primera temperatura y la segunda temperatura está comprendida entre 10 grados centígrados y 180 grados centígrados, más preferiblemente entre 50 grados centígrados y 150 grados centígrados, más preferiblemente entre 70 grados centígrados y 130 grados centígrados, más preferiblemente entre 90 grados centígrados y 110 grados centígrados.

6. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la segunda temperatura es superior a la primera temperatura y la segunda temperatura es igual o superior a -65 grados centígrados, más preferiblemente igual o superior a -55 grados centígrados, más preferiblemente igual o superior a -45 grados centígrados, más preferiblemente igual o superior a -35 grados centígrados, más preferiblemente igual o superior a -25 grados centígrados, más preferiblemente igual o superior a -15 grados centígrados, más preferiblemente -5 grados centígrados o más, más preferiblemente 0 grados centígrados o más, más preferiblemente 15 grados centígrados o más, más preferiblemente 25 grados centígrados o más, más preferiblemente 35 grados centígrados o más, y menos de o igual a 150 grados centígrados, más preferiblemente menos de o igual a 120 grados centígrados, más preferiblemente menos de o igual a 90 grados centígrados, o

- 5 en donde la segunda temperatura es inferior a la primera y la segunda temperatura es igual o inferior a 30 grados centígrados, preferiblemente igual o inferior a 15 grados centígrados, más preferiblemente igual o inferior a 5 grados centígrados, más preferiblemente igual o inferior a 0 grados centígrados, más preferiblemente igual o inferior a -1 grados centígrados, más preferiblemente igual o inferior a -3 grados centígrados, más preferiblemente igual o inferior a -5 grados centígrados, más preferiblemente igual o inferior a -15 grados centígrados, más preferiblemente -25 grados centígrados o menos, más preferiblemente -35 grados centígrados o menos, más preferiblemente -45 grados centígrados o menos, más preferiblemente -65 grados centígrados o menos, más preferiblemente -75 grados centígrados o menos, más preferiblemente -85 grados centígrados o menos, y más de o igual a -200 grados centígrados, más preferiblemente más de o igual a -150 grados centígrados, más preferiblemente más de o igual a -100 grados centígrados.
- 10 7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer período de tiempo predeterminado es de 1 minuto o más, preferiblemente de 30 minutos o más, más preferiblemente de 1 hora o más, más preferiblemente de 3 horas o más, más preferiblemente de 6 horas o más, más preferiblemente de 9 horas o más, más preferiblemente de 12 horas o más, más preferiblemente de 15 horas o más, más preferiblemente de 20 horas o más, más preferiblemente de 24 horas o más, y/o
- 15 en donde el primer período de tiempo predeterminado es de 1 mes o menos, preferiblemente de 1 semana o menos, más preferiblemente de 3 días o menos, más preferiblemente de 30 horas o menos.
- 20 8. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido inicial comprende gas, en particular aire, y/o en donde el contenido inicial comprende un líquido diferente del líquido ambiental.
- 25 9. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el líquido ambiental (274) y/o el contenido inicial del contenedor (100; 201; 401; 700) comprende un disolvente orgánico y/o agua, preferiblemente un compuesto aromático, ácido orgánico, éter, éster, alcano, cetona, aldehído o alcohol, más preferiblemente $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, donde n se elige entre el rango 0 a 15, preferiblemente 0 a 8, más preferiblemente 0 a 3, más preferiblemente metanol o etanol, n-propanol o iso-propanol, éter dietílico o THF, n-butil metil éter, iso-butil metil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, benceno, tolueno, etilbenceno, mesitileno, p-xileno, m-xileno, o-xileno, acetona, butanona, formaldehído, acetaldehído, aldehído propiónico, ácido propiónico, ácido acético, ácido fórmico, metil tert-butil éter.
- 30 10. Método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde una concentración del disolvente orgánico es 25 por ciento en peso o más, preferiblemente 50 por ciento en peso o más, más preferiblemente 75 por ciento en peso o más, más preferiblemente 85 por ciento en peso o más, más preferiblemente 90 por ciento en peso o más, más preferiblemente 95 por ciento en peso o más, más preferiblemente 97 por ciento en peso o más, en donde la concentración del disolvente orgánico es con respecto a la masa total en el líquido ambiental y/o el contenido inicial, respectivamente; y/o
- 35 en donde una concentración del disolvente orgánico puede ser 25 por ciento en volumen o más, preferiblemente 50 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 75 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 85 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 90 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 95 por ciento en volumen o más, más preferiblemente 97 por ciento en volumen o más, en donde la concentración del disolvente orgánico es con respecto al volumen total en el líquido ambiental y/o el contenido inicial, respectivamente.
- 40 11. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido inicial del contenedor (100; 201; 401; 700) y/o del líquido ambiental (274) comprende un colorante.
12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la segunda temperatura es superior a la primera y el contenido inicial del contenedor (100; 201; 401; 700) comprende un colorante, o en donde la segunda temperatura es inferior a la primera y el líquido ambiental (274) comprende un colorante.
- 45 13. Método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde el colorante es un colorante orgánico, preferiblemente en donde el colorante comprende al menos una fracción aromática, más preferiblemente riboflavina, fluoresceína o azul de bromotimol, más preferiblemente fluoresceína.
- 50 14. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el método comprende, además, una vez transcurrido el primer período de tiempo predeterminado y antes de determinar una estanqueidad del contenedor (100; 201; 401; 700), acondicionar el contenedor (100; 201; 401; 700) durante al menos un segundo período de tiempo predeterminado de tal forma que una temperatura del contenedor (100; 201; 401; 700) vuelva hacia la primera temperatura.

15. Método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el acondicionamiento del contenedor durante al menos el segundo período de tiempo predeterminado comprende exponer el líquido ambiental (274) a una tercera temperatura que es igual a la primera temperatura o más cercana a la primera temperatura que la segunda temperatura mientras el contenedor (100; 201; 401; 700) permanece expuesto al líquido ambiental (274), o exponer el contenedor (100; 201; 401; 700), preferiblemente completamente sumergido el contenedor (100; 201; 401; 700), a otro líquido ambiental que tenga una temperatura igual a la primera temperatura o más próxima a la primera temperatura que la segunda temperatura.
16. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenedor (100; 201; 401; 700) es un contenedor farmacéutico que ha sido cerrado y/o precintado y en donde la determinación de la estanqueidad del contenedor (100; 201; 401; 700) comprende la determinación de la estanqueidad de un cierre y/o precintado del contenedor (100; 201; 401; 700),
- en donde, opcionalmente:
- el contenedor (100; 700) es un vial, preferiblemente cerrado por un tapón (130; 730); o bien
- el contenedor es una jeringa (201; 401), preferiblemente cerrada por una tapa de extremo (230-2) y un émbolo (230-1; 430); o bien
- el contenedor es un cartucho, preferiblemente cerrado por un tapón y un émbolo.
17. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el al menos un dispositivo de cierre (130; 230-1; 430; 730) constituye límites múltiples (116, 136, 138; 436; 438a - 438c; 716, 736, 738a - 738d) del contenedor (100; 201; 401; 700), dispuestos los límites múltiples (116, 136, 138; 436; 438a - 438c; 716, 736, 738a - 738d) en una disposición anidada, y en donde la determinación de la estanqueidad del contenedor (100; 201; 401; 700) se basa al menos en parte en una serie de límites (438b, 438c) de entre los múltiples límites (116, 136, 138; 436; 438a - 438c; 716, 736, 738a - 738d) a través de los cuales ha pasado una cantidad (L) del líquido ambiental (274) y/o una cantidad de un contenido inicial del contenedor (100; 201; 401; 700).
18. Método (500) de utilización de los resultados de una determinación de estanqueidad para evaluar la idoneidad de un contenedor (100; 201; 401; 700) para el almacenamiento de una solución, preferiblemente una solución farmacéutica, preferiblemente a baja temperatura y/o presión reducida, en donde los resultados se obtienen por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
19. Método (600), preferiblemente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende la(s) etapa(s) siguiente(s):
- utilizar (610) los resultados de una determinación de estanqueidad que se pueden obtener por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para evaluar la idoneidad de un contenedor (100; 201; 401; 700) para un almacenamiento de una solución, preferiblemente una solución farmacéutica, preferiblemente a baja temperatura y/o presión reducida; y/o
- conectar y/o vincular (620) los resultados de la determinación de la estanqueidad que se pueden obtener por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes a un contenedor (100; 201; 401; 700), preferiblemente un contenedor farmacéutico.

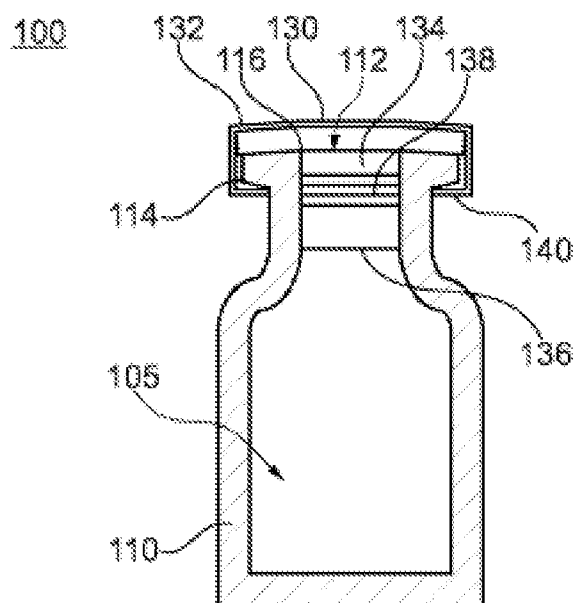


Fig. 1

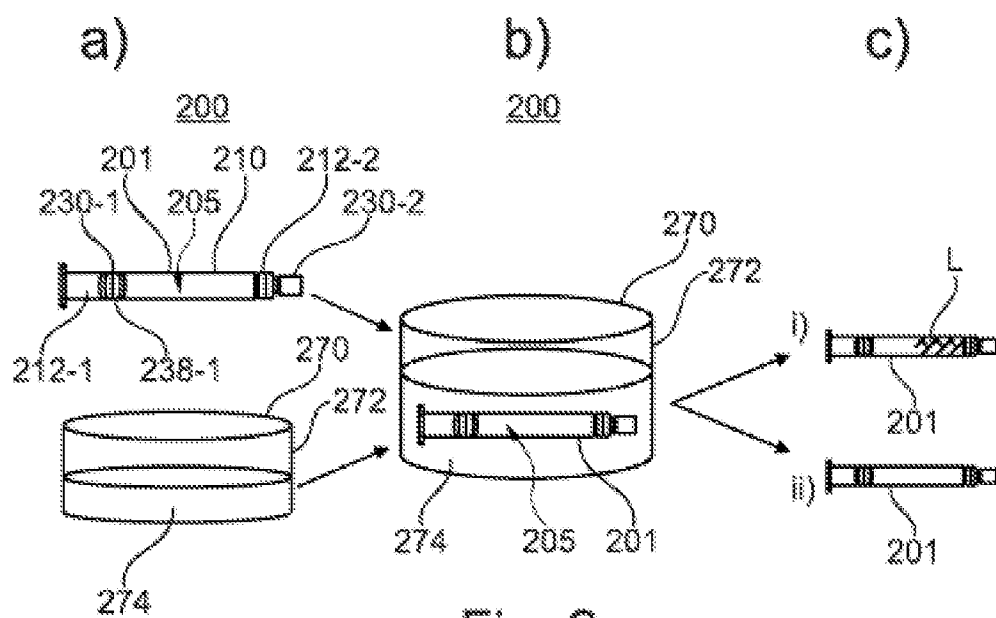


Fig. 2

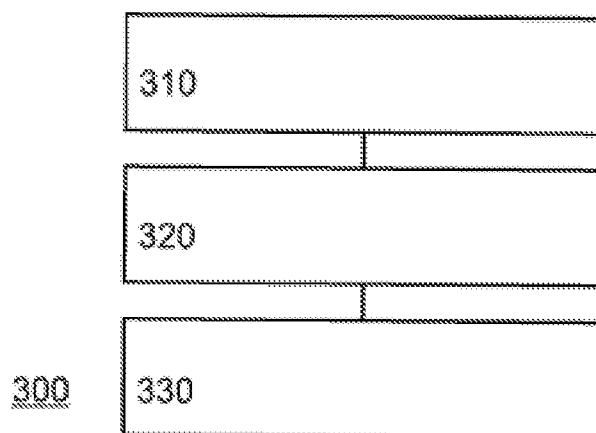


Fig. 3

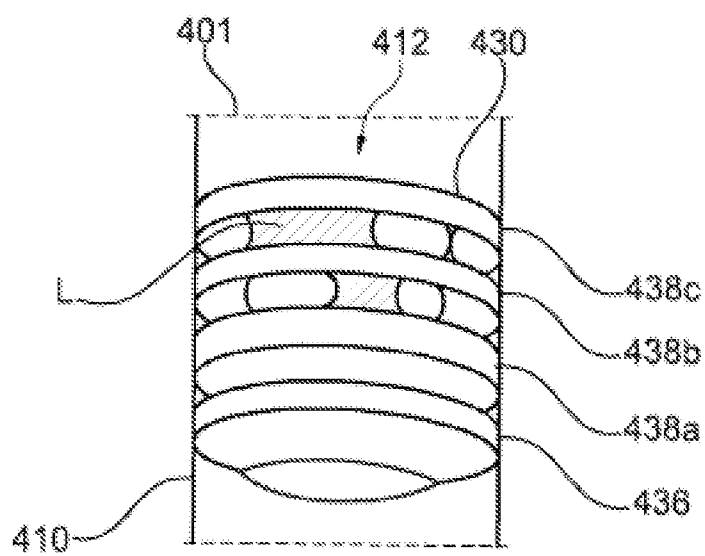


Fig. 4



Fig. 5

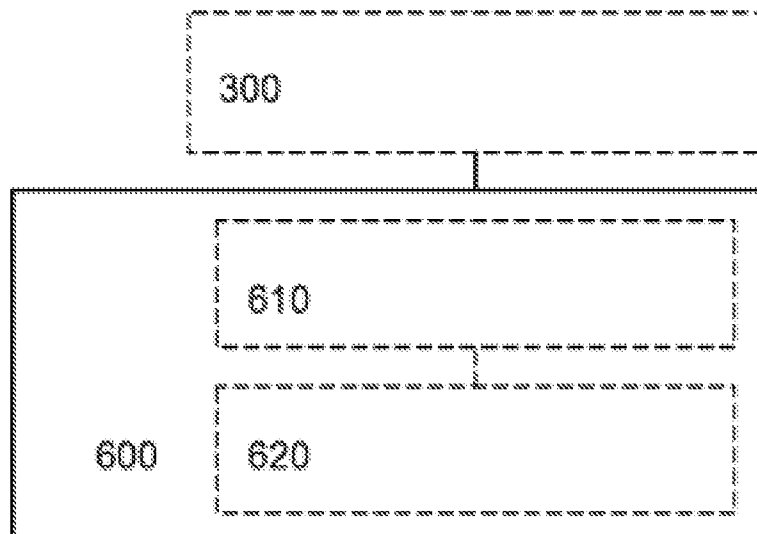


Fig. 6

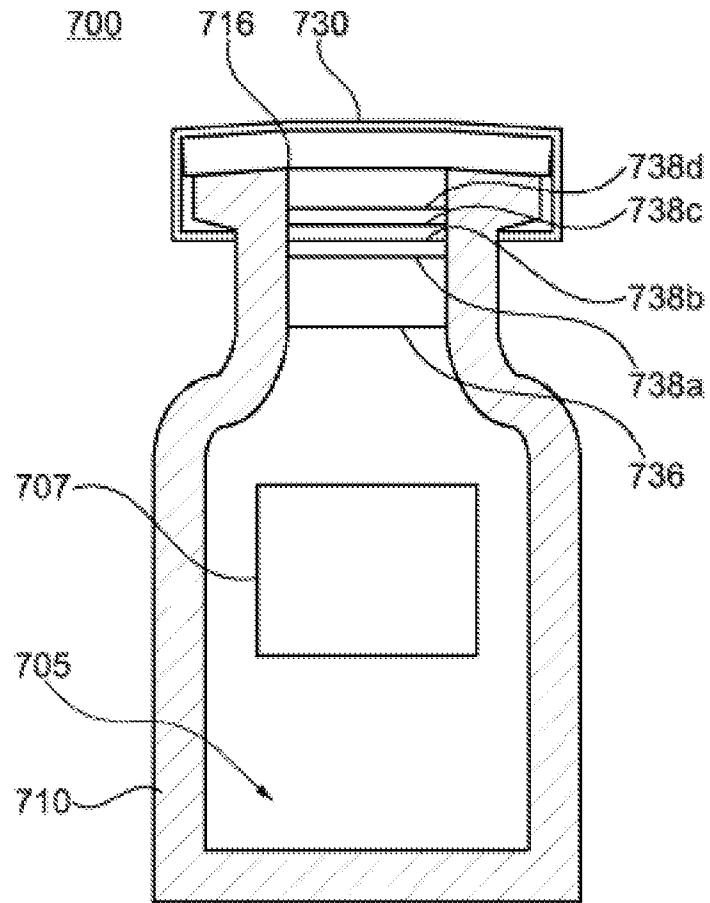


Fig. 7