

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 829**

51 Int. Cl.:

C09K 3/10 (2006.01)

B65D 83/14 (2006.01)

C08L 23/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2007 PCT/GB2007/003323**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2008 WO08029111**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2007 E 07804129 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2069450**

54 Título: **Sello para un aparato dispensador**

30 Prioridad:

04.09.2006 GB 0617375

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

22.06.2017

73 Titular/es:

**CONSORT MEDICAL PLC (100.0%)
Suite D Ground Floor, Breakspear Park
Breakspear Way Hemel Hempstead
Hertfordshire HP2 4UL, GB**

72 Inventor/es:

OHBI, DALJIT

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 618 829 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

Sello para un aparato dispensador

5 La presente invención se refiere a una válvula que tiene un material de sellado y, en particular, a un material de sellado que comprende una mezcla que contiene elastómero termoplástico de poliolefina. La válvula puede emplearse para dispensar fluido presurizado en forma de aerosol. La válvula es particularmente adecuada para su uso en dispositivos inhaladores de aerosol presurizados de dosis medida (pMDI, por sus siglas en inglés) y en dispositivos de reconocimiento médico adecuados para dispensar un producto farmacéutico. La válvula puede
10 emplearse también en bombas y dispositivos de administración nasal. Entre otros ejemplos se incluyen los inhaladores de polvo seco, sellos para jeringas, tapones para envases medicinales, sellos para bombas.

Por ejemplo, se sabe a partir del documento GB 1201918 proporcionar un aparato dispensador en el que el fluido presurizado de un envase dispensador presurizado se dosifica gracias a una válvula de una manera controlada, incluyendo la válvula sellos elastoméricos que son anulares y que cooperan con un vástago de válvula de deslizamiento para abrir y cerrar vías de fluidos. Cada uno de los documentos FR-A-2,549.568, WO 95/02651 y GB 2,148.912 y PCT/GB96/01551 (WO 97/01611) divulga otros ejemplos de tales aparatos dispensadores.
15

Entre las propiedades del material requeridas que son necesarias para un buen rendimiento del sello en las aplicaciones de productos farmacéuticos se incluyen:
20

compatibilidad química (aumento de volumen), resistencia de tracción, compresión permanente, relajación de la tensión, módulo elástico, cumplimiento normativo, baja permeabilidad a fluidos y gases, bajos niveles de extraíbles y lixiviables, y propiedades estables tras la extracción.
25

En consecuencia, además de requerir buenas propiedades de ingeniería, existe la necesidad de presentar propiedades sanitarias, incluyendo bajos niveles de extraíbles y lixiviables, que, en el caso contrario, pueden hacer que las impurezas de los fármacos aumenten a niveles inaceptables, así como reaccionar potencialmente con el fármaco, vehículo o excipientes. En este sentido, los productos que han de dispensarse con el pMDI se proporcionan normalmente en solución o suspensión en una base de alcohol, siendo esta particularmente común en la dispensación de compuestos medicinales para inhaloterapia.
30

Las válvulas dosificadoras empleadas en los dispositivos dispensadores tales como los pMDI se construyen normalmente a partir de una combinación de metal y/o partes termoplásticas y partes de caucho elastomérico. El sello en sí comprende normalmente un elastómero, tal como un caucho sintético, por ejemplo, caucho de nitrilo.
35

Se sabe usar, a partir del documento WO 00/40479 un material de aleación elastomérico de doble fase para un elemento regulador en una válvula de aerosol y en un conjunto regulador de flujo.

40 Los beneficios de emplear materiales "de aleación" o "mezclados" incluyen elasticidad alta y dureza baja. Por ejemplo, los valores favorables de elasticidad y dureza Shore (A) pueden conseguirse cuando un componente elastomérico más blando se dispersa en una matriz de un material termoplástico.

La producción de sellos que comprenden materiales elastoméricos normalmente implica etapas para el curado/reticulación de cauchos naturales y sintéticos. Los aceleradores son compuestos que reducen el tiempo requerido para el curado/reticulación de cauchos naturales y sintéticos. Entre los ejemplos se incluyen compuestos con base de azufre. Los aceleradores también pueden actuar para mejorar las características de no permeabilidad y otras propiedades físicas del caucho.
45

50 Los peróxidos, tales como el peróxido de dicumilo pueden emplearse también para curar elastómeros. Sin embargo, la reacción al curado puede variar y esto puede afectar a las propiedades del material; en casos extremos, el material puede volverse quebradizo. Así mismo, los productos de la reacción tienen que eliminarse, pues pueden deteriorar las propiedades del elastómero, por ejemplo, envejeciéndolo. Otro problema es que los peróxidos se desactivan con los antioxidantes. Los antioxidantes suelen requerirse para mejorar las propiedades de envejecimiento del elastómero.
55

Los dispositivos pMDI que contienen combinaciones de propulsores y fármacos se presurizan a temperaturas ambiente normalmente de hasta 5 bar (500 kPa). En estas condiciones, los derivados residuales de la reacción al curado/reticulación pueden migrar fuera e interferir con los mecanismos del fármaco.
60

En consecuencia, en la mayoría de las aplicaciones de productos farmacéuticos es necesario también extraer o lavar el elastómero curado para eliminar los residuos de la superficie y los derivados que se producen por la reacción al curado y el proceso de moldeado. Entre los ejemplos se incluyen el etanol y la extracción de fluidos supercríticos. Sin embargo, los tiempos de extracción prolongados han demostrado producir deterioros en las propiedades del material. Además, los procesos de extracción añaden costes de producción.
65

El documento US 2006/183861 se refiere a mezclas y pellas de polímeros y a los métodos para producir los mismos.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una válvula para un aparato dispensador que aborda al menos algunos de los problemas asociados con la técnica antecedente.

5 En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una válvula para su uso en un dispositivo dispensador de productos farmacéuticos, teniendo la válvula un sello formado a partir de una mezcla que comprende:

10 un elastómero termoplástico que incluye al menos 80 % de componente de propileno con cristalinidad isotáctica en el que todos o sustancialmente todos los grupos de sustituyentes permanecen en el mismo lado de la cadena de carbono; y
un polímero seleccionado de uno o más de polipropileno, polietileno y copolímeros del mismo, donde el polímero tiene un punto de fusión que es mayor que el punto de fusión del elastómero termoplástico.

15 A continuación, se describirá en detalle la presente invención. En los siguientes párrafos se definen en más detalle los diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede mezclarse con cualquier otro aspecto o aspectos a no ser que claramente se indique lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferente o ventajosa puede mezclarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferentes o ventajosas.

20 El sello de la válvula de acuerdo con la presente invención está formado a partir de un material que comprende un elastómero termoplástico de poliolefina con cristalinidad isotáctica de propileno.

25 El término sello, como se emplea en el presente documento, está destinado a abarcar cualquier elemento de sellado o parte del mismo presente en un dispositivo dispensador de productos farmacéuticos, incluyendo, pero no limitándose a juntas, asientos y sellos, ya sean estáticos o dinámicos.

30 Se apreciará que el sello puede proporcionarse como un componente separado o puede formarse íntegramente a la válvula, es decir, moldearse conjuntamente.

El elastómero termoplástico de poliolefina comprende preferentemente un copolímero o terpolímero de propileno y una o más alfaolefinas. La alfaolefina se selecciona preferentemente de uno o más de etileno, buteno, hexeno, octeno, y deceno.

35 El elastómero termoplástico de poliolefina comprende preferentemente propileno con cristalinidad isotáctica de 2 a 25 %, más preferentemente de 5 a 15 % de cristalinidad isotáctica, aún más preferentemente de 5 a 10 % de cristalinidad isotáctica.

40 El elastómero termoplástico de poliolefina comprende al menos 80 % de comonomero de propileno, más preferentemente al menos 85 % de comonomero de propileno. El elastómero termoplástico de poliolefina es preferentemente semicristalino.

45 El elastómero de poliolefina tiene preferentemente un peso molecular (Pm) de al menos 100.000, más preferentemente de al menos 130.000. El Pm/Mn es preferentemente de 1,5 a 2,5, más preferentemente de aproximadamente 2.

50 El elastómero de poliolefina presenta normalmente un pico de temperatura de fusión cristalina (medida con CDB) de 40 a 80 °, más normalmente de 50 a 70 °.

El elastómero de poliolefina preferente comprende un copolímero de propileno y otras alfaolefinas; una de las mismas es preferentemente etileno. La relación de propileno es de al menos 80 %.

55 El propileno isotáctico es preferentemente un polímero de hidrocarburo lineal sustituido en el que todos o sustancialmente todos los grupos de sustituyentes permanecen en el mismo lado de la cadena de carbono. El polímero es preferentemente altamente estereoregular.

60 Son preferentes los copolímeros y terpolímeros semicristalinos de propileno y otras alfaolefinas que contienen preferentemente al menos un 80 % de propileno con estereoquímica isotáctica. El polímero presenta preferentemente una distribución intermolecular/intramolecular sustancialmente uniforme de composición y cristalinidad.

Un ejemplo preferente de elastómero de poliolefina es Vistamaxx (RTM), que fabrica Exxon Mobil Chemical Company. Un elastómero de poliolefina también está disponible en Dow, con el nombre de Versify (RTM).

65

El elastómero termoplástico está presente preferentemente en la mezcla en una cantidad de 5 a 95 % en peso, más preferentemente de 5 a 90 % en peso, aún más preferentemente de 50 a 90 % en peso.

5 En la presente invención, el elastómero termoplástico de poliolefina anteriormente mencionado se une o mezcla con un polímero separado. El polímero se selecciona preferentemente para aumentar el pico del punto de fusión cristalino de la mezcla. El polímero tiene un pico de punto de fusión cristalino que es mayor que el pico del punto de fusión cristalino del elastómero termoplástico.

10 El polímero tendrá normalmente un peso molecular mayor que el peso molecular del elastómero termoplástico.

Se ha hallado que la adición del polímero mejora las características del sello en dispositivos inhaladores de aerosol presurizados de dosis medida (pMDI). En particular las características de peso por inyección y de fuga. Aunque no se desea que esté limitado por la teoría, se cree que las mejoras están ligadas a un aumento en el pico de punto de fusión cristalino de la mezcla.

15 En consecuencia, la mezcla presenta ventajosamente un pico de temperatura de fusión cristalina (medida con CDB) mayor de 65 °C, preferentemente mayor de 75 °C, más preferentemente mayor de 85 °C.

20 El polímero se selecciona preferentemente de uno o más de polipropileno y polietileno, incluyendo copolímeros y terpolímeros de los mismos. Si el polímero comprende polipropileno (o un copolímero o terpolímero del mismo), entonces se podrá observar que no es lo mismo que el elastómero termoplástico.

25 Los polímeros preferentes para su uso en la mezcla de acuerdo con la presente invención incluyen polipropileno cristalino, copolímeros de polipropileno, PEBD y PEAD.

El polímero está presente preferentemente en la mezcla en una cantidad de 2 a 30 % en peso, más preferentemente de 2 a 15 % en peso, aún más preferentemente de 5 a 15 % en peso.

30 Un ejemplo preferente de un polímero para su uso en la presente invención es un homopolímero de polipropileno tal como Moplen H483R, que fabrica la empresa Basell.

35 Entre otros ejemplos de polímeros adecuados se incluyen: los polipropilenos de copolímero aleatorio tales como Innovene 200-OA25, que fabrica la empresa BP; Riblene MR10 PEBD, que fabrica Polimeri Europa; y Purell GA7760 PEAD, que fabrica Basell.

La mezcla puede comprender también EVA, por ejemplo Elvax 660 EVA (12 % de acetato de vinilo), que fabrica DuPont.

40 El EVA puede estar presente en la mezcla en una cantidad de 1 a 20 % en peso, más preferentemente de 1 a 10 % en peso.

45 Los inventores han hallado que un copolímero o terpolímero de propileno y una alfaolefina pueden emplearse eficazmente en aleaciones o mezclas con otros polímeros y/o cargas para producir materiales que funcionan como materiales de sellado eficaces en los dispositivos pMDI. En consecuencia, el material de sellado puede comprender también uno o más componentes termoplásticos adicionales tales como, por ejemplo, polímeros seleccionados de estireno-etileno-etileno-propileno, estireno-etileno-propileno, estireno-butadieno-estireno, bloque poliéter-poliámidas, poliéter-poliéster, etileno-dieno, copolímeros de polidimetilsiloxano/urea y/o copolímeros de cicloolefinas, incluyendo mezclas de dos o más de los mismos. El uno o más componente(s) termoplástico(s) adicional(es) está/están normalmente presentes en el material de sellado en una cantidad de 1 a 40 % en peso, preferentemente de 1 a 10 % en peso, aún más preferentemente de 1 a 5 % en peso.

50 La relación de peso del uno o más componentes termoplásticos adicionales con respecto al elastómero termoplástico de poliolefina está preferentemente en el intervalo de 1:99 a 40:60.

55 El material de sellado comprende preferentemente además una carga mineral y/o inorgánica. Las cargas minerales son preferentes al negro de carbono para minimizar la formación de compuestos de hidrocarburo aromático polinuclear. Entre los ejemplos adecuados se incluyen cualquiera de silicato de magnesio, silicato de aluminio, óxido de aluminio, óxido de aluminio hidratado, sulfato de bario, Wollastonita, cargas fibrosas orgánicas e inorgánicas, microesferas orgánicas e inorgánicas, sílice, óxido de titanio, óxido de zinc, carbonato de calcio, óxido de magnesio, óxido de magnesio hidratado, carbonato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, hidróxido de aluminio, talco, caolinita y arcilla, incluyendo mezclas de dos o más de los mismos. La carga puede estar recubierta con uno o más agentes de acoplamiento, por ejemplo silanos, titanatos y zirconatos.

60 Preferentemente, la carga es o comprende uno o más de silicato de magnesio, talco, arcilla calcinada, nanopartículas de arcilla, caolinita y/o arcilla recubierta de aminosilano o arcilla recubierta con un agente de acoplamiento de titanio o zirconato. La carga está presente normalmente en el material de sellado en una cantidad de 1 a 40 % en peso, preferentemente de 1 a 30 % en peso, más preferentemente de 1 a 20 % en peso, aún más

preferentemente de 1 a 10 % en peso.

El material de sellado comprende preferentemente un componente termoplástico adicional, como se ha descrito en el presente documento, y una carga mineral/inorgánica como se ha descrito en el presente documento. Las aleaciones, combinaciones o mezclas de polímero pueden producirse mediante métodos convencionales, por ejemplo, usando un extrusor mezclador de doble husillo o mediante moldeo por inyección. Así, el sello puede producirse mediante un proceso que implica: proporcionar una composición que comprende un elastómero termoplástico de poliolefina con cristalinidad de propileno, dicho componente de polímero, y opcionalmente uno o más componentes termoplásticos adicionales y opcionalmente una o más cargas como se ha descrito en el presente documento; y formar la composición en un sello. En este proceso, la etapa de formación de la composición en un sello puede implicar una o más técnicas de formación, tal como moldeo por compresión, moldeo por inyección y/o extrusión. El material de sellado de acuerdo con la presente invención se presta particularmente a moldeo por inyección y esto resulta ventajoso, pues reduce los tiempos de ciclo de fabricación de minutos (6-10 minutos en el moldeo por compresión/transferencia) a segundos (15-20 segundos en el moldeo por inyección). El moldeo por inyección también da como resultado una reducción en los residuos del proceso en comparación con los procesos de compresión/transferencia. El sello también puede, si se desea, moldearse conjuntamente con termoplásticos tales como PBT, nilón y/o poliacetal.

Los inventores han hallado que alear o mezclar copolímeros o terpolímeros de propileno semicristalino con cargas inorgánicas/minerales y/o componentes termoplásticos ha producido composiciones con propiedades elastoméricas adecuadas para las aplicaciones de sellado en aplicaciones de productos farmacéuticos. Sorprendentemente, se ha hallado que esto puede conseguirse sin el uso de plastificantes o aditivos de procesamiento o agentes compatibilizantes, que se requieren normalmente para producir aleaciones/mezclas. Así, la presente invención posibilita producir un material de sellado que, si se desea, es esencialmente libre de un agente de reticulación. El material de sellado también puede ser esencialmente libre de un plastificante. El material de sellado también puede ser esencialmente libre de un aditivo de procesamiento. El material de sellado también puede ser esencialmente libre de un agente compatibilizante.

En una realización preferente, el sello está formado a partir de un material que consiste en o que consiste esencialmente en:

un elastómero termoplástico de poliolefina que incluye un componente de propileno con semicristalinidad, preferentemente un copolímero de propileno y una alfaolefina;
un polímero seleccionado de uno o más de polipropileno, polietileno y copolímeros de los mismos;
opcionalmente uno o más componentes termoplásticos adicionales como se ha descrito en el presente documento; y
opcionalmente una o más cargas minerales y/o inorgánicas como se ha descrito en el presente documento; y cualquier impureza inevitable.

El material de sellado en la válvula de acuerdo con la presente invención es bastante limpio, pues normalmente tiene niveles de extraíbles de 8 a 500 ppm (mediante GC-MS).

El material de sellado de la válvula de acuerdo con la presente invención también tiene buenas características de sellado que son similares a aquellas del EPDM convencional y de elastómeros de nitrilo. Sorprendentemente, las propiedades elastoméricas del material de sellado se mantienen a condiciones elevadas, por ejemplo, 40 °C/75 % HR.

A pesar de no ser esencial, si se desea, el material de sellado puede comprender además cualquiera de un agente de refuerzo, aditivo de procesamiento, un plastificante, un aglutinante, un estabilizador, un retardador, agentes de enlace, un antioxidante, un lubricante, un pigmento, una cera, una resina, antiozonantes, un acelerador secundario o un activador, incluyendo combinaciones de dos o más de los mismos. Entre los ejemplos de antioxidantes están 2:2'-metileno-bis(6-(1-metil-ciclohexilo)-para-creosol) y difenilamina octilada.

Como se ha mencionado anteriormente, un beneficio de usar una válvula de conformidad con la presente invención en un dispositivo dispensador de productos farmacéuticos es los niveles relativamente bajos de lixiviables y extraíbles que están presentes en el sello. Así, mientras que los sellos preparados para su uso en la presente invención pueden extraerse con etanol (es decir, lavarse con etanol a reflujo) para reducir el nivel de cualquier especie de lixiviable que pudiera migrar hacia las combinaciones de fármacos, esta etapa no es esencial y se puede prescindir de la misma. Esto se diferencia de los cauchos termoestables convencionales, que no requieren extracción con etanol. Como se ha mencionado anteriormente, el material de sellado para su uso en la presente invención tiene niveles de extraíbles de normalmente 8 a 500 ppm (mediante GC-MS). Se apreciará que los niveles de extraíbles también pueden reducirse, si se requiere, mediante la realización de una etapa de extracción.

La válvula de acuerdo con la presente invención puede usarse en un dispositivo dispensador, tal como un dispositivo dispensador de productos farmacéuticos. Entre los ejemplos específicos se incluyen un dispositivo de administración nasal, pulmonar o transdérmico. Los usos preferentes se llevan a cabo en un dispositivo inhalador de aerosol

presurizado de dosis medida y en un dispositivo de reconocimiento médico adecuado para dispensar un producto farmacéutico. Entre otros ejemplos se incluyen inhaladores de polvo seco, sellos para jeringas, tapones para envases medicinales, y sellos para bombas.

5 El término producto farmacéutico, como se usa en el presente documento, está destinado a abarcar cualquier producto farmacéutico, compuesto, composición, medicamento, agente o producto que pueda administrarse o suministrarse a un ser humano o a un animal, por ejemplo, productos farmacéuticos, fármacos, productos biológicos y medicinales. Entre los ejemplos se incluyen antialérgicos, analgésicos, broncodilatadores, antihistamínicos, proteínas y péptidos terapéuticos, antitusivos, preparados para síntomas anginosos, antibióticos, preparados antiinflamatorios, hormonas o sulfonamidas, tales como, por ejemplo, una amina vasoconstrictora, una enzima, un alcaloide, o un esteroide, incluyendo mezclas de dos o más de los mismos. En particular, entre los ejemplos se incluyen isoproterenol [alcohol alfa-(isopropilaminometil)protocatechuilico], fenilefrina, fenilpropanolamina, glucagón, adrenocromo, tripsina, epinefrina, efedrina, narcotina, codeína, atropina, heparina, morfina, dihidromorfina, ergotamina, escopolamina, metapirileno, cianocobalamina, terbutalina, rimiterol, salbutamol, flunisolida, colchicina, pirbuterol, beclometasona, orciprenalina, fentanilo, y diamorfina, estreptomina, penicilina, penicilina procainica, tetraciclina, clorotetraciclina e hidroxitetraciclina, hormona adrenocorticotropa y hormonas adrenocorticales, tales como cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona y prednisona, insulina, cromolina sódica, y mometasona, incluyendo mezclas de dos o más de los mismos.

20 El producto farmacéutico puede emplearse, o bien como la base libre, o bien como una o más sales convencionales en la técnica, tales como, por ejemplo, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, fluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, (embonato), pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, 25 estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, y yoduro de trietilo, incluyendo mezclas de dos o más de los mismos. También pueden emplearse sales catiónicas, por ejemplo, metales alcalinos, por ejemplo, Na y K, y sales de amonio y sales de aminas conocidas en la técnica por ser farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, glicina, diamina de etileno, colina, dietanolamina, trietanolamina, octadecilamina, dietilamina, trietilamina, 1-amino-2-propanol-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol, y 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2 isopropil aminoetanol.

El producto farmacéutico será normalmente uno que es adecuado para la inhalación y puede proporcionarse en cualquier forma adecuada para este fin, por ejemplo, como polvo o como una solución o suspensión en un líquido disolvente o portador, por ejemplo, etanol.

35 El producto farmacéutico puede, por ejemplo, ser uno que es adecuado para el tratamiento del asma. Entre los ejemplos se incluyen el salbutamol, beclometasona, salmeterol, fluticasona, formoterol, terbutalina, cromoglicato sódico, budesónida y flunisolida, y sales fisiológicamente aceptables (por ejemplo, sulfato de salbutamol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, y sulfato de terbutalina), solvatos y ésteres, incluyendo mezclas de dos o más de los mismos. También pueden emplearse isómeros individuales tales como, por ejemplo, R-salbutamol. Como se podrá apreciar, el producto farmacéutico puede comprender uno o más ingredientes activos, por ejemplo, flutiform, y opcionalmente pueden estar provistos de un portador adecuado, por ejemplo un portador líquido. Si se desea, pueden incluirse uno o más surfactantes.

45 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención también proporciona un dispositivo dispensador de productos farmacéuticos que tiene una válvula como se ha descrito en el presente documento. El dispositivo dispensador de productos farmacéuticos puede ser, por ejemplo, un dispositivo de administración nasal, pulmonar o transdérmica. Los dispositivos preferentes son un dispositivo inhalador de aerosol presurizado de dosis medida y un dispositivo de reconocimiento médico.

50 La presente invención también proporciona un aparato dispensador para dispensar fluido presurizado que comprende un cuerpo de válvula que define una cámara, un elemento de válvula que se extiende de manera móvil a través de la cámara y a través de al menos un sello anular que coopera con el elemento de válvula y con el cuerpo para regular la descarga de fluido, donde el o al menos uno de los sellos es como se ha descrito en el presente documento en relación con el primer aspecto de la invención.

Tal dispositivo puede usarse para dispensar medicinas, productos farmacéuticos, agentes biológicos, fármacos y/o productos en solución o suspensión como se ha descrito en el presente documento.

60 En una realización preferente, el aparato dispensador comprende un envase dispensador presurizado que tiene un cuerpo de válvula provisto de dos sellos de válvula anulares a través de los que un elemento de válvula es axialmente deslizable, estando dispuestos los sellos en las aberturas de entrada y salida de una cámara de válvula, de modo que la válvula funciona como válvula dosificadora.

65 El aparato dispensador como se ha descrito en el presente documento puede comprender un envase dispensador presurizado conectado operativamente al cuerpo de válvula y que contiene el fluido que ha de dispensarse y un

propulsor hidrofluorocarbonado que comprende un tipo de propulsor 134a o 227. La denominación de los tipos de propulsores indicados en la presente solicitud es tal como se especifica en la norma británica BS4580:1970 "Specification for number designations of organic refrigerants" ("Memoria descriptiva para las denominaciones numéricas de refrigerantes orgánicos"). En consecuencia, el propulsor 134a es: 1,1,1,2-tetrafluoroetano CH₂F-CF₃ y el propulsor 227 es: 1,1,1,2,3,3,3 heptafluoropropano CF₃-CHF-CF₃.

El fluido que ha de dispensarse normalmente comprende un líquido o producto de partículas como solución o suspensión en un líquido portador. El líquido portador preferentemente comprende un alcohol, tal como etanol. Pueden estar presentes uno o más surfactantes.

En el aparato dispensador de acuerdo con la presente invención, el material de sellado como se ha descrito en el presente documento puede emplearse para todas las juntas/sellos. Alternativamente, el material de sellado como se ha descrito en el presente documento puede usarse para la junta o para el sello dinámico y el otro sello puede ser un caucho sintético convencional tal como, por ejemplo, EPDM, nitrilo, bromobutilo, butilo, clorobutilo y neopreno.

Ejemplos y figuras

La presente invención se describirá también a continuación en relación con los siguientes ejemplos no limitantes en las tablas y figuras.

Las tablas 1 y 2 enumeran un número de composiciones de elastómero termoplástico de conformidad con la presente invención. "Vistamaxx" y "Versify" se usan como el componente de elastómero termoplástico en estos ejemplos. Los polímeros Vistamaxx se fabrican en ExxonMobil y los Versify se fabrican en Dow Chemical Company.

Otros componentes de la tabla 1 son los siguientes:

- el talco es "Mistron Vapor R10C"
- el homopolímero de polipropileno (PP) es Moplen 483R, fabricado en Basell;
- el copolímero aleatorio de propileno (PP) y etileno (PE) es Innovene 200-CA25, fabricado en BP;
- el polietileno de baja densidad (PEBD) es Riblene MR10, fabricado en Polimeri Europa;
- el polietileno de alta densidad (PEAD) es Purell GA7760, fabricado en Bassell;
- el polímero de etilvinilacetato (EVA) es Elvax 660, fabricado en DuPont.

La tabla 3 muestra el pico de temperatura de fusión cristalina (T_{pc}) de las composiciones definidas en las tablas 1 y 2. Esta información se obtuvo mediante CDB. Vistamaxx 1100 en sí muestra un pico de temperatura de fusión cristalina de 60,3 °C. Se observa que todas las muestras presentan un pico de temperatura de fusión cristalina mayor que la de Vistamaxx en sí mismo.

La adición de, por ejemplo, PP cristalino, copolímero de PP, PEBD y/o PEAD aumenta el pico del punto de fusión cristalino de las mezclas. Se ha hallado que el aumento en el pico del punto de fusión cristalino aumenta la estabilidad de la temperatura de servicio de los sellos de acuerdo con la presente invención. En particular, los sellos presentan comportamiento elastomérico a temperaturas más altas y, como consecuencia, ofrecen un peso por inyección estable y un nivel bajo de fuga en los dispositivos dispensadores, tales como los MDI.

Se ha evaluado el rendimiento de las mezclas de sellado de acuerdo con la presente invención en una válvula de MDI usando 134a + 5 % de etanol. El rendimiento del peso por inyección a temperatura ambiente es muy consistente y similar al del control de EPDM termoestable (véase la figura 1).

El rendimiento del peso por inyección de las mezclas 40 °C/75 % HR es también muy consistente y similar al del control de EPDM termoestable (véase la figura 2).

Así mismo, en las figuras 3 y 4 se muestra el efecto del componente cristalino al mejorar la estabilidad térmica de las mezclas. La EF221 es una aleación de Vistamaxx 1100 con PP isotáctico (Moplen 483R) y 30 partes de talco. Su peso por inyección a 40 °C/75 % HR es consistente y similar al del EPDM termoestable (véase la figura 3). La muestra EF203 es una aleación de Vistamaxx 1100 con 30 partes de talco. Su peso por inyección es inconsistente en comparación con el EPDM termoestable. Esto se cree que es debido a su estabilidad térmica relativamente deficiente (véase la figura 4).

Las características de fuga de las mezclas de sellado de acuerdo con la presente invención son superiores al EPDM tanto a temperatura ambiente como en condiciones de 40 °C/75 % HR (véase la figura 5).

En la tabla 4 se examina el efecto de eliminar el talco en el pico de temperatura de fusión cristalina de la muestra EF 221. Específicamente, las cantidades relativas de Vistamaxx 1100 y de polipropileno se mantienen iguales, y simplemente se reduce la cantidad total de talco. Se observa que simplemente el hecho de mezclar el elastómero termoplástico Vistamaxx con un polipropileno adecuado aumenta el pico de temperatura de fusión cristalina de la muestra. Añadiendo talco también aumenta el valor.

En la tabla 5 se examina el efecto del componente cristalino en los pesos por inyección a 40 °C/75 % HR de EF221. La EF203 (Vistamaxx 1100 con 30 partes de talco) y el EPDM termoestable se proporcionan a título de comparación. Los resultados muestran que añadir el componente cristalino a la EF221 mejora su estabilidad térmica.

5

Tabla 1: Ejemplos de composiciones de acuerdo con la presente invención

Muestra	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230
Vistamaxx 2100	90	90	90	90	90										
Vistamaxx 1100						90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Talco	20	20	20	20	20	30	30	30	30	30	60	60	60	60	60
PP	10					10					10				
Copolímero de PP/PE		10					10					10			
PEBD			10					10					10		
PEAD				10						10					10
EVA					10				10					10	

Tabla 2: Ejemplos de composiciones de acuerdo con la presente invención

Muestra	231	232	233	234	235
Versify 3200.01	90	90	90		
Versify 3000.01				90	90
Talco	20	30	50	20	30
PP		10			10
PP/PE					
PEBD			10		
PEAD	10			10	

Tabla 3: Pico de temperatura de fusión cristalina de las composiciones definidas en las tablas 1 y 2

Muestra	Tpc °C
216	115,45
217	109
218	104
219	77; 102
220	77,9
221	112
222	105
223	60; 86
224	72,6
225	77,6; 98
226	113
227	109
228	57; 84; 99
229	83,7
230	77; 98; 120
231	78; 116
232	103

Muestra	Tpc °C
233	66
234	87; 115
235	110

Tabla 4: Pico de temperatura de fusión cristalina de la muestra 221 con cantidades variables de talco añadido

Muestra	Contenido de la carga (% en peso)	Tpc
Vistamaxx 1100	0	60,3
221A	0,0	95
221B	9,1	108,8
221C	16,7	109,6
222	30	112

Tabla 5: Efecto del componente cristalino en los pesos por inyección a 40 °C/75 % HR de EF221. La EF203 se compara con el EPDM termoestable.

Aleación/tiempo de almacenamiento	Peso por inyección a 40 °C/75 % HR			
	Media (mg)	Máx. (mg)	Min. (mg)	D.T.
EPDM 1 mes	56	58,2	55,2	0,7
EF221 1 mes	55,6	57,2	54,6	0,6
EF203 2 semanas	49,2	51,7	46,62	2,55
EF203 3 meses	40,5	44,02	35,50	4,48

REIVINDICACIONES

1. Una válvula para emplear en un dispositivo dispensador de productos farmacéuticos, teniendo la válvula un sello formado a partir de una mezcla que comprende:
- 5 un elastómero termoplástico que incluye al menos 80 % de un componente de propileno con cristalinidad isotáctica en el que todos o sustancialmente todos los grupos de sustituyentes permanecen en el mismo lado de la cadena de carbono; y
- 10 un polímero seleccionado de uno o más de polipropileno, polietileno y copolímeros del mismo, donde el polímero tiene un punto de fusión que es mayor que el punto de fusión del elastómero termoplástico.
2. Una válvula de acuerdo con la reivindicación 1, donde el elastómero termoplástico comprende un copolímero o terpolímero de propileno y una o más alfaolefina(s), donde la(s) alfaolefina(s) se selecciona(n) preferentemente de uno o más de etileno, buteno, hexeno, octeno y deceno.
- 15 3. Una válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente de propileno en el elastómero termoplástico tiene de 2 a 25 % de cristalinidad isotáctica, preferentemente de 5 a 15 % de cristalinidad isotáctica.
- 20 4. Una válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el elastómero termoplástico tiene un peso molecular (Pm) de al menos 100.000.
5. Una válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho polímero:
- 25 (a) tiene un peso molecular que es mayor que el peso molecular del elastómero termoplástico; y/o
(b) se selecciona para aumentar el pico del punto de fusión cristalino de la mezcla.
6. Una válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho polímero:
- 30 (a) comprende polipropileno, preferentemente polipropileno cristalino; y/o
(b) comprende un copolímero de polipropileno; y/o
(c) comprende PEBD o PEAD; y/o
(d) está presente en la mezcla en una cantidad de 2 a 30 % en peso, preferentemente de 5 a 15 % en peso.
- 35 7. Una válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el material de sellado comprende al menos uno de:
- 40 (i) un componente termoplástico adicional, y
(ii) una carga mineral y/o inorgánica.
8. Una válvula de acuerdo con la reivindicación 7, donde el componente termoplástico adicional comprende uno o más polímeros seleccionados de estireno-etileno-etileno-propileno, estireno-etileno-propileno, estireno-butadieno-estireno, bloque poliéter-poliámid, poliéter-poliéster, etileno-dieno, copolímeros de polidimetilsiloxano/urea y/o copolímeros de cicloolefinas, incluyendo combinaciones de dos o más de los mismos.
- 45 9. Una válvula de acuerdo con la reivindicación 7, donde la carga se selecciona de una o más de arcillas, arcillas calcinadas, nanopartículas de arcilla, talcos y arcillas recubiertas de aminosilano y está preferentemente presente en el material de sellado en una cantidad de 1 a 40 % en peso, más preferentemente de 1 a 30 % en peso.
- 50 10. Una válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el material de sellado es esencialmente libre de al menos uno de:
- 55 (a) un agente de reticulación;
(b) un plastificante;
(c) un aditivo de procesamiento; y
(d) un agente compatibilizante.
11. Un dispositivo dispensador de productos farmacéuticos que tiene una válvula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que es preferentemente un dispositivo inhalador de aerosol de dosis medida de productos farmacéuticos.
- 60

Figura 1

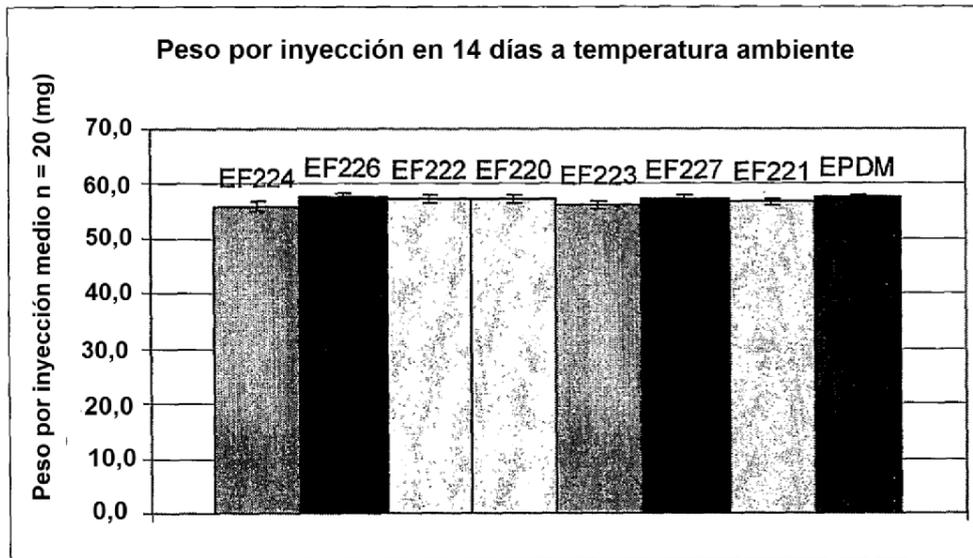


Figura 2

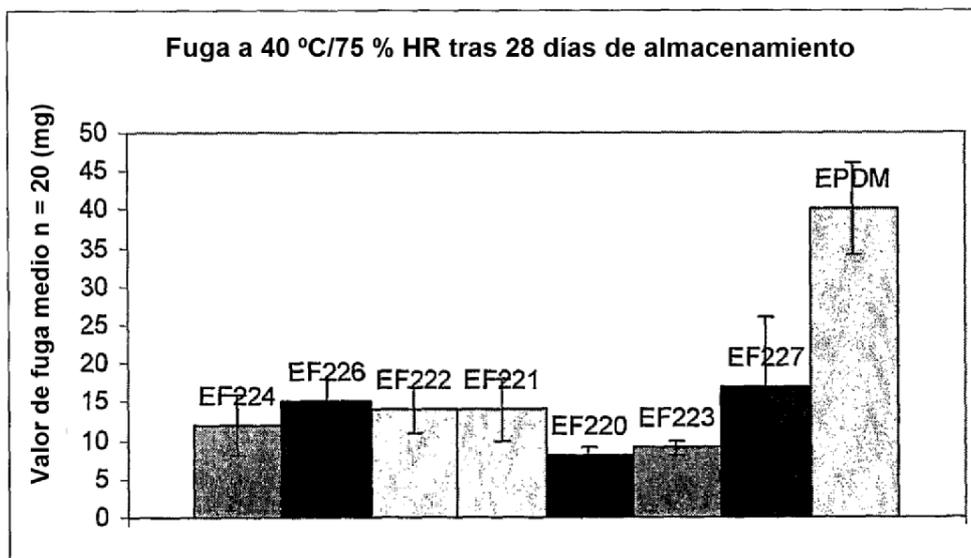


Figura 3

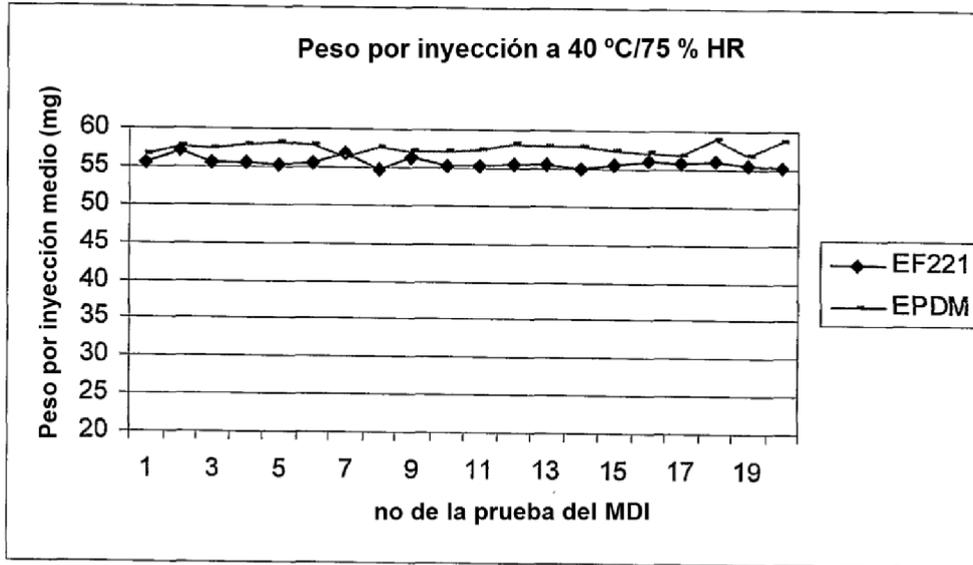


Figura 4

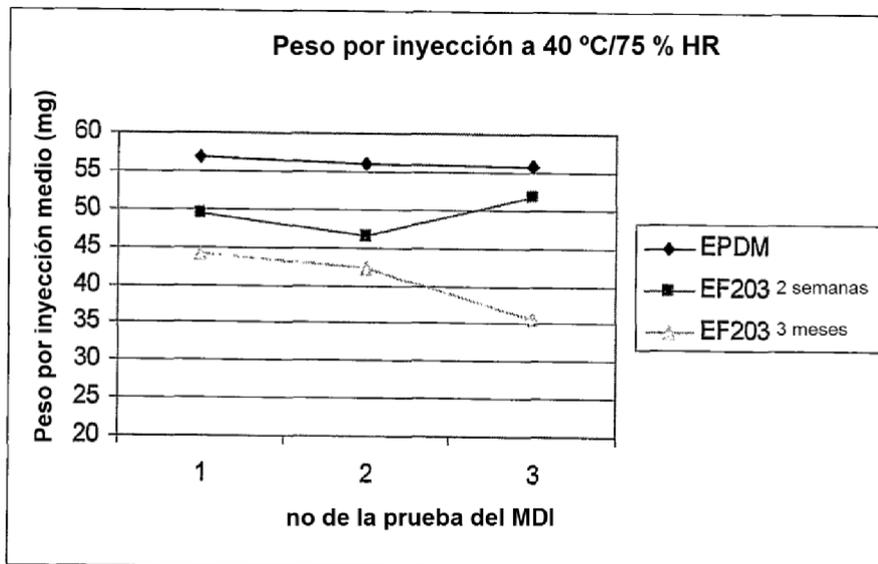


Figura 5

