

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 782**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00	(2006.01)
B65D 83/54	(2006.01)
B05D 1/00	(2006.01)
B05D 5/08	(2006.01)
B05D 7/14	(2006.01)
B05D 7/22	(2006.01)
B65D 83/38	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2011 PCT/GB2011/050352**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO11104541**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2011 E 11710543 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2539081**

54 Título: **Método de fabricación de un dispositivo dispensador de medicamento**

30 Prioridad:

26.02.2010 GB 201003275

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

19.02.2019

73 Titular/es:

**PORTAL MEDICAL LTD (100.0%)
Unit 37 Evans Business Centre Chester West
Employment Park Minerva Avenue Sovereign
Way
Chester Cheshire CH1 4QL, GB**

72 Inventor/es:

**BROMLEY-DAVENPORT, DARREN y
STEVENSON, PAUL**

74 Agente/Representante:

SERRAT VIÑAS, Sara

ES 2 700 782 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 de fabricación de un dispositivo dispensador de medicamento

5 Esta invención se refiere a métodos de fabricación de dispositivos dispensadores para dispensar un medicamento, a métodos de tratamiento de un componente de los mismos, con particular referencia, pero de ninguna manera exclusiva, a dispositivos dispensadores presurizados.

10 Se conoce bien administrar medicamentos a un paciente mediante inhalación usando dispositivos dispensadores presurizados que dispensan el medicamento en un fluido portador, habitualmente como un aerosol. Tales dispositivos se denominan a menudo inhaladores dosificadores presurizados (pMDI), y se usan muy habitualmente para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 Un problema asociado con dispositivos dispensadores de esta clase es la absorción del medicamento activo en las superficies internas del dispositivo. Esto, a su vez, puede llevar a una pérdida de potencia y/o una dosificación errática durante la vida útil del dispositivo. En algunos casos puede producirse una aglomeración de partículas de fármaco si el medicamento activo está presente como una suspensión de partículas. Un enfoque que se ha adoptado con el fin de reducir la absorción en superficie del fármaco activo es modificar las propiedades de superficie del dispositivo, y tradicionalmente esto se ha realizado mediante recubrimiento por pulverización con un polímero de baja energía. Sin embargo, este procedimiento puede ser difícil de gestionar, y a menudo la calidad de los recubrimientos en superficie es variable.

20 A partir, por ejemplo, de los documentos EP0642992, EP1066073, WO2008/146025 y WO2008/146024 se conoce que diversas superficies interiores de dispositivos pMDI pueden dotarse de recubrimientos depositados mediante polimerización con plasma. La polimerización con plasma es sumamente deseable dado que es una técnica a baja temperatura. Sin embargo, los presentes inventores también se han dado cuenta de que hay inconvenientes asociados con técnicas de polimerización con plasma de la técnica anterior, y de que, con el fin de proporcionar un enfoque comercial práctico que sea económico de utilizar y dé como resultado recubrimientos que tengan propiedades físicas y químicas aceptables, existe una necesidad de desarrollar técnicas nuevas y mejoradas. Los ejemplos de inconvenientes incluyen deposición de recubrimiento no uniforme, la duración de tiempo que tarda en depositarse la capa polimerizada y las características de rendimiento del recubrimiento en uso en un dispositivo dispensador. Un inconveniente adicional es que después de la polimerización con plasma, el recubrimiento normalmente se almacena/acondiciona durante de uno a siete días para permitir una reorientación de sitios insaturados reactivos en la superficie del recubrimiento con plasma que se crean como parte del procedimiento de polimerización con plasma. Además de la ralentización del procedimiento de fabricación al necesitarse un periodo de reposo considerable antes de que el producto pueda usarse, los presentes inventores se han dado cuenta de que especies no deseables tales como agua, grupos hidroxilo y especies presentes en la atmósfera pueden absorberse en/reaccionar con la superficie recubierta con plasma (sitios reactivos restantes) durante el periodo de reposo.

40 La presente invención, en al menos algunas de sus realizaciones, aborda los problemas y necesidades descritos anteriormente.

45 Según un primer aspecto de la invención se proporciona un método de tratamiento de un componente metálico de un dispositivo dispensador de medicamento, teniendo el componente metálico una o más superficies que entran en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, incluyendo el método las etapas de:

proporcionar dicho componente metálico; y

50 recubrir al menos una de dichas superficies mediante deposición por plasma para inhibir así una deposición en superficie o degradación del medicamento, en el que la deposición por plasma comprende la polimerización con plasma de al menos un monómero, y en el que al menos parte de la deposición por plasma se realiza bajo control de polarización de CC, con una polarización de CC fija para mantener una emisión de electrones constante y una densidad de plasma constante, en el que el componente metálico se conecta a tierra durante la etapa de deposición por plasma, y en el que el componente metálico es un cuerpo de bote, y durante la etapa de deposición por plasma se aplica un potencial de RF a un electrodo que está situado dentro del cuerpo de bote, y en el que la polarización de CC es entre el cuerpo de bote y el electrodo.

La deposición por plasma comprende la polimerización con plasma de al menos un monómero.

60 De esta manera, puede proporcionarse un procedimiento muy eficiente de polimerización con plasma que da como resultado un recubrimiento uniforme con una tasa de deposición óptima.

65 El control de polarización de CC puede realizarse usando una tensión de polarización de CC en el intervalo de 50-800 voltios, preferiblemente en el intervalo de 50-500 voltios, lo más preferiblemente en el intervalo de 50-350 voltios.

El componente metálico se conecta a tierra durante la etapa de deposición por plasma, tal como la polimerización con plasma del monómero. Los presentes inventores se han dado cuenta de que si el componente se mantiene en cambio al potencial de RF, entonces el plasma producido puede ser demasiado intenso, provocando que se retire el recubrimiento. Esto es un problema particular en realizaciones en las que el componente es un cuerpo de bote.

5 Durante la etapa de deposición por plasma, se aplica un potencial de RF a un electrodo que está situado dentro del cuerpo de bote. Esta configuración puede dar como resultado recubrimientos particularmente uniformes sobre toda la superficie interior del cuerpo de bote.

10 Ventajosamente, la etapa de deposición por plasma se realiza en sustancial ausencia de oxígeno. Se ha encontrado que la presencia de oxígeno tiene un efecto nocivo sobre un recubrimiento polimerizado, y también puede tener un efecto nocivo sobre algunos medicamentos. Ventajosamente, el recubrimiento producido por la deposición por plasma tiene un contenido de oxígeno de menos del 10% en átomos, preferiblemente menos del 5% en átomos, lo más preferiblemente menos del 2% en átomos según se mide mediante espectroscopia fotoelectrónica por rayos X (XPS) cuando el propio monómero u otro precursor no contiene oxígeno.

15 La etapa de deposición por plasma puede realizarse inicialmente sin control de polarización de CC, comenzando el control de polarización de CC un periodo de tiempo después de que empiece la deposición por plasma. La etapa de deposición por polimerización con plasma puede realizarse inicialmente usando control de potencia directa.

20 Se suministra potencia al plasma durante la polimerización con plasma del monómero. Ventajosamente, la etapa de polimerización con plasma del monómero se completa desactivando el suministro de potencia al plasma mientras se mantiene un suministro del monómero de modo que el plasma disminuye agotando un depósito capacitivo de electrones, proporcionando así una extinción en superficie del recubrimiento. De esta manera, después de apagar el suministro de potencia el plasma puede disminuir lentamente, a medida que se permite que se descarguen electrones en el depósito capacitivo. Esto da como resultado un plasma parcialmente ionizado de intensidad decreciente que purga la superficie. Finalmente, la superficie se purga por un monómero no ionizado puro. Combinado, esto tiene el sorprendente efecto de "ocupar" sitios insaturados para formar una superficie estable antes de que el componente se retire del sitio de la polimerización con plasma (normalmente una cámara de plasma). Esto proporciona la ventaja significativa de eliminar cualquier necesidad de un periodo de reposo antes de que pueda usarse el componente. El suministro del monómero puede mantenerse durante un tiempo en el intervalo de 5 segundos a 10 minutos después de desactivar el suministro de potencia al plasma. Preferiblemente, el suministro se mantiene durante un tiempo en el intervalo de 30 a 60 segundos.

35 El monómero o monómeros pueden ser uno o más de un hidrocarburo, fluorocarbono, silano o siloxano. Puede usarse un único monómero, o puede utilizarse una mezcla de monómeros. Los precursores de perfluorocarbono adecuados incluyen C_nF_{2n+2} donde n está en el intervalo de 1 a 8, y los productos químicos HFA134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y HFA227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), que se usan habitualmente como propelentes en dispositivos dispensadores de medicamentos. Pueden usarse perfluorocarbonos cíclicos, y una realización particularmente preferida es C_4F_8 . Pueden usarse perfluorocarbonos insaturados.

40 En realizaciones en las que el precursor es un hidrocarburo, pueden usarse alcanos de la fórmula C_nH_{2n+2} donde n es de 1 a 12. Se prefieren particularmente metano y etano. C_3H_8 , C_4H_{10} y C_5H_{12} también son realizaciones preferidas. Pueden usarse alquenos, alquinos e hidrocarburos cíclicos como precursor.

45 El recubrimiento puede tener cualquier grosor deseado. Normalmente, el grosor está en el intervalo de 15-500 nm, prefiriéndose el intervalo de 15-125 nm. Sin embargo, es posible proporcionar recubrimientos de otros grosores, y desde el punto de vista comercial resultan atractivos grosores en el intervalo 300-400 nm.

50 El componente puede someterse a una etapa de limpieza antes de la etapa de polimerización con plasma del monómero. Preferiblemente, la etapa de limpieza utiliza un tratamiento de limpieza por plasma, y lo más preferiblemente se forma un plasma usando argón. Es importante que se excluya oxígeno de cualquier etapa de limpieza, dado que una oxigenación de la superficie del componente puede hacer que la etapa o etapas posteriores sean más difíciles de llevar a cabo. Además, cualquier oxígeno absorbido en las paredes del aparato de procesamiento puede lixivarse y disociar un recubrimiento con plasma depositado posteriormente, haciendo que la etapa de recubrimiento con plasma posterior también sea más difícil y desventajosa.

55 La superficie del componente puede modificarse en superficie antes de la etapa de polimerización con plasma del monómero, en la que la modificación de superficie tiene lugar en una etapa de tratamiento con plasma usando un precursor que contiene flúor y/o carbono en condiciones que incluyen una ausencia sustancial de oxígeno que da como resultado que la superficie comprende sustancialmente restos de fluoruro metálico y/o carburo metálico después de la modificación de superficie. La etapa de modificación de superficie se realiza antes de la etapa de polimerización con plasma del monómero, y generalmente se realiza después de cualquier etapa de limpieza. Generalmente, se utiliza un plasma más intenso durante la etapa de modificación de superficie con el fin de disociar de manera eficiente el precursor que contiene flúor y/o carbono para dar flúor y/o carbono reactivo. Los perfluorocarbonos e hidrocarburos comentados anteriormente también pueden usarse para la etapa de modificación

de superficie. Se prefieren particularmente metano, etano y CF_4 , C_2F_6 , C_3F_8 y C_4F_8 . La modificación de superficie y posterior polimerización con plasma del monómero pueden formar un único procedimiento continuo. En una realización, se realiza inicialmente un plasma usando control o bien de polarización de CC o bien de potencia directa con el fin de efectuar la modificación de superficie, manteniéndose o comenzando más tarde el control de polarización de CC con el fin de efectuar la etapa de polimerización con plasma del monómero.

Según un segundo aspecto de la invención se proporciona un método de fabricación de un dispositivo dispensador de medicamento, incluyendo el método las etapas de:

tratar un componente metálico del dispositivo dispensador en un método según el primer aspecto de la invención; proporcionar otros componentes del dispositivo; y

ensamblar los componentes para proporcionar un dispositivo dispensador de medicamento ensamblado.

Según un tercer aspecto de la invención se proporciona un dispositivo dispensador para dispensar un medicamento, incluyendo el dispositivo al menos un componente metálico tratado en un método según el primer aspecto de la invención.

El componente puede tener un recubrimiento producido por la deposición por plasma que tiene un contenido de oxígeno de menos del 2% en átomos según se mide mediante XPS.

En el presente documento se da a conocer un dispositivo dispensador para dispensar medicamento, incluyendo el dispositivo un componente que tiene una o más superficies que entran en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, en el que dichas superficies tienen un recubrimiento depositado por plasma que tiene un contenido de oxígeno de menos del 2% en átomos según se mide mediante XPS.

Ahora se describirán realizaciones de métodos y dispositivos dispensadores según la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 es una vista en sección transversal de un dispositivo dispensador presurizado; y

la figura 2 muestra una disposición para recubrir un cuerpo de bote.

La figura 1 representa un dispositivo dispensador presurizado, mostrado de manera general como 10, que comprende un alojamiento 12 que aloja una disposición 14 que contiene medicamento presurizado. El alojamiento 12 comprende una parte 12a cilíndrica con extremo abierto en la que está dispuesta la disposición 14 que contiene medicamento presurizado, y un conducto 12b con extremo abierto que sirve de boquilla. El alojamiento 12 comprende además una pared 12c interior que soporta un receptáculo 12d que tiene un paso 12e que aloja el vástago de válvula de la disposición de recipiente de medicamento presurizado. El paso 12e se comunica con un orificio 12f que a su vez está en comunicación con el conducto de salida definido por el conducto 12b con extremo abierto. La pared 12c interior tiene varias aberturas 12g formadas en la misma que permiten que fluya aire desde la zona superior del alojamiento 12 hasta el conducto 12b con extremo abierto.

Ahora se describirán en más detalle la estructura y el funcionamiento de la disposición 14 de recipiente de medicamento presurizado. La disposición 14 comprende un cuerpo 16 de bote en el que está engarzada una virola 18. En la virola 18 está montado un sistema de válvula dosificadora, mostrado de manera general como 20. El sistema 20 de válvula dosificadora comprende un vástago 22 de válvula, una parte del cual está dispuesta en un elemento 24 de válvula. El vástago 22 de válvula y el elemento 24 de válvula están ubicados ambos en un alojamiento 26 de válvula, y el vástago 22 de válvula se puede desplazar axialmente en movimiento alternante en el mismo contra la acción de un resorte 28 que desvía el vástago 22 de válvula hasta una posición cerrada tal como se muestra en la figura 1.

El sistema 20 de válvula dosificadora comprende además una cámara 30 dosificadora que está definida por el elemento 24 de válvula y una parte del vástago 22 de válvula junto con los sellos 32, 34 interior y exterior. El sello 32 interior actúa para sellar el elemento 24 de válvula contra el alojamiento 26 de válvula, y separa la cámara 30 dosificadora del alojamiento 26 de válvula. El sello 34 exterior actúa para sellar el elemento 24 de válvula y el alojamiento 26 de válvula contra la virola 18, y también sella la cámara 30 dosificadora con respecto al exterior de la disposición 14 de recipiente de medicamento presurizado.

Se proporciona un sellado adicional mediante un sello 42 de cuerpo de bote que actúa para sellar el cuerpo 16 de bote contra la virola 18 tras el engarzado de la misma. El alojamiento 26 de válvula tiene una pluralidad de ranuras 38 que permiten que el interior 36 del alojamiento 26 de válvula se comuniquen con el interior 40 del cuerpo 16 de bote. El vástago 22 de válvula tiene dos canales 44, 46. Cada canal, 44, 46 comprende un paso longitudinal y un paso transversal. El paso transversal del canal 44 de vástago de válvula está dispuesto de modo que, cuando la disposición 14 de recipiente de medicamento presurizado está en su posición cerrada tal como se muestra en la

figura 1, la cámara 30 dosificadora está en comunicación con el interior 36 del alojamiento 26 de válvula y por tanto también está en comunicación con el interior 40 del cuerpo 16 de bote. Tal como se explica en más detalle a continuación, el volumen de la cámara 30 dosificadora corresponde al volumen de fluido que contiene medicamento administrado en una única dosis. En la posición cerrada mostrada en la figura 1, la dosis está contenida totalmente en la cámara 30 dosificadora y no puede escapar al exterior de la disposición 14 de recipiente de medicamento presurizado debido a la acción del sello 34 exterior.

Para liberar una dosis de fluido que contiene medicamento, el vástago 22 de válvula se empuja contra la acción de desvío del resorte 28 al interior 36 del alojamiento 26 de válvula hasta el punto de que el canal 44 de vástago de válvula ya no se comunica con la cámara 30 dosificadora. El vástago 22 de válvula está diseñado de modo que, en esta posición de dispensación, el canal 46 de vástago de válvula del vástago 22 de válvula se comunica con la cámara 30 dosificadora, permitiendo así que la dosis de fluido que contiene medicamento en la cámara 30 dosificadora se dispense a través del vástago 22 de válvula. La dosis pasa luego a través del paso 12e, el orificio 12f y el conducto 12b con extremo abierto para salir del dispositivo.

Cuando el vástago 22 de válvula se libera posteriormente la acción de desvío del resorte 28 provoca que el vástago 22 de válvula se mueva de vuelta hacia la posición mostrada en la figura 1. Por tanto, el canal 46 de vástago de válvula adopta una posición mediante la cual la cámara 30 dosificadora se sella contra el exterior, y el canal 44 de vástago de válvula adopta una posición mediante la cual el interior 36 del alojamiento 26 de válvula está en comunicación con la cámara 30 dosificadora. Debido al diferencial de presión entre el interior 40 a presión relativamente alta del cuerpo 16 de bote y la presión relativamente baja de la cámara 30 dosificadora, la cámara 30 dosificadora se vuelve a llenar con otra dosis del fluido que contiene medicamento.

El dispositivo 10 dispensador presurizado mostrado en la figura 1 es un ejemplo de un dispositivo de este tipo, y se conocen muchas otras disposiciones de dosificación que difieren en mayor o menor grado en su modo de acción preciso. La presente invención no reivindica el modo de acción del dispositivo mostrado en la figura 1 o de ningún otro dispositivo dispensador presurizado. Más bien, la presente invención proporciona dispositivos y componentes para los mismos que tienen recubrimientos en los mismos que inhiben pérdidas de medicamentos en superficies internas del dispositivo, y métodos asociados de producción de tales dispositivos y componentes. El dispositivo mostrado en la figura 1 se proporciona con el fin de facilitar la apreciación por parte del lector de cómo puede aplicarse la presente invención. El lector experto apreciará que la presente invención puede aplicarse a diseños de dispositivo dispensador presurizado distintos del mostrado en la figura 1, y de hecho puede aplicarse a tipos de dispositivos dispensadores de medicamentos diferentes de dispositivos dispensadores presurizados.

La presente invención proporciona métodos para depositar recubrimientos que inhiben pérdidas del medicamento en las superficies internas del dispositivo de dispensación presurizado proporcionando diversos recubrimientos polimerizados con plasma. La figura 2 muestra una disposición en la que un cuerpo 50 de bote se recubre mediante polimerización con plasma. En la disposición, el cuerpo de bote se mantiene conectado a tierra, y un electrodo 52 de RF alargado se extiende al interior del cuerpo 50 de bote sustancialmente a lo largo del eje longitudinal del cuerpo 50 de bote. El cuerpo 50 de bote está situado en un reactor 54 de plasma que tiene una entrada 56 de alimentación de gas/monómero, y una salida 58 para evacuar gases usando una bomba de vacío (no mostrada). El monómero o monómeros apropiados se suministran al interior del cuerpo 50 de bote a través de la entrada 56 de alimentación de gas/monómero desde una fuente de suministro apropiada (no mostrada) que normalmente incluye uno o más controladores de flujo de masa. Un recubrimiento polimerizado se deposita sobre las superficies interiores del cuerpo 50 de bote activando y manteniendo un plasma mientras se hace fluir el monómero o monómeros al interior del cuerpo 50 de bote. Normalmente se aplica una potencia de RF de 13,56 MHz al electrodo 52 de RF, y se activa el plasma usando técnicas bien conocidas en la técnica. Pueden usarse otras frecuencias de RF, y se prevé que pueden utilizarse frecuencias dentro del intervalo de 4 kHz a 20 MHz en modo o bien de impulsos o bien de potencia continua. El plasma provoca que se deposite un recubrimiento delgado de monómero polimerizado sobre las superficies interiores del cuerpo 50 de bote. Se ha encontrado que pueden usarse presiones de gas en el intervalo de 1×10^{-2} a 10 mbar. Pueden emplearse densidades de potencia de entre 0,1 y 2 vatios cm^{-2} .

En una realización preferida, se suministra potencia al electrodo 52 de RF para crear un plasma relativamente intenso con el fin de proporcionar una modificación de superficie inicial antes de la deposición del recubrimiento polimerizado. El gas precursor puede ser un perfluorocarbono con el fin de producir una superficie fluorada que tiene restos de fluoruro metálico y un recubrimiento polimerizado con fluorocarbono posterior, o puede ser un precursor de hidrocarburo que se usa para proporcionar una superficie modificada que tiene restos de carburo metálico y un recubrimiento polimerizado con hidrocarburo posterior. En condiciones de procedimiento representativas, se observa que el contenido de oxígeno en la superficie interior del cuerpo 50 de bote desciende desde del 40 al 44% en átomos hasta del 8 al 10% en átomos según se mide mediante XPS en el plazo de dos minutos después del comienzo del procesamiento. El objetivo es hacer que el nivel de óxido sea tan bajo como sea posible. Durante el resto del procedimiento, el suministro de potencia se conmuta o se mantiene en modo de polarización de CC, y la superficie modificada se recubre con una capa polimerizada con plasma. Con la configuración mostrada en la figura 2, con el electrodo 52 de RF situado en el cuerpo 50 de bote conectado a tierra, la resistencia eléctrica efectiva del bote aumenta a medida que se recubre progresivamente el bote. Como resultado, la trayectoria de electrones normal al bote conectado a tierra se reduce a medida que aumenta el grosor de recubrimiento. Normalmente se usa

funcionamiento de potencia directa en procedimientos de polimerización con plasma de la técnica anterior para recubrir componentes, tales como cuerpos de bote, para dispositivos dispensadores de medicamentos. Sin embargo, con un funcionamiento de potencia directa normal, se reducirá la emisión de electrones del suministro de potencia a medida que avanza el procesamiento, se reducirá la autopolarización de CC y descenderá la intensidad de plasma, dando como resultado un recubrimiento poroso débil. En cambio, haciendo funcionar un control de polarización de CC, la polarización de CC es fija, y se mantiene una emisión de electrones constante que a su vez mantiene una densidad de plasma constante. Esto proporciona una tasa de deposición constante y un recubrimiento uniforme de alta calidad, tanto en cuanto a la extensión lateral del recubrimiento como en cuanto a la profundidad del recubrimiento. Esta tasa regular de recubrimiento puede mantenerse hasta que se obtiene un grosor deseado. Normalmente el grosor deseado está en el intervalo de 15 a 200 nm, pero la invención no está limitada a este respecto. Una ventaja adicional del control de polarización de CC de la polimerización con plasma de un recubrimiento se encuentra al final del procedimiento. Es habitual en la técnica anterior que se almacenen componentes recubiertos durante entre uno y siete días de modo que se permite que se saturen sitios de superficie insaturados reactivos en el recubrimiento. En el procedimiento descrito en relación con la figura 2, puede simplemente apagarse el modo de suministro de potencia y polarización de CC, y se permite que el suministro del monómero gaseoso fluya durante un periodo a partir de ahí, que está normalmente en el intervalo de 5 segundos a 10 minutos, con un intervalo preferido de 30 segundos a 1 minuto. La intensidad del plasma desciende gradualmente a medida que se agotan los electrones en el depósito capacitivo, permitiendo que la superficie se purgue con un plasma que contiene relativamente menos especies ionizadas y algunas más grandes, hasta que la superficie se purga con un monómero no ionizado "puro". El efecto consiste en "ocupar los sitios reactivos" del recubrimiento con polímero y monómero no reactivos lo que permite recuperar el componente recubierto del reactor 54 de plasma sin que se requiera un periodo de reposo posterior para la insaturación.

La configuración mostrada en la figura 2 en la que el componente que va a tratarse se conecta a tierra y se usa un electrodo de RF independiente es una configuración preferida para la polimerización con plasma de un recubrimiento polimérico. La configuración también es adecuada para la etapa de modificación de superficie anterior. La ventaja de usar la misma configuración tanto para la etapa de modificación de superficie como para la etapa de polimerización con plasma posterior es que las dos etapas pueden realizarse como parte de una operación continua. Es particularmente ventajoso ya que puede usarse gas tanto como precursor para la etapa de modificación de superficie como también como gas monomérico para la etapa de recubrimiento con plasma. Cuando la superficie del componente se convierte en restos de fluoruro metálico, el precursor puede ser CF_4 , C_2F_6 , C_3F_8 , C_4F_8 , HFA134a y HFA227. Si se pretende que la modificación de la superficie de componentes produzca una capa de carburo metálico, se prefiere que el precursor/monómero sea metano o etano aunque pueden utilizarse hidrocarburos del intervalo de CH_4 a C_6H_{14} .

El componente tratado mediante la presente invención puede someterse a una etapa de limpieza previa antes de la etapa de deposición de polímero (la etapa de limpieza también es anterior a la etapa de modificación de superficie cuando se utiliza una etapa de modificación de superficie). Es habitual en la técnica anterior usar una etapa de limpieza previa que utiliza oxígeno. Los presentes inventores se han dado cuenta de que el uso de oxígeno en la etapa de limpieza previa, o de hecho en cualquier otro punto en el procesamiento del componente, es sumamente desventajoso. Los presentes inventores han encontrado que la presencia de oxígeno es perjudicial para la acumulación de recubrimientos depositados y su adhesión. El oxígeno absorbido, por ejemplo, en las paredes del reactor de plasma y otras partes puede lixiviarse para disociar el recubrimiento y/o el monómero, lo cual es nocivo para el polímero y aumenta el tiempo de procesamiento. Por tanto, cualquier etapa de limpieza previa debe excluir el oxígeno. Una etapa de limpieza previa particularmente útil usa un plasma de argón para limpiar el componente antes de la etapa de modificación de superficie.

La realización mostrada en la figura 2 es un procedimiento de tratamiento de bote en el que el bote actúa como electrodo de tierra. Se ha encontrado que esto proporciona resultados particularmente buenos. Son posibles otras configuraciones de recubrimiento. Por ejemplo, en otras configuraciones, el bote puede actuar como electrodo de RF. Sin embargo, con componentes tales como botes, que tienen un espacio sustancialmente cerrado, esta configuración puede ser desventajosa porque puede producirse un "efecto de cátodo hueco" en el que se produce un plasma sumamente intenso. Este plasma puede ser de tal intensidad que el plasma retira cualquier recubrimiento polimerizado a una tasa que es comparable a la tasa de deposición. Es habitual en la técnica anterior usar otra configuración en la que el bote está a un potencial flotante entre dos electrodos. Sin embargo, los presentes inventores se han dado cuenta de que esto es sumamente desventajoso cuando el componente es metálico, porque la carga en superficie no puede mantenerse y, en cambio, se disipa. Como resultado, hay una atracción minimizada de especies de recubrimiento iónicas, y se encuentra que se producen botes porosos con enlaces débiles con tasas deposición reducidas.

Cuerpos de bote de aluminio recubiertos mediante polimerización con plasma de la gama de hidrocarburos y perfluorocarbonos comentados han mostrado ángulos de contacto (usando gotitas de agua de 1 μ l) en el intervalo de 105 a 128°. Espectros de XPS del recubrimiento terminado muestran que las especies presentes consisten principalmente en enlaces en una matriz sumamente densa, con menos del 2,0% en átomos de oxígeno como enlaces de C-O y otras funcionalidades de oxígeno. No se expone aluminio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método de tratamiento de un componente metálico de un dispositivo dispensador de medicamento, teniendo el componente metálico una o más superficies que entran en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, incluyendo el método las etapas de:

proporcionar dicho componente metálico; y

10 recubrir al menos una de dichas superficies mediante deposición por plasma para inhibir así una deposición en superficie o degradación del medicamento, en el que la deposición por plasma comprende la polimerización con plasma de al menos un monómero, y en el que al menos parte de la deposición por plasma se realiza bajo control de polarización de CC, con una polarización de CC fija para mantener una emisión de electrones constante y una densidad de plasma constante, en el que el componente metálico se conecta a tierra durante la etapa de deposición por plasma, y en el que el componente metálico es un cuerpo de bote, y durante la etapa de deposición por plasma se aplica un potencial de RF a un electrodo que está situado dentro del cuerpo de bote, y en el que la polarización de CC es entre el cuerpo de bote y el electrodo.
- 20 2. Método según la reivindicación 1, en el que se realiza un control de polarización de CC usando una tensión de polarización de CC en el intervalo de 50 a 800 voltios, preferiblemente en el intervalo de 50 a 500 voltios, lo más preferiblemente en el intervalo de 50 a 350 voltios.
- 25 3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa de deposición por plasma se realiza en ausencia sustancial de oxígeno.
4. Método según la reivindicación 3, en el que el recubrimiento producido por la deposición por plasma tiene un contenido de oxígeno de menos del 10% en átomos, preferiblemente menos del 5% en átomos, lo más preferiblemente menos del 2% en átomos según se mide mediante XPS.
- 30 5. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa de deposición por plasma se realiza inicialmente sin control de polarización de CC, usando preferiblemente control de potencia directa, comenzando el control de polarización de CC un periodo de tiempo después de que empiece la deposición por plasma.
- 35 6. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que se suministra potencia al plasma durante la etapa de polimerización con plasma del monómero, y dicha etapa se completa desactivando la potencia suministrada al plasma mientras se mantiene un suministro del monómero de modo que el plasma disminuye agotando un depósito capacitivo de electrones proporcionando así una extinción en superficie del recubrimiento.
- 40 7. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que al menos un monómero es uno o más de un hidrocarburo, fluorocarbono, silano o siloxano.
- 45 8. Método según la reivindicación 7, en el que el monómero es un perfluorocarbono.
9. Método de fabricación de un dispositivo dispensador de medicamento, incluyendo el método las etapas de: tratar un componente metálico del dispositivo dispensador en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; proporcionar otros componentes del dispositivo; y ensamblar los componentes para proporcionar un dispositivo dispensador de medicamento ensamblado.

50
10. Dispositivo dispensador para dispensar un medicamento, incluyendo el dispositivo al menos un componente metálico tratado en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 55 11. Dispositivo dispensador según la reivindicación 10, en el que dicho componente metálico tiene un recubrimiento producido por la deposición por plasma que tiene un contenido de oxígeno de menos del 2% en átomos según se mide mediante XPS.

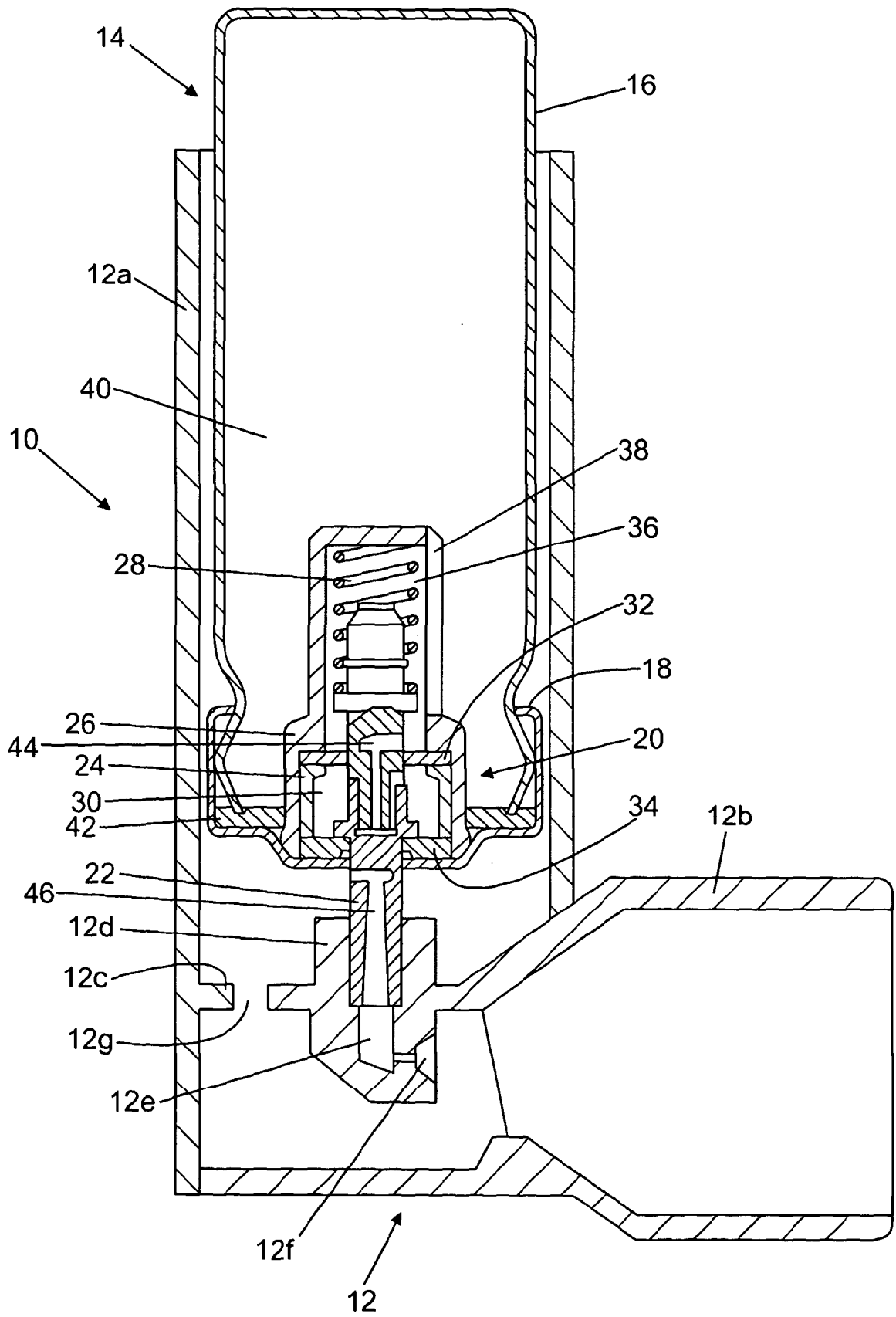


Fig. 1

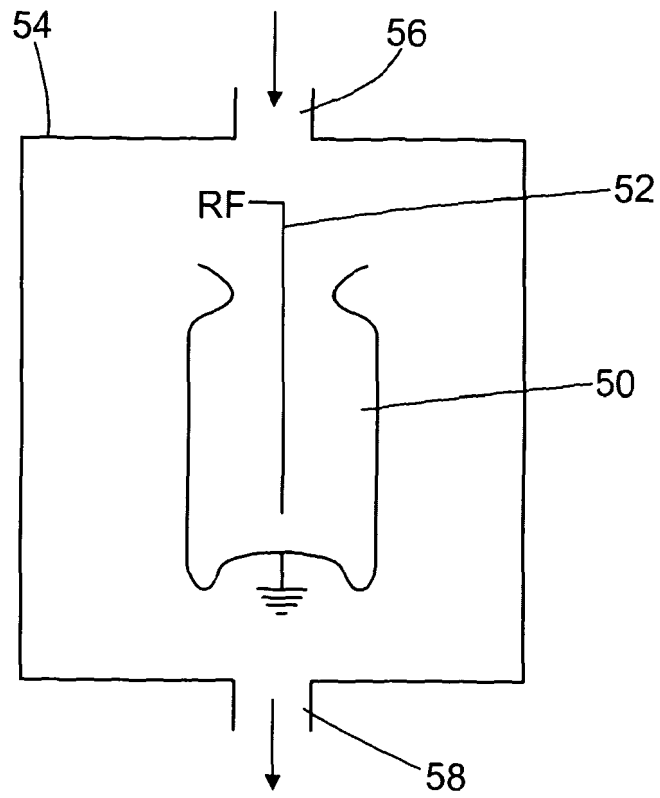


Fig. 2