



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 940**

51 Int. Cl.:  
**C08L 23/22** (2006.01)  
**C08L 23/06** (2006.01)  
**A61L 2/00** (2006.01)  
**A61J 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02250391 .6**  
86 Fecha de presentación : **21.01.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1227126**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.07.2002**

54 Título: **Una composición de caucho o de un producto reticulado utilizada para un tapón de caucho para un medicamento o un tratamiento médico.**

30 Prioridad: **30.01.2001 JP 2001-21455**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73 Titular/es: **DAIKYO SEIKO, Ltd.**  
**38-2, Sumida 3-chome**  
**Sumida-ku, Tokyo, JP**

72 Inventor/es: **Muraki, Tomoyasu**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 267 940 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

Una composición de caucho o de un producto reticulado utilizada para un tapón de caucho para un medicamento o un tratamiento médico.

Esta invención se refiere a una composición de caucho para un tratamiento médico o un medicamento, y a un producto reticulado de la misma, más específicamente, una composición de caucho utilizada para un instrumento para tratamiento médico o medicamento, o para un tapón de caucho para un medicamento o un artículo de caucho para un tratamiento médico, que comprende en particular, como componente predominante, copolímeros de isobutileno que pueden someterse fácilmente a un tratamiento de radiación.

La utilización de cauchos en el área de instrumentos o recipientes para tratamientos médicos y medicamentos ha comenzado con los cauchos naturales desde hace mucho tiempo y, gradualmente, ha ido pasando a utilizarse cauchos sintéticos. En los tiempos actuales, se han empleado mucho los elastómeros termoplásticos o mezclas con resinas sintéticas. Como método de ensayo de un artículo de composición de caucho de este tipo (que en adelante se citará como "artículo de caucho") está el "Método de Ensayo 48 de Tapones de caucho para Administración de Fluidos" y el "Método de Ensayo 49 de Recipientes de Plástico para Administración de Fluidos" según la Farmacopea Japonesa. Revisión 13, que en adelante se citará como JP 13, en que se proporcionan valores de aprobación. Además, en el área de artículos para tratamientos médicos y medicamentos, de rápido avance, la situación presente requiere el desarrollo de materiales y productos de calidad.

Ya desde aproximadamente 1950, han sido recomendados los cauchos de copolímero de isobutileno-isopreno (que en adelante se citarán a veces como "IIR"), etc. como materiales adecuados para artículos de caucho sanitarios, pero la reticulación de IIR es tan difícil que se requiere una combinación de un agente de reticulación potente y un auxiliar de reticulación. Esta combinación está descrita, por ejemplo, por R.T. Vanderbilt, en el manual "RUBBER HANDBOOK", "Vanderbilt" (publicado en 1968), "Gosei Gomu Kako Gijutsu (Manual completo de la técnica de trabajado del caucho sintético)", Vol. 8, "Caucho de butilo", Taseisha (publicado en 1973), etc.

Como técnica de reticulación, se ha propuesto un procedimiento para la producción de adhesivos por vulcanización de IIR a baja temperatura (JP-A-60-130665), un método para reticulación de IIR en la co-existencia de tres materiales de quinoide, peróxidos orgánicos y monómero de acrilolo (JP-A-62-074934), reticulación de IIR en la presencia de peróxidos orgánicos y monómeros polifuncionales que tienen grupos de arrastre de electrones (JP-A-6-172547), etc.

Como artículo de caucho en el campo que requiere altas propiedades sanitarias se conoce un artículo de caucho que comprende IIR combinado con un polvo fino de polietileno de peso molecular ultra-alto (JP-A-60-144346), reticulación de IIR por utilización conjunta de peróxidos orgánicos especiales y maleimidias (JP-A-4-213347), etc.

Por otra parte el empleo de caucho de butilo, excelente en cuanto a limpieza así como en resistencia a la permeabilidad gaseosa, resulta el más adecuado como material de tapones de caucho para medicamentos, necesiéndose un alto grado de sellado para la formulación del caucho.

Los métodos de esterilización de recipientes para inyección (según la Farmacopea Japonesa, un tapón de caucho se define también como recipiente) y para esterilización de instrumentos para tratamientos médicos, están descritos en la Línea Guía ISO o en la Farmacopea Japonesa y son tales como esterilización con vapor a alta presión, esterilización gaseosa con óxido de etileno y esterilización por radiación. La esterilización con vapor a alta presión se utiliza exclusivamente para tapones de caucho para medicamentos y la esterilización gaseosa y esterilización de radiación se emplean para instrumentos de plástico para tratamientos médicos.

Sin embargo, el método de esterilización gaseosa ha sido cuestionado por la FDA en cuanto a seguridad, por los gases residuales en recipientes o instrumentos, etc. y, además, se considera difícil el control de la etapa de esterilización, debido a la dificultad de control o comprobación de la concentración de gas o la distribución de la temperatura del gas, con lo que se hace problemática la integridad de la esterilización. La esterilización de un recipiente de vidrio para inyección, el tapón de caucho del mismo o instrumento de plástico resistente al calor para un tratamiento médico se ha llevado a cabo ordinariamente por esterilización con vapor a alta presión (esterilización en autoclave) desde hace mucho tiempo, lo que ha tropezado con el problema del control uniforme de la temperatura en el autoclave, y ha dado lugar a procurar mejoras del sistema.

En la producción de un recipiente esterilizado para agentes inyectables o instrumento esterilizado para un tratamiento médico, resulta obligatorio un ensayo estéril del producto final y, sin pasar esta prueba, no se puede distribuir el producto, lo que constituye un auténtico cuello de botella para mejorar la productividad del proceso de producción de instrumentos para tratamientos médicos. El ensayo estéril requiere dos semanas hasta obtener los resultados del ensayo, durante las cuales no puede llevarse a cabo la etapa de carga del medicamento como proceso subsiguiente, por ejemplo, en el caso de un recipiente para formulación estéril.

La FDA de los Estados Unidos ha propuesto el concepto de que los resultados en el ensayo estéril para controlar la Autorización Paramétrica (dependencia de la distribución de la administración del parámetro) es igual a la adaptabilidad, es decir, el Parámetro importante para determinar la precisión del proceso y para confirmar y registrar el estado administrado. Un primer ejemplo de ello es el de una operación de esterilización que utiliza una radiación y, en el caso

## ES 2 267 940 T3

de un producto esterilizado por este método, se puede permitir el uso y distribución del producto se puede permitir midiendo y registrando las dosis absorbidas de materiales esterilizados, tales como recipientes para inyección o instrumentos para tratamientos médicos, antes de los resultados del ensayo estéril. Este concepto se conoce en general como "Autorización Dosimétrica" (se permite la distribución por medida de la dosis).

5 Los diversos cauchos sintéticos, como materiales de partida, difieren mucho en resistencia a la radiación dependiendo de sus estructuras químicas, presencia o ausencia de dobles enlaces o estructura tipo vinilideno, métodos de reticulación, presencia o ausencia de carbono cuaternario. Los EPM y EPDM (cauchos de etileno-propileno y terpolímero de etileno-propileno) que no tienen un doble enlace en la cadena principal, presentan algún problema en la  
10 propiedad de vulcanización en el trabajado del caucho, pero se utilizan como material para artículos de caucho para tratamientos médicos como han descrito los autores de la presente invención en JP-A-62-176455.

La Patente estadounidense 5.082.875 describe una composición de caucho sanitario o artículo que comprende un caucho sintético preparado por polimerización en solución y un polvo fino de polietileno que tiene un peso molecular  
15 de  $1 \times 10^6$  a  $1 \times 10^9$ .

La Patente europea EP 0879611 A2 describe un tapón de cierre para una jeringuilla y una jeringuilla llenada previamente. El interior del tapón es de caucho y este interior está recubierto con una película de resina de tetrafluoroetileno o polietileno de peso molecular ultra-alto.  
20

La Patente estadounidense 4.735.832 describe un recipiente hecho de resina sintética, teniendo el citado recipiente un recubrimiento de compuestos poliméricos que contienen silicio.

Por otra parte, la estructura química del caucho de butilo, el más adecuado como material de tapón de caucho para un medicamento, tiene un carbono cuaternario en la cadena principal, la porción de isobutileno, de manera que cuando se aplica alta energía tal como radiación a la molécula de caucho, se producen radicales de polímero y la parte de isobutileno se escinde, resultando un deterioro por oxidación. Este fenómeno químico tiene lugar menos en el caso del caucho de butilo modificado químicamente, tal como por cloro o bromo, pero no cambia la tendencia de ser inferior a cualquier caucho sintético en resistencia a la radiación.  
25  
30

El nivel de seguridad de la esterilización (SAL) de un tapón de caucho para un medicamento o un instrumento para un tratamiento médico se proporciona ordinariamente a  $10^{-8}$  y la dosis de radiación utilizada es frecuentemente de 25 kGy.

35 Como radiación se emplean rayos  $\alpha$  (núcleos atómicos de helio), rayos  $\beta$  (haces de electrones) y rayos  $\gamma$ , y para la esterilización se emplean rayos  $\beta$  preparados por un acelerador y rayos  $\gamma$  generados por  $\text{Co}^{60}$  ó  $\text{Cs}^{137}$ . El haz de electrones tiene una dosis tan alta (varias veces  $10^4$  de rayos  $\gamma$ ) que el tiempo de la operación de esterilización es corto, pero solo da una transmisión pequeña por ser un haz de partículas. Por otra parte, los rayos  $\gamma$  (lo mismo que los rayos X) son un tipo de ondas electromagnéticas y presentan una gran capacidad de transmisión, pero llevan más  
40 tiempo de operación debido a que su dosis es menor que los haces de electrones.

En el caso de esterilización de un artículo de caucho por rayos  $\gamma$  de gran transmisión, la esterilización con radiación se puede llevar a cabo incluso si está en la forma de un artículo con un gran volumen aparente envuelto en cartón corrugado, pero los rayos  $\gamma$  que tiene menor dosis llevan un tiempo más largo de operación que se extiende a varias  
45 horas para irradiación de una dosis predeterminada. Un tiempo largo de irradiación significa un tiempo de irradiación total largo para un artículo que se va a irradiar (artículo que se va a esterilizar), es decir un tapón de caucho para un medicamento, lo que supone una exposición de radicales de polímero o radicales peróxido del caucho, es decir, del propio caucho, a irradiación durante un tiempo largo, lo que conduce al deterioro por oxidación del mismo.

50 En la técnica del caucho, hay una propuesta antinómica para incrementar la dosis de irradiación así como para elevar el nivel de seguridad de esterilización y para suprimir el deterioro del material del caucho, que es un problema importante para ser resuelto al llevar a cabo la esterilización por radiación.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de caucho o su producto reticulado para ser  
55 utilizado en un tapón de caucho para un medicamento o un artículo de caucho para un tratamiento médico, adecuado para tratamientos de radiación, con los que pueden ser resueltos los problemas antes descritos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratamiento que comprende aplicar radiación a una composición de caucho que comprende un copolímero de isobutileno, como componente predominante, con  
60 una densidad de 0,95 como máximo y llevando a cabo así la reticulación de la citada composición o esterilización del producto reticulado de la misma.

Estos objetos se pueden conseguir por los siguientes aspectos de la invención:

65 Una composición de caucho para utilizarla en un artículo para tratamiento médico, donde la citada composición comprende uno o más tipos de copolímero de isobutileno seleccionado de copolímeros de isobutileno-isopreno, copolímeros clorados de isobutileno-isopreno, copolímeros bromados de isobutileno-isopreno, copolímeros ternarios de isobutileno-isopreno-divinilbenceno reticulados y copolímeros bromados de isobutileno-para-metilestireno, donde el

## ES 2 267 940 T3

citado copolímero de isobutileno se puede reticular, el copolímero de isobutileno está presente en la composición como componente predominante, y donde la citada composición tiene una densidad de  $0,95 \text{ g/cm}^3$  o menos, y la citada composición ha sido esterilizada por aplicación de radiación, comprendiendo dicha radiación rayos  $\alpha$ , rayos  $\beta$  o rayos  $\gamma$ .

5 Un método para la producción de una composición de caucho para uso en un artículo para tratamiento médico, donde el citado método comprende:

proporcionar una composición de caucho que comprende uno o más tipos de copolímero de isobutileno seleccionados de copolímeros de isobutileno-isopreno, copolímeros clorados de isobutileno-isopreno, copolímeros bromados de isobutileno-isopreno, copolímeros ternarios de isobutileno-isopreno-divinilbenceno reticulados y copolímeros bromados de isobutileno-para-metilestireno, donde el citado copolímero de isobutileno se puede reticular, y donde la citada composición tiene una densidad de  $0,95 \text{ g/cm}^3$  o menos; y

15 someter la citada composición a tratamiento de radiación para esterilizar la citada composición.

En la invención antes descrita (1), por "copolímero de isobutileno" se entiende un copolímero que comprende 95 a 99,5% en peso de grupos isobutileno y 0,5 a 5% en peso de grupos isopreno que se conoce ordinariamente como IIR. La Patente estadounidense No. 7.356.128 y Patente estadounidense No. 3.816.371 han propuesto IIR cuyo contenido de grupos isopreno se incrementa a 30% en peso y tales copolímeros han estado disponibles comercialmente durante algún periodo pero últimamente han desaparecido del mercado, dado que los precios y usos de esos copolímeros no han sido aceptados.

Según esto, el objeto de la presente invención se refiere a un producto comercializado en general como IIR. El IIR es un caucho excelente que tiene características que dependen en gran medida de su grupo isobutileno y que consisten en una estabilidad química tal como la representada por un grado de insaturación de 0, muy baja permeabilidad a gas, alta resistencia a ácidos fuertes tales como ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico concentrado, etc. a álcalis fuertes tales como NaOH concentrado, etc., a peróxidos tales como  $\text{H}_2\text{O}_2$ , etc. y que tiene resistencia al calor así como una fuerte pegajosidad.

20 En el copolímero de isobutileno de la presente invención, el grupo isobutileno está representado por una unidad repetida representada por la siguiente fórmula (1):



En esta fórmula general, n es un número de 500 a 150.000.

Aunque la reticulación de IIR es muy difícil, se conoce la forma de reticularlo fácilmente para convertirlo en copolímeros clorados de isobutileno-isopreno (C-IIR) o copolímeros bromados de isobutileno-isopreno (B-IIR), copolímeros bromados de isobutileno-parametilestireno (BIMS) por disolución de IIR en un disolvente y haciendo pasar después a su través gas cloro o gas bromo, y copolímeros ternarios de isobutileno-isopreno-divinilbenceno (XL-IIR) por reticulación parcial de IIR con divinilbenceno.

Según esto, los cauchos copolimerizados de isobutileno-isopreno de la presente invención están representados por IIR, BIIR, CIIR y XL-IIR, como se ha descrito antes, y en adelante se citarán en general como "un miembro IIR".

Como copolímeros de isobutileno, se pueden utilizar copolímeros de isobutileno, isopreno (IIR), sus correspondientes productos clorados (C-IIR) o bromados (B-IIR) o copolímeros bromados de isobutileno-parametilestireno (BIMS), pero sobre todo, lo más preferible es utilizar copolímeros ternarios de isobutileno-isopreno-divinilbenceno (XL-IIR) excelentes en cuanto a resistencia a la radiación.

En la presente invención, los copolímeros de isobutileno antes descritos se utilizan como componente predominante, pero ordinariamente se pueden añadir a los mismos resinas termoplásticas (cauchos plásticos o termoplásticos, TPR) tales como polietileno de alta densidad, polietileno de peso molecular ultra-alto, polímeros de metilpenteno (TPX), polibuteno-1, copolímeros de bloque de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS), copolímeros de etileno-propileno (EPM), homopolímeros de olefinas cíclicas (COP), copolímeros de olefinas cíclicas-etileno (COC), etc. en una proporción de 10 a 50% en peso.

En la presente invención, un modo de realización preferido en particular es que los copolímeros de isobutileno anteriormente descritos estén en una proporción de 70 a 80% en peso respecto a la composición de caucho para un tratamiento médico o medicamento.

## ES 2 267 940 T3

Además, otro modo de realización particularmente preferido es la presencia de un agente reforzante inorgánico, y/o carga, en una proporción de 3 a 7 partes en peso a 100 partes en peso del caucho de butilo antes descrito o copolímeros de isobutileno y se añade un compuesto de metal no pesado.

5 La presente invención proporciona además un artículo de caucho para un tratamiento médico o un medicamento que comprende la composición reticulada de caucho antes descrita. Esta reticulación se lleva a cabo preferiblemente al menos una vez, estática o dinámicamente, utilizando al menos un medio de reticulación seleccionado entre reticulación natural, calentamiento, utilización de luz e irradiación.

10 La reticulación antes descrita se lleva a cabo por lo general utilizando un agente de reticulación adecuado. Como agente de reticulación, se suelen emplear, por ejemplo, 1,1-di(t-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, peróxido de t-butilcumilo, peróxido de di-cumilo, 2,5-dimetil-2,5-di(t-butilperoxi)hexano ó -hexino-3, carbonato de t-butil-peroxi-isopropilo, peróxido de benzoilo, peróxido de di-t-butilo, 2,2'-di-t-butil-peroxibutano, peróxido de di-isobutilo, 3-ben-zoilperoxi-3-metilbutiltrietilsilano, éster tri-t-butílico de ácido per-trimelítico, 3,3',4,4'-tetra(t-butilperoxicarbonil)-  
15 benzofenona, peróxido de di-t-butilo, peroxibenzoato de t-butilo, 2,5-di(t-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano y similares.

En la composición de caucho de la presente invención, el copolímero de isobutileno está en una proporción de 70 a 80% en peso, ya que si es menos de 70% en peso, decrecen las características de los copolímeros, es decir, la no-permeabilidad a gas, la resistencia al calor, la propiedad de elevada viscosidad y la estabilidad química de  
20 poliisobutileno, mientras que si es superior a 80% en peso, la deformación y esfuerzo de compresión del producto se incrementan. Por tanto, no es adecuado el producto como material para tratamiento médico o medicamento.

La proporción del compuesto de reticulación en la composición de caucho según la presente invención es 0,5 a 5 partes en peso por 100 partes en peso del miembro de IIR o copolímeros de isobutileno, ya que si es inferior a 0,5 partes en peso, la cantidad de esfuerzo, tal como un esfuerzo de compresión, se incrementa hasta hacerlo inadecuado para su utilización en la presente invención, mientras que si es más de 5 partes en peso, se incrementa la cantidad de aditivos caros y no resulta adecuado desde el punto de vista económico.  
25

A la composición de caucho de la presente invención se puede añadir al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes inorgánicos de refuerzo o cargas, agentes orgánicos de refuerzo o cargas, antioxidantes, estabilizantes y similares en una proporción de 0,5 a 50 partes en peso a 100 partes en peso de IIR o copolímeros de isobutileno.  
30

Como agente inorgánico de refuerzo se pueden utilizar, por ejemplo, cargas tipo sílice, arcillas, óxido de titanio, etc. capaces de mejorar la conductividad térmica y eléctrica durante la reticulación de cauchos, dando lugar a una reticulación uniforme y evitando la deformación del producto. La cantidad de agente inorgánico reforzante añadida está preferiblemente en una proporción de 3 a 7 partes en peso a 100 partes en peso de IIR o copolímeros de isobutileno, ya que, si es más de 7 partes en peso, los granos finos salen a la superficie del producto de caucho, mientras que si es menos de 3 partes en peso, no se pueden obtener los efectos antes descritos.  
35

En la presente invención no se mezclan compuestos de metales pesados que tienen un peso específico de al menos 6,0, tal como plomo, cadmio, platino, etc. Se sabe que los compuestos de plomo, tales como peróxido de plomo y óxido de plomo, etc. ácido cloroplatinico, platino coloidal, cloruros de estaño, etc. funcionan como auxiliares de la reticulación para acortar el tiempo de la reticulación o para mejorar la densidad de reticulación del miembro de IIR o copolímeros de isobutileno, pero en la presente invención, estos compuestos no se utilizan incluso si el efecto de reticulación está presente, ya que la presencia de metales pesados deberá ser evitada en un campo de aplicación como artículo de caucho final. Debido a la no utilización de tales compuestos, la composición de caucho de la presente invención puede proporcionar altas propiedades sanitarias y pasar las distintas normas oficiales.  
40

A la composición de caucho de la presente invención se puede añadir además agentes de refuerzo tipo orgánico, antioxidantes, estabilizantes, etc. Como agentes de refuerzo tipo orgánico preferidos en particular están polvo de polietileno de peso molecular ultra-alto (por ejemplo Hizexmillimeter 240, nombre comercial), polietileno (PE), polipropileno (PP), policarbonato (PC), polibutadieno (BR), butadieno estireno unido en 1,2, resinas tipo polisulfona (por ejemplo VDEL, nombre comercial) y similares, al menos uno de los cuales puede utilizarse en una proporción de 20 a 30 partes en peso a 100 partes en peso de miembro de IIR o copolímeros de isobutileno.  
45  
50  
55

Como auxiliar de reticulación, se pueden utilizar agentes de copulación de silano tales como viniltrimetoxisilano,  $\gamma$ -metacriloxipropiltrimetoxisilano,  $\gamma$ -glicidoxipropiltrimetoxisilano,  $\gamma$ -mercaptopropiltrimetoxisilano,  $\beta$ -(3,4-epoxi-ciclohexil)etiltrimetoxisilano, etc., titanato de tetraquis(2-etilhexilo), dipropoxi-bis(acetilacetato)titanio [titanacetilacetato], azufre, ácido esteárico, cianurato de trialilo, isocianurato de trialilo, trimetacrilato de trimetilolpropano, 1,2-polibutadieno, m-fenilen-bis-maleimida, óxido de magnesio, óxido de titanio, óxido de zinc, bis[2-dietilamino)-4,6-dimercapto-s-triazina y similares, al menos uno de los cuales se puede añadir en una proporción de 0 a 5 partes en peso a 100 partes en peso de miembro de IIR o copolímeros de isobutileno.  
60

Además, como antioxidante, por ejemplo, se puede utilizar 2,6-di-t-butil-p-cresol, propionato de n-octadecil- $\beta$ -(4'-hidroxi-3',5'-di-t-butilfenilo), tetraquis-[metilen-3(3',5'-d-t-butil-4-hidroxifenil)propionato]metano y similares, al menos uno de los cuales se puede añadir en una proporción de 0,05 a 1 parte en peso a 100 partes en peso de miembro de IIR o copolímeros de isobutileno.  
65

## ES 2 267 940 T3

La variedad y cantidad de agentes de composición varía de acuerdo con una serie de factores, por ejemplo, instrumentos para tratamientos médicos, clases de instrumentos para medicamentos, propiedades requeridas, efectos, máquinas o herramientas para conformado o para trabajado, capacidad de producción, costes por unidad, etc. Aunque la conformación y reticulación del miembro de IIR constituyen una de las mayores dificultades, es importante preparar los artículos de caucho con las propiedades más adecuadas para tratamientos médicos y medicamentos por combinación de muchos factores para el diseño de productos.

En la presente invención, la reticulación se lleva a cabo por un método estático que comprende reticulación y conformación utilizando un molde metálico o una conformación por método dinámico después de reticulación dinámica utilizando una extrusora, mezcladora interna, por rotación, etc.

Como medios de reticulación, se pueden utilizar calentamiento, irradiación luminosa o aplicación de radiación. En el caso de reticulación térmica, hay un método que comprende calentamiento a una temperatura de 140 a 200°C en un molde metálico y efectuar así la reticulación y la conformación, o un método que comprende calentamiento a una temperatura de 140 a 300°C en una mezcladora interna o extrusora, efectuando entonces la reticulación dinámica y después la conformación.

La reticulación por radiación se puede llevar a cabo preferiblemente por aplicación de una dosis absorbida de 50 kGy a 200 kGy, en particular, haces de electrones. En un caso especial, se añade un agente de reticulación en una proporción de al menos 5 partes en peso para 100 partes en peso de la composición, como modo de realización ordinario que corresponde a la cantidad mínima requerida para reticulación estática o reticulación dinámica, y el artículo así conformado se saca del molde metálico, se somete a troquelado en lámina y se le aplica entonces un haz de electrones con una dosis absorbida de 50 kGy a 200 kGy de nuevo.

El artículo de caucho de la presente invención, obtenido por reticulación y conformado, se lava entonces si es necesario, se somete a un tratamiento conocido para un artículo de tratamientos médicos o artículos para medicamentos, por ejemplo tratamiento de esterilización. Las condiciones prácticas de reticulación y post-tratamiento quedarán ilustradas específicamente en los siguientes ejemplos.

En el aspecto de la invención (3) antes descrito, se lleva a cabo la aplicación de radiación a la composición de caucho con el propósito de reticular la composición o esterilizar el producto de la misma reticulado, y su resistencia a la radiación depende de las propiedades físicas, estructuras químicas, presencia o ausencia de dobles enlaces o estructuras tipo vinilideno, métodos de reticulación, presencia o ausencia de carbonos cuaternarios, de los componentes de la composición de resina.

En la presente invención, la radiación utilizada incluye rayos  $\alpha$  (núcleos atómicos de helio), rayos  $\beta$  (haces de electrones) y rayos  $\gamma$ . Para la esterilización se prefiere utilizar rayos  $\beta$  (haces de electrones) obtenidos con un acelerador, rayos  $\gamma$  generados por  $\text{Co}^{60}$  ó  $\text{Cs}^{137}$ . Dado que el haz de electrones tiene una dosis muy alta (varias veces  $10^4$  rayos  $\gamma$ ), el tiempo de tratamiento de esterilización puede ser acortado, pero su capacidad de transmisión es más pequeña debido a ser un haz de corpúsculos. Por otra parte, los rayos  $\gamma$  (los rayos X son lo mismo) son una clase de ondas electromagnéticas y presentan gran capacidad de transmisión, pero requieren un tiempo de operación más largo debido a que tienen una dosis más pequeña que el haz de electrones.

En el caso de esterilización de un artículo de caucho por rayos  $\gamma$  de gran transmisión, la esterilización de radiación se puede efectuar fácilmente incluso si está en la forma de un artículo con un gran volumen aparente envuelto en cartón corrugado, pero los rayos- $\gamma$  que tienen una dosis más pequeña llevan un tiempo de operación más largo que se prolonga varias horas para la irradiación de una dosis predeterminada.

Como se ha señalado antes, cuando se aplica radiación para esterilizar un caucho vulcanizado (artículo de caucho), la dosis de exposición (dosis de absorción) es mayor, el artículo de caucho queda más afectado. En el caso de caucho de butilo (miembro de IIR), en particular, esta tendencia está presente, de manera que el límite más bajo de la dosis de exposición deberá necesariamente proporcionarse con un nivel más alto cuando el artículo que se esteriliza tiene un grado más alto de contaminación con microorganismos (mayor número de bacterias adheridas).

En las normas ISO 11171-1997, se prescribe que cuando dispositivos médicos o productos de cuidado de la salud se someten a esterilización de radiación, el número total de bacterias adheridas por producto debe ser de 100 como máximo. Suponiendo que el valor Do de *Bacillus Pumilus* es 1,7 kGy y todas las bacterias adheridas están presentes en la superficie interior del recipiente, el número teórico de bacterias sobrevivientes, tal como puede esperarse, es  $99 \times 10^{-2} >$  con una dosis de 3,4 kGy y  $99 \times 10^{-6} >$  con una dosis de 10,2 kGy.

Actualmente, la esterilización por radiación de dispositivos médicos de plástico tales como jeringuillas de polipropileno y analizador artificial de policarbonato se ha llevado a cabo por lo general por aplicación de 25 kGy, mientras que, en la presente invención, la aplicación de radiación para el propósito de esterilización de tapones de caucho para medicamentos o artículos de caucho para tratamientos médicos, se lleva a cabo generalmente utilizando una dosis de radiación de 5 kGy a 38 kGy de manera adecuada.

Dado que los rayos  $\gamma$  pueden presentar una elevada capacidad de transmisión (coeficiente de atenuación más bajo), no hay grandes diferencias entre las dosis absorbidas de una superficie incidente y superficie de atrás o superficies

## ES 2 267 940 T3

adyacentes re-incidentes. Es decir, el método que utiliza rayos  $\gamma$  es un medio preferido como método de esterilización uniforme de una serie de artículos que se irradian en la forma de un estado envuelto individualmente. La aplicación de haz de electrones de dosis altas da lugar a una marcada reducción de la cantidad de agente de reticulación de técnicas anteriores y por tanto se puede utilizar como método de reticulación del caucho de partida (utilizando la formación de radicales libres del polímero). Por lo tanto, este es un medio capaz de obtener la calidad final objetivo y un nivel de propiedades de un artículo de caucho para un medicamento o tratamiento médico, por someter un TPE (TPR), moldeado previamente, a reticulación secundaria (o post-reticulación) o como en los Ejemplos 4 a 6 (Tabla 1), sometiendo un moldeado obtenido por reticulación de un producto previamente moldeado y prensado (calentando en una etapa primaria de conformación) y añadiendo una cantidad muy pequeña de agente de reticulación requerida para moldear una forma original para aplicación de haces de electrones (reticulación secundaria).

Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente y, como consecuencia, han encontrado que, cuando un tapón de caucho para un medicamento que comprende caucho de butilo, excelente en la propiedad de sellado, se esteriliza por aplicación de radiación, con la condición de que, como condición de esterilización óptima primaria, se selecciona un haz de electrones como fuente de rayos, y el grado de contaminación con microorganismos sobre la superficie de un artículo que se esteriliza es bajo, resulta eficaz el empleo de un tapón de caucho diseñado para reducir su densidad, en particular a 0,95 como máximo, de manera que el haz de electrones es suficientemente transmitido por la aplicación de una dosis lo más baja posible para esterilización y, en un corto período de tiempo, es eficaz para transmitir fácilmente la radiación y para que avance el tratamiento de radiación con menos oxidación y deterioro de la resina. La presente invención se basa en este hallazgo.

La oxidación y el deterioro de la resina está causado, en este caso, por un fenómeno tal que los radicales del polímero reaccionan con oxígeno disuelto o difundido del exterior para formar radicales peróxido ( $-O^* \cdot O-$ ) Y se escinde la fracción de carbono cuaternario para dar  $R \sim -C=O$  y las principales cadenas moleculares se cortan para reducirse el peso molecular (es decir, es un fenómeno que ocurre con el paso del tiempo) y las cadenas principales se escinden directamente por radiaciones tales como rayos  $\gamma$ , haz de electrones, etc. (es decir, un fenómeno que ocurre enseguida después de la irradiación).

Con el propósito de reducir la densidad de la composición de caucho de la presente invención o su producto reticulado a 0,95 como máximo, se controla la proporción de mezcla de componentes dependiendo de la relación de densidades del miembro de IIR, es decir,  $IIR < CIIR$  y  $B-IIR < XL-IIR$  o la proporción de mezcla de componentes aditivos que se añaden, tales como resinas termoplásticas, agentes auxiliares orgánicos, cargas, etc., para obtener la relación de  $d \leq 0,95$ .

### 35 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se dan con el fin de ilustrar la invención con detalle sin limitar la misma.

Los métodos de tratamiento y medida mostrados en los Ejemplos se describen a continuación.

Utilizando composiciones (no-reticuladas o no-vulcanizadas) que tienen la composición según la formulación de caucho descrita en los Ejemplos 1 a 5 y Ejemplos Comparativos 1 a 6, se someten láminas de caucho, que tiene cada una un espesor de 10 mm y una longitud x anchura de 100 mm x 100 mm a reticulación (o vulcanización) y se conforman para obtener una Muestra a.

La Muestra a se corta a un tamaño de 10 mm de longitud y 10 mm de anchura y se somete a tratamiento de lavado de manera que pase la norma oficial para taponos de caucho, "Método de Ensayo de Tapón de caucho para Administración de Fluidos" o "Ensayo de Elución" según la Farmacopea Japonesa 13ª Revisión, para obtener una Muestra b.

De manera similar se conforma un tapón de caucho con un diámetro de arandela de 20 mm, diámetro de pie de 13 mm y espesor de la arandela de 3 mm y se somete a un tratamiento de lavado predeterminado para obtener una Muestra c (tipo tapón de caucho).

La Muestra a se emplea para medir la dosis transmitida de haces de electrones o rayos  $\gamma$  (que alcanzan la superficie de atrás de la superficie irradiada), la Muestra b para ensayo químico de la norma oficial (Farmacopea japonesa) y la Muestra c para ensayo físico (ensayo de propiedad funcional).

#### 60 *Condiciones de irradiación (rayos- $\gamma$ y haz de electrones)*

##### *Condiciones de irradiación de rayos- $\gamma$*

La Muestra a (en forma de placa) o la Muestra c (en forma de tapón de caucho en bolsa de polietileno) se colocan en una placa soporte (cartón corrugado, 40 mm de espesor) se fija verticalmente en un carrillo de desplazamiento tipo caja para irradiación con rayos  $\gamma$ . Se pega un dosímetro de medida (Harwell Red Perspex Dosimeter Type 4034 Batch PC) a una parte de la superficie irradiada de la muestra o su superficie de atrás y se hace pasar entonces el carrillo de deslizamiento tipo caja para irradiación a través del frente de la fuente de rayos  $Co^{60}$  para irradiar la muestra con la dosis de superficie esperada de 25 kGy de rayos  $\gamma$ .

## ES 2 267 940 T3

### *Condiciones de irradiación de haz de electrones*

#### *(Tratamiento de muestra (Preparación))*

5 Se montaron las Muestras a, b y c sobre material soporte (cartón corrugado 40 mm de grueso) de un carrillo deslizante para irradiación (carrillo de SUS de 1.500 mm x 950 mm). Se dispone un dosímetro CAT FTR-125 (nombre comercial, fabricado por Fuji Photo Film Co., Ltd.) sobre una parte de la superficie irradiada de la muestra o su superficie de detrás y se irradia con la dosis de superficie esperada de 25 kGy de haz de electrones utilizando un Acelerador Electrónico tipo Dinamitron de 5 MeV (nombre comercial, fabricado por RDI (EEUU)), determinándose cada uno de los parámetros de irradiación en una tensión de aceleración de 5,0 MV, corriente de 25 mA y la velocidad de circunferencia exterior del carrillo de 15 m/min.

#### *Medida de la dosis de absorción superficial (Dosis de irradiación) y Dosis de transmisión*

15 Utilizando un Espectrofotómetro Dosimeter U-2000 (nombre comercial, fabricado por Hitachi Seisakujo Co., Ltd.), se lleva a cabo la medida de la absorbancia así como para todos los dosímetros utilizados en los ensayos para irradiación de rayos- $\gamma$  y haz de electrones, y se calcula la dosis de absorción basándose en la curva de calibración previamente preparada.

#### 20 *Medida de la densidad de reticulación*

Se corta una pieza de muestra de caucho de 1 mm de grueso x 2 mm de ancho x 10 mm de largo de la pieza de muestra de caucho de 10 mm de grueso, se carga, en un tubo de ensayo, con ciclohexano, de un volumen de aproximadamente 10 a 20 veces el de la pieza de muestra de caucho de manera que la pieza de muestra de ensayo queda suspendida por un hilo de seda y sumergida en él, pero no se pone en contacto con la pared del tubo de ensayo, y se cierra de manera estanca.

Mientras que el total del tubo de ensayo se mantiene entre 20 y 30°C, la pieza de muestra de caucho se saca del tubo de ensayo varias veces en un intervalo de aproximadamente 8 horas, se somete inmediatamente a un frotamiento de la superficie con papel de filtro y se carga después en un vial de pesada con el fin de pesar con precisión su peso, seguido de registro. Cuando el aumento de peso de la pieza de muestra de caucho alcanza el equilibrio, el hinchamiento se detiene después de repetición de este procedimiento, terminando entonces la inmersión en el disolvente. A partir del peso de la pieza de muestra de caucho que alcanza el hinchamiento de equilibrio, se calcula la densidad de reticulación utilizando la siguiente Fórmula 1) de Flory-Rahner. La densidad de reticulación se define aquí por el número de puntos de reticulación presentes en el volumen unidad

$$v = \frac{1}{V} \left| \frac{\ln(1 - V_R) + \mu V_R^2}{V_R^{1/3} - 2V_R/f} \right| \quad 1)$$

40

v: densidad de cadenas de retículo (mol/cm<sup>3</sup>)

f: funcionalidad (definida como 4) de reticulación

45

V<sub>R</sub> fracción del volumen de caucho en gel hinchado (volumen de gel de caucho de la muestra antes del hinchamiento/volumen de gel de caucho hinchado)

V: volumen molecular (cm<sup>3</sup>/mol) de disolvente (ciclohexano)

50

$\mu$ : coeficiente de interacción de disolvente-caucho

#### *Medida de la densidad de producto vulcanizado*

##### 55 *Procedimiento de ensayo*

Se preparó cada Muestra a siguiendo las correspondientes condiciones, cortándose a un tamaño de aproximadamente 10 mm de largo, aproximadamente 1 mm de ancho y aproximadamente 1 mm de grueso. Se pasa a través de la Muestra a, cortada, un hilo de seda muy fino colocándolo lo más cerca posible del extremo y cortándolo a la longitud adecuada de unos 15 cm. La pieza de Muestra a provista del hilo de seda se carga en un vial de pesada del No. 9 (que pesa él mismo aproximadamente 8 g) y se cierra con un tapón de vidrio esmerilado. Se mide entonces con precisión el peso del conjunto en unidades de mg empleando una balanza química del tipo digital.

Se suspende la Muestra a en un tubo de vidrio Nessler de 30 ml (fabricado por Pirex R, de 200 mm de longitud, 21 mm de diámetro exterior), en que se han cargado 20 ml de ciclohexano, que está cerrado por el tapón de caucho preparado por separado y sin utilizar tapón de vidrio esmerilado. Al mismo tiempo, hay que tener en cuenta que la Muestra a (pequeña pieza de caucho) no esté en contacto con la pared interior o parte del fondo del tubo de vidrio. Se inserta el tubo Nessler en un soporte de tubos de ensayo y se deja reposar a la temperatura ambiente, 20 a 25° hasta

## ES 2 267 940 T3

que la Muestra alcanza el hinchamiento de equilibrio (ordinariamente 3 a 5 días, dependiendo de la formulación de caucho o reticulación).

5 Cuando la Muestra alcanza el hinchamiento de equilibrio, se saca del tubo Nessler la Muestra atada con el hilo de seda, se limpia inmediatamente frotando con un paño libre de pelusas para eliminar el ciclohexano adherido a la pieza de muestra, se carga en el vial de pesada y se cierra herméticamente para medir con precisión el peso total.

### *Cálculo de densidad de reticulación*

10 Se sustituye cada uno de los valores de medida en la siguiente fórmula fundamental 2) de Flory-Rehner para calcular la densidad de reticulación de cada Muestra a:

$$15 \quad v = gv' = -\frac{g}{V} \left| \frac{\ln(1 - V_g) + V_g \mu V_g^2}{g^{2/3} V_g^{1/3} - V_g/2} \right| \quad 2)$$

$$20 \quad v = -\frac{1}{V} \left| \frac{\ln(1 - V_g) + V_g + \mu V_g^2}{V_g^{1/3} - 2V_g/f} \right| \quad 3)$$

25  $v$ : densidad de cadenas del retículo ( $\text{mol}/\text{cm}^3$ ) del caucho gelificado en la pieza de ensayo hinchada (una pieza de la Muestra)

$V$ : volumen molecular del disolvente de hinchamiento (ciclohexano), es decir, peso molecular/densidad ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )

30  $g$ : fracción del volumen del caucho gelificado en la pieza de ensayo (una pieza de la Muestra) antes del hinchamiento

$\mu$ : constante de interacción de la pieza de ensayo (una pieza de la Muestra) y disolvente de hinchamiento (ciclohexano), citándose el valor de  $\mu$  de 0,55 (ciclohexano) de PIB de Bawn y col. en *Trans Faraday Soc.* 52 (1956), 1684, y valor  $\mu$  medido por Bayer, es decir 0,6 (ciclohexano) para un caucho de butilo reticulado tridimensionalmente.

$V_R$ : fracción molecular de caucho en el caucho hinchado

40  $f$ : 4

### *Medida de la dosis de transmisión (dosis que alcanza la superficie de atrás)*

En una composición de caucho de mayor densidad (producto reticulado) se encuentra el fenómeno de que la radiación aplicada o el haz de electrones tiende a atenuarse de manera que tiene lugar una gran diferencia en la dosis de absorción entre la superficie incidente y la parte interior o superficie de atrás del cuerpo que se irradia tal como tapones para medicamentos, instrumentos de caucho para tratamientos médicos, piezas de caucho para instrumentos de tratamientos médicos, etc. y la vecindad de la superficie del cuerpo que se va a irradiar se deteriora mucho. Se puede suplementar una parte atenuada aumentando la dosis de irradiación, pero si se da esto, la diferencia de dosis de absorción entre la superficie incidente y la parte interior o superficie de detrás del cuerpo que se irradia, como se ha descrito antes, aumenta cada vez más, dando lugar a mayores problemas. Con el fin de que quede clara la relación entre la densidad de la composición de caucho especificada (producto de caucho reticulado) según la presente invención y la dosis de irradiación y la dosis de transmisión (igual a dosis de irradiación menos dosis de absorción, parte de atenuación), una condición deseada es ordinariamente el ajuste de la dosis de irradiación (sustituida por la dosis de absorción) a al menos 25 kGy suficiente para tener un nivel de garantía de esterilización de  $10^{-6}$  para un instrumento para tratamiento médico.

### *Medida del cambio (cambio de pH) de propiedad del líquido de WFI*

### *Medida del cambio de propiedad del líquido del agua para inyección (WFI)*

### *Preparación de la muestra*

Se cargan 10 ml de agua para inyección (WFI, disponible comercialmente) en un vial de vidrio (disponible comercialmente) con un volumen de 10 ml, cuyo interior está limpio, se tapa con Muestra c (tapón de caucho para medicamentos), se cubre con una tapa de aluminio (disponible comercialmente, que puede ser de plástico), se sujeta con una grapa y se cierra herméticamente. El agua para inyección obtenida almacenando en posición invertida en condiciones aceleradas de temperatura de  $40^\circ\text{C}$  durante al menos 6 meses, se utiliza como líquido de ensayo.

## ES 2 267 940 T3

### *Medida del pH*

5 El líquido de ensayo (WFI) preparado por el anterior procedimiento se somete a medición del pH según el “Método de ensayo de taponos de caucho para administración de fluidos” o “Ensayo de elución” según la Farmacopea Japonesa Revisión 13ª.

### *Medida de escape de líquido*

10 Se cargan 10 ml de agua en un vial de vidrio (comercial) con el volumen prescrito de 10 ml, se cierra con la Muestra c (tapón de caucho para medicamentos), se cubre con cubierta de aluminio (comercialmente disponible, que también puede ser de plástico), se sujeta con una grapa y se cierra de forma hermética. Se retira la cubierta de aluminio, que puede ser de plástico, mientras se ajusta una aguja de inyección de 18 G a una jeringuilla desechable para succionar 2 ml de aire y luego se pincha verticalmente a través de la Muestra c para introducir los anteriores 2 ml de aire en el vial. Después de introducir el aire, se invierte rápidamente el vial, se succionan 2 ml de agua, se saca lentamente a aguja de inyección y se mide entonces el peso del líquido escapado.

Como valor general permisible, la cantidad total que se ha salido es como máximo de 0,1 ml (0,1 g).

### *Ensayo de sacatestigos*

20 Se cargan 10 ml de agua en un vial (comercialmente disponible) con el volumen prescrito de 10 ml, se tapa con una Muestra c (tapón de caucho para medicamento), se cubre con una cubierta de aluminio (comercial, que puede ser de plástico) se fija con una grapa y se cierra herméticamente. Se retira la cubierta superior de aluminio, que puede estar hecha de plástico, succionándose después 2 ml de agua en la jeringa desechable, se le adjunta una aguja de inyección de 18 G y se pincha verticalmente a través de la Muestra c (tapón de caucho para medicamentos) cuatro veces al azar. Se inyecta entonces el agua de la jeringuilla en el vial y se saca la aguja de inyección.

30 Se sacude el vial varias veces verticalmente y se cuenta el número de trozos de la Muestra c (tapón de caucho para medicamentos) soltados.

Al mismo tiempo, se observa visualmente el estado de la superficie de la Muestra c (tapón de caucho para medicamentos) por medio del microscopio y se confirma la presencia o ausencia de las trazas de desprendimiento. Como valor permisible en general, el número de trozos desprendidos de la Muestra c por pinchado 40 veces al azar deberá ser de 2 como máximo.

### *Ensayo de adaptación química del tapón de caucho*

#### *Preparación de líquido de ensayo*

40 En un vaso de precipitados limpio con un volumen de 300 ml se coloca una Muestra b (peso de la muestra: 0,93 a 1,3 g), como cuerpo de ensayo, con un peso total de al menos 20 g (16 a 22 muestras), después de lo cual se añade agua destilada con un volumen diez veces el peso de las muestras. La parte superior del vaso de precipitados se cubre sueltamente con una cubierta adecuada, se coloca en un autoclave y se calienta a 121°C durante 60 minutos. La Muestra b se saca inmediatamente del autoclave y se deja reposar a temperatura ambiente, después de lo cual se decanta la elución de la Muestra b y se emplea como líquido de ensayo.

#### *Método de ensayo*

50 El líquido de ensayo así preparado (elución acuosa de la Muestra b) se somete a estimación de sus propiedades de líquido (cantidad de consumo de permanganato de potasio, diferencia de valores del pH, absorbancia en el UV, porcentaje de transmisión de la parte visible) según las normas oficiales para un tapón de caucho, “Método de ensayo de tapón de caucho para administración de fluido” o “Ensayo de elución” de la Farmacopea Japonesa Revisión 13ª.

#### *Ensayo para estimación de funcionalidad del tapón de caucho*

55 Este ensayo se lleva a cabo con el siguiente método de estimación en cuatro etapas.

#### *Método de estimación de cuatro etapas*

60 @: mucho mejor que el valor normalizado

O: satisface el valor normalizado

Δ: no satisface el valor normalizado

65 X: mucho peor que el valor normalizado

## ES 2 267 940 T3

Ejemplos 1 a 6 y Ejemplos Comparativos 1 a 6

Se mezclaron 100 partes en peso de C-IIR (fabricado por Esso Chemical Co., Ltd., Esso Butyl HT 1066, nombre comercial), 15 partes en peso de polvo de polietileno de alta densidad, (manufacturado por Mitsui Kagaku Co., Ltd. Kraton® G1650, nombre comercial), 1 parte en peso de caucho termoplástico de estireno-etileno-butileno-estireno (fabricado por Shell Kagaku Co., Ltd., Kraton® G1650, nombre comercial), 1 parte en peso de óxido de magnesio (fabricado por Kyowa Kagaku Kogyo Co., Ltd. Kyowa-Hag® 150, nombre comercial) y 2 partes en peso de s-triazina (Ejemplo 1). La operación de mezclado se llevó a cabo a una temperatura del rodillo de 60 a 90°C según SRIS [Nippon Rubber Association Standard 3604 (1980)]. Como se muestra en la Tabla I, se prepararon, respectivamente, mezclas dentro del marco de la presente invención como Ejemplos 2 a 6 y Ejemplos Comparativos 1 a 6, de manera similar.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Agente de composición y condiciones de ensayo	Ejemplo					
	1	2	3	4	5	6
C-IIR 1)	100			100		
X-IIR 2)		100			100	
IIR 3)			100			100
Sílice hidratada 4)		6	5		6	5
Arcilla calcinada 5)						
UHMWPE 6)		20			20	
HDPE 7)	15		10	15		10
SEBS 8)	5			5		
Oxido de titanio 9)						
Negro de carbono 10)						
Oxido de magnesio 11)	1			1		
Oxido de zinc 12)						
Acido esteárico 13)						
DPTT 14)						
ZBDC 15)						
s-Triazina 16)	2			0,5		
m-PBM 17)			2			1
TAIC 18)			2			0,5
Azufre en polvo fino 19)						
Peróxido orgánico 20)		2	1		0,1	0,5
Condiciones de reticulación (vulcanización), Temp. de reticul.°C x Tiempo (min.)						
Reticulación primaria	175 x10	180 x10	170 x10	175 x10	180 x10	170 x10
kGy de reticulación secundaria (irradiación de haz de electrones)				100	50	200
Ensayo de propiedades						
Densidad del producto reticulado (g/cm <sup>3</sup> )	0,93	0,95	0,95	0,93	0,95	0,95
Densidad de reticulación ((x 10 <sup>-5</sup> mol/cm <sup>3</sup> )	33,1	25,5	21,7	35,3	37,0	24,7

ES 2 267 940 T3

TABLA 1 (continuación)

5	Agente de composición y condiciones de ensayo	Ejemplo Comparativo					
		1	2	3	4	5	6
	C-II-R 1)	100	100	80	100		
10	X-IIR 2)					100	
	IIR 3)			20			100
	Sílice hidratada 4)		15			15	15
15	Arcilla calcinada 5)	25	35	62	25	35	35
	UHMWPE 6)						
20	HDPE 7)						
	SEBS 8)						
	Oxido de titanio 9)	5	5	10	5		
25	Negro de carbono 10)	0,5	0,5	0,5	0,5		
	Oxido de magnesio 11)	1	0,2	1	1		
	Oxido de zinc 12)		5	5			
30	Acido esteárico 13)		0,5	1			
	DPTT 14)						
	ZBDC 15)		2	2			
35	s-Triazina 16)	2			0,5		
	m-PBM 17)						1
40	TAIC 18)						0,5
	Azufre en polvo fino 19)						
	Peróxido orgánico 20)					0,1	0,5
45	Condiciones de reticulación (vulcanización), Temp. de reticul. °C x Tiempo (min.)						
	Reticulación primaria	175 x10	175 x10	170 x10	175 x10	180 x10	170 x10
50	kGy de reticulación secundaria (irradiación de haz de electrones)				100	50	200
55	Ensayo de propiedades						
	Densidad del producto reticulado (g/cm <sup>3</sup> )	1,11	1,19	1,30	1,09	1,16	1,16
60	Densidad de reticulación (x 10 <sup>-5</sup> mol/cm <sup>3</sup> )	8,29	6,65	6,9	10,5	18,2	7,07

65

ES 2 267 940 T3

TABLA 1 (continuación)

Condiciones de ensayo y estimación	Ejemplo						
	1	2	3	4	5	6	
Dosis de trans- misión (kGy) g/cm <sup>3</sup>	Haz electrones	29	27	27	26	24	24
	Rayos $\gamma$	25	24	24	24	24	24
Estado de la superficie (Sensación al tocar con el dedo)	no <u>pe</u> <u>gajosa</u>	no <u>pe</u> <u>gajosa</u>	no <u>pe</u> <u>gajosa</u>	no <u>pe</u> <u>gajosa</u>	no <u>pe</u> <u>gajosa</u>	no <u>pe</u> <u>gajosa</u>	no <u>pe</u> <u>gajosa</u>
Cambio en la propiedad de líquido del WFI (cambio de pH)	+0,2	+0,5	-0,2	-0,1	+0,1	-0,3	
Ensayo del procedimiento oficial (Farmacopea japonesa)							
Ensayo químico							
Cantidad de permanganato potásico consumida (ml)	0,3	0,2	0,4	0,2	0,0	0,2	
Diferencia del valor del pH del valor en muestra en blanco	-0,1	+0,1	+0,2	+0,2	-0,1	-0,1	
Absorción en el UV 220 nm/ 350 nm (Absorbancia)	0,02	0,01	0,03	0,02	0,00	0,02	
Transmisión en porcentaje 430 nm/659 nm (%)	100,0	100,0	99,5	99,9	100,0	99,9	
	100,0	100,0	100,0	99,9	100,0	100,0	
Ensayo físico							
Dureza JIS Tipo A (grados)	42	49	43	40	43	40	
Ensayo de escape de líquido (ml)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Ensayo de sacatestigos (piezas desprendidas/número total de pinchazos con la aguja)	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	
Estimación de adaptabilidad química del tapón de caucho	O	O	O	@	@	@	
Estimación de la funcionalidad del tapón de corcho	@	@	@	@	@	@	

# ES 2 267 940 T3

TABLA 1 (continuación)

Condiciones de ensayo y estimación	Ejemplo Comparativo						
	1	2	3	4	5	6	
Dosis de trans- misión	Haz electrones	14	11	7	13	11	12
	Rayos γ	23	24	15	24	23	23
Estado de la superficie (Sensación tocando con el dedo)	algo <u>pe</u> <u>gajosa</u>	<u>pe</u> <u>gajosa</u>	<u>pe</u> <u>gajosa</u>	algo <u>pe</u> <u>gajosa</u>	<u>pe</u> <u>gajosa</u>	algo <u>pe</u> <u>gajosa</u>	
Cambio en la propiedad de líquido del WFI (cambio de pH)	+1,3	+1,6	+1,2	+0,9	+0,7	+0,5	
Ensayo del procedimiento oficial (Farmacopea japonesa)							
Ensayo químico							
Cantidad de permanganato potásico consumida (ml)	0,5	0,9	0,7	0,4	0,9	1,2	
Diferencia del valor del pH del valor en blanco	+0,2	+0,6	+1,1	+0,9	+0,5	+0,7	
Absorción en el UV 220 nm/ 350 nm (Absorbancia)	0,01	0,03	0,100	0,08	0,05	0,07	
Transmisión en porcentaje 430 nm/659 nm (%)	99,9	99,9	98,9	99,9	100,0	99,8	
	99,9	100,0	99,9	100,0	100,0	99,9	
Ensayo físico							
Dureza JIS Tipo A (grados)	46	44	43	44	40	39	
Ensayo de escape de líquido	0,8	0,5	0,3	1,5	0,4	1,0	
Ensayo de la muestra (trozos desprendidos/número total de pinchados con la aguja)	5/40	8/40	12/40	4/40	3/40	10/40	
Estimación de adaptabilidad química del tapón de caucho	X	X	X	O	Δ	X	
Estimación de la funcionalidad del tapón de corcho	X	X	X	X	X	X	

Nota

- 1) Esso Butyl HT 1066, caucho de butilo clorado, nombre comercial, fabricado por Esso Kagaku Co., Ltd.)
- 2) Bayer Butyl XL-10000, caucho de butilo reticulado de copolímero isopreno-isobutileno-divinilbenceno, nombre comercial, fabricado por Bayer AG (Canadá)
- 3) Esso Butyl 365, caucho de butilo tipo copolímero isopreno-isobutileno, nombre comercial, fabricado por Esso Kagaku Co., Ltd.)
- 4) Nipail VN-3, sílice de proceso en húmedo, nombre comercial, fabricado por Nippon Silica Kogyo Co., Ltd.
- 5) White Tex Clay # 2, nombre comercial, fabricado por Southern Clay (EEUU)
- 6) Mipelon® 220, polvo fino de resina de polietileno de peso molecular ultra-alto, nombre comercial, fabricado por Mitsui Kagaku Co., Ltd.

## ES 2 267 940 T3

7) Mirason<sup>®</sup> 68 P, píldoras de resina de alta densidad, nombre comercial, fabricado por Mitsui Kagaku Co., Ltd.

8) Kraton<sup>®</sup> G1650, caucho termoplástico de estireno-etileno-butileno-estireno, nombre comercial, fabricado por Shell Kagaku Co., Ltd. (EEUU)

9) Tipaque<sup>®</sup> A100, dióxido de titanio de tipo anatasa, nombre comercial, fabricado por Ishihara Sangyo Co., Ltd.

10) Thera Black<sup>®</sup> MT, negro de carbono térmico medio, nombre comercial, fabricado por Cancab Co., LTD (Canadá)

11) Kyowa-Mag<sup>®</sup> 150, óxido de magnesio activo, nombre comercial, fabricado por Kiowa Kagaku Kogyo Co., Ltd.

12) JIS Standard, óxido de zinc de primera clase, fabricado por Mitsui Kinzoku Kozan Co., Ltd.

13) Lunac S30, ácido esteárico, nombre comercial, fabricado por Kao Co., Ltd.

14) Nocceler<sup>®</sup> TRA, tetrasulfuro de dipentametilenthiuram, nombre comercial, fabricado por Ouchi Shinko Kagaku Kogyo Co., Ltd.

15) Accel BZ, dibutilditiocarbamato de zinc, nombre comercial, fabricado por Kawaguchi Kagaku Kogyo Co., Ltd.

16) Zisnet DB, 2-di-n-butilamino-4,6-dimercapto-s-triazina, nombre comercial, fabricado por Sankyo Kasel Co., Ltd.

17) Sumifine BM, N,N'-m-fenilenbismaleimida, nombre comercial, fabricado por Sumitomo Kagaku Kogyo Co., Ltd.

18) TAIC, isocianurato de trialilo, nombre comercial, fabricado por Nihon Kasel Co., Ltd.

19) Azufre en polvo fino, fabricado por Karuizawa Seirenjo Co., Ltd.

20) Perhexa 2,5 B Producto al 100%, 2,5-dimetil-2,5-bis-(t-butilperoxi)hexano, nombre comercial, fabricado por Nihon Yushi Co., Ltd.

Los resultados de los Ejemplos 1 a 6 y Ejemplos Comparativos 1 a 6 mostrados en la Tabla 1 (continuada) se calculan como sigue: En los Ejemplos 1 a 3, se preparan varios cauchos de butilo (cauchos de partida) por procedimientos convencionales, de manera que la densidad de la composición (la misma que la densidad del producto reticulado) es de 0,95 como máximo, y en los Ejemplos 4 a 6, se señala que los agentes de reticulación de los Ejemplos 1 a 3 se reducen a cerca del límite inferior requerido para obtener el producto reticulado primario (o moldeado preliminar) y se aplica el haz de electrones que tiene una dosis de absorción de 50 kGy a 200 kGy al producto reticulado así obtenido para conseguir una densidad de reticulación (conocida también como grado de vulcanización) de al menos la densidad de reticulación similar a aquel. Por el contrario, los Ejemplos Comparativos 1 a 3 y 4 a 6 describen casos donde las densidades de las composiciones o productos reticulados sobrepasan 0,95 (en la práctica, 1,09 a 1,30). Como se ha descrito antes, el objeto de irradiación con rayos  $\gamma$  es esterilizar el producto reticulado y el haz de electrones se emplea para incrementar la densidad del producto reticulado (correctamente, producto reticulado primario o producto reticulado preliminar) a la densidad de reticulación buscada. A partir de estos resultados, queda claro que la composición o producto reticulado tiene un valor crítico de la densidad de 0,95 como máximo.

Ejemplos 7 a 10 y Ejemplos Comparativos 7 a 12

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en que se cambiaron los componentes de composición y las proporciones de composición a los mostrados en la Tabla 2, obteniéndose así los resultados presentados en la Tabla 2 (continuada). Según esto, se obtuvieron resultados substancialmente similares a los de los Ejemplos 1 a 6 y Ejemplos Comparativos 1 a 6.

ES 2 267 940 T3

TABLA 2

Agentes de composición y condiciones de ensayo	Ejemplo			
	7	8	9	10
II-R 3)	100	100	100	100
C-IIR 1)				
Sílice hidratada 4)		5		5
Arcilla calcinada 5)				
UHMWPE 6)	20		20	
HDPE 7)				
Negro de carbono 10)				
Oxido de titanio 9)				
Oxido de zinc 12)				
Acido esteárico 13)				
DPTT 14)				
m-PBM 17)	2	2	2	2
TAIC 18)	2	2	2	2
Peróxido orgánico 20)	1	1	1	1
Condiciones de reticulación (vulcanización), Temp. de reticulación.°C x Tiempo (min.)				
Reticulación primaria	170x10	170x10	170x10	170x10
kGy de reticulación secundaria (irradiación de haz de electrones)			100	100
Ensayo de propiedades				
Fracción de caucho en la receta (% vol)	82	97	82	97
Densidad del producto reticulado(g/cm <sup>3</sup> )	0,93	0,95	0,93	0,95
Densidad de reticulación (x 10 <sup>-5</sup> mol/cm <sup>3</sup> )	25,6	20,9	27,8	24,1
Dosis de transmisión (kGy) g/cm <sup>2</sup> (25 kGy irradiación)				
Haz de electrones	25	26	28	25
Rayos γ	24	25	24	24
Estado de la superficie (Sensación al tocar con los dedos)	no pegajoso	no pegajoso	no pegajoso	no pegajoso
Cambio de propiedad del líquido de WF (cambio de pH)	-0,2	-0,1	-0,4	-0,5

# ES 2 267 940 T3

TABLA 2 (continuación)

5 Agentes de composición y condiciones de ensayo	Ejemplo Comparativo					
	7	8	9	10	11	12
II-R 3)	100	80	80	100	80	80
C-IIR 1)		20	20		20	20
10 Sílice hidratada 4)	5			5		
Arcilla calcinada 5)	5	48	62	5	48	62
15 UHMWPE 6)						
HDPE 7)						
Negro de carbono 10)	0,5			0,5		
20 Oxido de titanio 9)	5	10	10	5	10	10
Oxido de zinc 12)		5	5	1	5	5
Acido esteárico 13)		1	1	2		1
25 DPTT 14)		2	2			2
m-PBM 17)	2			2		
TAIC 18)	2			2		
30 Peróxido orgánico 20)	1			1		
Condiciones de reticulación (vulcanización), Temperatura de reticulación °C x Tiempo (min.)						
35 Reticulación primaria	170 x10	175 x10	175 x10	170 x10	175 x10	175 x10
kGy de reticulación secundaria (irradiación de haz de electrones)				100	100	100
40 Ensayo de propiedades						
Fracción de caucho en la receta (% vol)	95	83	80	95	83	80
Densidad del producto reticulado (g/cm <sup>3</sup> )	1,01	1,25	1,30	1,01	1,25	1,30
45 Densidad de reticulación (x 10 <sup>-5</sup> mol/cm <sup>3</sup> )	9,03	6,88	4,75	8,1	7,3	5,4
Dosis de transmisión (kGy) g/cm <sup>2</sup> (25 kGy irradiación)						
Haz de electrones	13	8	6	14	9	7
Rayos γ	22	16	16	23	12	15
50 Estado de la superficie (sensación al tocar con los dedos)	algo pegaj.	muy pe- gajosa	muy pegaj.	muy pegaj.	muy pegaj.	muy pegaj.
55 Cambio en la propiedad de líquido de WF (cambio de pH)	+0,9	+1,1	+0,8	+0,5	+0,8	+0,5

60

65

# ES 2 267 940 T3

TABLA 2 (continuación)

5 Condiciones de ensayo y estimación	Ejemplo				
	7	8	9	10	
10 Ensayo del procedimiento oficial (Farmacopea japonesa)					
10 Ensayo químico					
15	Cantidad de permanganato potásico consumida (ml)	0,5	0,3	0,6	0,7
15	Diferencia del valor del pH del valor de muestra en blanco	+0,1	+0,3	-0,2	+0,1
20	Absorción en el UV 220 nm/ 350 nm (Absorbancia)	0,03	0,02	0,06	0,05
25	Transmisión en porcentaje 430 nm/659 nm (%)	99,9 100,0	99,9 100,0	99,9 99,9	99,9 100,0
25 Ensayo físico					
30	Dureza JIS Tipo A (grados)	44	41	41	42
30	Ensayo de escape de líquido (ml)	0,0	0,0	0,0	0,1
35	Ensayo de sacatestigos (piezas desprendidas/número total de pinchazos con la aguja)	0/40	0/40	0/40	1/40
40	Estimación de adaptabilidad química del tapón de caucho	0	0	0	0
45	Estimación de la funcionalidad del tapón de corcho	@	@	@	@

50

55

60

65

# ES 2 267 940 T3

TABLA 2 (continuación)

5	Condiciones de ensayo y estimación	Ejemplo Comparativo					
		7	8	9	10	11	12
10							Ensayo del procedimiento oficial (Farmacopea japonesa)
10							Ensayo químico
	Cantidad de permanganato potásico consumida (ml)	1,0	1,3	0,8	1,3	1,5	1,1
15	Diferencia del valor del pH del valor en blanco	-0,3	+1,2	+0,8	+0,7	-1,2	-0,8
20	Absorción en el UV 220 nm/ 350 nm (Absorbancia)	0,08	0,01	0,09	0,12	0,17	0,11
	Transmisión en porcentaje 430 nm/659 nm (%)	99,9	99,8	99,9	99,8	99,9	99,8
		99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
25							Ensayo físico
	Dureza JIS Tipo A (grados)	42	43	44	40	41	44
	Ensayo de escape de líquido	0,5	0,6	0,9	0,6	0,6	0,6
30	Ensayo de sacatestigos (piezas soltadas/ número total de pinchadas con aguja)	5/40	9/40	13/40	7/40	6/40	10/40
35	Estimación de adaptabilidad química del tapón de caucho	X	X	X	X	X	X
40	Estimación de la funcionalidad del tapón de corcho	X	X	X	X	X	X

## Ventajas de la presente invención

45 En la composición de caucho o producto reticulado de la misma según la presente invención, se pueden obtener las ventajas, simplemente por obtenerlo a una densidad específica de 0,95 como máximo, de que la reticulación secundaria por radiación se puede llevar a cabo a una dosis más baja y el tratamiento de radiación avanza con menos deterioro de la resina por oxidación ya que la radiación se transmite fácilmente. Además, la anchura de distribución de la distribución de la dosis es tan pequeña que la precisión de esterilización se mantiene más alta y en particular, cuando se aplica radiación a un material o un producto de fluoro-resina reticulado estratificado, se reduce el daño a la fluoro-resina.

55

60

65

## ES 2 267 940 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. Una composición de caucho para utilizarla en un artículo para tratamiento médico, donde la citada composición comprende uno o más tipos de copolímero de isobutileno seleccionado de copolímeros de isobutileno-isopreno, copolímeros clorados de isobutileno-isopreno, copolímeros bromados de isobutileno-isopreno, copolímeros ternarios de isobutileno-isopreno-divinilbenceno reticulados y copolímeros bromados de isobutileno-para-metilestireno, donde el citado copolímero de isobutileno puede ser reticulado, el copolímero de isobutileno está presente en la composición como un componente predominante, y donde la citada composición tiene una densidad de  $0,95 \text{ g/cm}^3$ , y dicha  
10 composición ha sido esterilizada por aplicación de radiación, comprendiendo la citada radiación rayos  $\alpha$ , rayos  $\beta$  o rayos  $\gamma$ .

15 2. Una composición de caucho según la reivindicación 1, donde el citado copolímero de isobutileno ha sido reticulado por aplicación de radiación.

3. Una composición de caucho según la reivindicación 1 o la 2, donde la aplicación de radiación ha efectuado una reticulación secundaria del isobutileno del copolímero de isobutileno.

20 4. Un artículo de caucho para utilización médica que comprende una composición de caucho según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

5. Un artículo de caucho según la reivindicación 4, donde el citado artículo es un tapón.

25 6. Un método para la manufactura de una composición de caucho para utilizarla en un artículo para tratamiento médico, donde el citado método comprende:

30 proporcionar una composición de caucho que comprende uno o más tipos de copolímero de isobutileno seleccionado de copolímeros de isobutileno-isopreno, copolímeros clorados de isobutileno-isopreno, copolímeros bromados de isobutileno-isopreno, copolímeros ternarios de isobutileno-isopreno-divinilbenceno reticulados y copolímeros bromados de isobutileno-para-metilestireno, donde el citado copolímero de isobutileno se puede reticular y donde la citada composición tiene una densidad de  $0,95 \text{ g/cm}^3$  o menos; y

someter la citada composición a un tratamiento de radiación para esterilizar la citada composición.

35 7. Un método según la reivindicación 6, donde el citado tratamiento de radiación comprende tratamiento con rayos  $\alpha$ , rayos  $\beta$  o rayos  $\gamma$ .

8. Un método según la reivindicación 6, donde la reticulación se lleva a cabo por un tratamiento de radiación.

40 9. Un método según la reivindicación 6, 7 u 8, donde el tratamiento de reticulación primaria se efectúa por calentamiento de la composición.

10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde el citado copolímero de isobutileno ha sido sometido a tratamiento de reticulación antes del tratamiento de radiación de esterilización.

45 11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, donde se lleva a cabo una reticulación secundaria del copolímero de isobutileno durante la esterilización.

50

55

60

65