



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 860**

51 Int. Cl.:
B65B 1/36 (2006.01)
B65B 1/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03712446 .8**
86 Fecha de presentación : **03.04.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1490263**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Procedimiento y aparato para la carga de un recipiente con un producto.**

30 Prioridad: **04.04.2002 GB 0207769**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Bailey, Thomas W.;**
Baker, Jeremy K.;
Scherzer, Raymond H. y
Self, Roger Don

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 306 860 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

Procedimiento y aparato para la carga de un recipiente con un producto.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la carga de un recipiente con una cantidad definida de polvo. La presente invención tiene particular aplicación en la carga de un blíster de un paquete de blísteres con una cantidad definida de medicamento en forma de polvo.

10 Antecedentes de la invención

Es sobradamente conocido el empleo de paquetes de blísteres para contener medicamentos destinados a dispositivos de inhalación, por ejemplo en la terapia de broncodilatación. Los paquetes de blísteres generalmente consisten en una lámina de base en la cual se forman los blísteres. Los blísteres están dispuestos sobre la lámina de base y pueden ser llenados con el medicamento que va a ser administrado mediante el uso de un dispositivo de inhalación. Una lámina de cubierta se aplica para cubrir los blísteres llenados y las dos láminas son selladas entre sí para formar un paquete de blísteres.

Puede, sin embargo, haber problemas asociados con los procedimientos de llenado de los blísteres con el medicamento. El polvo, particularmente el componente del principio activo del polvo, puede tender a ser atraído hacia la superficie de la lámina de base más que hacia los receptáculos del blister. Esta atracción del fármaco hacia la lámina de base puede dar como resultado un llenado impreciso de los blísteres, la formación de apelmazamientos y eventualmente la creación de problemas de adherencia de la lámina de cubierta con la lámina de base. Dichos procedimientos de llenado pueden también requerir un gran depósito de polvo, lo que puede traducirse eventualmente en un derroche del medicamento.

En la precedente Solicitud de Patente PCT No. WO 00/71419, la cual constituye la base de la parte precharacterizadora de la reivindicación 1, el Solicitante describió que el problema eventual de la adherencia de polvo puede superarse mediante la utilización de un procedimiento de llenado que utilice una placa perforada para enmascarar la superficie de la lámina de base durante el llenado para evitar que se cubra este área de polvo y una directriz (por ejemplo una cuchilla directriz) para dirigir el polvo hacia el interior de las perforaciones de la placa. La placa perforada es desplazada para situarse en contacto con las áreas apropiadas de la tira de blísteres durante el llenado y a continuación es retirada al final del procedimiento y puede ser reutilizada en cada ciclo. Este procedimiento de llenado puede también ser utilizado para llenar otros tipos de recipientes, por ejemplo, receptáculos de plástico moldeados por inyección, cápsulas o recipientes a granel.

El Solicitante ha descubierto ahora que el procedimiento de llenado expuesto puede ser mejorado cuando la placa perforada y la cuchilla directriz son desplazadas de forma rotatoria una con respecto a otra. Cuando existe dicha relación rotatoria entre estos dos componentes, se posibilitan unos procedimientos de llenado más rápidos que incluyen aquellos operables con una base rotatoria continua.

Otros antecedentes de la técnica se contienen en los documentos WO-A-00/71424 y US-A-5549144.

45 Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención requiere un movimiento rotatorio relativo de la placa perforada en forma de disco plano y la primera cuchilla directriz. Es decir, la placa perforada y la primera cuchilla directriz se desplazan una con respecto a otra y el movimiento se produce en sentido rotatorio.

No es necesario que ni la placa ni la cuchilla directriz estén configuradas para que roten una con respecto a otra. Más típicamente un componente rota alrededor de un eje y el otro componente es o bien a) mantenido estático en un punto radial definido separado de ese eje; o bien b) rota alrededor de un segundo eje. En cualquier caso, puede apreciarse que el movimiento rotatorio relativo global definirá una trayectoria relativa (esto es una dirección) de movimiento.

En un aspecto, la primera cuchilla directriz es mantenida estática y la placa perforada se desplaza de forma rotatoria con respecto a aquélla.

La placa perforada podría también mantenerse estática y la primera cuchilla directriz podría desplazarse de forma rotatoria con respecto a aquélla.

Tanto la primera cuchilla directriz como la placa perforada podría desplazarse de forma rotatoria. En otras palabras, ambas pueden ser rotadas de forma que se produzca entre ellas un movimiento relativo. Se contemplan determinadas formas de realización en las cuales la primera (y cualquier otra) cuchilla directriz rota a una velocidad diferente de la de la placa perforada rotatoria, pero alrededor de un eje rotatorio común. Se contemplan otras formas de realización en las cuales los ejes de rotación son diferentes (por ejemplo perpendiculares).

ES 2 306 860 T3

En un aspecto, el disco plano es susceptible de montaje para su rotación alrededor de un eje. Convenientemente, las distintas perforaciones se fijan de manera circular con una separación radial definida a partir del eje rotatorio. El disco puede comprender varios conjuntos de perforaciones dispuestas de forma circular concéntricas entre sí con unas separaciones radiales definidas a partir del eje rotatorio.

5

El procedimiento requiere el cierre de una perforación de una placa perforada. Es decir, requiere el cierre del extremo abierto de una perforación para formar una cavidad hacia el interior de la cual pueda entonces ser dirigido el polvo.

10 Preferentemente el pasador de obturación puede desplazarse por el interior de la perforación para ajustar el volumen de la perforación cerrada.

Oportunamente, el diámetro de la perforación cerrada oscila entre 1,5 y 15 mm. La perforación puede adoptar una diversidad de formas, como por ejemplo cuadrada, circular, oval o rectangular.

15

El polvo puede ser dirigido mediante la acción de la primera cuchilla directriz al desplazarse con respecto a la placa perforada. Este movimiento relativo crea una acción de barrido, la cual actúa para dirigir el polvo hacia el interior de la perforación cerrada.

20 Preferentemente, la primera cuchilla directriz (y cualquier otra cuchilla directriz) presenta un ángulo agudo hacia delante con respecto a la trayectoria del movimiento relativo. La trayectoria de movimiento se define por el movimiento rotatorio relativo de la placa perforada y de la primera cuchilla directriz. En este caso, el ángulo entre la dirección de la trayectoria (barrido) y la primera (y cualquier otra) cuchilla directriz es menor de 90° (esto es, agudo). Preferentemente el ángulo agudo delantero oscila entre 1 y 60°. Más preferentemente el ángulo agudo delantero oscila entre 5 y 25°.

25

En un aspecto adicional, la primera (y cualquier siguiente) cuchilla directriz presenta múltiples ángulos agudos delanteros con respecto a la trayectoria del movimiento relativo. Dicha primera (o cualquier siguiente) cuchilla directriz está típicamente articulada o curvada.

30 También es posible, pero menos preferente, utilizar una primera (y cualquier siguiente) cuchilla directriz que presente un ángulo obtuso o perpendicular delantero con respecto a la trayectoria del movimiento relativo.

Opcionalmente, la primera cuchilla directriz presenta varios movimientos relativos con respecto a la placa perforada. El número de movimientos diversos puede modificarse de acuerdo con las propiedades de flujo del polvo para ayudar a asegurar que el polvo tenga una densidad uniforme, obteniéndose una dosificación más precisa. El paso de la cuchilla directriz a través de la placa perforada más de una vez puede en algunas circunstancias ser más económico que la incorporación de múltiples cuchillas, aunque el tiempo invertido para llenar las perforaciones cerradas puede ser mayor que en la utilización de múltiples cuchillas.

40 Oportunamente, se deja una capa delgada de polvo sobre la placa perforada después del movimiento de la primera cuchilla directriz. Preferentemente la profundidad de dicha capa delgada de polvo oscila entre 3 y 20 mm. Más preferentemente la profundidad de la capa delgada de polvo oscila entre 4 y 8 mm.

45 Oportunamente, el polvo puede ser dirigido por al menos una cuchilla directriz siguiente. Dicha al menos una cuchilla directriz siguiente y la placa perforada se desplazan de forma rotatoria una con respecto a otra. Preferentemente, la al menos una cuchilla directriz siguiente se desplaza a lo largo de la placa perforada a un nivel inferior al de la primera cuchilla directriz. Esto asegura que al menos una cuchilla directriz siguiente pueda desplazarse a través de la capa delgada de polvo dejada por la primera cuchilla directriz y no precisamente a lo largo de la superficie del polvo.

50 Oportunamente, la distancia entre el nivel de movimiento de la primera cuchilla directriz y la al menos una cuchilla directriz siguiente oscila de 0 a 12 mm. Más preferentemente, la distancia entre el nivel de movimiento de la primera cuchilla directriz y la al menos una cuchilla directriz siguiente oscila de 1 a 3 mm. Una segunda cuchilla directriz siguiente se desplazaría a lo largo de la placa perforada a un nivel inferior al de una primera cuchilla directriz siguiente.

55 Un aspecto adicional de la presente invención comprende la retirada de dicha placa perforada del polvo sobrante después de dirigir el polvo hacia el interior de la perforación. Preferentemente, el polvo sobrante es retirado mediante la acción de una escobilla. Debe apreciarse que típicamente dicha escobilla y la placa perforada están desplazándose en sentido rotatorio relativo. La escobilla es típicamente una cuchilla hecha de acero inoxidable y se desplaza en íntima proximidad a la superficie de la placa perforada para asegurar que el polvo sobrante no sea transferido hasta la cavidad ciega.

60

Oportunamente, el polvo es comprimido hasta un volumen de entre el 50 y el 100%, por ejemplo del 70 al 90%, del volumen original del polvo en la perforación cerrada.

65 Oportunamente, el recipiente es una cavidad ciega. Preferentemente, la cavidad ciega se selecciona entre el grupo compuesto por un receptáculo de blísteres, un receptáculo de plástico moldeado por inyección, una cápsula o un recipiente a granel. Un receptáculo de blísteres o un receptáculo de plástico moldeado por inyección puede formar parte de una tira alargada utilizada en dispositivos de inhalación.

ES 2 306 860 T3

Es posible aplicar una cubierta al recipiente para proteger el contenido de su interior. La cubierta puede entonces ser sellada con el recipiente.

5 En un aspecto particular se proporciona un procedimiento de carga de cada uno de los diversos blísteres dispuestos en serie sobre una tira de blísteres alargada con una cantidad definida de polvo tal como se expone en la reivindicación 18.

10 En un aspecto, cada blíster de la tira alargada es alineado en serie con un correspondiente perforación situada sobre el disco mediante el movimiento relativo de la tira de blísteres en relación con la serie de perforaciones circulares situadas sobre el disco. Se contemplan determinadas formas de realización en las cuales el disco se desliza y la tira es mantenida quieta o en las cuales el disco se mantiene quieto y la tira se desliza o, preferentemente, en las que tanto el disco como la tira se están desplazando (por ejemplo el disco rotando y la tira desplazándose de forma lineal para obtener la deseada alineación).

15 Oportunamente, el polvo comprende un medicamento. Preferentemente, el medicamento se selecciona entre el grupo compuesto por el albuterol, el salmeterol, el propionato de fluticasona y el dipropionato de beclometasona y sales o disolventes de éstos y mezclas de éstos. Una combinación preferente comprende el xinafoato de salmeterol y el propionato de fluticasona. Opcionalmente, un excipiente como la lactosa u otro azúcar puede estar presente junto con el medicamento.

20 La placa perforada oportunamente constituye la base de un depósito de polvo y puede tener unas paredes laterales para constituir un recipiente (con paredes) apropiado para contener polvo.

25 En un aspecto, el recipiente comprende un paquete de blísteres de forma laminada. Oportunamente, el laminado comprende un material seleccionado entre el grupo compuesto por el papel metalizado, el material y el papel poliméricos orgánicos. Los apropiados papeles metalizados incluyen papel de aluminio o de latón con un grosor que oscila entre 5 y 100 μm , preferentemente entre 10 y 50 μm , como por ejemplo entre 20 y 30 μm .

30 Materiales poliméricos orgánicos apropiados incluyen el polietileno, el polipropileno, el cloruro de polivinilo y el tereftalato de polietileno.

35 El acceso al producto medicinal contenido dentro de los receptáculos del recipiente en forma de tira alargada se obtiene mediante cualquier medio de acceso apropiado incluyendo el rasgado, la perforación o el despegue de los receptáculos relevantes.

40 Un recipiente con el medicamento en forma de paquete de blísteres apropiado comprende una tira de blísteres despegable. Oportunamente, la tira de blísteres despegable comprende una lámina de base en la cual están conformados los blísteres para definir en su interior unos receptáculos para la contención de las distintas porciones de dosis de medicamento y una lámina de cubierta que queda herméticamente cerrada sobre la lámina de base excepto en la zona de los blísteres de tal forma que la lámina de cubierta y la lámina de base puedan despegarse. Las láminas de base y de cubierta son típicamente selladas entre sí sobre su entera anchura excepto en las porciones terminales delanteras en las que típicamente no están selladas de ninguna forma una con otra. Así, en el extremo de la tira están presentes unas porciones separadas delanteras de la lámina de base y cubierta. Las respectivas láminas de base y cubierta son separables por despegue una de otra para (por ejemplo, separadamente) liberar el contenido de cada receptáculo.

45 Oportunamente, la lámina de cubierta comprende al menos las siguientes capas sucesivas: a) papel; unido por adhesivo a b) poliéster; unido por adhesivo a c) papel de aluminio; que es revestido con una laca de sello térmico para unir la lámina de base. El grosor de cada capa puede seleccionarse de acuerdo con las propiedades deseadas pero oscila típicamente del orden de entre 5 a 200 micrómetros, particularmente entre 10 y 50 micrómetros.

50 Oportunamente, la lámina de base comprende al menos las siguientes capas sucesivas: a) poliamida orientada (OPA); unida por adhesivo a b) papel de aluminio; unida por adhesivo a c) una tercera capa que comprenda un material polimérico (por ejemplo cloruro de polivinilo).

55 Distintas técnicas conocidas pueden emplearse para unir las láminas de cubierta y de base y con ello cerrar herméticamente los blísteres de la tira de blísteres despegables.

60 Dichos procedimientos incluyen la unión por adhesivo, la unión con metal líquido, la soldadura con metal líquido, la soldadura por radiofrecuencia, la soldadura por láser, la soldadura ultrasónica, y la soldadura de barra caliente. La lámina de cubierta y la lámina de base de la tira de blísteres despegables son particularmente sellables mediante los procedimientos de sellado "en frío", los cuales son dirigidos a temperaturas más bajas que los procedimientos de sellado térmico convencionales. Dichos procedimientos de sellado "en frío" son de particular utilidad cuando el medicamento o la formulación del medicamento para su inclusión dentro del blíster es sensible al calor (por ejemplo se degrada o se desnaturaliza al calentarse). Procedimientos apropiados de sellado "en frío" se llevan a cabo a una temperatura que oscila entre 150 y 250°C, más preferentemente de 210 a 240°C.

Otras características de la invención se exponen en las demás reivindicaciones.

ES 2 306 860 T3

Breve descripción de los dibujos

A continuación se describirá la invención con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

5 Las Figuras 1a, 1b y 1c muestran la primera etapa de un procedimiento de llenado no de acuerdo con la presente invención;

la Figura 2 muestra la primera etapa de un procedimiento de llenado alternativo no de acuerdo con la presente invención;

10 la Figura 3 muestra una etapa de compresión posterior opcional del procedimiento de llenado de las Figuras 1a, 1b, 1c y 2;

la Figura 3A muestra una variante de la forma de realización de la Figura 3,

15 la Figura 4 muestra una etapa de transferencia posterior del procedimiento de llenado de las Figuras 1a, 1b, 1c y 2;

la Figura 4A muestra una variante de la forma de realización de la Figura 4;

20 la Figura 5a muestra un aparato de llenado rotatorio apropiado para el procedimiento de acuerdo con la presente invención; y

la Figura 5b muestra una vista lateral esquemática (aplanada) del aparato rotatorio de la Figura 5a.

25 Descripción detallada de los dibujos

Las Figuras 1a, 1b y 1c muestran las primeras etapas del procedimiento de llenado. Una placa perforada 10 montada rotatoriamente (montaje no visible) en contacto con una placa de obturación 20 crea unas perforaciones cerradas 12a, 12b, las cuales (no visibles en vista lateral) están en series rotatorias (esto es separadas radialmente del eje de rotación de la placa perforada 10). Sobre el lado opuesto de la placa perforada 10 con respecto a la placa de obturación 20 se encuentra un depósito de polvo 30. El polvo 30 comprende una formulación de medicamento apropiada.

Situadas por encima del depósito de polvo se encuentran unas cuchillas directrices 40, 42 y una cuchilla escobilla 50. Puede apreciarse que las cuchillas directrices presentan unas secciones de cola de continuación.

35 Las cuchillas directrices 40, 42 (esto es la primera cuchilla directriz 40, y la cuchilla directriz siguiente 42) se muestran montadas en un ángulo de aproximadamente 45° respecto de la placa perforada 10. Debe sin embargo apreciarse que las cuchillas directrices 40, 42 pueden estar montadas en cualquier ángulo dentro de un amplio margen, típicamente (pero no exclusivamente) en un ángulo agudo y preferentemente entre 1 y 60°, y puede modificarse de acuerdo con las propiedades del polvo para potenciar al máximo la dirección del polvo. Cuando las cuchillas están anguladas en ángulo agudo ejercen una fuerza compresora sobre el polvo que produce un lecho de polvo con una densidad más uniforme que con la utilización de cuchillas perpendiculares. Debe apreciarse que puede alternativamente utilizarse cuchillas curvadas o articuladas. Las secciones de cola de las cuchillas directrices 40, 42 no son esenciales para su acción, aunque pueden también estar anguladas y ejercer una fuerza compresora adicional sobre el polvo. La cuchilla escobilla 50 se muestra montada en un ángulo de aproximadamente 90° con respecto a la placa perforada 10, sin embargo el funcionamiento efectivo de la escobilla 50 puede obtenerse dentro de una amplia gama de ángulos.

El polvo 30 es dirigido hasta el interior de las perforaciones 12a, 12b con la rotación de la placa perforada 10 mediante la acción de las cuchillas directrices estáticas 40, 42 las cuales de esta forma se desplazan a través del depósito de polvo 30 sobre una trayectoria de barrido rotatoria, desplazando el polvo 30 a lo largo de la placa rotatoria perforada 10. La primera cuchilla directriz 40 se desplaza a través del depósito de polvo 30 dejando una capa delgada de polvo sobrante 32 todavía en contacto con la placa perforada 10. La segunda cuchilla directriz 42 se desplaza con respecto a la placa perforada 10 a un nivel más bajo que la primera cuchilla directriz 40, desplazándose a través de la capa delgada de polvo sobrante 32 y dirigiendo el polvo 30 hacia el interior de cualquiera de los espacios existentes en las perforaciones 12a, 12b no llenados por la acción de la primera cuchilla directriz 40. Otras cuchillas directrices adicionales pueden seguir a la segunda cuchilla directriz 42 si se requiere. Como otra alternativa, puede hacerse que las cuchillas directrices 40, 42 pasen a través del depósito de polvo 30 más de una vez si el polvo tiene unas propiedades de flujo insuficientes. Una escobilla estática 50 típicamente una cuchilla de acero inoxidable, montada en serie rotatoria con las dos cuchillas directrices 40, 42, se desplaza entonces a través del depósito de polvo 30 en íntima proximidad con la superficie de la placa de rotación perforada 10, retirando el polvo sobrante 32 de la superficie 10 de la placa perforada.

La Figura 2 muestra la primera etapa de un procedimiento de llenado alternativo de la presente memoria. Unos pasadores de obturación 180a, 180b están insertados dentro de una placa perforada rotatoria 110 para crear unas perforaciones cerradas 112a, 112b. Los pasadores de obturación 180a, 180b y las perforaciones cerradas 112a, 112b están cada uno en unas correspondientes serie rotatoria. El volumen de las perforaciones cerradas 112a, 112b puede modificarse mediante la modificación de la profundidad de inserción de los pasadores de inserción 180a, 180b. En el lado opuesto de la placa perforada 110 con respecto a los pasadores de obturación 180a, 180b se encuentra un

ES 2 306 860 T3

depósito de polvo 130. El polvo 130 comprende una formulación de medicamento apropiada. El polvo 130 es dirigido hasta el interior de las perforaciones 112a, 112b (como se muestra en las Figuras 1a y 1b) mediante la acción de una cuchilla directriz 140 que se desplaza a través del depósito de polvo 130 sobre una trayectoria rotatoria cuando la placa perforada 110 es rotada y desplaza el polvo 130 a lo largo de la placa perforada 110, dejando una fina capa de polvo sobrante 132 todavía en contacto con la placa perforada 110. La cuchilla directriz mostrada ilustra una cuchilla con una sección de cola más larga que las cuchillas mostradas en las Figuras 1a, 1b y 1c y esta sección de cola se muestra en un ángulo de aproximadamente 10° con respecto a la trayectoria rotatoria. Sin embargo debe apreciarse que cualquier cuchilla de acuerdo con la presente invención puede utilizarse para llenar las perforaciones cerradas por los pasadores de obturación. Una escobilla 150 sigue a la cuchilla directriz 140 (como se muestra en la Figura 1c) y se desplaza radialmente a lo largo del depósito de polvo 130 en íntima proximidad con la superficie de la placa perforada 110, retirando el polvo sobrante 132 de la superficie 110 de la placa perforada.

La Figura 3 muestra una fase subsecuente opcional a las Figuras 1a, 1b, 1c y la Figura 2 en la cual unos pasadores de compresión 270a, 270b (montados en serie rotatoria) están insertados dentro de las perforaciones cerradas 212a, 212b (también en serie rotatoria) para comprimir el polvo 230 contenido dentro de la perforación 212a, 212b. La figura muestra una placa de obturación 220 que actúa para cerrar las perforaciones como en las Figuras 1a, 1b y 1c; sin embargo debe apreciarse que esta fase es también aplicable en la situación en la que los pasadores de obturación se utilizan para cerrar las perforaciones como en la Figura 2. La placa de obturación 220 puede entonces ser retirada de su posición en contacto con la placa perforada 210 o los pasadores de obturación pueden ser retirados de las perforaciones cerradas 212a, 212b. El polvo 230 tiene en general unas propiedades de flujo insuficientes y por consiguiente permanece en las perforaciones 212a, 212b.

La Figura 3A muestra una variante de la forma de realización de la Figura 3, en la cual los pasadores de compresión 270a, 270b (solo se muestran dos por razones de claridad) tienen unos mecanismos de arrastre de pistón, los cuales posibilitan que los pasadores 270a, 270b desciendan secuencialmente en un patrón en cascada (por ejemplo un patrón sinusoidal) cuando las perforaciones 212a, 212b son rotadas al pasar. La línea de puntos A-B muestra una instantánea del patrón en cascada en la que la cascada de pasadores en la dirección de A a B, de forma que en el punto A el pasador se está desplazando hacia abajo con respecto a la placa 210 y en el punto B se está alejando de la placa 210.

La Figura 4 muestra una etapa adicional a las Figuras 1a, 1b, 1c, 2 y 3 en la que una tira de blísteres 360 es desplazada para situarse con los receptáculos 362a, 362b de los blísteres alineados con las perforaciones 312a, 312b, las cuales se sitúan en serie rotatoria. Debe apreciarse que para una tira de blísteres lineal 360 (esto es que tiene múltiples receptáculos 362a, 362b en serie lineal) la alineación con las perforaciones 312a, 312b en serie rotatoria puede no ser exacta en todos los puntos, sino que para una serie rotatoria de una característica radial suficiente puede conseguirse una alineación aproximada para un cierto número (por ejemplo tres o cinco) de receptáculos (por ejemplo véase la descripción de la Etapa C de la Figura 8). Las secciones de trazo continuo 314a, 314b de la placa perforada 310 enmascaran la superficie que rodea los receptáculos 364. Los pasadores de transferencia 370a, 370b montados radialmente están insertados a través de la placa perforada 310 y el polvo 330 es transferido a los receptáculos 362a, 362b de los blísteres. La tira 360 de blísteres llenos es a continuación bajada y los pasadores 370a, 370b son elevados. La placa de obturación 320 vuelve a situarse contra el lado interior de la placa perforada 310, creando unas perforaciones 312a, 312b, las cuales se llenan con polvo 330 en el ciclo siguiente.

Debe apreciarse que el polvo puede también ser transferido a otros tipos de recipientes, por ejemplo un recipiente de moldeo por inyección, una cápsula u otra forma de cavidad ciega.

La tira 360 de blísteres de la Figura 4 puede ser sellada mediante la aplicación de una lámina de cubierta y mediante la provisión de unos medios de sellado para que el polvo quede contenido en un recipiente de medicamento definido por el receptáculo y por la tira alargada. Procedimientos apropiados de sellado del portador de medicamento incluyen el uso de adhesivos, grapas y sellos y procedimientos de soldadura seleccionados entre la soldadura de metal líquido, la soldadura de ultrafrecuencia y la soldadura ultrasónica. Dichas técnicas de sellado pueden utilizarse para constituir un sello apropiado alrededor de la periferia del receptáculo del medicamento que sea capaz de ser despegado por el paciente o mediante un mecanismo de liberación de disparo de forma controlada cuando esté en uso.

La Figura 4A muestra una variante de la forma de realización de la Figura 4 en la cual los pasadores de transferencia 370a, 370b (solo se indican dos por razones de claridad) tienen unos mecanismos de arrastre de pistón, los cuales permiten que los pasadores 370a, 370b sean bajados de forma secuencial dentro de un patrón en cascada (por ejemplo un patrón sinusoidal) cuando las perforaciones 312a, 312b son rotadas al pasar. La línea de puntos A-B muestra una instantánea del patrón en cascada, en el que como en la Figura 3A los pasadores se desplazan en cascada en la dirección A a B.

La Figura 5a muestra en una vista desde arriba un aparato apropiado para su uso en el procedimiento de llenado de acuerdo con la invención. La Figura 5b muestra el aparato de la Figura 5a en una vista aplanada, esquemática (esto es la vista a lo largo de la circunferencia del aparato, como si estuviera aplanada). El aparato comprende una placa circular (disco) de acero inoxidable 710 montada para su rotación alrededor de un eje 711. La placa 710 está provista de tres conjuntos angularmente separados (se muestra solo uno por razones de claridad) de series radiales dobles 712a, 712b de sesenta perforaciones dispuestas concéntricamente en una posición separada del perímetro de la placa 710. Un depósito de polvo 730 está dispuesto sobre la placa 710 y resulta guiada por unas cuchillas de guía 732, 750 para adoptar una configuración determinada sobre la placa 710 dependiendo de la etapa de su ciclo rotatorio.

ES 2 306 860 T3

El funcionamiento del aparato comporta tres etapas distintas designadas A, B y C tanto en las Figuras 5a como 5b y que se ilustran con mayor detalle en los dibujos correspondientes recortados de la Figura 5a. Debe apreciarse que las tres etapas son secuenciales (dirección de rotación indicada en ambas Figuras) y dependen de la etapa experimentada en el ciclo rotatorio de la placa 710.

5

En la Etapa A, la etapa de llenado comprende los pasadores de obturación 720a situados arriba para cerrar el fondo de cada perforación 712a de la placa (se muestra recortada una perforación cerrada 712a). El polvo 730 es guiado hacia las perforaciones guiadas 712a, 712b mediante la acción de la cuchilla de guía 732. Después de las cuchillas directrices 740, 742 a continuación dirigen el polvo firmemente hacia el interior de las perforaciones cerradas 712a, 712b. Puede apreciarse en la Figura 5b que las cuchillas directrices 740, 742 presentan cada una un ángulo agudo hacia delante con respecto al lecho 730 del polvo. El polvo sobrante 730 es eliminado de la superficie de la placa 710 adyacente a las perforaciones cerradas llenadas 712a, 712b mediante la acción de barrido que la cuchilla de guía de barrido 750. Puede apreciarse que la Etapa A de las Figuras 5a y 5b se corresponde en cuanto a su función esencial con la etapa de llenado de la Figura 2.

15

En la Etapa B, la etapa de compresión, los pasadores de obturación 720a, situados en el fondo de cada perforación 712a de la placa (se muestra en una vista recortada una perforación cerrada 712a en la Figura 5a) permanecen en posición. Los pasadores de compresión 770a están ahora introducidos en la parte superior de cada perforación cerrada 712a, para comprimir el polvo existente en su interior. El grado (por ejemplo la fuerza) de la compresión dependerá de si el producto final se pretende que sea un polvo fluido o, como una alternativa, un polvo más denso. Puede apreciarse que la Etapa B de las Figuras 5a y 5b es análoga a las etapas de compresión de las Figuras 3 y 3A.

20

En la Etapa C, la etapa de transferencia, los pasadores de obturación 720a son primeramente retirados para dejar al descubierto el fondo de cada perforación de la placa 710 (en la Figura 5a se muestra una vista recortada de una perforación 712a). Las series dobles de sesenta blísteres 762a, 762b de la tira de blísteres 760 son a continuación situadas secuencialmente alineadas con el fondo al descubierto de las correspondientes series de perforaciones llenadas 712a, 712b. Debe apreciarse que esto se consigue mediante el desplazamiento de la tira de blísteres 760 sobre una trayectoria lineal tal y como se representa. El polvo comprimido dentro de las perforaciones cerradas 712a, 712b es entonces transferido hasta el interior de los blísteres 762a, 762b de la tira de blísteres 760 mediante la acción del pasador de transferencia 760a, el cual está insertado profundamente dentro de la perforación 712a. Puede apreciarse que la Etapa C de las Figuras 5a y 5b es análoga a las etapas de compresión de las Figuras 4 y 4A.

25

30

Puede también apreciarse que a causa de la velocidad lineal de las dos series radiales de perforaciones 712a, 712b diferirá ligeramente (aunque comparten la misma velocidad angular) hay que tener cuidado en la Etapa C en conseguir una alineación apropiada con las correspondientes series de blísteres 762a, 762b, las cuales, por supuesto, comparten la misma velocidad lineal. Se contemplan determinadas variantes en las que las perforaciones 712a, 712b de las dos series radiales están ligeramente descentradas entre sí para compensar en parte este factor. Se contemplan otras variantes en las que el tamaño relativo de las perforaciones 712a, 712b con respecto a los blísteres 762a, 762b se selecciona con el fin de asegurar un grado aceptable de alineación (esto es el grado suficiente para asegurar el efecto de transferencia del polvo comprimido).

35

40

Después del llenado, la tira de blísteres 760 de las Figuras 5a y 5b es sellada mediante la aplicación de una lámina de cubierta y mediante la provisión de un medio de sellado para que el polvo quede encerrado dentro de la tira 760. Anteriormente en la presente memoria se han descrito determinados procedimientos apropiados de sellado.

45

El desplazamiento coordinado de flujo en cascada de los pasadores de obturación 720a y de los pasadores de compresión 770a a lo largo del ciclo rotatorio (esto es a lo largo de las Etapas A a C) puede apreciarse con referencia a la Figura 5b.

50

55

Puede apreciarse que cualquier parte del aparato o recipiente de llenado que contacta con el medicamento en polvo puede ser revestido con materiales tales como materiales de fluoropolímero (por ejemplo PTFE o FEP) que reducen la tendencia del medicamento a adherirse a aquéllos. Cualquier parte amovible puede también incorporar determinados revestimientos aplicados a ellas que potencien sus características de movimiento deseadas. Puede, por consiguiente, aplicarse unos revestimientos de fricción para potenciar el contacto de fricción y aplicarse el lubricante (por ejemplo aceite de silicona) para reducir el contacto de fricción en caso necesario.

La invención es apropiada para el llenado de los paquetes de blísteres, u otros recipientes apropiados, con medicamento en polvo, particularmente para el tratamiento de dolencias respiratorias, como por ejemplo el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la bronquitis y las infecciones torácicas.

60

Los medicamentos apropiados pueden seleccionarse entre, por ejemplo, los analgésicos, por ejemplo, la codeína, la dihidromorfina, la ergotamina, el fentanilo o la morfina; las preparaciones anginosas, por ejemplo, el diltiazem, anti-alérgicos, por ejemplo, el cromoglicato (por ejemplo como la sal sódica), el cetotifeno o el nedocromilo (por ejemplo como la sal sódica); los antiinfecciosos, por ejemplo las cefalosporinas, las penicilinas, la estroptimicina, las sulfonamidas, las tetraciclinas y la pentamidina; las antihistaminas, por ejemplo el metapirileno; los antiinflamatorios, por ejemplo, la beclometasona (por ejemplo el éster de dipropionato) la fluticasona (por ejemplo el éster de propionato), la flunisolida, la budesonida, la rofleponida, la mometasona (por ejemplo como el éster de furoato), la ciclesonida, la triamcinolona (por ejemplo como la acetona) o el S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il); éster del ácido de 6 α , 9 α -di-

65

ES 2 306 860 T3

fluoro-11 β -hidroxi-16 α -metilo-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il); éster antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, como por ejemplo el albuterol (por ejemplo como base o sulfato libre), el salmeterol (por ejemplo como el xinafoato), la efedrina, la adrenalina, el fenoterol (por ejemplo como hidrobromuro), el formoterol (por ejemplo como fumarato), la isoprenalina, el metaproterenol, la fenilefrina, la fenilpropanolamina, el pirbuterol (por ejemplo como acetato), el reproterol (por ejemplo como clorhidrato), el rimiterol, la terbutalina (por ejemplo como sulfato), la isoetarina, el tulobuterol o 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona; antagonistas de adenosina 2a, por ejemplo 2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-Amino-2 (1S-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purina-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydrofuran-3,4-diol (por ejemplo como maleato); inhibidores de α 4 integrina por ejemplo ácido (2S)-3-4-([4-(aminocarbonil)-1-piperidino]carbonil)oxy)fenil]-2-((2S)-4-metil-2-{[2(2-metilfenoxi)acetil]amino}pentanoilo)amino]propionico (por ejemplo como ácido libre o sal potásica), diuréticos, por ejemplo la amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, el ipratropio (por ejemplo como bromuro), el tiotropio, la atropina o el oxitropio; hormonas, por ejemplo la cortisona, la hidrocortisona o la prednisolona; las xantinas, por ejemplo la aminofilina, el teofilinato de colina, el teofilinato de lisina o la teofilina; las proteínas terapéuticas y los péptidos, por ejemplo, la insulina o el glucagón; terapias de vacunas, diagnósticas y génicas. Debe resultar clara para la persona experta en la materia que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden utilizarse en forma de sales (por ejemplo como sales metálicas alcalinas o sales de aminas o como sales con adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo ésteres con álcali reducido), o como solventes (por ejemplo los hidratos) para potenciar al máximo la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Medicamentos preferentes se seleccionan entre el albuterol, el salmeterol, el propionato de fluticasona y el dipropionato de beclometasona y sales o solventes de éstos, por ejemplo el sulfato de albuterol y el xinafoato de salmeterol.

Componentes preferentes de combinaciones de ingredientes activos contienen un broncodilatador en combinación con un antiinflamatorio. El broncodilatador es oportunamente un antagonista beta, concretamente un antagonista beta de actuación a largo plazo (LABA). Broncodilatadores apropiados incluyen el salbutamol (por ejemplo como base libre o sal sulfato), el salmeterol (por ejemplo como sal xinafoato) y el formoterol (por ejemplo como sal fumarato). El antiinflamatorio es un esteroide antiinflamatorio apropiado. Compuestos antiinflamatorios apropiados incluyen un éster de beclometasona (por ejemplo el dipropionato) un éster de fluticasona (por ejemplo el propionato) o la budesonida o cualquier sal o solvente de éstos. Una combinación preferente de componentes comprende el propionato de fluticasona o el salmeterol o cualquier sal o componentes de éstos (particularmente la sal xinafoato). Una combinación adicional de componentes de particular interés es la butenosida y el formoterol o cualquier sal o componentes de éstos (por ejemplo el formoterol como sal fumarato).

En general, las partículas de medicamento en polvo apropiadas para su suministro a la región bronquial o alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico de menos de 10 micrómetros, preferentemente menos de 6 micrómetros. Pueden utilizarse otros tamaños de partículas si se desea su administración a otras porciones del tracto respiratorio, como por ejemplo la cavidad nasal, la boca o la garganta. El medicamento puede ser administrado como medicamento puro, pero es más apropiado y preferente que los medicamentos sea administrados junto con excipientes (vehículos) que son apropiados para su inhalación. Excipientes apropiados incluyen excipientes orgánicos como por ejemplo los polisacáridos (por ejemplo el almidón, la celulosa y similares), la lactosa, la glucosa, el manitol, los aminoácidos y las maltodextrinas y los excipientes inorgánicos, como por ejemplo el carbonato cálcico o el cloruro de sodio. La lactosa es un excipiente preferente.

Las partículas del medicamento en polvo y/o del excipiente pueden ser fabricadas mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante micronización, trituración o tamizado. Adicionalmente los polvos de medicamento y/o excipiente pueden ser elaborados con densidades, gamas de tamaño o características determinadas. Las partículas pueden comprender agentes activos, agentes tensoactivos, materiales de conformación de paredes, u otros componentes considerados deseables por los expertos en la materia.

El excipiente puede incluirse con el medicamento en base a procedimientos sobradamente conocidos, por ejemplo mediante mixtura, la coprecipitación y similares. Las mezclas de excipientes y fármacos se formulan típicamente para posibilitar la medición precisa y la dispersión de la mezcla en dosis. Una mezcla estándar, por ejemplo, contiene 13000 microgramos de lactosa mezclados con 50 microgramos de principio activo, produciendo una relación de excipiente respecto del principio activo de 260:1. Pueden utilizarse mezclas de dosificaciones con unas relaciones de excipiente respecto al principio activo desde 100:1 a 1:1. Con relaciones muy baja de excipiente con respecto al fármaco, por ejemplo, la reproducibilidad de la dosis de fármaco puede resultar más variable.

Debe entenderse que la presente divulgación tiene solo un propósito ilustrativo, y la invención se extiende a las modificaciones, variantes y mejoras de ella dentro del alcance de las reivindicaciones.

ES 2 306 860 T3

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de carga de un recipiente con una cantidad definida de polvo (730) que comprende las etapas de la provisión de:

una placa perforada (710) que tiene una pluralidad de perforaciones (712a, 712b), extendiéndose cada perforación desde una primera abertura situada en un primer lado de la placa hasta una segunda abertura situada en un segundo lado de la placa;

una primera cuchilla directriz (740) separada del primer lado de la placa;

un pasador de obturación (720a) insertable dentro de una de las perforaciones existentes en la placa a través de la segunda abertura para el cierre de la perforación; y

un pasador de compresión (770a) insertable dentro de la perforación cerrada a través de la primera abertura para la compresión del polvo dispuesto en su interior y para la transferencia del contenido de polvo comprimido de la perforación dentro de un recipiente situado en alineación con la segunda abertura, después de la retirada del pasador de obturación de la segunda abertura para reabrir la perforación mediante el desplazamiento del pasador de compresión hacia la segunda abertura;

caracterizado por la provisión de la placa perforada (710) en forma de disco plano con las perforaciones dispuestas sobre una trayectoria circular sobre el disco y que comprende así mismo las etapas de:

a) la realización del movimiento rotatorio relativo del disco plano y de dicha primera silla directriz con el polvo dispuesto sobre el primer lado del disco plano sobre una primera trayectoria de éste la cual es diferente de la trayectoria circular; y, mientras se produce dicho movimiento rotatorio relativo;

b) el cierre de una de las perforaciones del disco plano mediante la inserción del pasador de obturación dentro de la perforación a través de su segunda abertura;

c) la dirección del polvo desde la primera trayectoria sobre la trayectoria circular;

d) la dirección del polvo sobre la trayectoria circular dentro de dicha perforación cerrada mediante la acción de barrido de la primera cuchilla directriz;

e) la compresión de dicho polvo dentro de la perforación cerrada mediante la inserción del pasador de compresión dentro de la perforación cerrada a través de la primera abertura; y

f) la transferencia del contenido de polvo comprimido de la perforación hasta dicho recipiente a través de la segunda abertura mediante la retirada del pasador de obturación desde la perforación a través de la segunda abertura para reabrir la perforación, situando el recipiente alineado con la segunda abertura y desplazando el pasador de compresión hacia la segunda abertura para transferir el contenido de polvo comprimido dentro del recipiente.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera cuchilla directriz es mantenida estática y el disco plano se desliza de forma rotatoria con respecto a aquélla.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la primera cuchilla directriz presenta un ángulo agudo hacia delante con respecto a la trayectoria del movimiento relativo.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho ángulo agudo hacia delante oscila entre 1 y 60°, preferentemente entre 5 y 25°.

5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en el que la primera cuchilla directriz presenta unos ángulos agudos hacia delante múltiples con respecto a la trayectoria del movimiento relativo.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la primera cuchilla directriz tiene forma curvada o articulada.

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que la primera cuchilla directriz tiene una sección de cola plana.

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polvo es también dirigido hacia el interior de la perforación mediante al menos una cuchilla directriz siguiente (742).

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que al menos una cuchilla directriz siguiente se desliza a lo largo del disco plano a un nivel más bajo que el de la primera cuchilla directriz.

ES 2 306 860 T3

10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende también la etapa de retirar de dicha trayectoria circular el exceso de polvo y dirigir el exceso de polvo de nuevo hasta la primera trayectoria suficiente hasta la etapa d).
- 5 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende la retirada del polvo sobrante mediante la acción de una escobilla (750).
12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende así mismo las siguientes etapas adicionales posteriores a la etapa f):
- 10 g)
- 15 i) la retirada del pasador de compresión de la perforación a través de la primera abertura, y
- ii) la repetición de las etapas b) a f) al menos una vez más para cargar otro recipiente con una cantidad definida de polvo.
13. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la dirección del polvo dentro de la perforación cerrada y la transferencia del recipiente es una etapa continua.
- 20 14. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el polvo es comprimido hasta un volumen de entre el 50 y 100% del volumen original de polvo existente en la perforación cerrada.
15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el polvo es comprimido hasta un volumen de entre el 70 y el 90% del volumen original de polvo existente en la perforación cerrada.
- 25 16. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el recipiente es una cavidad ciega, preferentemente seleccionada entre el grupo compuesto por un receptáculo de blíster, un receptáculo de plástico moldeado por inyección, una cápsula y un recipiente a granel.
- 30 17. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende adicionalmente la aplicación de una cubierta al recipiente para proteger su contenido.
18. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la carga de cada uno de los blísteres dispuestos en serie sobre una tira de blísteres alargada con una cantidad definida de polvo, en el que las perforaciones están dispuestas en serie sobre una trayectoria circular y cada perforación está asociada con su propio pasador de obturación y su pasador de compresión, y en el que el procedimiento comprende:
- 35 - el cierre de cada perforación con su pasador de obturación asociado en la etapa b),
- 40 - la dirección del polvo dentro de cada perforación cerrada en la etapa d) mediante la acción de barrido de la primera cuchilla directriz,
- la compresión de dicho polvo dentro de cada perforación cerrada en la etapa e) para la inserción del pasador de compresión asociado dentro de la perforación cerrada a través de la primera abertura, y
- 45 - la transferencia del contenido de polvo comprimido desde la segunda abertura de cada perforación hasta un correspondiente blister de dicha tira de blísteres alargada en la etapa f) mediante la retirada del pasador de obturación asociado de cada perforación a través de la segunda abertura de desplazamiento del pasador de compresión asociado hacia la segunda abertura.
- 50 19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que en la etapa f) cada perforación del disco plano es seriadamente alineada con el correspondiente blíster de la tira de blísteres.
20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que en la alineación el disco plano está rotando y la tira de blísteres se está desplazando sobre una trayectoria lineal.
- 55 21. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que el polvo comprende un medicamento, preferentemente seleccionado entre el grupo compuesto por el albuterol, el salmeterol, el propionato de fluticasona, y el dipropionato de beclometasona y sales y solventes de éstos y cualquier mezcla de los mismos.
- 60 22. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la etapa c) se lleva a cabo mediante la acción de una escobilla (732).
23. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que cada una de las etapas b), d), e) y f) se lleva a cabo en serie sobre las perforaciones.
- 65 24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23 cuando dependa de la reivindicación 12 que comprende también la etapa de llevar a cabo en serie la etapa g) i) sobre cada perforación con su pasador de compresión asociado.

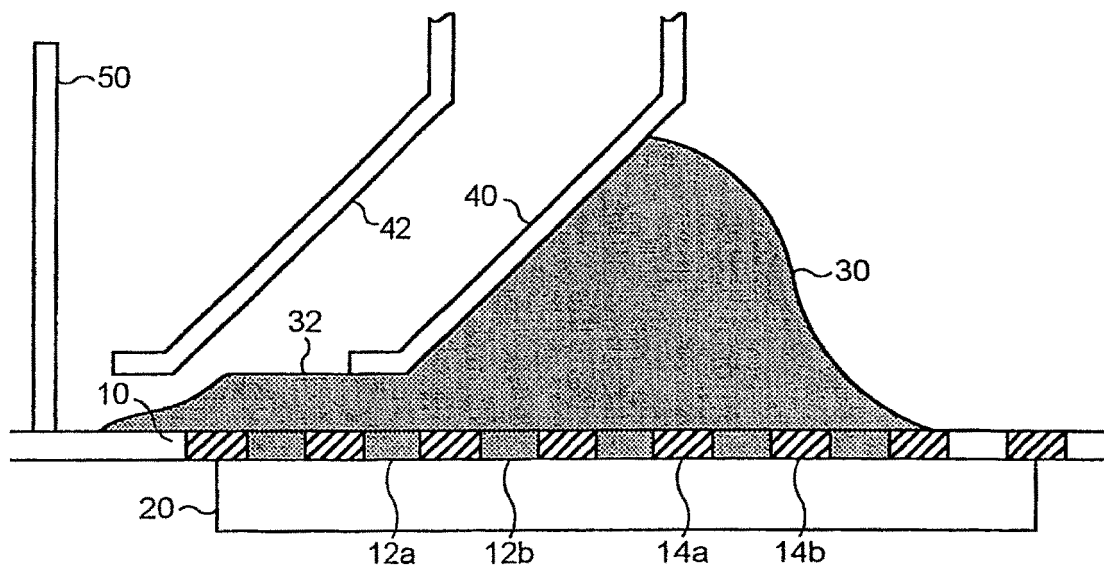


FIG. 1a

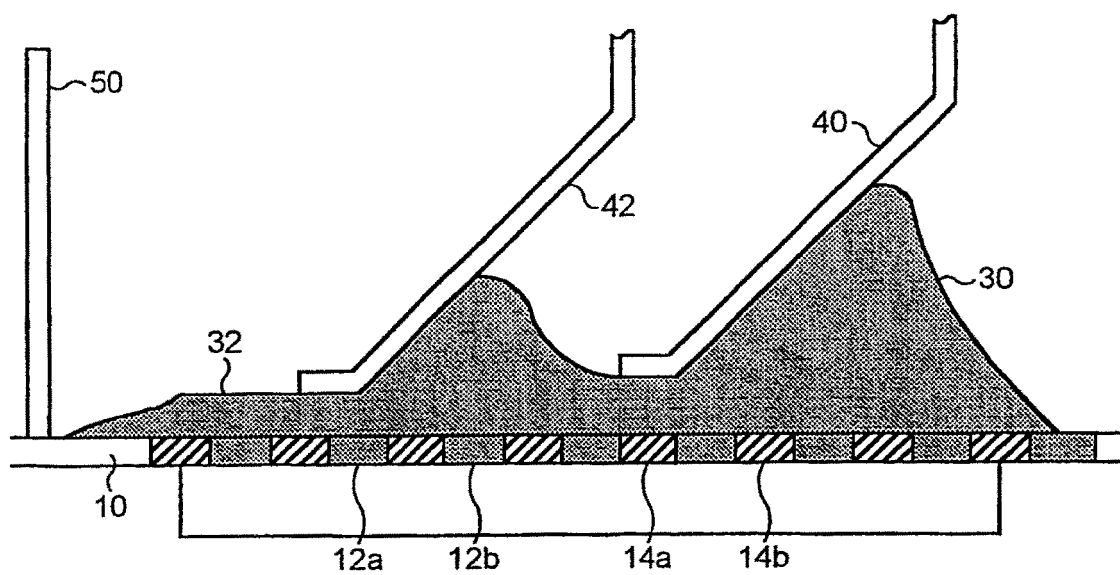


FIG. 1b

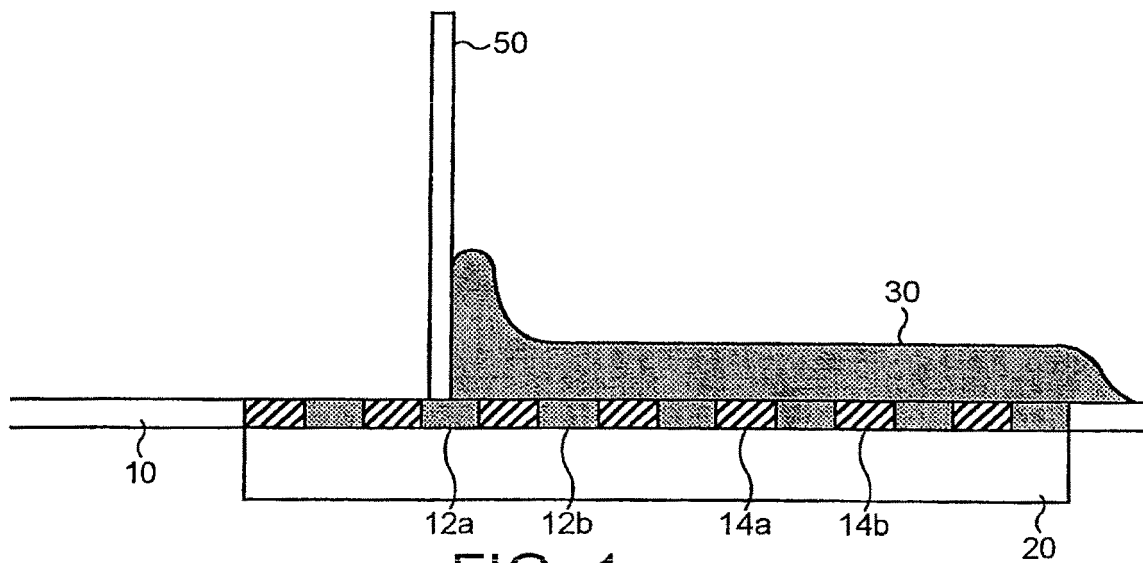


FIG. 1c

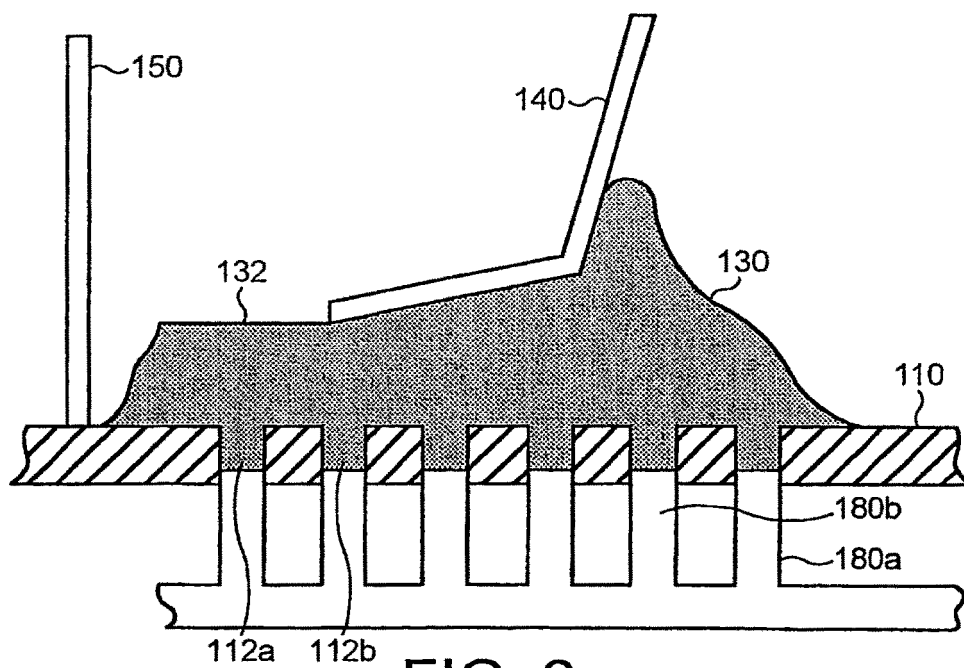


FIG. 2

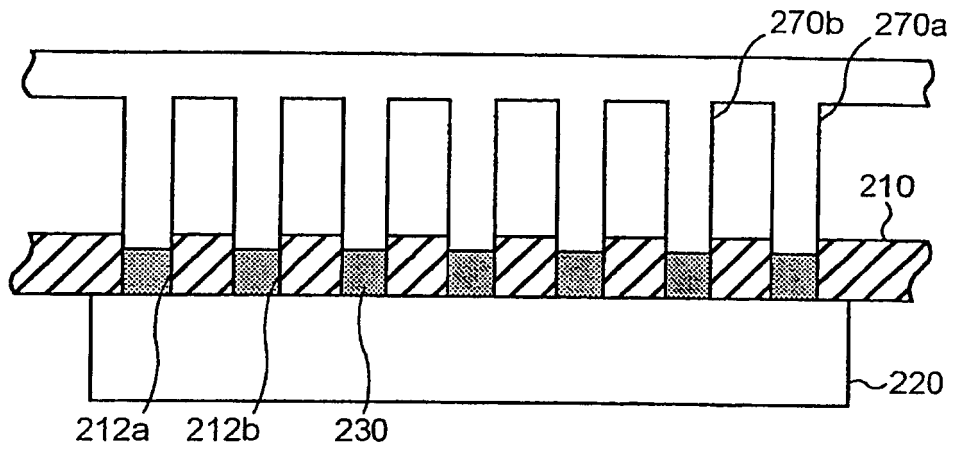


FIG. 3

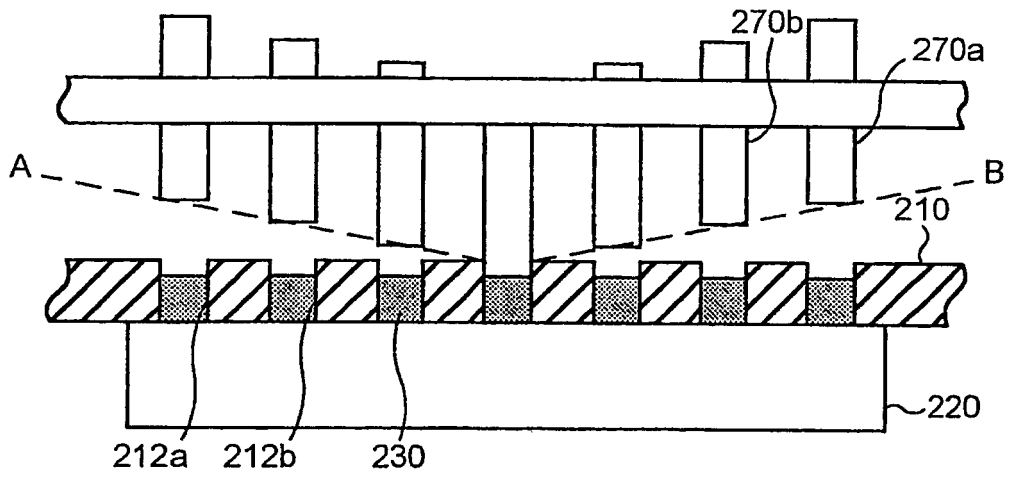


FIG. 3a

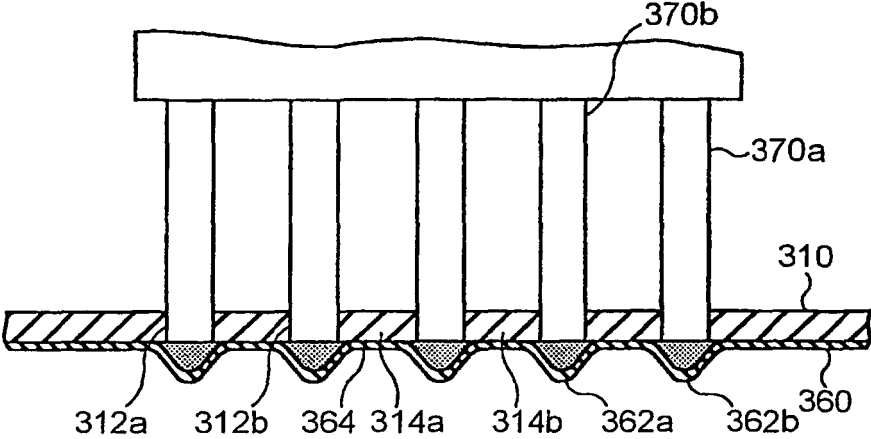


FIG. 4

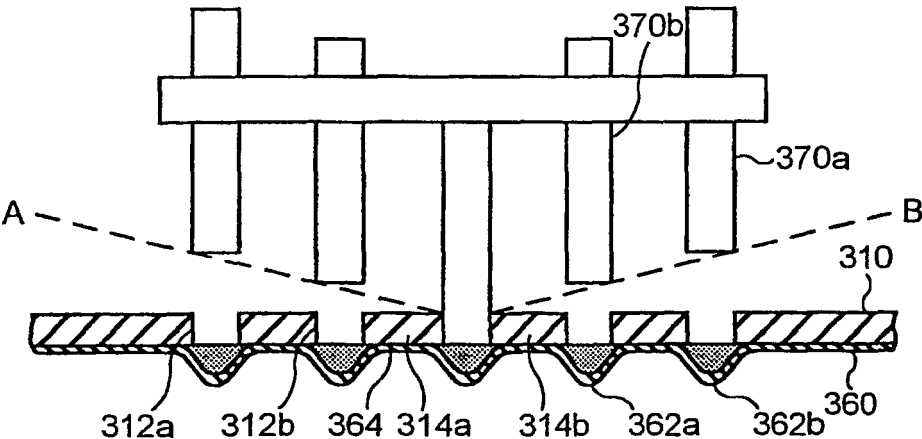


FIG. 4a

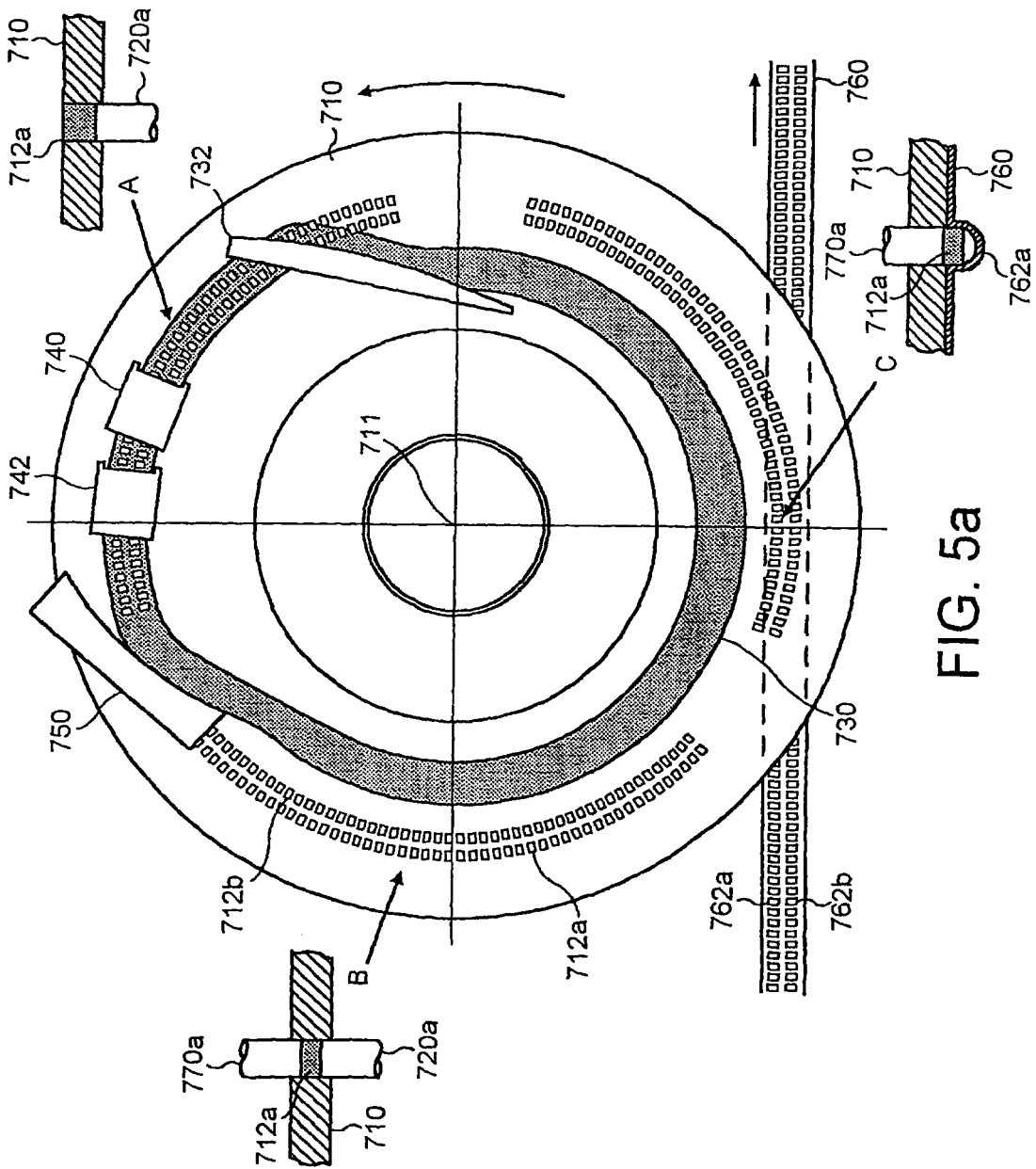


FIG. 5a

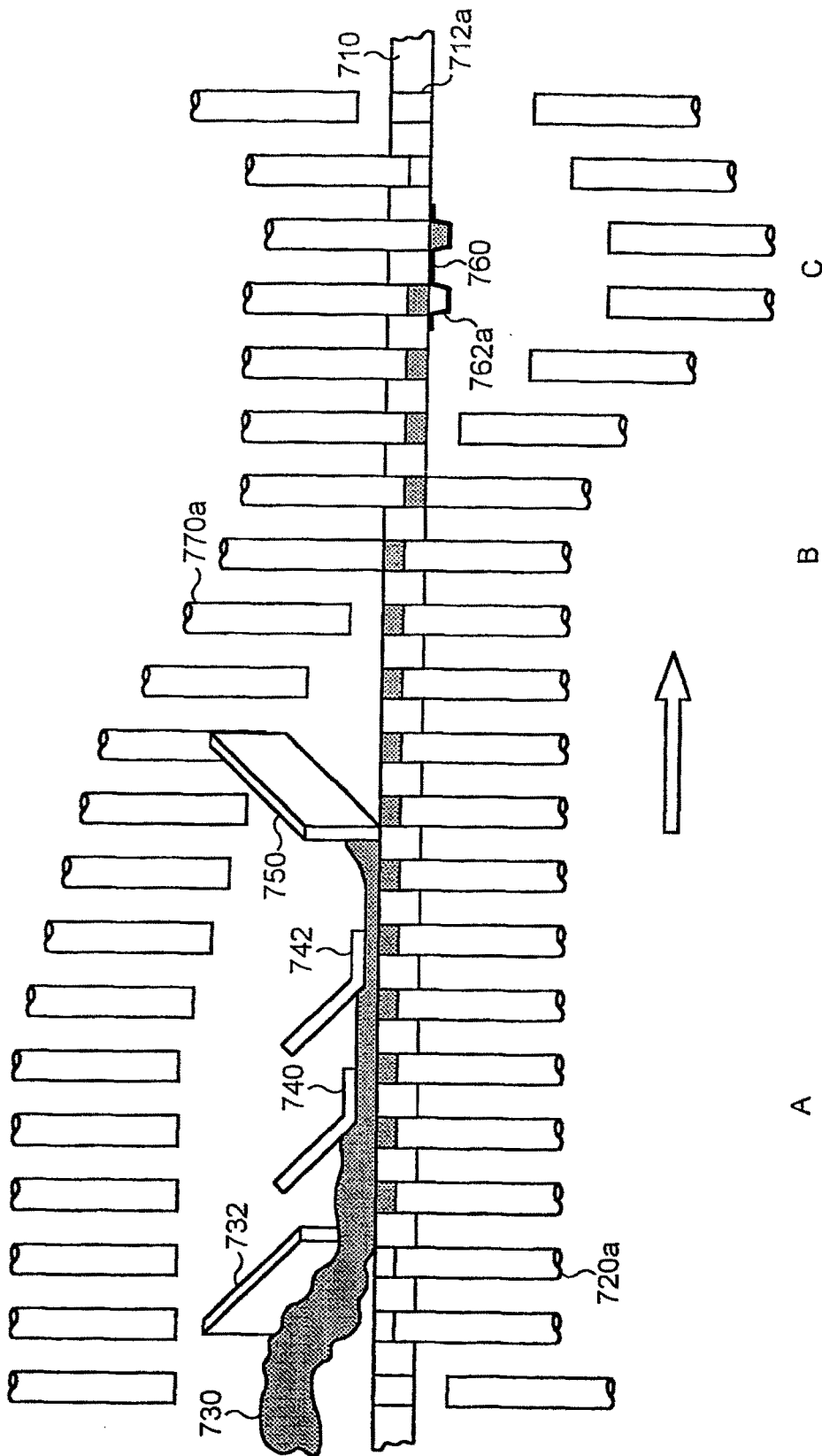


FIG. 5b