



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 730**

51 Int. Cl.:

**B05D 5/08** (2006.01)

**B65D 5/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01901631 .0**

96 Fecha de presentación : **08.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1283750**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.02.2003**

54

Título: **Un método para aplicar un recubrimiento de polímero a la superficie interna de un recipiente.**

30

Prioridad: **14.01.2000 SE 0000125**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.06.2011**

73

Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72

Inventor/es: **Groeger, Joseph, H;**  
**Nicoll, Jeffrey, D y**  
**Wegrzyn, Joyce, M**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 730 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**

Un método para aplicar un recubrimiento de polímero a la superficie interna de un recipiente

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un proceso para la aplicación de un recubrimiento de polímero a una superficie interior de un recipiente. En particular, la presente invención se refiere a un proceso para la aplicación de un recubrimiento de polímero a una superficie interna de un bote utilizado para el almacenamiento de un medicamento, para evitar la contaminación del medicamento y para evitar que el medicamento se adhiera al recipiente.

**Antecedentes de la invención**

10 Los polímeros que contienen flúor se conocen desde hace décadas por ser útiles como recubrimientos protectores para diversos artículos. Por ejemplo, el politetrafluoroetileno (PTFE) se ha utilizado ampliamente como recubrimiento antiadherente para utensilios de cocina, tales como sartenes y herramientas, tales como sierras. El PTFE y similares polímeros que contienen flúor también han encontrado uso como capas protectoras hidrofóbicas para proteger las superficies contra la humedad.

15 Más recientemente, se ha utilizado Teflon® (PTFE) y perfluoroetilenopropileno para recubrir las superficies internas de los botes de aluminio pensados para uso en el almacenamiento y la administración de medicamentos pulmonares (véase el documento EP 0 642 992). Khaladar, Mat. Performance 1994, vol. 33 parte 2, 35-9, describe recubrimientos de fluoropolímero para su uso como revestimientos, mientras que la solicitud de patente internacional WO 96/32150 describe recubrimientos de fluoropolímero para su uso como revestimientos en el almacenamiento y la administración de medicamentos. Los recubrimientos anteriores se pretenden que permitan utilizar sistemas alternativos de propulsor, al tiempo que evitan la contaminación de los medicamentos con, por ejemplo, el aluminio.

20 En el proceso y los productos descritos en el documento EP 0 642 992, todavía hay un requisito para mejorar el proceso utilizado para aplicar los recubrimientos, para reducir la rugosidad de los recubrimientos.

25 Las mezclas de polímeros preferidas de fluoropolímero y adhesivo como se describe en el documento W/O 96/32150 son sistemas basados en solventes en lugar de en sistemas acuosos. Por lo tanto, también es deseable reducir la cantidad de compuestos orgánicos extraíbles utilizados en los procesos de recubrimiento (tales como los solventes), que pueden contaminar el contenido del recipiente. El uso de solventes orgánicos que son inflamables tiene una desventaja adicional porque el equipo utilizado para el recubrimiento debe ser a prueba de fuego. Además, estos recubrimientos requieren la adición de un adhesivo al polímero, de lo contrario el recubrimiento no se adhiere suficientemente a la superficie. Tales adhesivos pueden ser costosos y lentos de aplicar, y también pueden ser una fuente de contaminación de fármacos.

30 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es resolver los problemas asociados con la técnica anterior. También es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para el recubrimiento de la superficie interna de un recipiente de almacenamiento de medicina con un polímero que contiene flúor, para proporcionar un recubrimiento más fino, más uniforme y sin manchas con mejores propiedades de protección que no requiere adhesivo o imprimación, y que contiene un mínimo de compuestos orgánicos extraíbles. Es también un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para el recubrimiento de los recipientes con una suspensión acuosa de polímero y superar las dificultades asociadas con la producción de buenos recubrimientos a partir de una suspensión acuosa, sin el uso de solventes orgánicos.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

40 En consecuencia, la presente invención proporciona un método para la aplicación de un recubrimiento de polímero a una superficie interna de un recipiente, dicho método comprende:

1. (a) precalentamiento de la superficie interior del recipiente a recubrir;
2. (b) pulverización de una suspensión acuosa de un polímero que contiene flúor sobre la superficie caliente para formar un recubrimiento en la superficie; y
- 45 3. (c) sinterización del recubrimiento;

en el que el recipiente comprende una base y una o más paredes laterales que definen una abertura del recipiente y es adecuado para el almacenamiento de un medicamento, y en el que la etapa de pulverización se realiza con unos primeros medios de pulverización configurados para producir un patrón de pulverización axial que es sustancialmente cónico alrededor de un eje perpendicular a la base del recipiente.

50 En una realización preferida, la etapa de pulverización se realiza con unos segundos medios adicionales de pulverización configurados para producir un patrón de pulverización radial que es sustancialmente cónica alrededor de

un eje que comprende un componente que es perpendicular al eje del patrón de pulverización de los primeros medios de pulverización.

De este modo, en la presente invención un material de polímero ha sido seleccionado y procesado de manera que se evita la extracción a largo plazo de los aditivos de recubrimiento en la formulación del fármaco. El revestimiento es ópticamente transparente, incoloro, libre de microgrietas y químicamente estable. El recubrimiento se puede aplicar sobre botes metálicos preparados de manera comercial. Un recubrimiento superior puede realizarse mediante un tratamiento superficial especial del recipiente, mediante aplicación específica del recubrimiento de polímero, que incluye la cantidad y distribución del polímero, mediante la modificación específica del polímero y mediante la modificación específica del equipo de aplicación y los protocolos de ensayo; todos los cuales son el tema de esta invención.

## 10 Descripción detallada de la invención

La invención se describirá ahora con más detalle, solo a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

La figura 1 muestra recipientes preferidos utilizados en la presente invención, incluyendo su forma y dimensiones preferidas;

15 La figura 2 muestra el patrón de pulverización axial utilizado en el método de la presente invención -  $\alpha$  es el ángulo cónico del patrón de pulverización y  $d_1$  es la distancia desde el extremo de los medios de pulverización a la base del recipiente;

La figura 3 muestra el patrón de pulverización radial utilizado en el método de la presente invención -  $\alpha$  es el ángulo cónico del patrón de pulverización,  $b$  es el ángulo de declinación del eje del patrón de pulverización radial, y  $d_2$  es la distancia desde el extremo de los medios de pulverización a la base del recipiente; y

La figura 4 muestra una pistola de pulverización que se puede utilizar en la presente invención.

El proceso de la presente invención se describirá ahora con más detalle. El recubrimiento de polímero se aplica preferiblemente por medio de pistolas de pulverización neumáticas alimentadas por presión ajustable. Las corrientes separadas de presión de aire y fluido se combinan en el extremo de entrega de estas pistolas, con cada flujo controlado por separado, pero combinados de una manera sinérgica para proporcionar un patrón de pulverización de fluido, ángulo de entrega y tasa de ejecución controlados. Las pistolas están equipadas con un pistón de accionamiento neumático que les permite ser encendidas y apagadas de manera controlada con respecto al inicio y la duración de la pulverización. Se necesita una modificación considerable de los equipos disponibles en el mercado para evitar la gelificación de la suspensión acuosa de polímero (como una suspensión de PFA) en las pistolas y permitir su aplicación de manera estable muy controlada, de otro modo no posible. Estas modificaciones incluyen la sustitución de todos los componentes que no son de acero inoxidable por acero inoxidable (tipo preferido 316). Los ángulos de la aguja y el conjunto en el recorrido de control de flujo de fluido de polímero son preferentemente altamente refinados, con tratamiento térmico controlado para evitar el desgaste y proporcionar un control de flujo estable a largo plazo para polímeros de baja viscosidad. Preferiblemente se añade un casquillo segmentado de guía de PTFE para obligar al asentamiento concéntrico de la aguja en su asiento. El mecanismo de accionamiento axial de las agujas normalmente contiene un paso de rosca muy fino y un mecanismo de embrague de fricción para proporcionar un control fino de fluido, al tiempo que protege contra daños de la aguja y/o el asiento debido a una fuerza de inserción excesiva. El asiento es por lo general desmontable para facilitar su inspección y sustitución.

La suspensión del polímero se introduce primero preferentemente en un depósito presurizado de acero inoxidable, que se mantiene a una presión de  $86,2 \times 10^3$ - $89,7 \times 10^3$  Pa (12,5-13,0 psi) cuando se introduce una sola pistola y de  $86,2 \times 10^3$ - $89,7 \times 10^3$  Pa (12,5-13,0 psi) cuando se introducen seis pistolas que pulverizan simultáneamente. Se prefiere que la presión sea controlada en  $\pm 0,69 \times 10^3$ - $1,38 \times 10^3$  Pa ( $\pm 0,1$ - $0,2$  psi) para mantener un recubrimiento más uniforme. El depósito no debe contener componentes de aluminio que tengan contacto con la suspensión. El depósito está equipado preferiblemente con una paleta polimérica de accionamiento eléctrico que se utiliza para mantener una suspensión uniforme en todo el proceso y durante el momento en el que no se realiza la pulverización. La tasa de rotación de la paleta preferiblemente está en el intervalo de 20-50 rpm, con un intervalo preferido de 20-22 rpm. El control de la presión en el tanque es importante para el control del proceso y esto se logra preferiblemente por medio de un sistema de regulación con sangrado continuo de aire a presión de dos etapas, con una resolución de  $\pm 0,69 \times 10^3$  Pa ( $\pm 0,1$  psi). Un sistema digital de presión manométrica basado en galgas extensiométricas puede conectarse al controlador del proceso para verificar continuamente la estabilidad de la presión. El regulador de presión es preferiblemente de diseño de sangrado continuo aguas abajo para permitir la liberación de la presión interna debido a la expansión de aire durante el calentamiento ambiente.

La suspensión del polímero se transfiere preferiblemente a las pistolas de pulverización a través de tubos de fluoropolímero, que consisten normalmente en propileno de etileno fluorado (FEP), con un diámetro interno de 3 mm o más. Preferiblemente se utilizan accesorios de acero inoxidable o poliméricos por todas partes para evitar la gelificación de la suspensión. Se pueden instalar válvulas de cierre en línea para facilitar la purga del aire de la tubería de

alimentación de polímero. El atrapamiento de aire promueve la gelificación de la suspensión de polímero, lo que tiene como resultado un flujo de fluido inestable a través de las pistolas. Se pueden utilizar filtros de acero inoxidable en línea para proteger a los botes y las puntas de las pistolas de pulverización contra los contaminantes.

5 Los primeros medios de pulverización y/o los segundos medios de pulverización pueden comprender un recubrimiento de protección interna para evitar que el polímero que contiene flúor se gelifique en contacto con una superficie interna reactiva de los medios de pulverización. El recubrimiento protector puede comprender un recubrimiento acrílico de epoxi modificado, una parafina, cera de abeja o adhesivo de epoxi relleno de dióxido de titanio para dispositivos médicos.

10 El recubrimiento acuoso de polímero se seca rápidamente tras la aplicación de la pulverización, lo que tiene como resultado una película aplicada que adopta la forma de un polvo seco. La adhesión a la superficie de un bote de metal no tratado, es muy pobre si está recubierto sin precalentamiento del bote. El uso de una superficie modificada, como el aluminio anodizado, mejora la adhesión superficial de la película seca, sin embargo, es todavía muy frágil y se somete a fragmentación en caso de colisión durante el manejo normal y la transferencia de equipos comerciales. Además, el recubrimiento es muy sensible a la aplicación de una segunda capa puesto que la presión de aire tiende a fragmentar el recubrimiento aplicado anteriormente. La mejora de la estabilidad física de los polímeros no sinterizados se puede lograr mediante la adición de formulación, tal como se indica en esta memoria.

15 De este modo, un componente esencial del proceso consiste en el precalentamiento del recipiente. La aplicación de pulverización sobre superficies calientes proporciona un mejor control del espesor y la textura de la película, más una adhesión significativamente mejor. El intervalo de temperaturas preferidas es 60 a 95°C, con un intervalo más preferido de 70 a 85°C.

20 El recubrimiento se aplica preferiblemente a través de dos pistolas, cada una con una configuración específica. Una de estas pistolas se diseña y ajusta para producir un patrón de pulverización cónica que sobresale en sentido axial desde una boquilla en el extremo de la pistola con el fin de permitir la cobertura de la superficie inferior interior del bote. La pistola axial comprende preferiblemente un diámetro del tubo de pintura de 0,3-1,0 mm, más preferiblemente 0,5-0,7 mm y un tubo de aire con un diámetro preferido de 7-10 mm. En una realización preferida, la pistola se monta en su soporte de manera que el extremo del tubo es preferiblemente de en torno a 15 mm por encima de la base del bote. El intervalo preferido es de 10-30 mm, con un intervalo más preferido de 10-20 mm y el intervalo más preferido de 12-15 mm (dimensión d1 en la Figura 2). En funcionamiento, la salida de los primeros medios de pulverización de los que sale la pulverización de polímero que contiene flúor se sitúa de 6,0 a 9,0 cm desde la base del recipiente. En funcionamiento, la salida de los segundos medios de pulverización de los que sale la pulverización de polímero que contiene flúor se sitúa a 1,0 cm o más de la base del recipiente. En funcionamiento, la salida de los segundos medios de pulverización de los que sale la pulverización de polímero que contiene flúor se encuentra a una distancia mínima de no más de 1,0 cm desde el eje perpendicular a la base del recipiente.

35 El patrón de pulverización se ajusta preferiblemente de manera que el ángulo cónico está entre 10 y 18°, con un intervalo preferido de 14 a 16° (dimensión a en la figura 2), lo que permite que un patrón cubra sólo dentro de la base de la lata. La pistola puede centrarse sobre el extremo abierto de la lata, con una tolerancia preferida de  $\pm 0,5$  mm. La presión de aire de atomización (dispersión) se mantiene preferiblemente  $0,28 \times 10^6$ - $0,55 \times 10^6$  Pa (40-80 psi), más preferiblemente  $0,41 \times 10^6$ - $1,04 \times 10^6$  Pa (60-75 psi). El intervalo más preferido es  $0,45 \times 10^6$ - $0,48 \times 10^6$  Pa (65-70 psi). El caudal de fluido de polímero se establece mediante el ajuste de la válvula de aguja de control de fluido de la pistola de tal manera que la tasa es preferiblemente 10-20 ml/min, más preferiblemente de 15 a 20 ml/minuto, basada en el llenado de un envase de medida volumétrica con la válvula de control establecida para flujo de fluido continuo, mientras que el flujo de aire de atomización se corta. El intervalo preferido de flujo de fluido es de aproximadamente 15-18 ml/minuto. Para obtener un patrón uniforme de pulverización de paso libre, el momento de pulverización de la pistola se establece preferiblemente de tal manera que la pulverización se inicia a medida que la pistola empieza a plegarse desde su posición de carrera más proximal. El final del ciclo de pulverización se establece preferiblemente para corresponder con una pulverización que sobresale aproximadamente 10 mm hacia arriba a lo largo de la pared lateral interior del bote.

45 Puede emplearse una segunda pistola, diseñada y ajustada para producir un patrón de pulverización radial que se utiliza para cubrir las superficies laterales interiores y la zona del cuello del bote, como se muestra en la Figura 3. La pistola radial comprende preferiblemente un diámetro del tubo de pintura de 0,3-1,0 mm, más preferiblemente 0,5-0,7 mm y un tubo de aire con un diámetro preferido de 7-10 mm. La pistola puede centrarse sobre el extremo abierto de la lata, con una tolerancia preferida de  $\pm 0,5$  mm. La pistola se coloca preferiblemente axial dentro de su soporte de manera que la parte inferior de la carrera es de 10-30 mm desde la base del recipiente, más preferiblemente de 12 a 16 mm desde la base del recipiente (dimensión d2 en la figura 3). La pistola puede ajustarse para proporcionar un patrón de pulverización específico y deflexión angular de este patrón de pulverización con respecto al tubo de aire. Estas disposiciones se muestran en la Figura 3. La presión de aire de atomización se establece preferiblemente a un intervalo de  $0,14 \times 10^6$ - $0,41 \times 10^6$  Pa (20-60 psi), con un intervalo más preferido de  $0,14 \times 10^6$ - $0,21 \times 10^6$  Pa (20-30 psi). El caudal de fluido de polímero se establece en un intervalo preferido de 4,0 a 20,0 ml/min., más preferiblemente de 5,0 a 15,0 ml/minuto, y más preferiblemente de 6,0 a 14,0 ml/minuto. Puede ser necesario un ajuste manual de la posición axial del tubo de aire en relación con el tubo de pintura para obtener un ángulo de declinación (b en la figura 3) con un intervalo

preferido de 20-40°, preferiblemente 25-30°. El ángulo del cono de pulverización (a en la figura 3) se ajusta por cambios muy finos en la presión del aire de atomización a un ángulo preferido de 20-35°, preferiblemente 25-30°.

Los primeros medios de pulverización pueden emplearse para formar un recubrimiento en por lo menos una parte de la base del recipiente y los segundos medios de pulverización pueden emplearse para formar un recubrimiento en por lo menos una parte de las paredes laterales del recipiente.

Una variación del proceso de recubrimiento hace uso de una sola aplicación de recubrimiento, utilizando una pistola configurada para la entrega de pulverización axial. La configuración que se muestra en la figura 2 se prefiere y las condiciones angulares, presión de aire de atomización, y las condiciones de caudal de fluido de polímero se describen anteriormente. El momento de carrera se amplía para proporcionar una cobertura total de la superficie interior, hasta y a través de la superficie superior del borde de corte en el cuello del bote, sin alcanzar con exceso de pulverización a la superficie exterior del cuello.

Las pistolas se montan preferiblemente en un carro articulado, lo que les permite una carrera adentro y afuera en relación con el recipiente, el último de los cuales se enfrenta a las pistolas con su extremo abierto. Las pistolas pueden tener una relación angular fija en relación con el equipo o pueden estar articuladas a través de un desplazamiento angular limitado de tal manera que su carrera dinámica mantiene el ritmo de los recipientes que se mueven continuamente en un carrusel. Cada recipiente puede ser apoyado en su superficie exterior mediante el uso de un collar. Los recipientes se hacen preferiblemente para girar continuamente en su eje principal desde 600 a 900 rpm durante la aplicación de pulverización.

La aplicación de pulverización del recubrimiento de polímero se puede lograr por la articulación combinada de las pistolas adentro y afuera de los botes girando y el momento cuidadosamente controlado de la acción de pulverización y la coordinación entre el caudal de polímero y la duración de la entrega de la pulverización. El recubrimiento puede ser iniciado con la pistola axial. La superficie inferior interior se pulveriza y el recubrimiento con esta pistola se proyecta hacia arriba desde la base, extendiéndose hacia arriba a lo largo de la pared lateral interior. Esta pistola a continuación se apaga y se retira, permitiendo que el bote sea transportado a una pistola radial. Esta se introduce y se baja en el bote como se describe anteriormente y el recubrimiento comienza sobre la capa anterior parcialmente seca. Puede haber un cierto grado de solapamiento intencionado entre los recubrimientos aplicados con cada pistola. La acción de pulverización radial se inicia a medida que la pistola se retira, y continúa hasta que la pistola justo sale del bote.

La etapa de pulverización y, opcionalmente, la etapa de sinterización se pueden repetir para asegurarse de que los dos o más recubrimientos se forman en la superficie.

El recubrimiento aplicado es muy frágil antes de la sinterización. Se prefieren tomar precauciones especiales para evitar daños por impacto en los recipientes que podrían llevar a la pérdida del recubrimiento de cualquier superficie. Se pueden instalar almohadillas absorbentes de impactos, de resistencia baja, térmicamente estables, en cada punto de la línea en los que se produce un impacto entre los recipientes recubiertos y superficies metálicas. Se utiliza Viton®, un elastómero de fluoropolímero, como una opción preferida, con otros elastómeros, tal como el poliuretano, el etileno-propileno y otros que hay disponibles.

El recubrimiento se hace permanente mediante un tratamiento térmico de sinterización. Los recipientes se apoyan preferiblemente en su superficie exterior en un horno de convección a 320-400°C, preferiblemente 350-390°C y preferiblemente a 370-380°C, durante aproximadamente  $10,0 \pm 0,5$  minutos. Esta exposición al calor hace que las partículas de polímero se fundan y se fusionen para formar un recubrimiento superficial continuo de muy alta calidad y suavidad.

La inspección de la integridad del recubrimiento puede determinarse a través de un método de ensayo por inmersión sobre una base estadística. Para este procedimiento, se utiliza una solución de sulfato de cobre acidificado. Esto se prepara por disolución de sulfato de cobre en agua destilada a una concentración de 15% en peso seguido por acidificación con ácido clorhídrico (38% en peso) a una concentración de 2% en peso. El interior del bote que se está inspeccionando está lleno de esta solución a temperatura ambiente. Esto se deja reposar durante  $60 \pm 5$  segundos, entonces la solución se elimina. Se lleva a cabo la inspección visual de la superficie interior y las zonas en que se viole la integridad del recubrimiento aparecerán de color rojo-negro debido a la reacción química entre el aluminio y sulfato de cobre.

Para la inspección de las superficies de aluminio anodizado del bote, puede emplearse una modificación especial de este proceso. Se prepara una solución de 2 % en peso de hidróxido de sodio en agua destilada. El interior del bote se llena por primera vez con esta solución hasta el nivel de justo debajo del cuello. Esta solución se deja en su lugar durante  $60 \pm 5$  segundos, seguido de la eliminación y enjuague con agua destilada. Este tratamiento rompe las áreas expuestas de óxido de aluminio que de otra forma no serían atacados por la solución estándar de sulfato de cobre acidificado. Tras el enjuague, la solución de sulfato de cobre acidificado, como se describe anteriormente, se introduce en el bote durante  $60 \pm 5$  segundos, seguido de un examen visual del interior de la evidencia de ataques químicos (presencia de producto de la reacción de color rojo-negro).

Utilizando los procesos descritos en esta memoria, es posible obtener recubrimientos que no presentan nada de ataque por cualquiera de los métodos de ensayo químicos anteriores.

5 La integridad y la calidad del revestimiento pueden evaluarse aún más mediante el uso del método de ensayo electrolítico Enamel Rater II de Wilkens Anderson Company (WACO). Este sistema aplica 6,3 V de CC en el bote, lleno de un electrolito (1,0% en peso de cloruro sódico en agua destilada), a través de un electrodo de acero inoxidable. La superficie externa del recipiente se conecta en serie con el electrodo y la muestra del ensayo con un puente de medición. Con un potencial aplicado de 6,3 V y 4 segundos de tiempo de estabilización, el flujo de corriente a través de la superficie no tratada, los botes recubiertos de polímero pueden variar desde 5 a 100 mA, preferiblemente de 10 a 80 mA, cuando están recubiertas con el material y el proceso anteriores. Cuando se aplica sobre las superficies anodizadas del bote, la corriente del ensayo de WACO puede variar desde menos de 5,0 mA (0 a 5,0 mA), preferiblemente de menos de 1,0 mA (0 a 1,0 mA).

15 Los recipientes pueden ser botes de metal, producidos utilizando una operación de embutición profunda. Las siguientes son las características preferidas: El volumen del recipiente es convenientemente 100 ml o menos, preferiblemente de 5 a 25 ml. La parte de base del recipiente se sitúa frente a la abertura del recipiente. El recipiente comprende además una parte de cuello por debajo de la abertura del recipiente. La sección transversal del recipiente es substancialmente circular y la parte de base tiene un diámetro de 1,0 a 3,0 cm. La longitud del recipiente desde la base de la abertura es de 2,0 a 70,0 cm.

20 Preferiblemente se utiliza aleación de aluminio 5052 para facilitar el posterior anodizado. También hay disponibles botes de acero inoxidable y se pueden recubrir con el polímero abordado en esta memoria. A continuación de la embutición profunda, los botes se limpian con un desengrasante de hidrocarburos alifáticos y agente tensioactivo, seguido de una serie de enjuagues con agua desionizada. En un proceso preferido, los botes se anodizan levemente a continuación para producir un estado superficial específico y un alto grado de limpieza, sin dejar rastro de compuestos orgánicos extraíbles.

25 El anodizado se lleva a cabo preferible utilizando un proceso electroquímico con ácido sulfúrico de Forest Products Laboratory (FPL) con un electrodo de carbono. En general, los recipientes se exponen primero a un baño con mezcla de ácidos (ácidos sulfúrico, nítrico y crómico, por ejemplo) para una limpieza superficial. Los botes se conectan a continuación a una fuente de corriente alterna a través de una pinza de resorte de titanio fijada a la superficie exterior del cuello. El anodizado puede tener lugar con una corriente aplicada de 10 V CA, durante un período de 5 minutos después de la inmersión en ácido sulfúrico para producir una capa de óxido con una microestructura específica de aproximadamente 0,8  $\mu\text{m}$  de espesor. El intervalo preferido es 0,6-0,9  $\mu\text{m}$ . Los botes a continuación se termosellan mediante la inmersión en un baño de agua a 90°C, después se enjuagan a través de varias etapas en el agua de pureza controlada, seguido de un enjuague final con agua pura, luego se secan con convección de aire caliente forzado. La sequedad puede asegurarse y controlarse mediante sondas de temperatura diferencial y el software asociado que determina el punto de rocío de la corriente de aire de escape del horno. El espesor de la capa de anodizado se puede medir por la absorción espectroscópica de luz ultravioleta/visible, calibrado frente a un examen metalográfico de secciones transversales representativas de bote anodizado.

35 Si la capa de anodizado es demasiado gruesa, con posterioridad pueden producirse grietas durante el proceso de sinterización de polímero. Si es demasiado delgada, el proceso no se puede controlar tanto como se desea, así como que se pueden sacrificar los beneficios de limpieza superficial y de adhesión.

40 Dado que el proceso de sinterización para el recubrimiento de polímero requiere una temperatura en el intervalo de recocido de la aleación de aluminio 5052, el diseño del bote ha sido modificado sobre las condiciones estándar para incluir una pared más gruesa.

45 El revestimiento puede comprender un polímero patentado de perfluoroalkoxi (PFA), preparado como una suspensión acuosa de polímero finamente dividido de PFA. El polímero de PFA se puede preparar en un proceso de polimerización acuosa. El tamaño de partícula de PFA en esta suspensión está comprendido preferiblemente entre 0,1-100  $\mu\text{m}$ . Otros materiales pueden comprender un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluoropropilviniléter (PPVE); o un copolímero de TFE y perfluorometilviniléter (PMVE). El polímero que contiene flúor se proporciona preferiblemente en forma de una suspensión acuosa que comprende de 30 a 70% en peso del polímero que contiene flúor. La fase acuosa puede incluir un agente tensioactivo no iónico, como el octilfenoxi polietoxietanol. La suspensión tiene preferiblemente un intervalo de pH 2-10, preferiblemente de 2-5 (no amortiguada), resultante de compuestos residuales ácidos presentes por el proceso de polimerización. El polímero puede ser modificado mediante la adición de polietilenglicol (PEG) como un sinergista de aplicación. El polímero puede pulverizarse en la superficie interior del bote usando un ciclo de pulverización-curado de una o dos etapas, seguido de procesos de secado y sinterización, tal como se indica en esta memoria. Antes de la sinterización, el revestimiento superficial tiene la forma de un polvo seco, tenuemente adherido a la superficie del bote. El producto final cuenta con una película de PFA uniformemente lisa, incolora y transparente con un espesor de 1-10  $\mu\text{m}$ , que preferiblemente cubre toda el área de superficie interior y el perfil del interior y el borde superior del cuello del frasco.

5 El polímero puede requerir algunas precauciones en la manipulación ya que tiene una tendencia a asentarse y formar un estado gelatinoso cuando la concentración neta de material sólido aumenta por encima de aproximadamente el 65% en peso. El polímero reacciona muy negativamente con el aluminio y las aleaciones de aluminio y, en menor medida, con las aleaciones de metal que contienen zinc. Esto incluye latón y acero galvanizado. En tal caso, el producto de la reacción es un sólido resistente al tratamiento que no se puede volver a suspender. Como resultado de esta reacción, todos los equipos de almacenamiento y transporte, incluyendo los equipos de pulverización, deben ser fabricados con metales no reactivos, tales como el acero inoxidable, y polímeros que estén libres de aditivos lixiviables. Aceptables materiales poliméricos incluyen etileno propileno fluorados (FEP) y el politetrafluoroetileno (PTFE).

10 La estabilización de la suspensión de PFA puede lograrse aumentando el pH a condición neutra. Esto se puede lograr mediante la adición de una serie de soluciones amortiguadoras, incluyendo pero no limitado al hidróxido de amonio.

15 Se puede conseguir una estabilización y mejora de la adhesión de la suspensión de PFA presinterizado mediante la adición de polietilenglicol (PEG). Dicha adición es mediante el uso de material de grado USP, agregado primero a agua destilada, a continuación, a la suspensión de PFA. El intervalo de peso molecular de PEG es de 400 a 20.000, con un intervalo preferido de 5.000 a 7.000. La concentración de PEG tiene un intervalo de 0,2 a 1,5% en peso, con un intervalo preferido de 0,5-1,0% en peso. El PEG se evapora del recubrimiento final durante la operación de sinterización.

20 Un inhalador especial de dosis medida (MDI) se ha desarrollado en la presente invención para la entrega controlada de un medicamento activo pulmonar o nasal. El recipiente comprende un recipiente revestido que puede obtenerse mediante el proceso de la presente invención que se describe anteriormente. El inhalador comprende preferiblemente de este modo un cilindro de embutición profunda de aleación de aluminio, revestido con un polímero de perfluoroalkoxi procesado (PFA) añadido para limitar de adherencia de los fármacos, la aglomeración, la potencial interacción adversa con el bote de aluminio y los materiales residuales utilizados para su producción.

25 El recipiente para el almacenamiento de un medicamento, que puede ser producido por el proceso de la presente invención, comprende un revestimiento formado por el polímero que contiene flúor en la superficie de por lo menos una pared lateral interna o la base. Se prefiere que el revestimiento tenga un valor de rugosidad, Ra, en una pared lateral de 0,75 o menos. Cuando el recipiente es un recipiente de aluminio que tiene una superficie interna que se ha anodizado, se prefiere que el revestimiento de polímero que contiene flúor tenga un valor de rugosidad, Ra, en una pared lateral de 0,75 o menos. El valor de rugosidad del revestimiento sobre una base preferentemente 1,40 en el caso de un bote estándar y también 1,40 en el caso de un bote anodizado.

30 El valor de rugosidad Ra se puede medir utilizando un sistema de medición Microfocus Compact®. Se trata de un sistema de medición opto-electrónico en tres dimensiones (3D), para la medición sin contacto y el análisis de superficie. Un rayo láser de baja intensidad explora la superficie cuantificando los picos y valles (por ejemplo, en m) y promediando las cifras para dar un valor Ra.

La invención se describirá ahora con más detalle, solo a modo de ejemplo, haciendo referencia a las siguientes realizaciones específicas.

35 **Ejemplos**

Se tomaron ocho botes estándar de aluminio no anodizado y diez botes de aluminio anodizado, y se recubrió substancialmente toda la superficie interna de los recipientes. Los botes estándar recibieron dos recubrimientos de polímero, cada vez utilizando un patrón de pistola de pulverización axial. Las latas anodizadas reciben un solo recubrimiento de polímero utilizando un patrón de pulverización con pistola axial.

40 La topografía superficial se midió utilizando un sistema de medición Microfocus Compact®. Se realizaron mediciones en una pared lateral de los botes. El recubrimiento fue recubierto por bombardeo con oro antes de realizar las mediciones (revestidora por bombardeo VG Microtech modelo SC7640) para mejorar la reflectividad de la superficie. El área medida fue de 0,5 milímetros por 0,5 milímetros, con una densidad de puntos de 100 puntos por milímetro. Los valores de rugosidad de los botes individuales, así como los valores de rugosidad media, máxima y mínima para los botes anodizados y estándar, se muestran a continuación en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Número de Lata Anodizada	Rugosidad (Ra)	Número de Lata Estándar	Rugosidad (Ra)
1	0,48	1	0,58
2	0,53	2	0,58
3	0,53	3	0,57
4	0,47	4	0,71
5	0,61	5	0,40

Número de Lata Anodizada	Rugosidad (Ra)	Número de Lata Estándar	Rugosidad (Ra)
6	0,59	6	0,32
7	0,60	7	0,46
8	0,58	8	0,53
		9	0,61
		10	0,39
	Media 0,55		Media 0,52
	Mín 0,47		Mín 0,39
	Máx 0,61		Máx 0,71

Se probaron latas seleccionadas formadas en el procedimiento anterior (utilizando el sistema de Microfocus Compact® mencionado anteriormente) para determinar los valores de rugosidad del revestimiento de polímero en su base. Los valores obtenidos se muestran a continuación en la Tabla 2.

5

**Tabla 2**

Número de Lata Anodizada	Rugosidad (Ra)	Número de Lata Estándar	Rugosidad (Ra)
1	0,56	3	0,64
3	1,16	4	0,79
5	0,74	7	0,68
6	0,72	8	1,38
7	1,13	10	0,67
	Media 0,86		Media 0,83
	Mín 0,56		Mín 0,64
	Máx 1,16		Máx 1,38

Para investigar el espesor de los recubrimientos aplicados por los métodos actuales, el espesor de los recubrimientos se midió en la zona de base y la zona de la pared de dos lotes de latas estándar y un lote de latas anodizadas, recubiertas como se describe anteriormente. Para cada zona, los valores medios, mínimos y máximos se dan en la Tabla 3 a continuación.

10

**Tabla 3**

Espesor de Lote 1 de Latas estándar/ $\mu\text{m}$	Espesor de Lote 2 de Latas estándar/ $\mu\text{m}$	Espesor Anodizado / $\mu\text{m}$
<b>Área de Base</b>	<b>Área de Base</b>	<b>Área de Base</b>
Media 8,32	Media 7,81	Media 4,98
SD (en medios) 0,63	SD (en medios) 0,56	SD (en medios) 0,56
Mín. 7,02	Mín. 6,33	Mín. 4,98
Máx. 9,86	Máx. 8,91	Máx. 7,28
<b>Área de pared</b>	<b>Área de pared</b>	<b>Área de pared</b>
Media 5,53	Media 4,95	Media 3,14

<b>Espesor de Lote 1 de Latas estándar/<math>\mu\text{m}</math></b>	<b>Espesor de Lote 2 de Latas estándar/<math>\mu\text{m}</math></b>	<b>Espesor Anodizado /<math>\mu\text{m}</math></b>
SD (en medios) 0,55	SD (en medios) 0,41	SD (en medios) 0,47
Mín. 3,43	Mín. 2,14	Mín. 1,38
Máx. 7,64	Máx. 8,50	Máx. 5,58

5

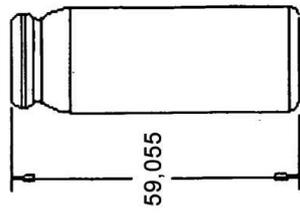
Los resultados anteriores demuestran que los procesos de la presente invención producen recipientes que tienen un revestimiento superior (menos rugoso). Esto conduce a la ventaja de que el contenido del recipiente, tales como medicamentos, no se adhieren a los revestimientos presentes. Los ensayos también demuestran que un recubrimiento de polímero relativamente delgado se puede aplicar para conseguir este efecto.

Además de los ensayos anteriores, la integridad del recubrimiento ha sido ensayada de acuerdo con el método de ensayo de inmersión que se describe anteriormente. El examen visual del interior de las latas reveló que ninguna de las latas mostró signos de ataque químico. Esto demuestra la idoneidad de las latas para almacenar medicamentos.

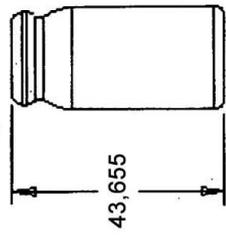
## REIVINDICACIONES

1. Un método para la aplicación de un recubrimiento de polímero en una superficie interna de un recipiente, el recipiente comprende una base y una o más paredes laterales que definen una abertura de recipiente y que es adecuado para el almacenamiento de un medicamento, dicho método comprende:
- 5 (a) precalentamiento de la superficie interior del recipiente a recubrir;
- (b) pulverización de una suspensión acuosa de un polímero que contiene flúor sobre la superficie caliente para formar un recubrimiento en la superficie; y
- (c) sinterización del recubrimiento;
- 10 en el que la etapa de pulverización se realiza con unos primeros medios de pulverización configurados para producir un patrón de pulverización axial que es sustancialmente cónico alrededor de un eje perpendicular a la base del recipiente.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que la etapa de pulverización se realiza con unos segundos medios adicionales de pulverización configurados para producir un patrón de pulverización radial que es sustancialmente cónica alrededor de un eje que comprende un componente que es perpendicular al eje del patrón de pulverización de los primeros medios de pulverización.
- 15 3. Un método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la etapa (b) y, opcionalmente, la etapa (c) se repiten para garantizar que dos o más recubrimientos se forman en la superficie.
4. Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que en la etapa (a) la superficie se calienta 60-95°C.
5. Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que en la etapa (a) la superficie se calienta 320-400°C.
6. Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que el recipiente comprende un bote metálico.
- 20 7. Un método según la reivindicación 6, en el que el metal comprende aluminio o acero inoxidable.
8. Un método según la reivindicación 7, en el que el metal comprende aluminio y la superficie a recubrir se anodiza en primer lugar de tal manera que se forma un recubrimiento de óxido en la superficie que tiene un espesor de 0,6-0,9 µm.
9. Un método según la reivindicación 8, en el que se aplica un solo recubrimiento que contiene flúor a la superficie.
10. Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que el volumen del recipiente es de 100 ml o menos.
- 25 11. Un método según la reivindicación 10, en el que el volumen del recipiente es de 5 a 25 ml.
12. Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que la parte de base del recipiente se encuentra frente a la abertura del recipiente.
13. Un método según la reivindicación 12, en el que el recipiente comprende además una parte de cuello por debajo de la abertura del recipiente.
- 30 14. Un método según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la sección transversal del recipiente es sustancialmente circular y la parte de base tiene un diámetro de 1,0 a 3,0 cm.
15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que longitud del recipiente desde la base de la abertura es de 2,0 a 70,0 cm.
- 35 16. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en el que, en funcionamiento, una salida de los primeros medios de pulverización de los que sale la pulverización de polímero que contiene flúor se sitúa de 6,0 a 9,0 cm desde la base del recipiente.
17. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en el que el patrón de pulverización axial tiene un ángulo cónico de 10 a 18°.
- 40 18. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 12-17, en el que, en funcionamiento, la salida de los segundos medios de pulverización de los que sale la pulverización de polímero que contiene flúor se sitúa a 1,0 cm o más de la base del recipiente.
19. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 12-18, en el que, en funcionamiento, una salida de los segundos medios de pulverización de los que sale la pulverización de polímero que contiene flúor se encuentra a una distancia mínima de no más de 1,0 cm desde el eje perpendicular a la base del recipiente.

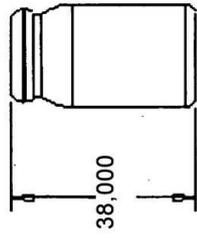
- 20.** Un método según cualquiera de las reivindicaciones 12-19, en el que el ángulo de declinación del eje del patrón de pulverización radial es de 20 a 40°.
- 21.** Un método según cualquiera de las reivindicaciones 12-20, en el que el patrón de pulverización radial tiene un ángulo cónico de 20 a 35°.
- 5 **22.** Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2-21, en el que los primeros medios de pulverización se emplean para formar un recubrimiento en por lo menos una parte de la base del recipiente y los segundos medios de pulverización pueden emplearse para formar un recubrimiento en por lo menos una parte de las paredes laterales del recipiente.
- 10 **23.** Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que el recubrimiento se forma substancialmente en toda la superficie interna del recipiente.
- 24.** Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que el espesor del recubrimiento de polímero en la superficie es de 1 a 10 µm.
- 15 **25.** Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que el polímero que contiene flúor comprende un polímero de perfluoroalkoxi (PFA); un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE) y el perfluoropropilvinileter (PPVE); o un copolímero de TFE y perfluorometilviniléter (PMVE).
- 26.** Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que el polímero que contiene flúor se proporciona en forma de una suspensión acuosa que comprende de 30 a 70% en peso del polímero que contiene flúor.
- 27.** Un método según la reivindicación 26, en el que el tamaño medio de partícula del polímero que contiene flúor en la suspensión es de 0,1 µm-100 µm.
- 20 **28.** Un método según la reivindicación 26 o la reivindicación 27, en el que la suspensión comprende además un agente tensioactivo no iónico.
- 29.** Un método según cualquiera de las reivindicaciones 26-28, en el que el pH de la suspensión es de 2-10.
- 30.** Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que el polímero que contiene flúor se modifica por la adición de polietilenglicol (PEG) a la suspensión
- 25 **31.** Un método según cualquier reivindicación anterior, en el que los primeros medios de pulverización y/o los segundos medios de pulverización comprenden una pistola configurada para producir un patrón de pulverización cónica que se proyecta desde una boquilla en un extremo de la pistola.
- 30 **32.** Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los primeros medios de pulverización y/o los segundos medios de pulverización comprenden un recubrimiento de protección interna para evitar que el polímero que contiene flúor se gelifique al hacer contacto con una superficie interna reactiva de los medios de pulverización.
- 33.** Un método según la reivindicación 32, en el que el recubrimiento protector comprende un recubrimiento acrílico de epoxi modificado, una parafina, cera de abeja o adhesivo de epoxi relleno de dióxido de titanio para dispositivos médicos.



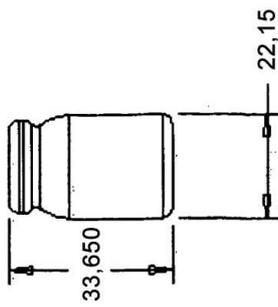
Capacidad: 19 ml



Capacidad: 14 ml



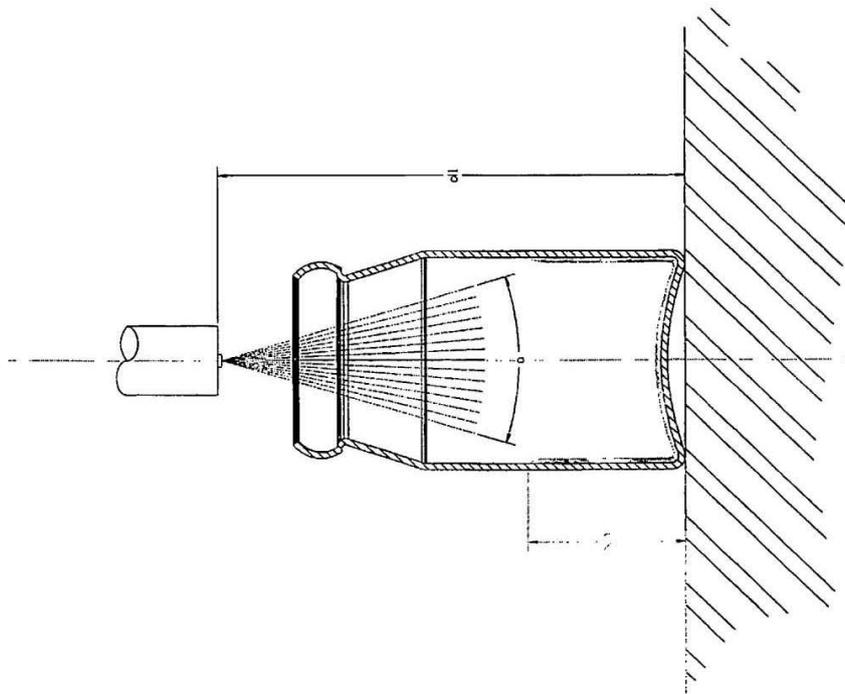
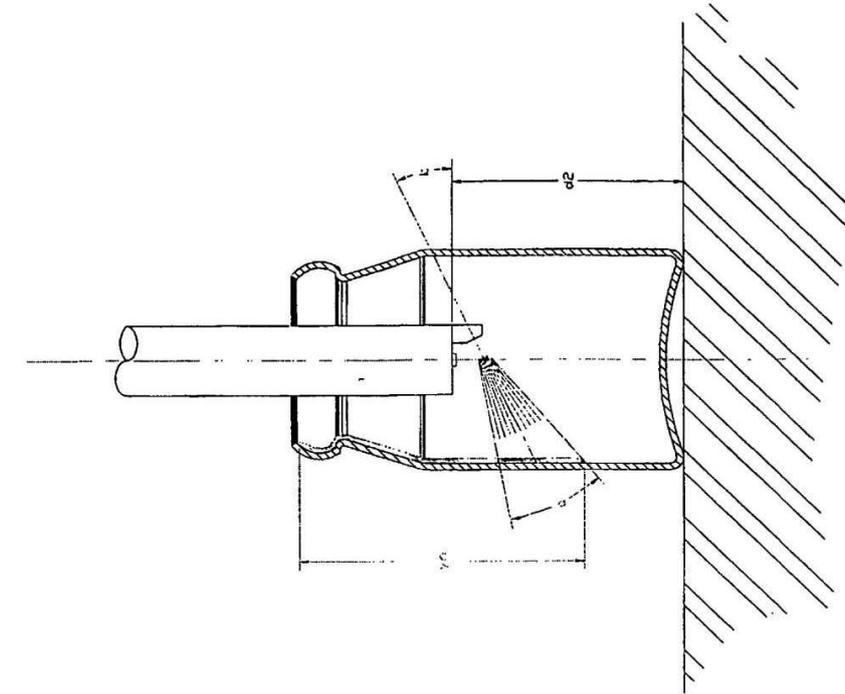
Capacidad: 12 ml Estándar  
11,5 ml : pared más gruesa



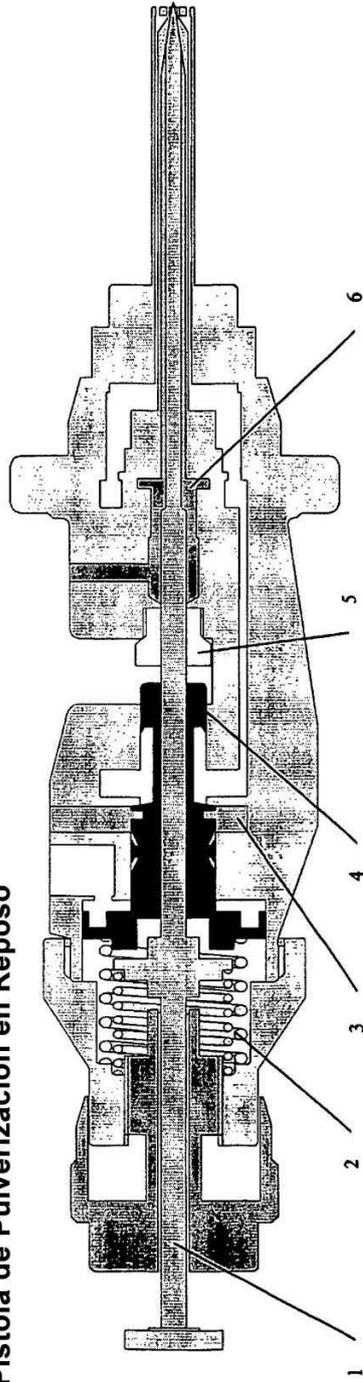
Capacidad: 10 ml

Todos los diámetros de bote iguales

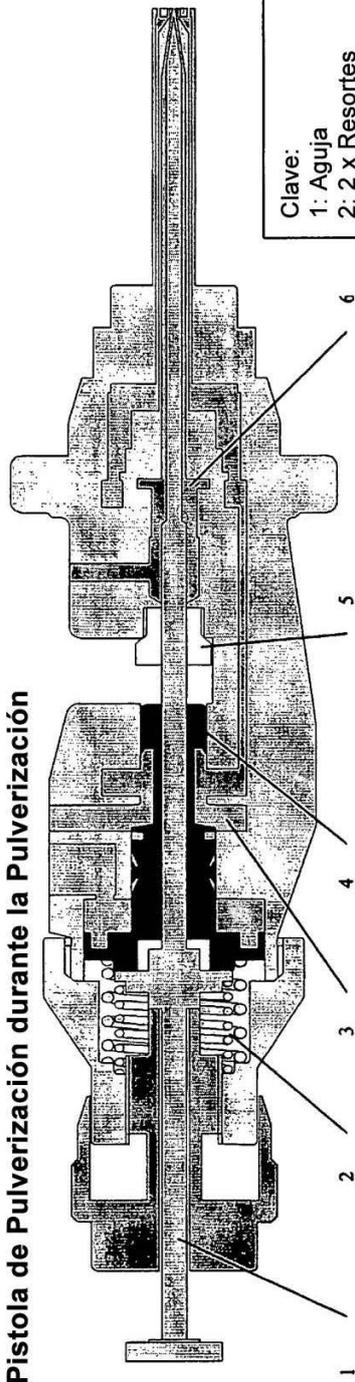
FIGURA 1



**Pistola de Pulverización en Reposo**



**Pistola de Pulverización durante la Pulverización**



- Clave:  
1: Aguja  
2: 2 x Resortes  
3: Recorrido de aire  
4: Pistón Polimérico  
5: Casquillo Polimérico  
6: Recorrido de Polímero

**FIGURA 4**