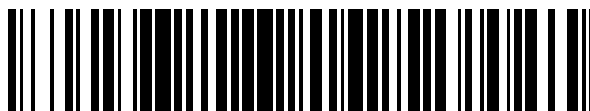


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 174**

51 Int. Cl.:  
**B65B 37/08** (2006.01)  
**B65B 1/36** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03762149 .7**  
96 Fecha de presentación: **26.06.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1515890**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Dispositivo y método para controlar el flujo de un polvo**

30 Prioridad:  
**27.06.2002 US 392076 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.11.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4002 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**BOECKL, ANDREW J.;**  
**PLOEGER, DALE W.;**  
**PARKS, DERRICK J.;**  
**STOUT, GORDON y**  
**BRANNIGAN, DIANE**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 391 174 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

Dispositivo y método para controlar el flujo de un polvo

Antecedentes

5 La necesidad de tratamiento terapéutico efectivo de pacientes ha resultado en el desarrollo de una variedad de técnicas para suministrar una formulación farmacéutica a un paciente. Una técnica tradicional implica el suministro oral de una formulación farmacéutica en la forma de una píldora, cápsula, o similares. El suministro de fármaco inhalable, cuando un paciente inhala oralmente o nasalmente una formulación farmacéutica en aerosol para suministrar la formulación a las vías respiratorias del paciente, también ha probado ser una forma efectiva de suministro. En una técnica de inhalación, se suministra profundamente una formulación farmacéutica dentro de los pulmones del paciente en donde puede ser absorbida en el torrente sanguíneo. En otra técnica de inhalación, se suministra una formulación farmacéutica a una región objetivo en las vías respiratorias para proporcionar el tratamiento local a la región. Existen muchos tipos de dispositivos de inhalación que incluyen dispositivos que aerosolizan una formulación farmacéutica de polvo seco.

15 La formulación farmacéutica se empaqa frecuentemente de tal manera que está fácilmente disponible a un usuario. Por ejemplo, se puede almacenar una dosis o una parte de una dosis entre las capas de un empaque de múltiples capas, denominado convencionalmente como un blíster o empaque blíster. Normalmente, se forma una cavidad en una capa inferior, la formulación farmacéutica se deposita dentro de la cavidad, y se sella una capa superior sobre la capa inferior, tal como al calentar y/o comprimir las capas, para asegurar la formulación farmacéutica dentro de la cavidad. Alternativamente, la dosis se puede almacenar en una cápsula que va a ser tragada o desde la cual se puede aerosolizar la formulación farmacéutica. También se pueden utilizar otros empaques, tales como botellas, frascos, y similares, para almacenar la formulación farmacéutica.

25 Es frecuentemente difícil llenar efectivamente empaques con la formulación farmacéutica. Por ejemplo, durante el proceso de relleno de polvo, es difícil fluidizar suficientemente el polvo y/o mantener las propiedades de flujo consistentes del polvo. El flujo de polvo pobremente controlado puede resultar en empaques inconsistentemente llenos. Por ejemplo, la masa de relleno puede variar de empaque a empaque afectando por lo tanto la dosis que se va a suministrar a un paciente para un empaque de dosis unitario o que resulta en muchas o muy pocas dosis que se empaquen en un empaque multi-dosis. Adicionalmente, las características de empaque de un polvo en un empaque pueden variar como resultado del flujo inconsistente de polvo durante el proceso de llenado.

30 Por lo tanto, es deseable ser capaz de controlar el flujo de un polvo, particularmente una formulación farmacéutica en polvo. Es deseable adicionalmente ser capaz de controlar el flujo de una formulación farmacéutica en polvo de tal manera que un empaque se puede llenar efectivamente y consistentemente con la formulación farmacéutica. Aún es adicionalmente deseable controlar el flujo de una formulación farmacéutica en una forma que reduce cualesquier efectos adversos en la formulación farmacéutica.

35 El documento WO 2004/002827 describe un aparato para el transporte medido de los polvos finos en los receptáculos. El aparato comprende una tolva que tiene una abertura y un elemento. Se dispone un lecho de polvo fino dentro de la tolva y el elemento vibra dentro del polvo cerca a la abertura. El documento US 3,259,272 describe un método y aparato para suministrar polvo utilizando pulsos de energía de sonido.

Resumen

40 La presente invención satisface estas necesidades. En un aspecto de la invención el flujo de polvo de una tolva se controla en una forma mejorada.

De acuerdo con la invención se proporciona un aparato de llenada de polvo farmacéutico para uso en el empaque de una formulación farmacéutica en polvo, el aparato comprende:

45 una tolva adaptada para contener una formulación farmacéutica en polvo, la tolva comprende una salida, un miembro vibratorio y un actuador adaptado para provocar que el miembro vibratorio vibre de tal manera que el polvo fluya desde la salida de tal manera que se puede llenar una cámara con el polvo que fluye a través de la salida; y caracterizado porque el miembro vibratorio comprende una membrana posicionada en, sobre, o cerca a la tolva de tal manera que el miembro vibratorio se separe del polvo en la tolva, el miembro vibratorio, en uso, se excita por el actuador para producir vibraciones continuamente, o periódicamente en intervalos cortos, para alterar un medio dentro de la tolva y por lo tanto mantener el polvo en la tolva en un estado constantemente fluidizado de tal manera que fluye a través de la salida.

La invención también proporciona un método para llenar una cámara, el método comprende:

proporcionar una cámara para ser llenada;

proporcionar una formulación farmacéutica en polvo;

proporcionar un aparato de relleno que comprende una tolva que tiene una salida y un miembro vibratorio que comprende una membrana;

- 5 la formulación farmacéutica en polvo se ubica en la tolva y el aparato dispuesto de tal manera que el miembro vibratorio se posiciona en, sobre, o cerca a la tolva con el fin de que el miembro vibratorio se separe del polvo en la tolva;

disponer la cámara de tal manera que el polvo fluya desde la salida para que fluya en la cámara;

- 10 hacer vibrar el miembro vibratorio continuamente, o periódicamente en intervalos cortos, para alterar un medio dentro de la tolva y por lo tanto mantener el polvo en la tolva en un estado constantemente fluidizado de tal manera que fluya a través de la salida; y

permitir que el polvo fluya a través de la salida en la cámara.

#### Dibujos

- 15 Estas características, aspectos, y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con respecto a la siguiente descripción, reivindicaciones adjuntas, y dibujos que acompañan que ilustran las características de ejemplo de la invención. Sin embargo, se entiende que cada de las características se puede utilizar en la invención en general, no únicamente en el contexto de los dibujos particulares, y la invención incluye cualquier combinación de estas características, en donde:

La figura 1 es una vista lateral seccional esquemática de un aparato para relleno de polvo de la invención;

- 20 Las Figuras 2A a 2C son vistas laterales seccionales esquemáticas de diversos receptáculos que se pueden rellenar utilizando el aparato para relleno de polvo de la invención;

La figura 3 es una vista lateral seccional esquemática de otra versión de un aparato para relleno de polvo;

Las Figuras 4A y 4B son vistas laterales seccionales esquemáticas de la operación de otra versión de un aparato para relleno de polvo;

- 25 La figura 5 es una vista lateral seccional esquemática de otra versión de un aparato para relleno de polvo;

Las Figuras 6A y 6B son vistas laterales seccionales esquemáticas del aparato para relleno de polvo de la figura 5 durante procesos de relleno de polvo;

La figura 7 es una vista frontal seccional esquemática de un aparato de cámara múltiple para relleno de polvo;

- 30 Las Figuras 8A y 8B son vistas frontales seccionales esquemáticas de otras versiones del aparato de cámara múltiple para relleno de polvo;

La figura 9 es una vista de corte transversal esquemática que muestra el interior de una versión de un aparato para relleno de polvo;

La figura 10 es una vista lateral seccional esquemática de un aparato para relleno de polvo junto con un contenedor de polvo en volumen; y

- 35 La figura 11 es una vista lateral seccional esquemática más detallada de una versión de un aparato para relleno de polvo con un contenedor de polvo en volumen.

#### Descripción

- 40 La presente invención se relaciona con el control del flujo de un polvo, tal como al controlar el flujo de polvo durante un proceso de relleno de empaque. Aunque el proceso se ilustra en el contexto de empaquetar una formulación farmacéutica en polvo, la presente invención se puede utilizar en otros procesos y no se debe limitar a los ejemplos proporcionados aquí.

Un aparato para relleno de polvo 100 de acuerdo con la presente invención se muestra esquemáticamente en la figura 1. El aparato para relleno de polvo 100 comprende una tolva 105 que tiene un reservorio 110 capaz de contener un lecho de polvo 115, tal como una formulación farmacéutica en polvo. La tolva 105, que puede ser de cualquier forma y tamaño adecuado, comprende una salida 120 a través del cual puede fluir el polvo fluidizado. Una cámara 125 se puede posicionar en proximidad a la salida 120 de tal manera que el polvo que fluye a través de la salida 120 fluirá en la cámara 125 para llenar la cámara 125.

Un fluidizador de polvo 130 se puede posicionar en, sobre, o cerca a la tolva 105. El fluidizador de polvo 130 comprende un miembro de alteración 135 que proporciona una alteración dentro de la tolva 105. En una versión, el miembro de alteración 135 se puede accionar mediante un actuador 140 para provocar una alteración dentro de la tolva 105 para controlar el flujo de polvo 115 en la tolva 105. El miembro de alteración 135 altera un medio 145, tal como aire u otro gas, es decir en la tolva 105 de tal manera que el medio alterado 145 provoca fluidización del polvo 115. De acuerdo con lo anterior, el miembro de alteración 135 se posiciona de tal manera que se separa del polvo 115 mediante el medio 145.

El fluidizador de polvo 130 se puede utilizar para controlar un proceso de relleno de polvo dentro de la tolva 105. El fluidizador de polvo 130 es capaz de operar continuamente o periódicamente en intervalos cortos para mantener el polvo 115 en un estado constantemente fluidizado. En esta versión, el polvo 115 puede fluir a través de la salida 120 hasta que la tolva 105 se vacía o hasta que se llena la cámara 125. En otra versión, el fluidizador de polvo 130 puede controlar el tiempo del flujo de polvo 115 y/o puede controlar la cantidad de polvo 115 que fluye a través de la salida 120 de la tolva 105 y dentro de la cámara 125. Por ejemplo, la salida 120 en la tolva 105 puede ser suficientemente pequeña de tal manera que el polvo no alterado 115 no fluya a través de la salida 120 o no fluya consistentemente a través de la salida 120. Cuando se desea que el polvo 115 fluya dentro de la cámara 125, el actuador 140 provoca que el miembro de alteración 135 altere el medio 145 y por lo tanto fluidiza el polvo 115 para permitir que el polvo 115 fluya a través de la salida 120 y dentro de la cámara 125. Cuando la cámara 125 se llena suficientemente, el actuador 140 puede provocar que la alteración se detenga o se reduzca, reduciendo por lo tanto la cantidad de polvo 115 que fluye a través de la salida 120, por ejemplo al terminar el flujo de polvo a través de la salida 120.

En una versión, el fluidizador de polvo 130 proporciona una alteración dentro de la tolva 105, y la alteración comprende vibraciones 150. El miembro de alteración 135 puede comprender un objeto vibratorio, tal como una membrana 155, dentro, en o cerca a la tolva 105, la membrana 155 es capaz de vibrar cuando se excita por el actuador 140 para producir vibraciones. La membrana que vibra 155 altera el medio 145. Por ejemplo, cuando la membrana 155 se mueve en una dirección hacia abajo, la porción del medio 145 inmediatamente al frente se comprime provocando un ligero aumento en la presión, entonces se mueve hacia atrás más allá de su posición de reposo y provoca una reducción en la presión. El proceso puede continuar de tal manera que una o más ondas de alta y baja presión alternante radian lejos de la membrana 155. Las ondas ponen en contacto el polvo 115 y el impacto resultante es suficiente para fluidizar por lo menos momentáneamente el polvo 115.

La frecuencia de las vibraciones 150 se puede seleccionar para fluidizar un polvo particular 115 y/o para que sea adecuado a un proceso de relleno particular. En una versión particular, las vibraciones 150 pueden estar en el rango audible. En todavía otra versión, la membrana 155 puede vibrar en una frecuencia en un rango no audible para disminuir la molestia del operador. La vibración puede estar en cualquier frecuencia, o múltiples frecuencias, que fluidiza deseablemente o de otra forma controla el flujo del polvo 115. Por ejemplo, en la versión mostrada en la figura 1, la membrana 155 puede vibrar en una o más frecuencias que comprenden una frecuencia de aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1000 Hz, más preferiblemente de aproximadamente 90 Hz a aproximadamente 500 Hz, más preferiblemente de aproximadamente 100 Hz a aproximadamente 200 Hz, y más preferiblemente a aproximadamente 120 Hz. En una versión, se puede seleccionar la frecuencia. Por ejemplo, a través de la experimentación o modelamiento, se puede seleccionar una frecuencia particularmente deseable para una configuración particular y/o polvo, tal como una frecuencia que se determina a través de experimentación o análisis para provocar una resonancia dentro de la tolva 105.

La cámara 125 comprende una abertura 160 posicionable en relación a la salida 120 en la tolva 105 para recibir el flujo de polvo de la tolva 105 a través de la salida 120. En una versión, tal como la versión mostrada en la figura 1, la abertura 160 en la cámara 125 tiene sustancialmente la misma forma y tamaño que la salida 120 para evitar que se atrapen cantidades excesivas de polvo 115 entre la tolva 105 y un miembro 165 que contiene o soporta la cámara 125. Como también se muestra en la versión de la figura 1, la tolva 105 puede comprender paredes laterales convergentes 170 que proporcionan una ruta de flujo convergente hacia la salida 120 para el polvo 115. La ruta de flujo convergente permite aumentar el volumen del reservorio en la tolva 105. En otra versión, la abertura de la cámara 160 y la salida 120 pueden tener tamaño diferente. Por ejemplo, la salida 120 puede ser más pequeña que la abertura 160 cuando es deseable llenar una cámara relativamente grande con una cantidad precisamente controlada de polvo 115 o cuando no es deseable proporcionar un mecanismo para posicionar precisamente la cámara 125 por debajo de la salida 120. Alternativamente, la abertura 160 puede ser más pequeña que la salida 120

cuando es deseable utilizar la tolva 105 para llenar cámaras de varios tamaños 125 o en situaciones en donde no es de interés fundamental la pérdida de polvo 115 en espacios entre la tolva 105 y el miembro 165.

La cámara 125 puede estar dentro de un receptáculo 175 utilizado para almacenar el polvo 115. Por ejemplo, el receptáculo 175 puede estar en la forma de empaque primario o secundario utilizado para almacenar una formulación farmacéutica en polvo. En una versión, el receptáculo 175 comprende un empaque de múltiples capas, denominado convencionalmente como blíster o empaque blíster, y la cámara 125 está dentro del empaque de múltiples capas. Como se muestra en la figura 2A, el polvo 115 fluye desde la tolva 105 hasta una cavidad 180 en una capa inferior 185 del empaque de múltiples capas. Luego se puede sellar una capa superior (no mostrada) en la capa inferior 185, tal como al calentar y/o comprimir las capas, para asegurar el polvo dentro de la cavidad 180, como se describe por ejemplo en la Patente Estadounidense 5,865,012 y en la Solicitud de Patente Estadounidense 10/301,820, presentada en Noviembre 20, 2002, las cuales se incorporan aquí como referencia en sus totalidades. En una versión, el empaque de múltiples capas puede comprender una capa inferior que comprende una capa que contiene metal, tal como una capa que comprende aluminio, y/o una capa superior que comprende una capa que contiene metal. Las capas que contienen metal pueden ser suficientemente gruesas para evitar sustancialmente que pase a través de estas una cantidad significativa de humedad. Por ejemplo, las capas que contienen metal pueden ser de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ . La capa inferior y la capa superior se pueden sellar mediante una capa de material de sellado, tal como una capa de laca que puede ser de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . En otra versión, el receptáculo 175 comprende una cápsula, tal como cápsula que se va a tragar o de la que se puede aerosolizar la formulación farmacéutica, y la cámara 125 está dentro de la cápsula. Como se muestra en la figura 2B, una primera porción 190 de una cápsula se posiciona para recibir polvo que fluye a través de la salida 120 de la tolva. Después de relleno, se puede poner una segunda porción (no mostrada) sobre la primera porción 190 para formar la cápsula y para que contenga el polvo dentro de la cápsula, como se describe en la Patente Estadounidense 4,247,066, Patente Estadounidense 4,864,876, Patente Estadounidense 6,357,490, y en la solicitud PCT WO 00/07572 publicada en Febrero 17, 2000, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. En otra versión, como se muestra en la figura 2C, la cámara 125 puede estar dentro de un contenedor 195, tal como una botella, frasco o similares. Por ejemplo, en esta versión, se puede utilizar el contenedor 195 para que contenga múltiples dosis de una formulación farmacéutica en polvo, tal como un contenedor descrito en la Patente Estadounidense 4,524,769 que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En otra versión, la cámara 125 puede ser una cámara de transferencia 200 que transfiere polvo que fluye desde la tolva 115 dentro de la cámara de transferencia 200 a otra cámara, tal como una cámara dentro de un empaque 175. Por ejemplo, como se muestra en la figura 3, la cámara de transferencia 200 se puede proporcionar en un miembro movable 205. La cámara de transferencia 200 recibe polvo de la tolva 115 cuando está en una posición de relleno como se muestra en la figura 3. El miembro movable 205 luego transporta la cámara de transferencia 200 a una posición en proximidad al empaque 175 cuando por lo menos una parte de los contenidos de la cámara de transferencia 200 se puede vaciar en el empaque 175. La cámara de transporte 200 puede tener un tamaño de tal manera que contiene una cantidad predeterminada de polvo. Por ejemplo, la cámara de transporte 200 puede tener un tamaño para recolectar una dosis de una formulación farmacéutica en polvo, y la dosis exacta se puede suministrar al empaque 175. Se puede proporcionar una cuchilla limpiadora 210 para raspar cualquier exceso de polvo en la cámara de transporte 200.

En la versión mostrada en la Figuras 4A y 4B, se proporciona un mecanismo de asistencia de transferencia de polvo 215. En una versión, el mecanismo de asistencia de transferencia de polvo 215 comprende un canal 220 en comunicación con la cámara de transferencia 200. El canal 200 se puede conectar a una fuente de succión cuando la cámara de transferencia 200 está en la posición que recolecta polvo mostrada en la figura 4A. De esta forma, se puede proporcionar succión 225 a la cámara de transferencia 200 para ayudar en la recolección de polvo 115 dentro de la cámara de transferencia 200. Un filtro 230 se puede proporcionar en la cámara de transferencia 200 para evitar que el polvo 115 se succione en el canal 200. Por ejemplo, el filtro puede comprender aberturas que tienen un diámetro de aproximadamente 0.10 micrómetros a aproximadamente 0.65 micrómetros, más preferiblemente aproximadamente 0.65 micrómetros. Cuando se mueve la cámara de transferencia 200 a una posición de eyección de polvo como se muestra en la figura 4B, el canal 220 se puede conectar a una fuente de gas presurizado para crear presión 235 dentro del canal 220 para provocar que el polvo se eyectado en la cámara de transferencia 200 en el receptáculo 175. Un ejemplo de un mecanismo de asistencia de transferencia de polvo se describe en la Patente Estadounidenses 5,826,633, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

El aparato para relleno de polvo 100 proporciona un proceso ventajoso de relleno de polvo. Dicha ventaja es que existe una reducción en la cantidad de contacto físico entre el polvo en la tolva 105 y otros objetos. Este contacto reducido puede ser útil en evitar condiciones indeseables en la formulación farmacéutica en polvo. Por ejemplo, el contacto físico excesivo puede en algunas situaciones provocar una o más de las siguientes situaciones: formación de agregados, interacciones electrostáticas aumentadas, desnaturalización, y desempeño reducido de aerosol. A pesar que se han evitado o compensado estas reacciones adversas en forma complicada y de altos costes, la reducción de la cantidad de contacto físico directo proporciona una alternativa útil y particularmente simplificada.

En otra versión, el aparato para relleno de polvo 100 comprende un fluidizador de polvo 130 del tipo discutido anteriormente en combinación con un miembro adicional fluidizante de polvo. Por ejemplo, como se muestra en la figura 5, el aparato para relleno de polvo puede comprender un segundo fluidizador de polvo 240. El segundo fluidizador de polvo 240 comprende un miembro fluidizante de polvo 250 y un actuador 255 que dirige el miembro fluidizante de polvo 250 en una forma que fluidiza el polvo 115 en la tolva 105. Por ejemplo, el miembro fluidizante de polvo 250 puede ser un miembro que pone en contacto directamente el polvo 115, y el movimiento del miembro fluidizante 250 provoca que fluidice el polvo 115. En la versión mostrada, el miembro fluidizante de polvo 250 comprende una barra 260 que se extiende hacia abajo en el lecho de polvo 115. Un brazo de soporte 265 mantiene la barra 260 en la tolva 105. El actuador 255 se puede conectar para impulsar el brazo 265 para impulsar la barra 260 o se puede conectar directamente a la barra 260, tal como al ser conectado entre la barra 260 y el brazo 265. La fluidización del polvo de esta forma se describe en la Patente Estadounidense 6,182,712 que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Se puede provocar que la barra 260 vibre mediante el actuador 240. Por ejemplo, como se muestra en la figura 5, la barra puede tener un extremo distal que se puede posicionar cerca a la salida 120, y el actuador 240 puede impulsar la barra en un movimiento hacia arriba y hacia abajo 270 para fluidizar el polvo para provocar que fluya a través de la salida 120 y en la cámara 125. En una versión particular, la barra 260 se puede unir a un motor, tal como un motor piezoeléctrico, y vibra en una frecuencia de aproximadamente 1000 Hz a aproximadamente 180,000 Hz, más preferiblemente de aproximadamente 10,000 Hz a aproximadamente 40,000 Hz, y más preferiblemente de aproximadamente 15,000 Hz a aproximadamente 25,000 Hz. Adicionalmente o alternativamente, la barra 260 puede vibrar o moverse en otra dirección, tal como lateralmente o rotacionalmente. En otra versión, el miembro fluidizante de polvo adicional puede comprender un agitador u otro mecanismo fluidizante.

El fluidizador de polvo 130 y el segundo fluidizador de polvo 240 pueden trabajar en tandem o solo para fluidizar el polvo 115 en la tolva 105. Por ejemplo, como se muestra en la figura 5, el fluidizador de polvo 130 puede actuar concurrentemente con el segundo fluidizador de polvo 240 para generar simultáneamente vibraciones 150 en el medio 145 y para hacer vibrar directamente 270 el polvo 115. Para algunos polvos esta acción combinada proporciona capacidades de fluidización superiores. En otra versión, el fluidizador de polvo 130 y el segundo fluidizador de polvo 240 pueden actuar en diferentes momentos o actuar en una forma para complementarse entre sí. Por ejemplo, como se muestra en las Figuras 6A y 6B, el fluidizador de polvo 130 puede servir para complementar la acción del segundo fluidizador de polvo 240. Como se muestra en la figura 6A, para algunos polvos, la vibración de la barra 260 puede ser suficiente para que se llene una cámara 125 pero también puede resultar en la formación de uno o más vacíos 275 en el área en proximidad a la barra 260. Después que se ha creado el vacío 275, la vibración de la barra 260 tendría poca capacidad de fluidización. Para llenar el vacío 275, el fluidizador de polvo 130 puede actuar, como se muestra en la figura 6B. La alteración en el medio 145 es suficiente para provocar que el polvo 115 de nuevo entre en contacto con la barra 260 de tal manera que la barra 260 puede vibrar de nuevo para fluidizar el polvo 115. El fluidizador de polvo 130 y/o el segundo fluidizador de polvo 240 pueden operar continuamente para mantener el polvo 115 en una condición continuamente fluidizada durante el relleno de múltiples cámaras 125 a través de la salida 120. Alternativamente, el fluidizador de polvo 130 y/o el segundo fluidizador de polvo 240 pueden operar solo cuando se desea tener el polvo 115 fluidizado, y la salida 120 puede tener un tamaño de tal manera que el polvo no fluya sustancialmente a través de la salida 120 en la ausencia de dicha operación de los fluidizadores.

En una versión, como se muestra en la figura 7, el aparato para relleno de polvo 100 se configura para llenar simultáneamente una pluralidad de cámaras 125. En esta versión la tolva 105 comprende una pluralidad de salidas 120, tales como dos, tres, cuatro, o más. El fluidizador de polvo 130 se posiciona para fluidizar el polvo 115 en la tolva 105 a través de todas las salidas 120. En la versión mostrada en la figura 7, el polvo que fluye a través de una salida 120 pasa en una cámara de transferencia 200 en un miembro movable 205, que en esta versión es un miembro giratorio. Cuando se llena la cámara de transferencia 200, el miembro movable 205 se hace girar de la posición de relleno mostrada en la figura a una posición de eyección cuando se posicionan las cámaras de transferencia 200 por encima de los receptáculos respectivos 175. Los receptáculos 175 se soportan por una plataforma 300. La plataforma 300 se puede mover con relación al miembro movable 205 con el fin de permitir traer los receptáculos 175 en la posición mostrada en la figura 7 y para poner los receptáculos 175 lejos después que se llenan, momento en el cual las cámaras de transferencia 200 se mueven a sus posiciones de relleno. Este proceso puede continuar hasta un número deseado de receptáculos que se han llenado. En una versión, la plataforma 300 puede ser una placa movable e indexable que tiene aberturas para recibir receptáculos. En otra versión, la plataforma 300 puede ser una correa sobre sistema de rodillos.

Las Figuras 8A y 8B muestran versiones de un aparato para relleno de polvo 100 capaz de llenar simultáneamente una pluralidad de cámaras 120 y que comprenden un fluidizador de polvo 130 y un segundo fluidizador de polvo 240. En la versión de la figura 8A, el segundo fluidizador de polvo 240 comprende una barra 260 que se puede hacer vibrar en una dirección hacia arriba y hacia abajo 270. Adicionalmente, se proporciona un mecanismo que permite traducir la barra 260 lateralmente 310 a través de cada una de las aberturas. Un mecanismo de traducción de ejemplo se describe en la Patente Estadounidense 6,182,712 mencionada anteriormente que se incorpora aquí como referencia, como se discutió anteriormente. En la versión de la figura 8B, se proporcionan una pluralidad de barras de vibración 260. Por ejemplo, se puede asociar una barra 260 con una salida respectiva 120.

Una vista detallada de una realización de un aparato para relleno de polvo de acuerdo con la versión de la figura 8A se muestra en la figura 9. En esta versión, se utilizan un fluidizador de polvo 130 y un segundo fluidizador de polvo 240 para controlar el flujo de polvo en la tolva a través de una pluralidad de salidas 120. La barra 260 del segundo fluidizador de polvo se conecta a un actuador o motor piezoeléctrico 320 para provocar que la barra 260 vibre hacia arriba y hacia abajo. Dentro del brazo 265 se proporciona un mecanismo, tal como una unidad de tornillo, que provoca que la barra 260 se traslade 310 a través de la tolva 105. Se proporcionan un primer cierre 325 y un segundo cierre 330 para mantener condiciones deseables dentro del aparato para relleno de polvo 100. Por ejemplo, para algunos polvos, tal como formulaciones farmacéuticas en polvo, puede ser deseable mantener un ambiente limpio o estéril para el polvo. También puede ser deseable mantener una cierta humedad para mantener una cierta humedad relativa dentro de los cerramientos, particularmente los polvos de relleno experimentan un cambio cuando se someten a cantidades significativas de humedad. Uno o más de los cerramientos puede comprender, por ejemplo, un polímero construido por ingeniería, de acero inoxidable grado médico, PVC, o similares. En una versión, se pueden proporcionar múltiples fluidizadores de polvo 130 dentro del segundo cerramiento. Esto puede ser ventajoso cuando se utilizan tolvas muy grandes 105. Una entrada 335 a través del cierre 325 permite la introducción de polvo a granel en la tolva 105.

Por lo menos se puede alojar una parte del fluidizador de polvo 130 dentro del segundo cierre 330. En una versión, la membrana 155 puede tener una parte de un cono de altavoz de un altavoz de audio convencional. El parlante se conecta a un generador de función que puede proporcionar rangos de frecuencia y energía al altavoz a través de un amplificador. Cuando el cono de altavoz vibra, se crea sonido fluidizante. El cono de altavoz puede comprender, por ejemplo, un altavoz para sonidos bajos de 3 pulgadas, un altavoz para sonidos bajos de 4 pulgadas, un altavoz para sonidos bajos de 6.5 pulgadas, o similares. En otra versión, el fluidizador de polvo puede comprender una membrana que se separa del cono de altavoz de tal manera que cuando el cono de altavoz vibra, se provoca que vibre la membrana. Esta configuración puede ser útil en mantener un ambiente controlado dentro de la tolva 105 en el que se puede alojar el altavoz completamente dentro del segundo cierre 330 y no se expone directamente a la tolva 105.

Adicionalmente o alternativamente, se puede proporcionar un fluidizador de polvo a granel 350 para fluidizar polvo a granel 355 contenido en un contenedor de polvo a granel 360. El contenedor de polvo a granel 360 se puede utilizar para suministrar polvo a la tolva 105, como se muestra en la figura 10. En esta versión, el contenedor de polvo a granel 360 comprende una salida 365 que está en comunicación con la entrada 335 en la tolva 105. El fluidizador de polvo a granel 350, que puede comprender una membrana 370 y actuador 375 similar a aquellos descritos anteriormente, actúa cuando se desea fluidizar el polvo a granel 355 para provocar que fluya a través de la salida 365 y en la tolva 105. Esta actuación puede ser continua de tal manera que una cantidad pequeña de polvo se suministra continuamente a la tolva 105 a aproximadamente el índice en el que el polvo fluye a través de una o más salidas 120 en la tolva 105. Alternativamente, la actuación puede ser periódica. En una versión, el fluidizador de polvo a granel 350 puede actuar cuando el nivel de polvo en la tolva 105 cae por debajo de un nivel predeterminado. Esto puede implicar actuación manual o un sensor de nivel, tal como un sensor de capacidad, que se puede proporcionar para permitir relleno automático. Se puede proporcionar una puerta o válvula cerca a la entrada 335.

En la figura 11 se muestra un aparato para relleno de polvo 100 que incorpora las características de la versión de las Figuras 9 y 10. En esta versión, se proporciona una válvula 380, para introducir selectivamente polvo al contenedor de polvo a granel 360 en la tolva 115. En esta versión, la válvula 380 se abre cuando el nivel del lecho de polvo 115 en la tolva 105 cae por debajo de un nivel predeterminado. El nivel de lecho se detecta mediante un sensor capacitivo 385 posicionado operativamente para generar una señal cuando el nivel de lecho cae por debajo de la altura predeterminada. La señal se proporciona a un controlador que controla la abertura y cierre de la válvula 380. Alternativamente o adicionalmente, se puede utilizar un sensor láser. En la versión mostrada, también se proporciona un segundo cierre 390 para por lo menos una parte del fluidizador de polvo a granel 350.

Se ha encontrado que el aparato para relleno de polvo 100 llena el polvo en receptáculos en una forma mejorada. El aparato para relleno de polvo 100 es particularmente efectivo en polvos secos finos de relleno en receptáculos de dosis unitaria. Por ejemplo, la Tabla 1 muestra una comparación para llenar una formulación farmacéutica de polvo fino, seco, polvo A, utilizando un relleno en polvo de la técnica anterior y utilizando un aparato para relleno de polvo 100 de acuerdo con la presente invención. El relleno en polvo de la técnica anterior se describe en la Patente Estadounidense 6,182,712. El aparato para relleno de polvo 100 mostrado en la figura 11 con una cámara de transferencia como se muestra en las Figuras 4A y 4B se utiliza para comparación. En la Tabla, N representa el número de receptáculos de relleno; DE representa la desviación estándar; y DER representa la desviación estándar relativa. Como se puede ver, en cada una de cinco series separadas, el sistema de la técnica anterior es incapaz de hacer coincidir la consistencia de relleno del aparato para relleno de polvo 100. De hecho, incluso en la mejor serie que utiliza el sistema de la técnica anterior, el rango de relleno fue más de dos veces el rango utilizando el aparato para relleno de polvo 100 de la presente invención.

Tabla 1

Relleno utilizado	N	DE (mg)	DER (%)	Masa de relleno medio (mg)	Rango (mg)
Relleno en Polvo de la Técnica Anterior, Serie 1	404	0.11	1.5	7.52	1.2
Relleno en Polvo de la Técnica Anterior, Serie 2	264	0.18	2.5	7.55	1.94
Relleno en Polvo de la Técnica Anterior, Serie 3	491	0.16	2.1	7.52	1.11
Relleno en Polvo de la Técnica Anterior, Serie 4	488	0.15	2.0	7.51	1.39
Relleno en Polvo de la Técnica Anterior, Serie 5	356	0.32	4.3	7.50	1.99
Relleno en Polvo Presente 100	288	0.08	1.1	7.50	0.55

5 El aparato para relleno de polvo 100 de la presente invención también ha mostrado adaptabilidad universal para llenar diversos polvos. El aparato para relleno de polvo 100 mostrado en la figura 11 actual con una cámara de transferencia como se muestra en las Figuras 4A y 4B se utiliza para una comparación de diferentes polvos, y los resultados se muestran en la Tabla 2. Se llenan seis polvos diferentes en receptáculos de dosis unitaria. Los polvos son de varios tamaños, composiciones, agentes activos, excipientes, y propiedades. Sin embargo, como se puede ver de los datos, se logra relleno muy consistente con cada uno de los polvos. Se logran DER muy bajos para cada uno de los polvos. Adicionalmente, el aparato para relleno de polvo 100 demuestra la capacidad de llenar consistentemente grandes y pequeñas dosis en un receptáculo.

Tabla 2

Polvo Relleno Utilizando Rellenador en Polvo Presente 100	N	DE (mg)	DER (%)	Masa de Relleno Medio (mg)	Rango (mg)
Polvo A	288	0.08	1.1	7.50	0.59
Polvo B	120	0.03	0.9	4.06	0.16
Polvo C	60	0.06	1.2	4.90	0.28
Polvo D	270	0.91	1.8	50.09	4.90
Polvo E	89	0.55	1.1	51.32	3.04
Polvo F	30	0.18	1.8	10.09	0.82

15 Un controlador de ordenador se puede proporcionar para controlar la actuación del fluidizador de polvo a granel 350 y/o para controlar la actuación del fluidizador de polvo 130 y/o el segundo fluidizador de polvo 240. El controlador puede controlar la operación del aparato para relleno de polvo completo 100. El controlador puede ser un dispositivo de controlador único o puede ser una pluralidad de dispositivos controladores que se pueden conectar uno al otro o una pluralidad de dispositivos controladores que se pueden conectar a diferentes componentes del aparato de empaque 100.



En una realización, el controlador comprende hardware electrónico que incluye circuito eléctrico que comprende circuitos integrados que son adecuados para operar o controlar el aparato para relleno de polvo 100. De manera general, el controlador se adapta para aceptar entrada de datos, ejecutar algoritmos, producir señales de salida útiles, y también se puede utilizar para detectar señales de datos de uno o más sensores y otros componentes de dispositivo, y para supervisar o controlar el proceso en el aparato para relleno de polvo 100. Sin embargo, el controlador puede realizar únicamente una de estas tareas. En una versión, el controlador puede comprender uno o más de (i) un ordenador que comprende una unidad de procesamiento central (CPU) que se interconecta a un sistema de memoria con los componentes de control periféricos, (ii) circuitos integrados específicos de aplicación (ASIC) que operan los componentes particulares del aparato para relleno de polvo 100 u operan un proceso particular, y (iii) uno o más tableros de interfaz controladores junto con el circuito de soporte adecuado. Las CPU normales incluyen los procesadores PowerPC™, Pentium™, y otros. Los ASIC se diseñan y se preprograman para tareas particulares, tales como la recuperación de datos y otra información del aparato para relleno de polvo 100 y/o operación de componentes de dispositivo particulares. El circuito de soporte típico incluye por ejemplo, coprocesadores, circuitos de reloj, cache, suministros de energía y otros componentes bien conocidos que están en comunicación con la CPU. Por ejemplo, la CPU opera frecuentemente en conjunto con una memoria de acceso aleatoria (RAM), una memoria solo de lectura (ROM) y otros dispositivos de almacenamiento bien conocidos en la técnica. Se puede utilizar RAM para almacenar la implementación de software de la presente invención durante el proceso de implementación. Los programas y subrutinas de la presente invención se almacenan normalmente en dispositivos de almacenamiento en volumen y se recuperan de su almacenamiento temporal en RAM cuando se ejecutan por la CPU.

La implementación de software y el producto de código de programa de ordenador de la presente invención se pueden almacenar en un dispositivo de memoria, tal como un EPROM, y recuperado en RAM durante la ejecución del controlador. El código de programa de ordenador se puede escribir en idiomas de programación legibles por ordenador convencionales, tal como por ejemplo, idioma de lenguaje, C, C", Pascal, o ensamblador nativo. El código de programa adecuado se ingresa en un único archivo, o múltiples archivos, utilizando un editor de texto convencional y se almacena o incorpora en un medio utilizable por ordenador, tal como una memoria del sistema de ordenador. Si el texto de código ingresado está en un idioma de alto nivel, el código se compila en un código compilador que se vincula a un código objeto de rutinas de colecciones de ventanas precompiladas. Para ejecutar el código de objeto compilado o vinculado, el usuario del sistema invoca el código objeto, provocando que el sistema de ordenador cargue el código en la memoria para desarrollar las tareas identificadas en el programa de ordenador.

En una versión, el controlador puede comprender un microprocesador o ASIC de tamaño suficientemente pequeño y consumo de energía que se va a alojar en o en el aparato para relleno de polvo 100. Por ejemplo, los microprocesadores adecuados para uso como un microprocesador local incluyen el MC68HC711E9 por Motorola, el PIC16C74 por Microchip, y el 82930AX por Intel Corporation. El microprocesador puede incluir un chip microprocesador, múltiples procesadores y/o chips coprocesadores, y/o capacidad de procesador de señal digital (DSP).

En una implementación particularmente útil, el aparato para relleno de polvo 100 se puede utilizar para rellenar un receptáculo farmacéutico, tal como un blíster, cápsula, frasco, botella, o similares, con una formulación farmacéutica en polvo. Por ejemplo, el aparato para relleno de polvo 100 ha probado ser particularmente ventajoso en formulaciones farmacéuticas inhalables de polvo seco de relleno en receptáculos del que se puede aerosolizar la formulación farmacéutica para inhalación por un usuario. Por ejemplo, cuando en está en forma en polvo, el polvo se puede almacenar inicialmente en el empaque sellado, que se abre antes de aerolización del polvo, como se describe en la Patente Estadounidense 5,785,049, Patente Estadounidense 5,415,162, y la Solicitud de Patente Estadounidense 09/583,312. Alternativamente el polvo puede estar contenido en una cápsula, como se describe en la Patente Estadounidense 4,995,385, Patente Estadounidense 3,991,761, Patente Estadounidense 6,230,707, y Publicación PCT WO 97/27892, la cápsula se puede abrir antes, durante, o después de inserción de la cápsula en un dispositivo aerosolización. En la forma a granel, blíster, cápsula, o similares el polvo se puede aerosolizar mediante cualquier elemento activo, tal como aire comprimido, como se describe en la Patente Estadounidense 5,458,135, Patente Estadounidense 5,785,049, y Patente Estadounidense 6,257,233, o propulsor, como se describe en la Solicitud de Patente Estadounidense 09/556,262, presentada en Abril 24, 2000, y titulada "Aerosolization Apparatus and Methods", y en Publicación PCT WO 00/72904. Alternativamente el polvo se puede aerosolizar en respuesta a la inhalación del usuario, como se describe por ejemplo en la Solicitud de Patente Estadounidense 09/583,312 y Patente Estadounidense 4,995,385. Todas las referencias anteriores se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

La formulación farmacéutica puede comprender un agente activo. El agente activo descrito aquí incluye en agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla de la misma que proporciona algún efecto farmacológico, frecuentemente beneficioso. Esto incluye alimentos, complementos alimenticios, nutrientes, fármacos, vacunas, vitaminas, y otros agentes beneficiosos. Como se utiliza aquí, los términos incluyen adicionalmente cualesquier sustancia fisiológicamente o farmacológicamente activa que produce un efecto localizado o sistémico en un paciente. Un agente activo para incorporación en la formulación farmacéutica descrita aquí puede ser un compuesto inorgánico o orgánico, que incluye, sin limitación, fármacos que actúan en: los nervios periféricos, receptores

adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinópticos, sitios de unión neuroefectores, sistemas endocrinos y de hormona, el sistema inmunológico, el sistema reproductivo, el sistema esquelético, sistema pulmonar, sistemas autacoides, los sistemas alimentarios y excretorios, el sistema histamina, y el sistema nervioso central. Los agentes activos adecuados se pueden seleccionar de, por ejemplo, hipnóticos y sedantes, energizantes síquicos, tranquilizantes, fármacos respiratorios, anticonvulsionantes, relajantes musculares, agentes anti-parkinson (antagonistas de dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, fármacos antiansiedad (anxiolíticos), supresores del apetito, agentes antimigraña, contractores musculares, antiartríticos anti-infecciosos (antibióticos, antivíricos, antifúngicos, vacunas), antimaláricos, antieméticos, anepilépticos, broncodiladores, citoquinas, factores de crecimiento, agentes anti-neoplásicos, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, fármacos cardiovasculares, antiarítmicos, antioxidantes, agentes anti-asma, agentes hormonales que incluyen anticonceptivos, simpatomiméticos, diuréticos, agentes que regulan los lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasíticos, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes nutricionales y complementos, complementos de crecimiento, agentes antienteríticos, vacunas, anticuerpos, agentes para diagnóstico, y agentes de contraste. El agente activo, cuando se administra mediante inhalación, puede actuar localmente o sistémicamente.

El agente activo puede caer dentro de un número de clases estructurales, que incluyen pero no se limitan a moléculas pequeñas, péptido, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos, y similares.

Ejemplos de agentes activos adecuados para uso en esta invención incluyen pero no se limitan a uno o más de calcitonina, amfotericina B, eritropoyetina (EPO), Factor VIII, Factor IX, ceredasa, cerezima, cicloesporina, factor estimulante de la colonia de granulocito (GCSF), trombopoyetina (TPO), inhibidor de proteinasa alfa-1, elcatonina, factor que estimula la colonia de macrófago de granulocito (GMCSF), hormona de crecimiento, hormona de crecimiento humano (HGH), hormona de liberación de hormona de crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, receptor de interleuquina- 1, antagonista del receptor interleuquina-2, receptor interleuquina-1, interleuquina-3, interleuquina-4, interleuquina-6, hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH), factor IX, insulina, pro-insulina, análogos de insulina (por ejemplo, insulina mono-acilada como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,922,675, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad), amilina, péptido C, somatostatina, análogos de somatostatina que incluyen octreotida, vasopresina, hormona estimulante de folículo (FSH), factor de crecimiento similar a insulina (IGF), insulintropina, factor estimulante de la colonia de macrófago (M-CSF), factor de crecimiento del nervio (NGF), factores de crecimiento de tejido, factor de crecimiento de queratinocito (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), factor de necrosis de tumor (TNF), factores de crecimiento endoteliales, hormona paratiroide (PTH), timosina alfa 1 de péptido similar a glucagón, inhibidor IIb/IIIa, antitripsina alfa-1, compuestos fosfodiesterasa (PDE), inhibidores VLA-4, bisfosfonatos, anticuerpo de virus sincitial respiratorio, gen regulador de transmembrana de fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (Dnasa), proteína que aumenta permeabilidad/bactericida (BPI), anticuerpo anti-CMV, ácido 13-cis retinoico, macrolidas tal como eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davericina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiromicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, rokitamicina, andazitromicina, y swinolida A; fluoroquinolonas tal como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, alatrofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, enoxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, pefloxacina, amifloxacina, fleroxacina, tosufloxacina, prulifloxacina, irloxacina, pazufloxacina, clinafloxacina, y sitafloxacina, aminoglicosidas tal como gentamicina, netilmicina, paramecina, tobramicina, amicacina, canamicina, neomicina, y estreptomina, vancomicina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistimetato, polimixinas tal como polimixina B, capreomicina, bacitracina, penems; penicilinas que incluyen agentes sensibles a penicilinas como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a penicilina como metilicina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos de microorganismo gram negativos como ampicilina, amoxicilina, y hetacilina, cilina, y galampicilina; penicilinas antiseudomonales como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, y piperacilina; cefalosporinas como cefpodoxima, cefprozil, ceftbuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrina, cefoxitina, cefamandol, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetrilo, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotetan, cefmetazol, ceftazidima, loracarbef, y moxalactam, monobactamas como aztreonam; y carbapenems tal como imipenem, meropenem, isetiuato de pentamidina, sulfato de albuterol, lidocaína, sulfato de metaproterenol, dipropionato de beclometasona, acetamida de triamcinolona, acetonida budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, cromolin sodio, tartrato de ergotamina y en donde sea aplicable, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores, y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los anteriores. En con referencia a los péptidos y proteínas, la invención pretende abarcar formas sintéticas, naturales, glucosiladas, no glucosiladas, formas pegiladas, y fragmento biológicamente activos y análogos de los mismos.

Los agentes activos para uso en la invención incluyen adicionalmente ácidos nucleicos, como moléculas desnudas de ácido nucleico, vectores, partículas víricas asociadas, ADN o ARN de plásmido u otras construcciones de ácido nucleico de un tipo adecuado para transfección o transformación de las células, es decir, adecuado para terapia de gen que incluye anticodificante. Adicionalmente, un agente activo puede comprender virus muertos o atenuados

vivos adecuados para uso como vacunas. Otros fármacos útiles incluyen aquellos enumerados dentro del Physician's Desk Reference (edición más reciente).

La cantidad de agente activo en la formulación farmacéutica será aquella cantidad necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo por dosis unitaria para lograr el resultado deseado. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del agente particular, su actividad, la severidad de la afección que se va a tratar, la población de pacientes, requerimientos de dosificación, y el efecto terapéutico deseado. La composición contendrá de manera general en cualquier parte de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 99% en peso de agente activo, normalmente de aproximadamente 2% a aproximadamente 95% en peso de agente activo, y más típicamente de aproximadamente 5% a 85% en peso de agente activo, y también dependerá de las cantidades relativas de aditivos contenidos en la composición. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para agentes activos que se suministran en dosis de 0.001 mg/día a 100 mg/día, preferiblemente en dosis de 0.01 mg/día a 75 mg/día, y más preferiblemente en dosis de 0.10 mg/día a 50 mg/día. Cabe entender que se puede incorporar más de un agente activo en las formulaciones descritas aquí y que el uso del término "agente" en ninguna forma excluye el uso de dos o más de dichos agentes.

La formulación farmacéutica puede comprender un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable que se puede tomar en los pulmones sin efectos toxicológicos adversos significativos para el sujeto, y particularmente con los pulmones del sujeto. Además del agente activo, una formulación farmacéutica puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos que son adecuados para administración pulmonar. Estos excipientes, si están presentes, están presentes de manera general en la composición en cantidades que varían de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 95 % por ciento en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 80%, y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 % en peso. Preferiblemente, dichos excipientes, en parte, servirán para mejorar adicionalmente las características de la composición de agente activo, por ejemplo al proporcionar suministro más eficiente y reproducible del agente activo, mejorando las características de manipulación de polvos, tal como capacidad de fluidez y consistencia, y/o facilitar la fabricación y el llenado de formas de dosificación unitarias. En particular, los materiales de excipiente pueden funcionar frecuentemente para mejorar adicionalmente la estabilidad física y química del agente activo, minimizar el contenido de humedad residual y obstaculizar la captación de humedad, y mejorar el tamaño de partícula, grado de agregación, propiedades de superficie de partícula, tal como rugosidad, facilidad de inhalación, y la orientación de las partículas hacia el pulmón. También se pueden suministrar uno o más excipientes que sirven como agentes formadores de volumen cuando se desea reducir la concentración del agente activo en la formulación.

Los excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la presente formulación farmacéutica incluye pero no se limita a aminoácidos, péptidos, proteínas, polímeros no biológicos, polímeros biológicos, carbohidratos, tal como azúcares, azúcares derivados tal como alditoles, ácido aldónico, azúcares esterificados, y polímeros de azúcar, que pueden estar presentes solos o en combinación. Los excipientes adecuados son aquellos proporcionados en el documento WO 96/32096, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. El excipiente puede tener una temperatura de transición vítrea (Tg) por encima de aproximadamente 35° C, preferiblemente por encima de aproximadamente 40 °C, más preferiblemente por encima de 45° C, más preferiblemente por encima de aproximadamente 55 °C.

Los excipientes de proteína de ejemplo incluyen albúminas tales como albúmina de suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, hemoglobina, y similares. Los aminoácidos adecuados (fuera de los péptidos dileucilo de la invención), que también pueden funcionar en una capacidad de regulación, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame, tirosina, triptofan, y similares. Se prefieren aminoácidos y polipéptidos que funcionan como agentes dispersantes. Los aminoácidos que caen dentro de esta categoría incluyen aminoácidos hidrófobos tales como leucina, valina, isoleucina, triptofan, alanina, metionina, fenilalanina, tirosina, histidina, y prolina. Los excipientes de péptido que mejoran la dispersabilidad incluyen dímeros, trímeros, tetrámeros, y pentámeros que comprenden uno o más componentes de aminoácido hidrófobos tales como aquellos descritos anteriormente.

Los excipientes de carbohidrato adecuados para uso en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-mannosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tal como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tal como raffinosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, y similares; y alditoles, tal como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol xilitol (glucitol), piranosil sorbitol, mioinositol y similares.

La formulación farmacéutica también puede incluir un regulador o un agente que ajusta el pH, normalmente una sal preparada de un ácido orgánico o base. Los reguladores representativos incluyen sales de ácido orgánico de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético, o ácido ftálico, Tris, clorhidrato de trometamina, o reguladores de fosfato.

La formulación farmacéutica también puede incluir excipientes/aditivos poliméricos, por ejemplo, povidonas, celulosas derivadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y hidroxipropilmetilcelulosa, Ficoles (un azúcar polimérico), almidón hidroxietilo, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tal como 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y sulfobutiléter-  $\beta$ -ciclodextrina), polietilenglicoles, y pectina.

5 La formulación farmacéutica puede incluir adicionalmente agentes saborizantes, agentes que enmascaran el sabor, sales inorgánicas (por ejemplo cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo cloruro de benzalconio), endulzantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensoactivos (por ejemplo polisorbatos tal como "TWEEN 20" y "TWEEN 80"), ésteres de sorbitán, lípidos (por ejemplo fosfolípidos tal como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo colesterol), y agentes quelantes (por  
10 ejemplo EDTA, zinc y otros dichos cationes adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para uso en las composiciones de acuerdo con la invención se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), y en the "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

15 "Diámetro de masa mediano" o "MMD" es una medición del tamaño de partícula medio, debido a que los polvos de la invención son de manera general polidispersos (es decir, consisten de un rango de tamaños de partícula). Los valores MMD como se reporta aquí se determinan mediante sedimentación centrífuga, aunque se puede utilizar cualquier número de técnicas comúnmente empleadas para medir el tamaño medio de partícula. "Diámetro aerodinámico mediano de masa" o "MMAD" es una medición del tamaño aerodinámico de una partícula dispersa. El diámetro aerodinámico se utiliza para describir un polvo aerosolizado en términos de su comportamiento de  
20 sedimentación, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, de manera general en aire, como la partícula. El diámetro aerodinámico abarca forma, densidad y tamaño físico de una partícula. Como se utiliza aquí, el MMAD se refiere al punto medio o mediana de la distribución del tamaño de partícula aerodinámica de un polvo aerosolizado determinado por el impacto de la cascada.

25 En una versión, la formulación en polvo para uso en la presente invención incluye un polvo seco que tiene un tamaño de partícula seleccionado para permitir la penetración en los alveolos de los pulmones, es decir, preferiblemente 10  $\mu\text{m}$  de diámetro mediano de masa (MMD), preferiblemente menos de 7.5  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente menos de 5  $\mu\text{m}$ , y usualmente está en el rango de 0.1  $\mu\text{m}$  a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro. La eficiencia de dosis de suministro (DDE) de estos polvos puede ser mayor de 30 %, más preferiblemente mayor de 40 %, más preferiblemente mayor de 50 % y más preferiblemente mayor de 60 % y la distribución del tamaño de partícula de aerosol es aproximadamente 1.0 - 5.0  $\mu\text{m}$  de diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD), usualmente 1.5 -  
30 4.5  $\mu\text{m}$  de MMAD y preferiblemente 1.5 - 4.0  $\mu\text{m}$  de MMAD. Estos polvos secos tienen un contenido de humedad por debajo de aproximadamente 10 % en peso, usualmente por debajo de aproximadamente 5 % en peso, y preferiblemente por debajo de aproximadamente 3 % en peso. Dichos polvos se describen en el documento WO 95/24183, WO 96/32149, WO 99/16419, y WO 99/16422, las cuales se incorporan aquí como referencia en su  
35 totalidad.

Aunque la presente invención se ha descrito en detalle considerable con respecto a ciertas versiones preferidas de la misma, son posibles otras versiones, y alteraciones, permutaciones y equivalentes de la versión mostrada llegarán a ser evidentes por aquellos expertos en la técnica luego de una lectura de la especificación y estudio de los dibujos. Por ejemplo, se pueden cambiar las posiciones relativas de los elementos en los expedientes para llevar a cabo los  
40 movimientos relativos. También, se pueden combinar las diversas características de las versiones aquí en varias formas para proporcionar versiones adicionales de la presente invención. Adicionalmente, se ha utilizado cierta terminología para propósitos de claridad descriptiva, y no limitar la presente invención. Por ejemplo, el uso de los términos tal como "arriba" y "abajo" y "primero" y "segundo" se puede invertir en la especificación. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas no se deben limitar a la descripción de las versiones preferidas contenidas aquí y deben  
45 incluir todas dichas alteraciones, permutaciones, y equivalentes cuando cae dentro del espíritu y alcance verdadero de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato de relleno de polvo farmacéutico para uso en empacar una formulación farmacéutica en polvo, el aparato (100) comprende:
- 5 una tolva (105) adaptada para contener una formulación farmacéutica en polvo (115), la tolva (105) comprende una salida (120),
- un miembro vibratorio y un actuador (140) adaptado para provocar que el miembro vibratorio vibre de tal manera que el polvo fluya desde la salida de tal manera que una cámara (125) se puede llenar con polvo (115) que fluye a través de la salida (120); y
- 10 caracterizado porque el miembro vibratorio comprende una membrana (155) posicionada en, sobre, o cerca a la tolva (105) de tal manera que el miembro vibratorio se separa del polvo (115) en la tolva, el miembro vibratorio, en uso, se excita por el actuador para producir vibraciones continuamente, o periódicamente en intervalos cortos, para alterar un medio dentro de la tolva y por lo tanto mantener el polvo en la tolva (105) en un estado constantemente fluidizado de tal manera que fluye a través de la salida (120).
- 15 2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un segundo miembro vibratorio (250) que comprende un miembro (260) adaptado para poner en contacto el polvo (115).
3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el segundo miembro vibratorio (250) tiene un eje longitudinal y en donde el segundo miembro vibratorio vibra en una dirección paralela al eje longitudinal.
4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente una cámara y en donde la cámara se adapta para transportar el polvo a un receptáculo.
- 20 5. El aparato de acuerdo con 4 en donde la cámara es una cámara de medición.
6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la cámara está en un miembro giratorio (205).
7. El aparato de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el miembro giratorio (205) puede girar entre una posición de recepción de polvo y una posición de eyección de polvo.
- 25 8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el medio (145) comprende un gas.
9. El aparato de acuerdo con 8 en donde el medio (145) comprende aire.
10. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la membrana vibratoria (155) se adapta para vibrar en una frecuencia de aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1000 Hz.
- 30 11. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la tolva (105) comprende un cerramiento que tiene paredes laterales.
12. Un método para llenar una cámara (125), el método comprende:
- proporcionar una cámara para ser llenada;
- proporcionar una formulación farmacéutica en polvo (115);
- 35 proporcionar un aparato de relleno que comprende una tolva que tiene una salida y un miembro vibratorio que comprende una membrana; la formulación farmacéutica en polvo se ubica en la tolva y el aparato dispuesto de tal manera que el miembro vibratorio (155) se posiciona en, sobre, o cerca a la tolva (105) de tal manera que el miembro vibratorio se separa del polvo (115) en la tolva;
- disponer la cámara de tal manera que el polvo que fluye desde la salida fluirá en la cámara;
- 40 hacer vibrar el miembro vibratorio continuamente, o periódicamente en intervalos cortos, para alterar un medio dentro de la tolva y por lo tanto mantener el polvo en la tolva (105) en un estado constantemente fluidizado de tal manera que fluye a través de la salida (120); y

permitir que el polvo fluya a través de la salida dentro de la cámara.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el miembro (155) vibra en una frecuencia de 10 Hz a aproximadamente 1000 Hz.

5 14. El método de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende adicionalmente hacer vibrar un segundo miembro (250), el segundo miembro se pone en contacto con el polvo (115).

15. El método de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el medio (145) comprende un gas.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el medio (145) comprende aire.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la cámara (125) comprende un receptáculo (175) y el método comprende adicionalmente sellar el receptáculo.

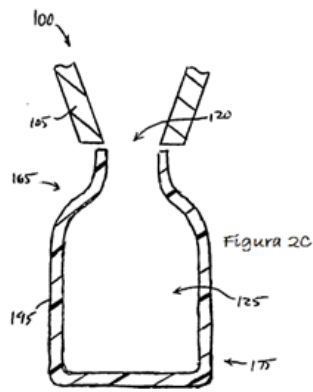
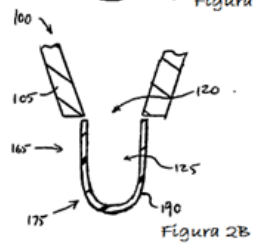
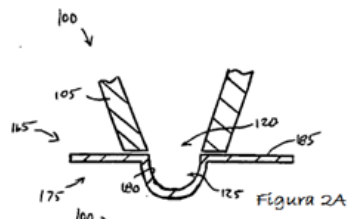
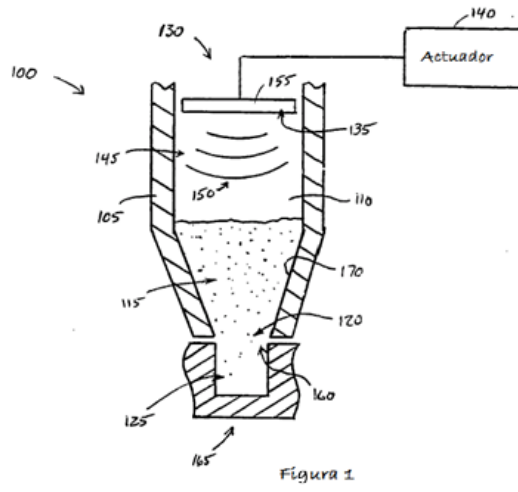
10 18. El método de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende adicionalmente transferir el polvo (115) desde la cámara a un receptáculo.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende hacer girar la cámara desde una posición de recepción de polvo hasta una posición de eyección de polvo.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cámara (125) comprende un receptáculo (175).

15 21. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el receptáculo (175) es un empaque blíster.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el receptáculo es una cápsula.



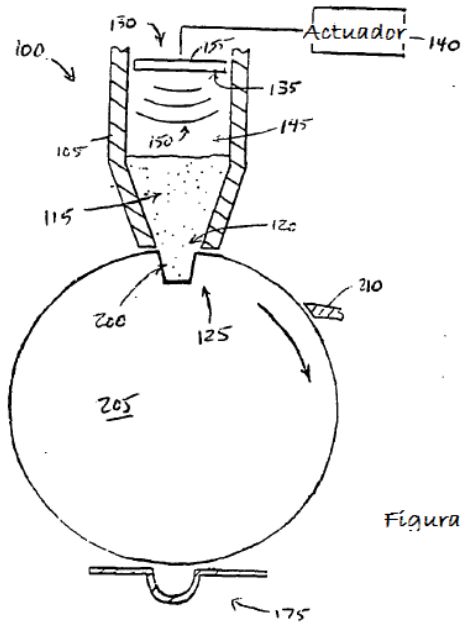


Figura 3

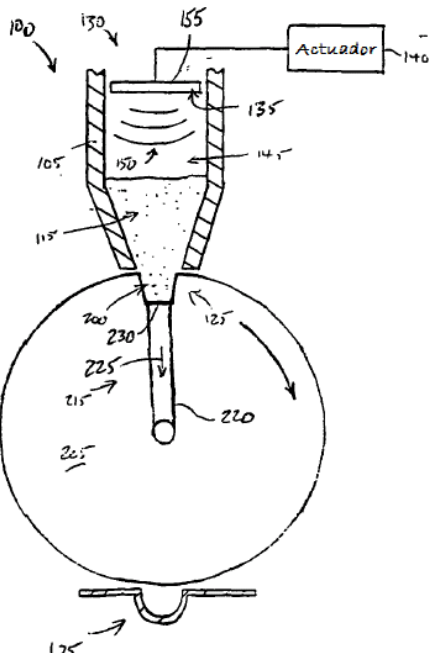


Figura 4A

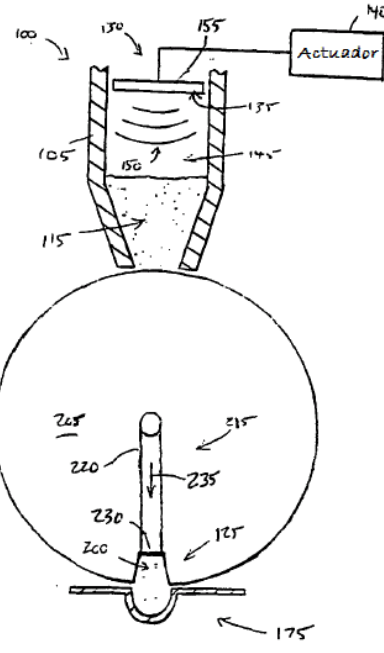
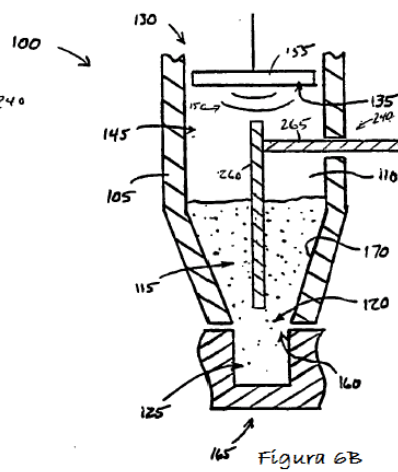
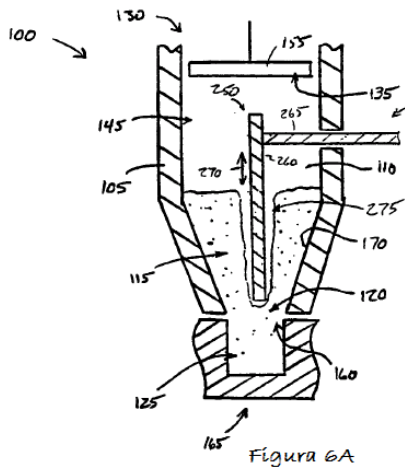
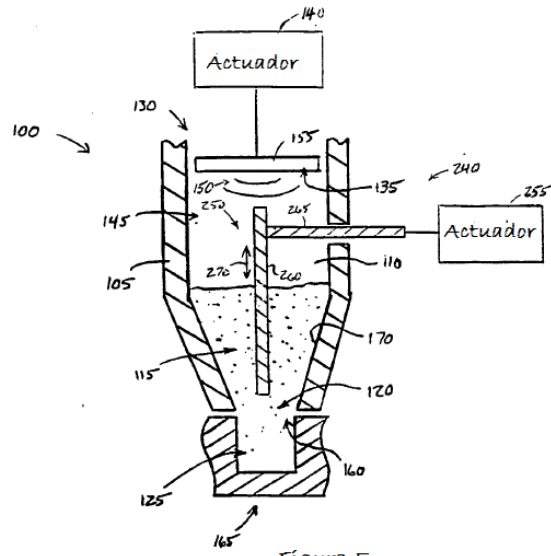
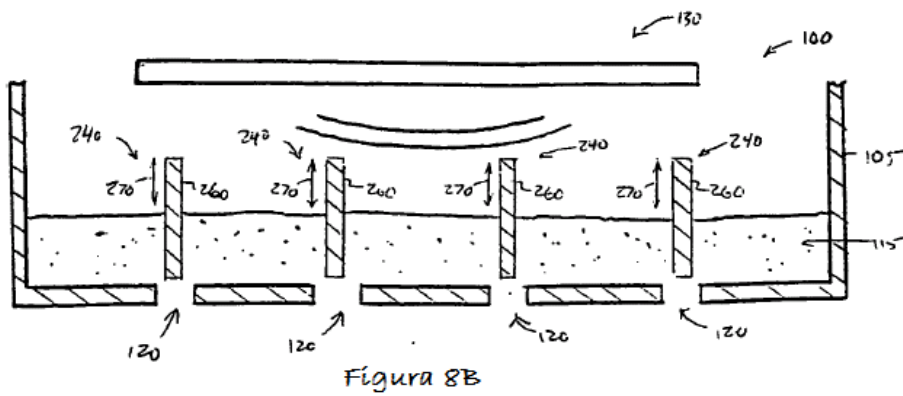
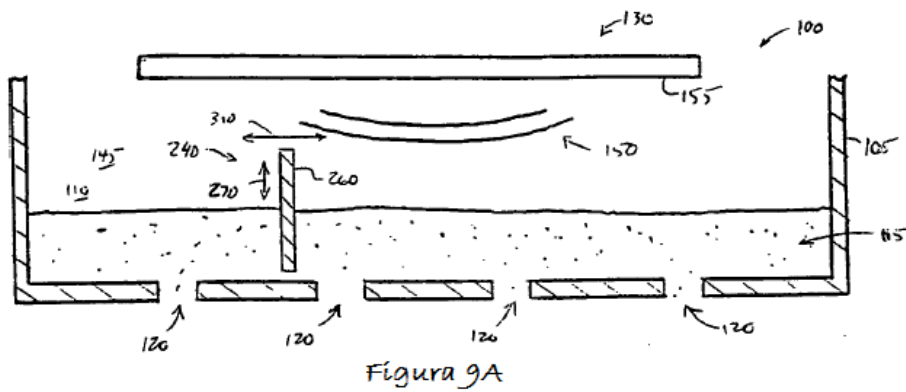
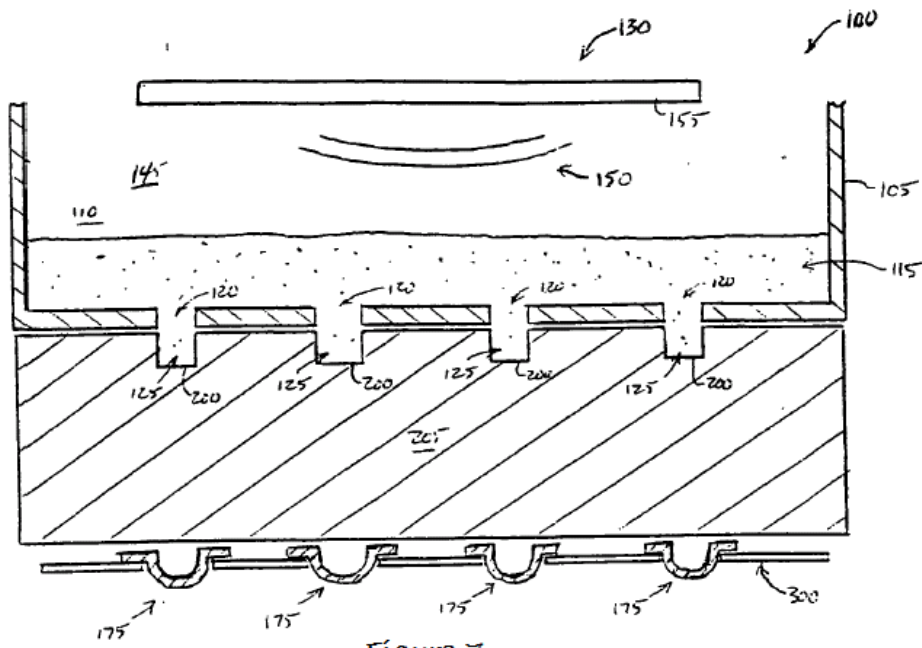


Figura 4B







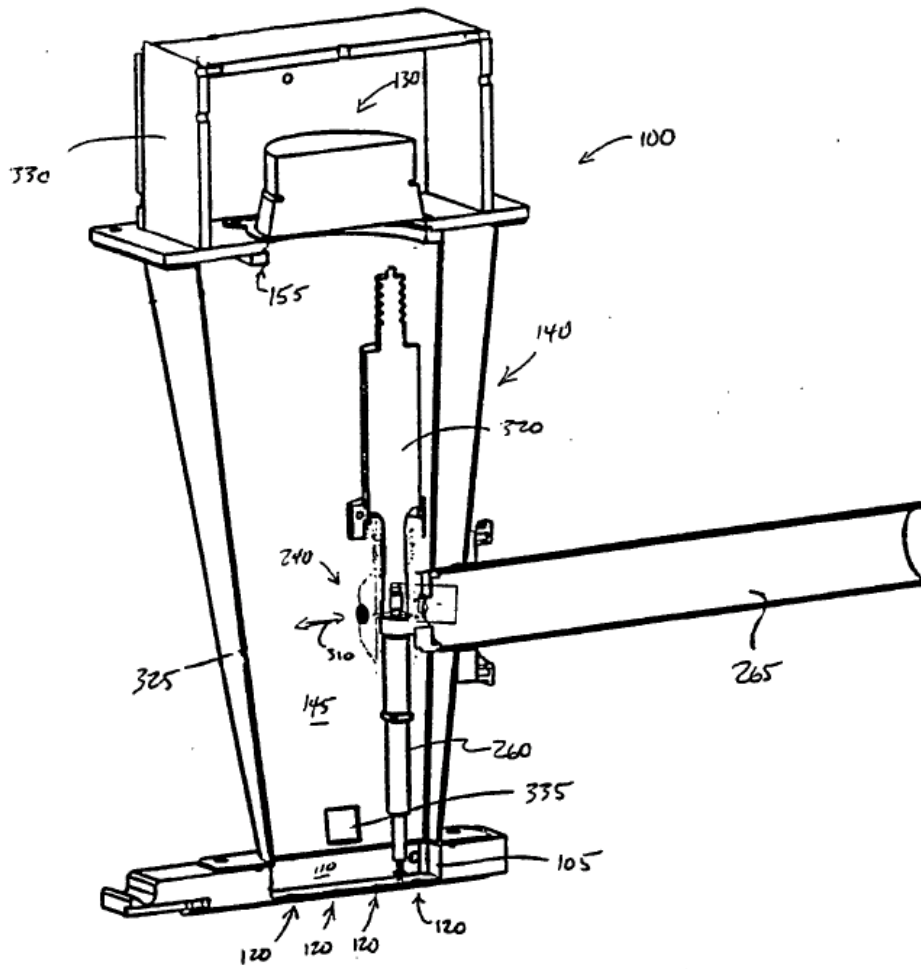


Figura 9

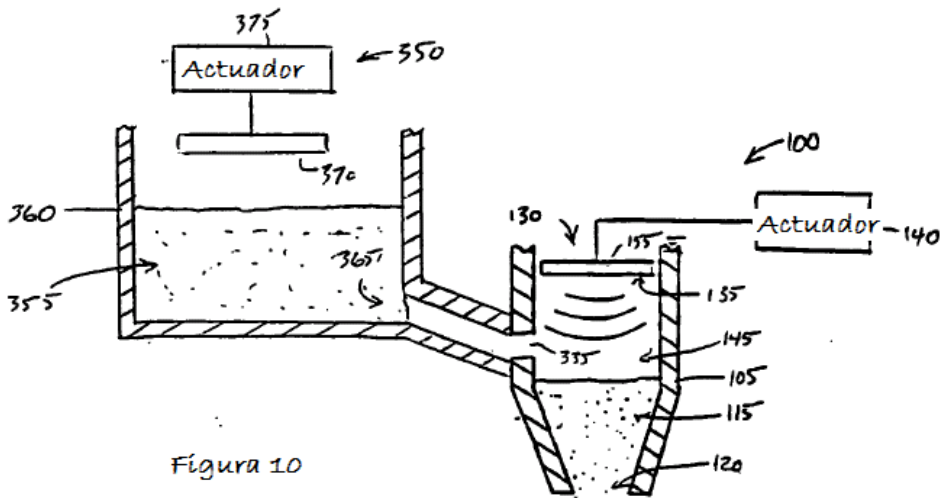


Figura 10

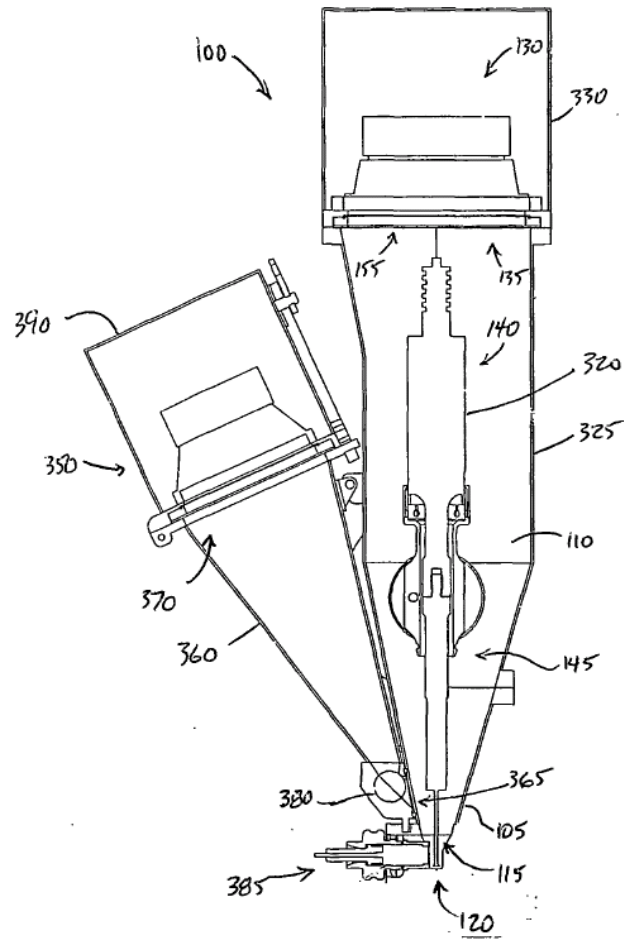


Figura 11