

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 718**

51 Int. Cl.:

C08K 5/09 (2006.01)

C08K 5/13 (2006.01)

C08F 6/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2004 E 04781005 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 1654312**

54 Título: **Inhalador de dosis farmacéutica medida y procedimiento relacionados con el mismo**

30 Prioridad:

11.08.2003 US 494450 P

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

20.03.2014

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**MILLER, JOHN FRANCIS y
SOMMERVILLE, MARK LEE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 718 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

Inhalador de dosis farmacéutica medida y procedimiento relacionados con el mismo

La presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de juntas de estanqueidad para inhalador de dosis medida (MDI). El MDI se usa normalmente en la dispensación de una cantidad de una formulación que contiene medicamento que se puede usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias u otras.

Antecedentes

El uso de aerosoles para administrar medicamentos es conocido desde hace varias décadas. Tales aerosoles comprenden por lo general el medicamento, uno o más propelentes de clorofluorocarbono y uno o más aditivos, por ejemplo, un tensioactivo o un co-disolvente, tal como etanol. Históricamente, los propelentes de aerosol más comúnmente usados para medicamentos han sido el propelente 11 (CCl_3F), propelente 114 ($\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$), propelente 12 (CCl_2F_2) o combinaciones de estos. Sin embargo, ahora se cree que la liberación de estos propelentes en la atmósfera contribuye a la degradación del ozono estratosférico y por tanto hay una necesidad de proporcionar formulaciones en aerosol para medicamentos que usen los denominados propelentes "respetuosos con el ozono".

Recipientes para formulaciones en aerosol comprenden habitualmente un cuerpo de vial (lata o bote) acoplado a una válvula. La válvula comprende un vástago de válvula por el cual se dispensan las formulaciones. En general la válvula incluye una o más juntas de válvula de caucho que están concebidas para permitir movimiento recíproco del vástago de válvula que evite las fugas de propelente del recipiente. Los inhaladores de dosis medida comprenden una válvula que está diseñada para liberar una cantidad medida de una formulación en aerosol al recipiente por actuación. Tal válvula de medida comprende, por lo general, una cámara de medida que es de un volumen predeterminado y que provoca que la dosis por actuación sea de una cantidad exacta predeterminada.

La válvula de medida en un recipiente se acopla de forma típica al bote con contacto mediante una junta de estanqueidad para evitar la fuga de propelente y/o sustancia fármaco fuera del recipiente en la unión. La junta comprende de forma típica un material elastomérico, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de acrilonitrilo butadieno, caucho de butilo, un polímero de monómero de etileno propileno dieno (EPDM), neopreno o cloropreno. Tales materiales elastoméricos pueden tener cargas de negro de carbono o mineral.

Válvulas para uso en MDI se encuentran disponibles de varios fabricantes conocidos en la industria de aerosoles; por ejemplo en Valois, Francia (por ejemplo DF10, DF30, DF60), Bepak pic, RU (por ejemplo, BK300, BK356, BK357) o 3M-Neotech Limited, RU (por ejemplo, SpraymiserTM). Las válvulas de medida se usan junto con botes comercialmente disponibles, por ejemplo, botes de metal, por ejemplo, botes de aluminio, adecuados para la liberación de formulaciones en aerosol farmacéuticas.

Los MDI que incorporan una selladura de válvula o una junta de estanqueidad como se describió anteriormente actúan en general adecuadamente con propelentes CFC, tales como el propelente 11 (CCl_3F), propelente 114 ($\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$), propelente 12 (CCl_2F_2). Sin embargo, como se citó anteriormente, hay un requerimiento para sustituir los denominados propelentes de CFC por propelentes respetuosos con el ozono en aerosoles. Una clase de propelentes que se cree que presentan efectos de agotamiento de ozono mínimos en comparación con los clorofluorocarbonos convencionales comprende fluorocarbonos y clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno. Esa clase incluye, pero sin limitarse a estos, hidrofluoroalcanos (HFA), por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227) y mezclas de los mismos. Sin embargo han surgido diversos problemas con las formulaciones en aerosol farmacéuticas preparadas usando propelentes de HFA, en particular en lo que respecta a la estabilidad de las formulaciones.

Las formulaciones en aerosol farmacéuticas comprenden, por lo general, una solución o una suspensión. Es también posible una mezcla de una suspensión y una pequeña cantidad de medicamento disuelto, pero por lo general no deseable (como se describió anteriormente). Algunas formulaciones en solución presentan la desventaja de que la sustancia fármaco contenida en las mismas es más susceptible de la degradación que cuando están en forma sólida. Además las formulaciones en solución pueden estar asociadas con problemas en el control del tamaño de las gotas que en cambio afecta al perfil terapéutico. Las formulaciones en suspensión son por tanto en general preferidas.

Para obtener la aprobación regulatoria, los productos de formulación en aerosol farmacéuticos deben satisfacer especificaciones estrictas. Un parámetro que deben satisfacer por lo general, y para el que se especifica normalmente un nivel, es la masa de partículas finas (FPM). La FPM es una medida de la cantidad de fármaco que tiene el potencial de alcanzar el interior de los pulmones (los pequeños bronquiolos y alveolos) en base a la proporción de partículas de fármaco con un diámetro dentro de un cierto intervalo, normalmente menos de 5 micrómetros. La FPM de una actuación de un MDI se calcula por lo general en base a la suma de la cantidad de sustancia fármaco depositada en las fases 3, 4 y 5 de un apilamiento de impacto de cascada Andersen según se determina por el análisis por HPLC convencional. Los efectos secundarios potenciales se minimizan y se desecha

una pequeña cantidad de sustancia fármaco si el FPM constituye en la medida que sea posible un porcentaje de la masa total del fármaco.

En formulaciones en suspensión, el tamaño de partícula de la dosis emitida se controla por lo general durante la fabricación con el tamaño al que se reduce el medicamento sólido, normalmente por micronización. Durante el almacenamiento de algunas suspensiones de fármaco en un HFA, sin embargo, se ha encontrado que tiene lugar diversos cambios que presentan el efecto de reducir la FPM. Una caída en la FPM significa que la cantidad terapéuticamente efectiva de fármaco disponible para el paciente se reduce. Esto es indeseable y puede en última instancia afectar a la efectividad de la medicación. Ese problema es particularmente agudo cuando la dosis que se tiene que dispensar es baja, lo cual es el caso de ciertos fármacos potentes tales como agonistas beta de actividad prolongada, que son broncodilatadores.

Se han propuesto diversos mecanismos con los que puede tener lugar la reducción en FPM: el crecimiento del tamaño de partícula puede tener lugar si el fármaco suspendido presenta una solubilidad suficiente en el propelente, un procedimiento conocido como maduración de Ostwald. De forma alternativa, o adicionalmente, pequeñas partículas pueden presentar la tendencia a agregarse o adherirse a piezas del interior del MDI, por ejemplo, el bote o válvula. También pequeñas partículas pueden llegar a ser absorbidas en o adsorbidas sobre componentes de caucho de la válvula. Cuando los procesos de adherencia y absorción son más prevalentes entre partículas pequeñas, estos procesos conducen a una disminución en FPM como una fracción del fármaco administrado así como también a una reducción en el contenido en fármaco total (TDC) del bote disponible para el paciente. Se ha encontrado adicionalmente que los procesos de adherencia y absorción no pueden dar lugar solo a la pérdida de fármaco disponible, sino que puede afectar de forma adversa a la función del dispositivo, dando lugar a una adherencia a la válvula u orificios que llegan a bloquearse.

Es esencial que la dosis prescrita de medicación de aerosol suministrada desde el MDI al paciente cumpla de forma consistente las especificaciones reivindicadas por el fabricante y cumpla con los requerimientos de la FDA y otras autoridades regulatorias. Esto es, cada dosis dispensada del MDI debe ser la misma dentro de las estrechas tolerancias. Por tanto es importante que la formulación sea sustancialmente homogénea en todo el bote y la dosis administrada en el momento de actuación de la válvula de medida y que esto se mantenga sustancialmente igual incluso tras almacenamiento.

Se han considerado diversos enfoques para solventar los problemas citados anteriormente. Un enfoque es la adición de uno o más adyuvantes a la suspensión de fármaco; por ejemplo adyuvantes seleccionados de alcoholes, alcanos, dimetiléter, tensioactivos (por ejemplo, tensioactivos fluorados o no fluorados, ácidos carboxílicos, polietoxilados, etc.) e incluso propelentes de clorofluorocarbono convencionales en pequeñas cantidades (a niveles que se pretende mantengan en un mínimo el daño potencial al ozono) han demostrado tener algo de efecto en la mitigación de los problemas de FPM. Tales enfoques se han divulgado, por ejemplo, en los documentos EP0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 y WO91/14422. El documento WO92/00061 divulga tensioactivos no fluorados para uso con propelentes de fluorocarbono. Se pueden usar tensioactivos fluorados para estabilizar suspensiones de fármaco micronizadas en propelentes de fluorocarbono tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (P227), véanse por ejemplo los documentos US4352789, US5126123, US5376359, solicitud de EEUU 09/580008, WO91/11173, WO91/14422, WO92/00062 y WO96/09816.

En los documentos WO96/32345, WO96/32151, WO96/32150 y WO96/32099 se divulgan botes para aerosol recubiertos con uno o más polímeros de fluorocarbono, de forma opcional en combinación con uno o más polímeros distintos de fluorocarbono, que reducen la deposición sobre las paredes del bote de partículas de fármaco de la formulación en aerosol con propelente alternativo farmacéutico contenido en el mismo.

En el documento WO 03/049786 se divulga que la deposición de fármaco sobre una selladura elastomérica, y otros problemas diversos asociados con lubricación, flexibilidad y capacidad de sellado de una selladura elastomérica se pueden superar con la adición de un recubrimiento barrera de baja fricción de organolitio a la superficie de la selladura. Se divulga también en este documento una etapa de pre-tratamiento en la que la selladura elastomérica se trata como sigue: el sustrato elastomérico se proporciona en un baño que comprende un alcohol y un material alcalino a una temperatura del baño efectiva para tratamiento, se proporciona energía ultrasónica al baño a una frecuencia y nivel de energía efectivas para tratamiento durante un tiempo suficiente para tratar el sustrato elastomérico, se lava el sustrato elastomérico tratado con agua desionizada; y se seca el sustrato elastomérico tratado y lavado. La etapa de pre-tratamiento se dice que permite la adhesión superior y unión del recubrimiento basado en organolitio. En general, sin embargo, las etapas de recubrimiento del material adicionales contribuyen al coste de manufactura del producto fármaco final y la presencia de un recubrimiento pueden provocar toxicidad adicional y son necesarios ensayos de seguridad.

La presente invención se refiere a un procedimiento alternativo, menos gravoso para el tratamiento de sellados de MDI, y a procedimientos y artículos asociados con el mismo.

Sumario de la invención:

De acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1. En algunas realizaciones al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más por ciento del uno o más compuestos extraíbles se extrae del material de junta elastomérico.

5 Se ha encontrado, de forma sorprendente, que una junta de estanqueidad para MDI que se ha tratado de acuerdo con realizaciones de la presente invención presenta propiedades ventajosas en el uso. La caída en FPM tras almacenamiento prolongado de sustancias fármaco se redujo en un MDI de acuerdo con realizaciones de la presente invención en comparación con los efectos observados tras almacenamiento en un MDI con juntas no tratadas. Se ha encontrado también que las medidas de FPM absolutas (antes o después de almacenamiento) eran mayores en un MDI de acuerdo con realizaciones de la presente invención que en un MDI con juntas no tratadas.

10 Sin pretender unirse a teoría particular alguna, en el momento de la presentación, se plantea la hipótesis de que realizaciones de la presente invención proporcionan estabilización ventajosa de la formulación en aerosol con uno o varios de los siguientes efectos: reducción de la deposición de fármaco, mejora de la estabilidad de FPM incluso tras almacenamiento, reducción del aumento en diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) durante almacenamiento y/o reducción de la GSD (desviación estándar geométrica). Se plantea además la hipótesis de que uno o más efectos son provocados por la eliminación de la junta de ácidos grasos y/o otros materiales lixiviables.

15

Preferiblemente, la junta de estanqueidad para MDI se prepara antes de ser usada en una válvula de medida. De forma alternativa la junta de estanqueidad para MDI se puede preparar en tanto sea una parte de una válvula de medida.

20 De acuerdo con realizaciones de la presente invención, el procedimiento incluye la formación de la junta de estanqueidad a partir del material para junta elastomérico después de la etapa de extracción. En algunas realizaciones la puesta en contacto del material de junta elastomérico tiene lugar tras la formación de la junta de estanqueidad. El procedimiento de formación de la junta de estanqueidad puede incluir diversos procesos como se entenderán por los especialistas en la técnica incluyendo el corte o punción del material de junta de estanqueidad para proporcionar la junta de estanqueidad.

25 Preferiblemente el elastómero se proporciona como una hoja. La hoja presenta preferiblemente un espesor entre 0,5 y 2 mm. De forma opcional el elastómero puede proporcionarse en la forma de un tubo.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención la junta de estanqueidad para MDI se produce a partir de material de partida polimérico base que se ha puesto en contacto con la solución para extraer al menos una parte del al menos uno del uno o más compuestos extraíbles del material de partida polimérico base.

30 La solución puede comprender diversos disolventes orgánicos que son capaces de extraer uno o más compuestos extraíbles del material de junta elastomérico y/o el material de partida polimérico base. Tales disolventes incluyen, pero sin limitarse a estos, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol (por ejemplo, isopropanol), butanol (todos los isómeros) o pentanol (todos los isómeros), o disolventes tales como tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetona y otras cetonas inferiores (por ejemplo, metiletilcetona, isopropilmetilcetona, etc.), éteres (por ejemplo, etiléter, y otros éteres alifáticos y aromáticos), disolventes aromáticos (tales como benceno, tolueno, etc.) y otros disolventes comunes. El disolvente orgánico es preferiblemente un alcohol inferior, es más preferiblemente etanol o isopropanol, y aún más preferiblemente etanol. El alcohol inferior (por ejemplo, etanol) es preferiblemente un alcohol inferior anhídrido. En algunas realizaciones, la solución consiste esencialmente en disolvente orgánico. En otras realizaciones la solución consiste esencialmente en el disolvente orgánico. En una realización preferida, la solución consiste en etanol anhídrido.

35

40

En algunas realizaciones la solución comprende un aditivo que puede mejorar la capacidad de las soluciones para extraer uno o más compuestos extraíbles del material de junta elastomérico y/o el material de partida de polímero base. Por ejemplo, la solución puede comprender adicionalmente un ácido o una base. El ácido puede seleccionarse de diversos ácidos incluyendo, pero sin limitarse a estos, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. El ácido se usa preferiblemente a una concentración tal que la solución presente un pH desde un límite inferior de 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, ó 6,0 hasta un límite superior de 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, ó 6,9. La base puede seleccionarse de diversas bases incluyendo, pero sin limitarse a estas, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio. La base se usa preferiblemente a una concentración tal que la solución presente un pH desde un límite inferior de 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, ó 11,9 hasta un límite superior de 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, ó 13,0.

45

50

55

Preferiblemente, el proceso de puesta en contacto se lleva a cabo a una temperatura de 40° C hasta el punto de ebullición. Aún más preferiblemente el proceso de puesta en contacto se lleva a cabo a una temperatura de 60° C hasta el punto de ebullición. Incluso más preferiblemente, el proceso de puesta en contacto tiene lugar a reflujo. Los

presentes inventores han encontrado que la cantidad de diversos compuestos extraíbles eliminados del material de junta elastomérico durante un periodo dado de tiempo es dependiente de la temperatura, con mayores temperaturas por lo general resulta una mayor cantidad de compuestos extraíbles eliminados.

5 En algunas realizaciones el proceso de puesta en contacto se lleva a cabo durante 15 minutos o más (por ejemplo, de 15 minutos a 48 horas). Preferiblemente, el proceso de puesta en contacto se lleva a cabo de 1 a 12 horas, más preferiblemente de 2 a 10 horas, aún más preferiblemente de 4 a 8 horas, por ejemplo aproximadamente en 6 horas.

10 Los parámetros de proceso de puesta en contacto de tiempo, temperatura, y disolvente deberían seleccionarse para equilibrar el deseo de estabilización de la formulación en aerosol eliminando uno o más compuestos extraíbles del material de junta elastomérico con la necesidad para el material de junta elastomérico de retener sus propiedades físicas de modo que pueda funcionar como una junta de estanqueidad para el MDI. La capacidad del material de junta elastomérico de retener sus propiedades físicas como una junta de estanqueidad para un MDI se puede determinar por diversos procedimientos como se entenderá por los especialistas en la técnica, tales como disponer la junta tratada en un MDI, llenado del MDI con propelente HFA (solo o en combinación con un medicamento), y medida de la tasa de fuga del propelente y/o el ingreso de humedad en el MDI. La tasa de fuga y el ingreso de humedad se pueden determinar por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Un especialista en la técnica será capaz de usar la descripción dada en esta invención para determinar fácilmente los parámetros de proceso apropiados para el material de junta elastomérico y una formulación farmacéutica en aerosol dada.

20 El proceso de puesta en contacto se puede llevar a cabo como un proceso en discontinuo o un proceso en continuo como se entenderá por los especialistas en la técnica. Cuando el proceso de puesta en contacto se lleva a cabo como un proceso en discontinuo, los procedimientos de acuerdo con la presente invención pueden incluir más de un proceso de puesta en contacto (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o más procesos de puesta en contacto) en los que se pone en contacto el mismo material elastomérico más de una vez. Se prefiere un proceso de puesta en contacto en continuo. El equipo para uso en procesos de puesta en contacto en discontinuo o en continuo es conocido por los especialistas en la técnica.

25 El procedimiento puede comprender adicionalmente la agitación de las juntas de estanqueidad. El proceso de agitación se puede llevar a cabo de forma concurrente con el proceso de puesta en contacto o de forma secuencial con el proceso de puesta en contacto. En algunas realizaciones el material de junta elastomérico en la forma de juntas de estanqueidad se dispone en una columna y la solución se hace fluir por la columna. Después de un periodo de tiempo, tal como 2, 3, 4, 5, ó 6 horas, las juntas de estanqueidad elastoméricas se retiran de la columna y se agitan durante un periodo de tiempo, tal como 5, 10, 15, ó 20 a 30, 40, 50, ó 60 minutos. La agitación puede proporcionarse por diversos medios como se entenderá por los especialistas en la técnica tal como, pero sin limitarse a estos, disposición de las juntas de estanqueidad en un secador antideflagración. El proceso de puesta en contacto y el proceso de agitación se pueden repetir 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más veces.

35 El procedimiento de acuerdo con la presente invención puede incluir el proceso de destilación de la solución una vez que se ha puesto en contacto el material de junta elastomérico o el material de partida polimérico base y usar la solución destilada para re-contactar el material (por ejemplo, en el mismo o un proceso de contacto en discontinuo subsiguiente o como parte del proceso de puesta en contacto en continuo). Cuando el material incluye un material extraíble que presenta una presión de vapor que es mayor que la presión de vapor de la solución (o, en algunas realizaciones, del disolvente orgánico en la solución), es preferible no destilar y re-utilizar la solución en lugar de usar solución fresca (es decir, solución que no se ha usado previamente para poner en contacto un material de junta elastomérico o un material de partida polimérico base) para el(los) proceso(s) de puesta en contacto.

40 El proceso de puesta en contacto de acuerdo con las realizaciones de la presente invención se puede llevar a cabo en una atmósfera que contiene oxígeno (por ejemplo, aire) o en una atmósfera inerte. La atmósfera inerte puede proporcionarse por varios medios tales como un gas inerte o llevando a cabo el procedimiento de puesta en contacto como parte de un proceso de sellado continuo.

45 El material elastomérico puede estar cargado con negro de carbono o con mineral.

50 Los compuestos extraíbles de acuerdo con realizaciones de la presente invención incluyen diversos compuestos que se encuentran de forma típica en materiales de junta elastoméricos que son capaces de ser extraídos de los materiales usando un disolvente orgánico. Tales compuestos incluyen, pero sin limitarse a estos, ácidos grasos, antioxidantes, compuestos de estabilización óptica, subproductos de síntesis del caucho, y otros compuestos extraíbles del caucho. Los compuestos extraíbles son preferiblemente isómeros de nonilfenol, 2,2'-metilenebis(6-terc-butil-4-metilfenol), 2,2,4,6,6-pentametilhept-3-eno, 3'-oxibispropanitrilo, ácido oleico, ácido palmítico, ácido elaídico, y ácido esteárico, y son más preferiblemente 2,2'-metilenebis(6-terc-butil-4-metilfenol), 2,2,4,6,6-pentametilhept-3-eno, 3'-oxibispropanitrilo, y ácido oleico. En algunas realizaciones, los compuestos extraíbles incluyen (2,4-di-terc-butilfenil)fosfato, tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfato, 3,5-di-terc-butilfenol, 2,4-di-terc-butilfenol, y/o 4-metil-2,6-di-terc-butilfenol además de uno o más de los compuestos extraíbles anteriores. En otras realizaciones, los compuestos extraíbles incluyen eicosanol, docosanol, dodecanol, y otros alcoholes grasos además de uno o más de los compuestos extraíbles anteriores. En algunas realizaciones de acuerdo con la presente invención los

compuestos extraíbles incluyen uno o más compuestos que presentan una presión de vapor que es mayor de 45 torr (6.000 Pa), tal como 2,2,4,6,6-pentametilhept-3-eno, y 3'-oxibispropanitrilo.

En algunas realizaciones el proceso de puesta en contacto es el último proceso de tratamiento que afecta de forma significativa a las propiedades del material de junta elastomérico. Etapas opcionales adicionales pueden incluir lavar el material de junta elastomérico tratado con una solución neutralizante (que se prefiere cuando la solución incluye un modificador del pH), lavado del material de junta elastomérico tratado con agua (por ejemplo, agua destilada o des-ionizada), o lavado del material de junta elastomérico tratado con una solución de lavado que comprende un disolvente orgánico tal como aquellos descritos anteriormente respecto al proceso de puesta en contacto, y secado del material de junta elastomérico lavado (por ejemplo, mediante exposición del material a calor en, por ejemplo, una estufa de secado). El disolvente orgánico en la solución de lavado puede propiamente ser el mismo o diferente del disolvente orgánico en la solución en contacto. Preferiblemente el disolvente orgánico en la solución de lavado y la solución de puesta en contacto son los mismos. En una realización de la presente invención la solución de puesta en contacto comprende esencialmente en un disolvente orgánico como se describió anteriormente y el procedimiento de preparación o tratamiento no incluye un proceso de lavado. En una realización preferida de la presente invención la solución de puesta en contacto comprende esencialmente un disolvente orgánico como se describió anteriormente y el procedimiento de preparación o tratamiento incluye un proceso de lavado que comprende el lavado del material de junta elastomérico tratado con una solución de lavado que comprende un disolvente orgánico. En tales procedimientos el proceso de secado se puede llevar a cabo mediante exposición del material de junta elastomérico a un vacío, tal como un vacío de menos de 1, 2, 3, 4 ó 5 mm de Hg. Este proceso de secado a vacío puede ser más eficiente (por ejemplo, eficiente en energía y/o tiempo) que el proceso de secado térmico que puede ser necesario si se usa un proceso de lavado.

Se pueden incluir otras etapas de tratamiento en el proceso de tratamiento global. El material de junta elastomérico puede lavarse, por ejemplo, con detergente y o blanqueante. Tal proceso de lavado tiene lugar preferiblemente antes de poner en contacto el material de junta elastomérico con la solución que comprende el disolvente orgánico. Se prefiere que el tratamiento de acuerdo con la invención no incluya proporcionar energía de ultrasonidos al elastómero.

Tal como se usa en esta invención el término "junta" se usa de forma intercambiable con los términos "junta de estanqueidad" o "selladura".

En algunas realizaciones el nivel del al menos uno del uno o más compuestos extraíbles presentes en el material de junta elastomérico tratado es al menos 5 por ciento menor que el nivel del al menos uno del uno o más compuestos extraíbles que estarían presentes si el material de junta elastomérico estuviese no tratado. Tal como se usa en esta invención el término "material de junta elastomérico tratado" incluye material de junta elastomérico preparado o hecho de acuerdo con realizaciones de la presente invención. En algunas realizaciones el nivel del al menos uno del uno o más compuestos extraíbles es al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más por ciento menor que el nivel del al menos uno del uno o más compuestos extraíbles que estarían presentes si el material de junta elastomérico no estuviese tratado. Los compuestos extraíbles son como se describieron anteriormente. En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más compuestos extraíbles presenta una presión de vapor que es mayor de 45 torr (6.000 Pa) como se describió anteriormente.

En algunas realizaciones, una junta para uso en un inhalador de dosis medida comprende un material de junta elastomérico y entre aproximadamente 0,001 y 1 por ciento (en peso de la junta) de uno o más compuestos extraíbles. Los compuestos extraíbles son como se describieron anteriormente. En algunas realizaciones la junta comprende una cantidad entre un límite inferior de 0,001, 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85 ó 0,9 y un límite superior de 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 por ciento (en peso de la junta) de uno o más de los compuestos extraíbles. En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más compuestos extraíbles presenta una presión de vapor que es mayor de 45 torr (6.000 Pa) tal como los que se describieron anteriormente.

Un especialista en la técnica entenderá que las juntas de estanqueidad de acuerdo con las realizaciones de la presente invención se pueden sustituir por juntas no tratadas en MDI convencionales.

El MDI presenta un contenedor que comprende un bote sellado con una válvula de medida. El bote contiene la formulación en aerosol farmacéutica que comprende un propelente. El contenido es preferiblemente capaz de resistir la presión requerida para mantener el propelente como un líquido. En algunas realizaciones la formulación en aerosol farmacéutica en el bote comprende entre un límite inferior de 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, ó 1,5 y un límite superior de 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, ó 7,0 μg de ácido palmítico tras almacenamiento a 40^o C durante 2, 4, 8, o más semanas, o entre un límite inferior de 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, ó 1,5 y un límite superior de 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, ó 7,0 μg de ácido oleico tras almacenamiento a 40^o C durante 2, 4, 8, o más semanas, o entre un límite inferior de 0,0, 0,1, ó 0,2 y un límite superior de 0,2, 0,3, ó 0,4 μg

de ácido eláidico tras almacenamiento a 40° C durante 2, 4, 8, o más semanas, o entre un límite inferior de 0,0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, ó 1,5 y un límite superior de 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, ó 4,0 µg de ácido esteárico tras almacenamiento a 40° C durante 2, 4, 8, o más semanas. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la formulación en aerosol farmacéutica en el bote comprende dos o más de ácido palmítico, ácido oleico, ácido eláidico y ácido esteárico, tales ácidos grasos se encuentran presentes en la formulación en la cantidad aplicable descrita anteriormente.

Es especialmente preferida una válvula de medida que comprende una cámara de medida definida por paredes y una junta de estanqueidad superior y una inferior a través de la cual pasa un vástago de válvula. Opcionalmente la una o más de las juntas de estanqueidad es conforme a la presente invención.

En algunas realizaciones el bote presenta un extremo abierto y un extremo cerrado, la válvula de medida incluye un cuerpo de válvula, un vástago de válvula, y una o más selladuras de vástago en contacto con el vástago de válvula, donde el cuerpo de válvula y al menos una de las una o más selladuras de vástago definen una cámara de medida, una tapa configurada para sellar el extremo abierto del bote tal que el bote sellado se adapta para contener la formulación en aerosol farmacéutica; y una selladura de bote posicionada entre el extremo abierto del bote y la tapa, donde al menos una de la selladura de bote y la una o más selladuras de vástago comprenden la junta de estanqueidad de acuerdo con la presente invención.

Se diseñan inhaladores de dosis medida (MDI) para liberar una dosificación unitaria fija de medicamento por actuación o "bocanada", por ejemplo, en el intervalo de 2,5 a 5000 microgramos de medicamento por bocanada, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 2500 microgramos por bocanada. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, se forma un envase con el inhalador de dosis medida (MDI) contenido dentro de un envoltorio flexible, estando dicho envoltorio constituido por un material que es sustancialmente permeable a la evacuación de gas propelente y sustancialmente impermeable a la intrusión de humedad atmosférica, por ejemplo, como se describe en el documento USP 6.119.853. Preferiblemente el envase contendrá también dentro del mismo un material desecante. El material desecante puede estar dentro del MDI y/o fuera del MDI.

Realizaciones de la invención proporcionan una junta de estanqueidad de la que 0,5% en peso o menos tal como 0,001 a 0,1% en peso de la junta se ha extraído con la solución.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención la formulación en aerosol farmacéutica comprende xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona como medicamentos particulados y un propelente de HDA licuado, y el FPM del medicamento particulado se mantiene dentro del 15%, más preferiblemente dentro del 10% y especialmente dentro del 5% de su nivel original después de 4, 8 o preferiblemente 12 semanas de almacenamiento a 40° C y 75% de humedad relativa. En realizaciones de la presente invención en las que el recipiente está envasado en un envoltorio flexible como se describió anteriormente respecto al envasado de un inhalador de dosis medida, el recipiente se caracteriza preferiblemente porque el FPM del medicamento particulado se mantiene dentro del 15%, más preferiblemente dentro del 10% y especialmente dentro del 5% de su nivel original después de 4, 8, o preferiblemente 12 semanas de almacenamiento a 40° C, ó 8, 24, ó 52 semanas a temperatura ambiente.

De acuerdo aún con otras realizaciones de la presente invención, el MDI comprende un bote que presenta un extremo abierto y un extremo cerrado, una válvula de medida que incluye un cuerpo de válvula, un vástago de válvula; y una o más selladuras de válvula en contacto con el vástago de válvula, donde el cuerpo de válvula y al menos uno de la uno o más selladuras de vástago definen una cámara de medida, una tapa configurada para sellar el extremo abierto del bote tal que el bote sellado se adapta para contener una composición en aerosol farmacéutica, una selladura del bote posicionada entre el extremo abierto del bote y la tapa, y un actuador de válvula configurado para actuar sobre la válvula de medida y dispensar una dosis medida de la formulación en aerosol farmacéutica. Al menos uno de la selladura de bote y la una o más selladuras de vástago comprende una junta de estanqueidad de acuerdo con la presente invención, y el MDI muestra un cambio en la masa de partículas finas (FPM) de menos de 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, ó 50 por ciento del FPM inicial tras almacenamiento a 40° C y de 75 por ciento de humedad durante al menos 4, 8, ó 12 semanas.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención la junta de estanqueidad incluye entre un límite inferior de 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, ó 0,14 y un límite superior de 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, ó 0,17% de ácido oleico en peso de la junta, o entre un límite inferior de 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, ó 0,15 y un límite superior de 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34 y 0,35% de ácido palmítico en peso de la junta, o entre un límite inferior de 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, ó 0,13 y un límite superior de 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, ó 0,12% de ácido eláidico en peso de la junta, o entre un límite inferior de 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20 y un límite superior de 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, ó 0,35% de ácido esteárico en peso de la junta. De acuerdo aún con otras realizaciones de la presente invención, la junta de estanqueidad incluye una mezcla de dos o más de ácido oleico, ácido palmítico, ácido eláidico y ácido esteárico, tales ácidos se encuentran presentes en los intervalos anteriormente aplicables. Sin pretender unirse a teoría alguna se cree en el momento que las juntas de estanqueidad para uso en un MDI que se han

sometido a un proceso de extracción que da lugar a la eliminación de uno o más de los ácidos grasos descritos anteriormente en una extensión tal que los ácidos grasos se encuentran presentes en cantidades por debajo de los límites inferiores anteriores puede también dar lugar a la eliminación de otros compuestos, tales como antioxidantes, que actúan para estabilizar el material de junta de estanqueidad. Como resultado de la eliminación de estos otros compuestos las juntas de estanqueidad pueden experimentar una reducción en propiedades físicas que pueden hacer las juntas de estanqueidad inadecuadas para uso en un MDI. Se cree también que las juntas de estanqueidad para uso en un MDI que incluyen más de las cantidades anteriores de ácidos grasos pueden dar lugar a una estabilidad reducida de la formulación en aerosol farmacéutica en el tiempo.

En una realización de la invención se usa etanol puro en el proceso de extracción de la junta.

10 Ese compuesto es también conocido por el nombre genérico de Salmeterol que ha llegado a ser ampliamente conocida como un tratamiento muy efectivo de enfermedades inflamatorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Propionato de fluticasona es uno de un conjunto de corticoesteroides anti-inflamatorios tópicos con liabilidad mínima a efectos secundarios sistémicos no deseados.

15 El tamaño de partícula del medicamento particulado (por ejemplo, micronizado) debería ser tal que permitiese la inhalación de sustancialmente todo el medicamento en los pulmones tras administración de la formulación en aerosol y será por tanto menor de 100 micrómetros, deseablemente menor de 20 micrómetros y preferiblemente estará en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, por ejemplo de 1 a 5 micrómetros.

20 En algunas realizaciones, es deseable que las formulaciones de la invención se encuentren sustancialmente libres de adyuvantes polares. Por "sustancialmente libres" se entenderá por lo general que significa que contiene menos de 0,01%, especialmente menos de 0,0001% en base al peso de la formulación.

25 Preferiblemente se usa un propelente simple, por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Es deseable que las formulaciones de la invención no contengan componentes que puedan provocar la degradación del ozono estratosférico. En particular es deseable que las formulaciones sean sustancialmente libres de clorofluorocarbonos tales como CCl_3F , CCl_2F_2 y CF_3CCl_3 .

Aunque se pueda usar un tensioactivo adecuado preferiblemente las formulaciones de la invención están sustancialmente libres de tensioactivo. "Sustancialmente libres" se entenderá por lo general que significa que contiene menos de 0,01% en peso/peso especialmente menos de 0,0001% en base al peso de la formulación.

30 Las formulaciones para uso en la invención se pueden preparar mediante dispersión del medicamento en el propelente seleccionado en un recipiente adecuado, por ejemplo, con la ayuda de ultrasonidos o un mezclador de alto cizallamiento. El proceso se lleva a cabo de forma deseable en condiciones de humedad controlada.

35 El término "junta de estanqueidad" como se usa en esta memoria descriptiva se entenderá que significa una junta de cuello/bote y/o junta de estanqueidad inferior y/o junta de estanqueidad superior. Las últimas dos juntas son aquellas asociadas con la cámara de medida. De acuerdo con algunas realizaciones la junta de cuello/bote es la única junta preparada de acuerdo con la presente invención.

40 El término "inhalador de dosis medida" o "MDI" significa una unidad que comprende un bote, una tapa asegurada que cubre el bote y una válvula de medida de la formulación situada en la tapa. Un MDI ensamblado completamente incluye un dispositivo de canalización adecuado. Dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un actuador de válvula y un paso cilíndrico o de tipo cono mediante el cual se puede liberar el medicamento desde el bote relleno por la válvula de medida a la nariz o boca de un paciente, por ejemplo, un actuador de boca.

45 Botes de MDI comprenden, por lo general, un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propelente usado tal como una botella de plástico o de vidrio recubierta de plástico o preferiblemente un bote de metal, por ejemplo, de aluminio o una aleación del mismo que puede estar opcionalmente anonizado, recubierto con barniz y/o recubierto con plástico (por ejemplo, incorporado en este documento como referencia WO 96/32150 en el que parte o todas las superficies internas del vaso están recubiertas con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con uno o más polímeros distintos de fluorocarbono).

50 La tapa puede estar asegurada sobre el bote mediante soldeo, tal como soldeo ultrasónico o soldeo con láser, ajuste con tornillo o enganche. Los MDI mostrados en esta invención se pueden preparar mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, anteriormente y en el documento WO/96/32150). Preferiblemente el bote se equipa con un ensamblaje de tapa, en el que se sitúa una válvula de medida de la formulación en la tapa, y dicha tapa se engancha en el lugar.

55 La cámara de medida (especialmente cuando se compone de un material de plástico) puede ser tratada superficialmente de modo que presente una superficie sustancialmente fluorada para la formulación. De forma alternativa la cámara de medida (especialmente cuando se compone de un material plástico) puede ser tratada en superficie con un siloxano tal como dimetilsiloxano. Como una alternativa más la cámara de medida presenta una superficie sustancialmente fluorada para la formulación en virtud de estar constituida por un material

sustancialmente fluorado. Se describen cámaras de medida adecuadas y tratamientos de superficie para cámaras de medida en el documento WO 02/51483 en la página 7, línea 15 a página 11, línea 18.

5 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención un recipiente como se describió anteriormente incluye un vástago de válvula que presenta una superficie sustancialmente fluorada para la formulación. Vástagos de válvula y tratamientos de superficie para vástagos de válvula adecuados se describen en el documento WO 02/51483 en la página 11, línea 21 a página 12, línea 3.

Preferiblemente los recipientes de acuerdo con realizaciones de la invención comprenden un bote constituido por aluminio. Tratamientos de superficie adecuados para un bote se describen en el documento WO 02/51483 en la página 12, líneas 10 a 16.

10 Se pueden usar procedimientos y maquinaria de fabricación en masa convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica de fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes rellenos. Así pues, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación en masa se plantea formar una válvula de medida en un vaso de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento particulado se añade a un recipiente de carga y se rellena a presión el propelente licuado a través del recipiente de carga en un
15 recipiente de fabricación, junto con propelente licuado que contiene el tensioactivo. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación en una máquina de llenado y una alícuota de la suspensión de fármaco se rellena luego por la válvula de medida en el bote.

20 En un procedimiento alternativo se añade una alícuota de la formulación licuada a un bote abierto en condiciones que son suficientemente frías tales que la formulación no se vaporiza, y luego se engancha una válvula de medida sobre el bote.

De forma típica, en lotes preparados para uso farmacéutico, cada bote relleno se chequea en peso, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para almacenamiento antes del ensayo de liberación.

25 Cada bote relleno está equipado convenientemente en un dispositivo de canalización adecuado, antes del uso, para formar un sistema inhalador de dosis medida para la administración del medicamento a los pulmones o cavidad nasal de un paciente.

30 La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención se puede determinar por técnicas bien conocidas por los especialistas en la técnica. Por tanto la estabilidad química de los componentes se puede determinar por ensayo de HPLC, por ejemplo, tras almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física pueden obtenerse partiendo de otras técnicas analíticas convencionales tales como por detección de fugas, por ensayo de liberación por válvula (pesos promedio de disparo por actuación), por ensayo de reproducibilidad de dosis (ingrediente activo por actuación) y análisis de distribución en aerosol.

35 La estabilidad de la suspensión de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención se puede medir por técnicas convencionales, por ejemplo, por medida de la distribución de tamaño de floculación usando un instrumento de retrodispersión de luz o midiendo la distribución de tamaño de partícula aerodinámica mediante impacto en cascada, impactor de generación próxima, percutor de líquido multifase, o con el procedimiento analítico del "percutor doble". Tal como se usa en esta invención la referencia al ensayo del "percutor doble" significa "determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el equipo A" como se define en British Pharmacopoeia 1988, páginas A204-207, apéndice XVII C. Tales técnicas permiten que se calcule
40 la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es mediante referencia a "fracción de partícula fina" que es la cantidad de principio activo recogida en la cámara de impregnación inferior por actuación expresado como un porcentaje de la cantidad total del principio activo liberado por actuación usando el procedimiento del percutor doble descrito anteriormente. Como se describió anteriormente la "masa de partícula fina" (FPM) absoluta es un parámetro importante en relación a la presente invención. La FPM se puede valorar usando el mismo equipo que la fracción de partícula fina.

45 Dosis diarias adecuadas pueden estar, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 200 microgramos de salmeterol o de 50 a 2000 microgramos de propionato de fluticasona, en función de la gravedad de la enfermedad. Así pues, por ejemplo, cada actuación de la válvula puede liberar 25 microgramos de salmeterol o 25, 50, 125 ó 250 microgramos de propionato de fluticasona. Se administrarán normalmente aquellas dosis de Seretide™, que es una combinación de
50 salmeterol (por ejemplo, como sal de xinafoato) y propionato de fluticasona, para los fármacos de componente individual correspondientes. De forma típica cada bote relleno para uso en un inhalador de dosis medida contiene 60, 100, 120, 160 ó 240 dosis medidas o bocanadas de medicamento.

A menos que se indique de otra forma todas las referencias que incluyen patente y solicitudes de patente publicadas indicadas en esta invención se incorporan a la misma como referencia en su totalidad.

55 La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos que sirven para ilustrar la invención pero no se pretende que sean limitantes.

La figura 1 muestra parte de una vista en sección transversal del extremo de válvula de un recipiente de MDI con la válvula apuntando hacia abajo. La junta de estanqueidad principal se representan con 3 la selladura de vaso/cuello; la figura también muestra la selladura de cámara de medida inferior 9 y la selladura de cámara de medida superior 12.

5 La figura 2 muestra parte de una vista en sección transversal del extremo de válvula de un recipiente de MDI alternativo con la válvula apuntando hacia abajo.

En relación a la figura 1 el cuerpo de válvula 1 está formado en su parte inferior con una cámara de medida 4, y su parte superior con una cámara de muestreo 5 que también actúa como una carcasa para un muelle de retorno 6. La cámara de medida se construye a partir de un polímero fluorado al menos en parte y/o un recubrimiento fluorado.
 10 Las palabras "superior" e "inferior" se usan para el recipiente cuando está en una orientación de uso con el cuello del recipiente y válvula en el extremo inferior del recipiente que se corresponde con la orientación de la válvula como se muestra en la figura 1. Dentro del cuerpo de válvula 1 se dispone un vástago de válvula 7, una pieza 8 de la misma se extiende hacia fuera de la válvula a través de la selladura de vástago inferior 9 y férula 2. La pieza de vástago 8 está formada con un eje interior o canal longitudinal 10 que se abre en el extremo exterior del vástago y en comunicación con un paso radial 11.
 15

La parte superior del vástago 7 presenta un diámetro tal que puede deslizarse a través de una apertura en una selladura de vástago superior 12 y engranará la periferia de esa apertura suficientemente para proporcionar un sellado. El sellado de vástago superior 12 se mantiene en posición contra una etapa 13 formada en el cuerpo de válvula 1 entre las citadas piezas inferior y superior con un manguito 14 que define la cámara de medida 4 entre la
 20 selladura de vástago inferior 9 y la selladura de vástago superior 12. El vástago de válvula 7 presenta un paso 15 que, cuando el vástago está en la posición no operativa mostrada, proporciona una comunicación entre la cámara de medida 4 y la cámara de muestreo 5, que comunica propiamente con el interior del recipiente por el orificio 26 formado en la parte del cuerpo de válvula 1.

El vástago de válvula 7 se deriva hacia abajo a la posición inoperativa mediante muelle de retorno 6 y se proporciona con un hombro 17 que empalma contra la selladura de vástago inferior 9. En la posición no operativa como se muestra en la figura 1 el hombro 17 empalma contra la selladura de vástago inferior 9 y el paso radial 11 se abre por debajo de la selladura de vástago inferior 9 de modo que la cámara de medida 4 se aísla desde el canal 10 y la suspensión no puede escaparse.

Se dispone un anillo 18 que presenta una sección transversal en forma de "U" que se extiende en una dirección radial en torno al cuerpo de válvula por debajo del orificio 26 de modo que forma un seno 19 en torno al cuerpo de válvula. Tal como se aprecia en la figura 1 el anillo está formado como un componente separado que presenta un canto de contacto anular interior de un diámetro adecuado para proporcionar un ajuste por fricción sobre la pieza superior del cuerpo de válvula 1, asentando el anillo contra la etapa 13 por debajo del orificio 26. Sin embargo el anillo 18 puede estar formado alternativamente como una pieza integralmente moldeada del cuerpo de válvula 1.
 30

Para usar el dispositivo el recipiente se agita en primer lugar para homogenizar la suspensión dentro del recipiente. El usuario luego aprieta el vástago de válvula 7 contra la fuerza del muelle 6. Cuando el vástago de válvula es apretado ambos extremos del paso 15 comienzan a situarse sobre la parte de la selladura de vástago superior 12 alejado de la cámara de medida 4. Se mide por tanto una dosis dentro de la cámara de medida fluorada. El apriete continuado del vástago de válvula moverá el paso radial 11 a la cámara de medida 4 mientras que la selladura del vástago superior 12 sella contra el cuerpo de vástago de válvula. Por tanto, la dosis medida puede salir a través del paso radial 11 y el canal de salida 10.
 40

La liberación del vástago de la válvula provoca que vuelva a la posición ilustrada bajo la fuerza del muelle 6. El paso 15 entonces proporciona de nuevo la comunicación entre la cámara de medida 4 y la cámara de muestreo 6. De acuerdo con esto en esta fase el líquido pasa bajo presión desde el recipiente a través del orificio 26, por el paso 15 y de ahí a la cámara de medida 4 para rellenarla.
 45

La figura 2 muestra una vista de una válvula diferente en la que el sellado de la junta y los sellados de vástagos inferior y superior están etiquetados con 3, 9 y 12 respectivamente.

Ejemplos

Ejemplo 1

50 1. Tratamiento de juntas de válvula

Las válvulas usadas en los siguientes experimentos eran válvulas DF60 de Valois (Francia). La junta de estanqueidad de la tapa (polímero de acrilonitrilo butadieno) se retiró de la válvula para tratamiento.

Experimento A

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 120 ml de etanol (anhídrido de calidad USP). Se dispusieron 40 juntas en la solución y se conectó un condensador al matraz. Se calentó luego la solución a reflujo durante 1,5 horas con la exclusión de aire. Se decantó el etanol caliente y se re-extrajeron las juntas usando el mismo procedimiento. Se lavó luego la junta una vez con 50 ml de etanol (anhídrido de calidad USP), se retiró del matraz de fondo redondo y se secó a vacío sobre CaSO₄.

Se conectó luego de nuevo la junta a la válvula.

Experimento B

Se repitió el tratamiento descrito anteriormente en relación al Experimento A usando una solución de etanol-ácido clorhídrico con una concentración de HCl de 0,01 M HCl.

10 Experimento C

Se repitió el tratamiento descrito anteriormente en relación al Experimento A usando una solución de etanol-ácido acético con una concentración de AcOH de 5% (v/v).

Experimento D

15 Se repitió el tratamiento descrito anteriormente en relación al Experimento B. En lugar de lavar las juntas con etanol, se sumergieron las juntas en agua desionizada y se añadió hidróxido de sodio hasta que se neutralizasen la solución y juntas. Se secaron las juntas sobre pentóxido de fósforo a vacío.

Experimento E

20 Se repitió el tratamiento descrito anteriormente en relación al Experimento C. En lugar de lavar las juntas con etanol, se sumergieron las juntas en agua desionizada y se añadió hidróxido de sodio hasta que se neutralizasen la solución y juntas. Se secaron las juntas sobre pentóxido de fósforo a vacío.

Experimento F

25 Se dispusieron las juntas de cuello en una botella Duran y se sumergieron en etanol suficientemente para el cubrimiento total. Se dispusieron luego las botellas en un baño de ultrasonidos (Decon FS200B) y se sometieron a ultrasonidos a alta potencia durante 59 minutos. Se decantó el etanol, luego se reemplazó con etanol fresco y se dejó reposar durante 2 horas con agitación ocasional. Se decantó de nuevo el etanol y se lavaron dos veces los componentes con etanol fresco y luego se secaron los componentes. Se insertaron luego las juntas tratadas en las válvulas.

Experimento comparativo G

La válvula se dejó sin tratar.

30 2. Preparación de la muestra

35 Los MDI para los que se presentan datos en la tablas 1 y 2 se prepararon en botes de aluminio recubiertos con una mezcla polimérica de PTFE/PES como se describe en el documento WO96/32150 y se sellaron con una válvula preparada como se describe en 1 anteriormente. Los botes de aluminio contenían una formulación en aerosol farmacéutica que comprende 4,2 mg de salmeterol en la forma de su sal de xinafoato, 8,4 mg de propionato de fluticasona y 12 g de HFA 134a.

3. Condiciones de almacenamiento de la muestra

Se conservó cada dispositivo a 40° C y 75% de humedad relativa a menos que se indique de otra forma. Se determinó la FPM poco después de la preparación ("inicial") y después del paso del periodo de tiempo indicado.

4. Procedimiento para la determinación de FPM

40 Cada bote de MDI ensayado se puso en un actuador limpio y cebado y se realizaron 4 descargas. Luego se realizaron 10 descargas en un impactor de cascada Andersen que se lavó cuantitativamente y se cuantificó la cantidad de fármaco depositada sobre el mismo mediante análisis por HPLC de los lavados. A partir de esto se liberó la dosis (la suma de la cantidad de fármaco depositado en el impactor de cascada) y se calcularon los datos de FPM (la suma de fármaco depositado en las fases 3, 4 y 5).

45 5. Resultados de estudios de FPM con juntas de la sección 1 anterior

Tabla 1 (FPM denota FP en fases 3,4,5, en microgramos)

Muestra	FPM inicial (μg)	FPM 2 semanas (μg)	FPM 4 semanas (μg)	FPM 13 semanas (μg)
A	14,0	14,4	14,0	15,0
B	13,8	13,8	14,4	
C	14,3	13,0	11,8	
D	13,7	13,7	14,8	14,1
E	13,4	12,8	12,5	
G (control)	12,4	10,6	9,7	

- 5 Los datos en la tabla 1 muestran que la FPM inicial y la FPM tras almacenamiento son ambas mayores en un MDI con una junta tratada de acuerdo con la invención que en el MDI de control, que usa juntas no tratadas. Los datos también muestran que FPM es más estable en un MDI que incluye una junta tratada de acuerdo con la invención que en el MDI de control.

Tabla 2 (FPM denota FP en fases 3,4,5, en microgramos)

Muestra	FPM inicial (μg)	FPM 4 semanas (μg)
F	12,5	9,7
G (control)	13,9	7,4

Los datos en la tabla 2 muestran que la FPM es más estable en un MDI con una junta tratada de acuerdo con la invención que en la MDI de control.

10 Ejemplo 2

1. Tratamiento de las juntas de válvula

Las válvulas usadas en los siguientes experimentos eran válvulas DF60 de Valois (Francia). La junta de estanqueidad de la tapa (polímero de acrilonitrilo butadieno) se retiró de la válvula para tratamiento.

Válvulas tratadas

- 15 Se extrajeron las juntas a 60° C con etanol en una columna de flujo. El etanol se destiló durante el proceso para eliminar materiales extraíbles, luego se recicló. Se extrajeron juntas de cuello durante 15 a 24 horas y se extrajeron las juntas de vástagos durante 4 a 8 horas. Todos los datos se combinan en los resultados.

Se re-conectaron luego las juntas a la válvula.

Control

- 20 La válvula se dejó sin tratar.

2. Preparación de la muestra

Los MDI para los que se presentan datos en la figura 1

2. Preparación de la muestra

- 25 Se prepararon los MDI para los que se presentan datos en la figura 1 en botes de aluminio recubiertos con una mezcla de polímero de PTFE/PES como se describe en el documento WO96/32150 y se sellaron con una válvula preparada como se describe en 1 anterior. Los botes de aluminio contenían una formulación en aerosol farmacéutica que comprende 4,2 mg de salmeterol en la forma de su sal xinafoato, 8,4 mg de propionato de fluticasona y 12 g of HFA 134a.

3. Condiciones de almacenamiento de la muestra

- 30 Se conservó cada dispositivo a 40° C y 75% de humedad relativa a menos que se indique de otra forma. Se determinó la FPM poco después de la preparación ("inicial") y después del paso del periodo de tiempo indicado.

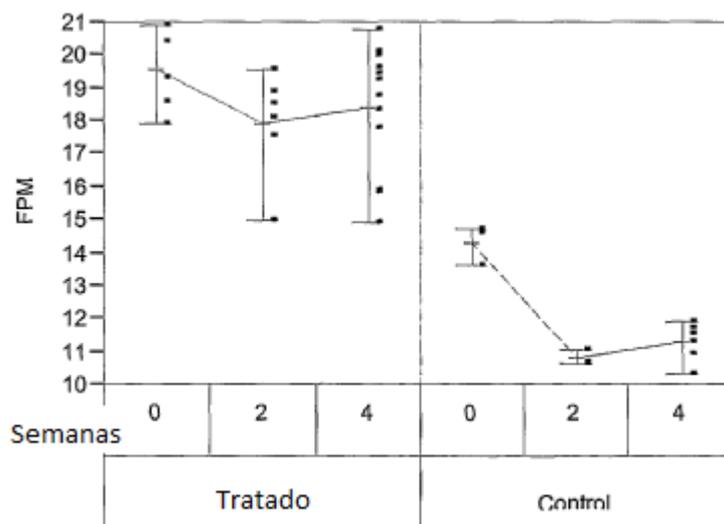
4. Procedimiento para la determinación de FPM

Cada bote de MDI ensayado se puso en un actuador limpio y cebado y se realizaron 4 descargas. Luego se realizaron 10 descargas en un impactor de cascada Andersen que se lavó cuantitativamente y se cuantificó la cantidad de fármaco depositada sobre el mismo mediante análisis por HPLC de los lavados. A partir de esto se liberó la dosis (la suma de la cantidad de fármaco depositado en el impactor de cascada) y se calcularon los datos de FPM (la suma de fármaco depositado en las fases 3, 4 y 5).

5. Resultados de estudios de FPM

(FPM mostrado para propionato de fluticasona (FP))

Figura 1



10

Los datos de la figura 1 muestran que FPM es más estable en un MDI que incluye una junta tratada de acuerdo con la invención que en el MDI de control.

Ejemplo 3

15 1. Tratamiento de las juntas de válvula

Las válvulas usadas en los siguientes experimentos eran válvulas DF60 de Valois (Francia). La junta de estanqueidad de la tapa (polímero de acrilonitrilo butadieno) se retiró de la válvula para tratamiento.

Válvulas tratadas

20 Se extrajeron las juntas de estanqueidad de la tapa mediante etanol en flujo (60-80° C) en una columna de vidrio sobre las juntas durante 24 horas, luego se secó en un secador comercial a vacío parcial. Las juntas de vástagos se extrajeron durante 8 horas a 60° C mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Se conectó luego de nuevo la junta a la válvula.

Control

La válvula se dejó sin tratar.

25 2. Preparación de la muestra

Se prepararon los MDI para los que se presentan datos en la figura 1 en botes de aluminio recubiertos con una mezcla de polímero de PTFE/PES como se describe en el documento WO96/32150 y se sellaron con una válvula preparada como se describe en 1 anterior. Los botes de aluminio contenían una formulación en aerosol farmacéutica que comprende 4,2 mg de salmeterol en la forma de su sal xinafoato, 8,4 mg de propionato de fluticasona y 12 g of HFA 134a.

30

3. Condiciones de almacenamiento de la muestra

Se conservó cada dispositivo a temperatura ambiente y < 30% de humedad relativa en una orientación invertida (válvula hacia abajo). Se determinó la FPM poco después de la preparación ("inicial") y después del paso del periodo de tiempo indicado.

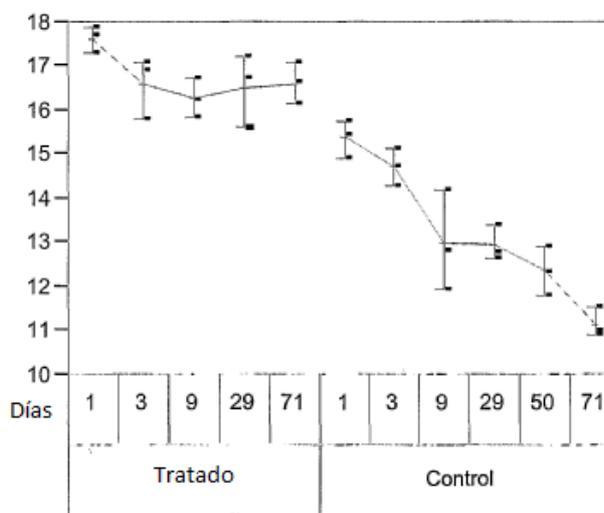
4. Procedimiento para la determinación de FPM

5 Cada bote de MDI ensayado se puso en un actuador limpio y cebado por percusión de 4 disparos. Luego se realizaron 10 disparos en un impactor de cascada Andersen que se lavó cuantitativamente y se cuantificó la cantidad de fármaco depositada sobre el mismo mediante análisis por HPLC de los lavados. A partir de esto se liberó la dosis (la suma de la cantidad de fármaco depositado en el impactor de cascada) y se calcularon los datos de FPM (la suma de fármaco depositado en las fases 3, 4 y 5).

10 5. Resultados de estudios de FPM

(FPM mostrado para propionato de fluticasona (FP))

Figura 2



15 Los datos de la figura 2 muestran que FPM es más estable en un MDI que incluye una junta tratada de acuerdo con la invención que en el MDI de control.

Ejemplo 4

1. Tratamiento de las juntas de válvula

20 Las válvulas usadas en los siguientes experimentos eran válvulas DF60 de Valois (Francia). Se retiraron la junta de sellado para tapa y las juntas de estanqueidad del vástago (todas de polímero de acrilonitrilo butadieno) de la válvula para tratamiento.

Experimento H

25 Se dispusieron aproximadamente 10 kg de juntas de cuello en una bolsa de malla en una columna. Se hizo fluir etanol a 60° C a través de la columna durante 4 horas, con el etanol que sale de la columna siendo destilado antes de volver a fluir a la columna. Se retiró la bolsa de malla que contiene las juntas de la columna y se dispusieron en un secador antideflagrante, donde se agitaron las juntas durante 5 minutos a 20° C. Se dispusieron de nuevo las juntas en la columna y se repitieron cuatro veces los procesos de extracción con etanol y agitación. Se devolvieron luego las juntas a la columna para una repetición final del proceso de extracción. Se retiraron luego las juntas de la columna, se lavaron dos veces con etanol y se secaron a vacío. Se prepararon las juntas de vástago de una forma similar con tiempo de extracción total de 8 horas.

30 Se conectó luego de nuevo la junta a la válvula.

Experimento I

35 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 120 ml de etanol (anhídrido de calidad USP). Se dispusieron 40 juntas de cuello en la solución y se conectó un condensador al matraz. Se calentó luego la solución a reflujo durante 1,5 horas con la exclusión de aire. Se decantó el etanol caliente y se re-extrajeron las juntas usando el mismo procedimiento. Se lavó luego la junta una vez con 50 ml de etanol (anhídrido de calidad USP), se retiró del matraz

de fondo redondo y se secó a vacío sobre CaSO₄. Se extrajeron las juntas de vástago de la misma forma pero durante 8 horas.

Se conectó luego de nuevo la junta a la válvula.

Experimento J

- 5 Se dispusieron aproximadamente 140.000 juntas de cuello en una columna. Se hizo fluir etanol a 60° C por la columna durante 24 horas, con el etanol que sale de la columna siendo destilado antes de fluir de nuevo a la columna. Se extrajeron las juntas de vástago de la misma forma pero durante 8 horas.

Se conectó luego de nuevo la junta a la válvula.

Control

- 10 La válvula se dejó sin tratar.

2. Preparación de la muestra

- 15 Se prepararon los MDI para los que se presentan datos en las figuras 3-6 en botes de aluminio recubiertos con una mezcla de polímero de PTFE/PES como se describe en el documento WO96/32150 y se sellaron con una válvula preparada como se describe en 1 anterior. Los botes de aluminio contenían una formulación en aerosol farmacéutica que comprende 4,2 mg de salmeterol en la forma de su sal xinafoato, 8,4 mg de propionato de fluticasona y 12 g de HFA 134a.

3. Condiciones de almacenamiento de la muestra

Se conservó cada dispositivo a 40° C y 75% de humedad relativa en una orientación invertida (válvula hacia abajo). Se determinó la FPM poco después de la preparación ("inicial") y después del paso del periodo de tiempo indicado.

- 20 4. Procedimiento para la determinación de FPM

- 25 Cada bote de MDI ensayado se puso en un actuador limpio y cebado por percusión de 4 disparos. Luego se realizaron 10 disparos en un impactor de cascada Andersen que se lavó cuantitativamente y se cuantificó la cantidad de fármaco depositada sobre el mismo mediante análisis por HPLC de los lavados. A partir de esto se liberó la dosis (la suma de la cantidad de fármaco depositado en el impactor de cascada) y se calcularon los datos de FPM (la suma de fármaco depositado en las fases 3, 4 y 5).

5. Procedimiento para la determinación de ácidos grasos totales (FA)

Se determinaron ácidos grasos usando una derivatización en pre-columna con bromuro de 4-bromofenilacetilo, y se analizó mediante HPLC usando una columna C18, gradiente de ACN y detección por UV a 260 nm.

6. Resultados de estudios de FPM

- 30 FPM mostrado para propionato de fluticasona (FP)

FA es el contenido en ácido graso total en el inhalador

Figura 3 (Control)

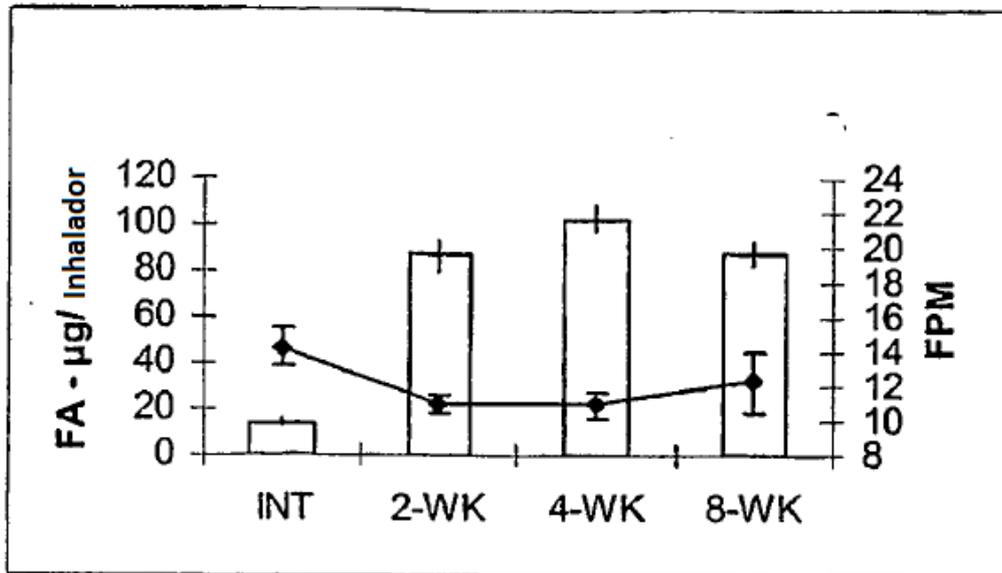


Figure 4 (Experimento H)

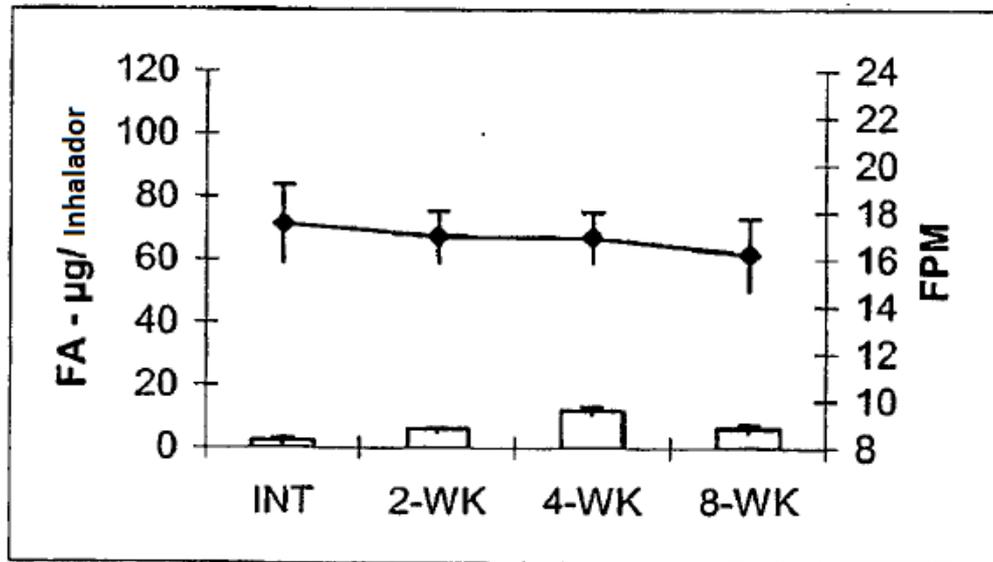


Figura 5 (Experimento I)

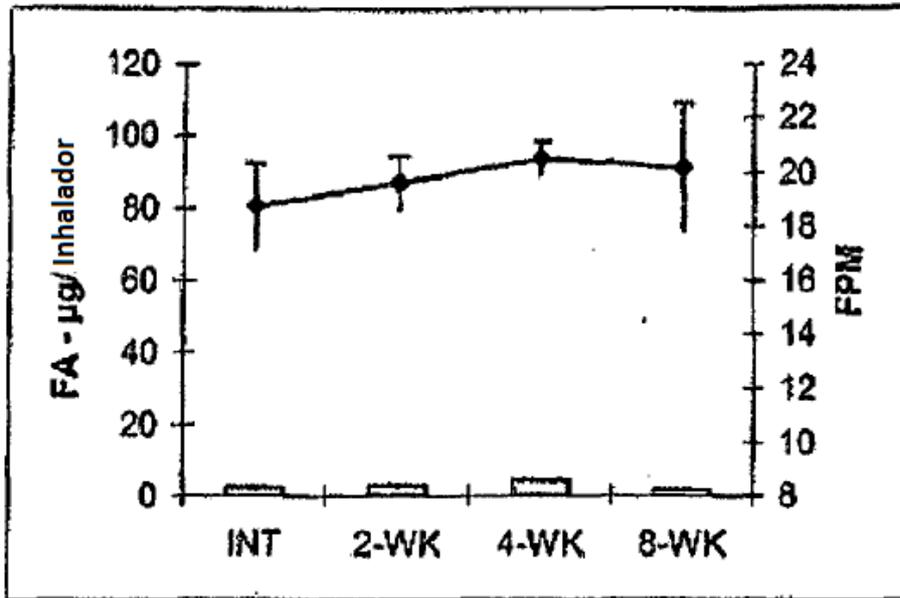
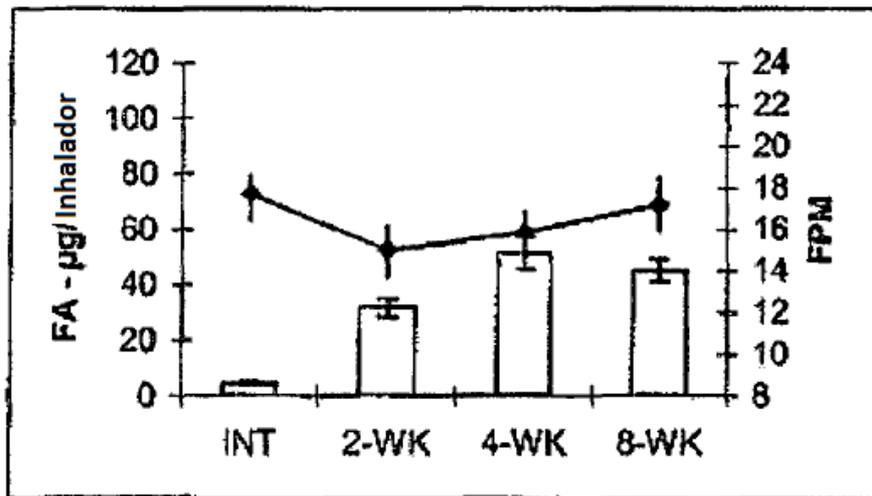


Figura 6 (Experimento J)



5

La comparación entre los datos de control en la figura 3 y los datos de acuerdo con la presente invención mostrados en las figuras 4 a 6 ilustran que MDI que usa juntas preparadas de acuerdo con la presente invención muestran FPM más estables que MDI convencionales que usan juntas no tratadas. Los datos de las figuras 3 a 6 también ilustran que hay una correlación entre el contenido en ácido graso total en la formulación farmacéutica en aerosol y la FPM resultante de la formulación.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de fabricación de un MDI (inhalador de dosis medida) que comprende proporcionar una junta de estanqueidad (3, 9, 12) para MDI, proporcionar los otros componentes para MDI y una formulación en aerosol farmacéutica y ensamblar el MDI, **caracterizado porque** la junta de estanqueidad comprende un material de junta elastomérico que comprende caucho de acrilonitrilo butadieno y uno o más compuestos extraíbles y la formulación en aerosol farmacéutica comprende xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona, y adicionalmente **caracterizado porque** el procedimiento comprende una etapa de poner en contacto el material de junta elastomérico con una solución que comprende un disolvente orgánico, en el que la solución está a una temperatura de al menos 40° C para extraer al menos una parte del al menos uno o más compuestos extraíbles del material de junta elastomérico y en el que el material de junta elastomérico no está recubierto con un recubrimiento de organotitanio.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más compuestos extraíbles se selecciona del grupo que consiste en isómero de nonilfenol 2,2'-metilbis(6-tercbutil-4-metilfenol), 2,2,4,6,6-pentametilhept-3-eno, 3'-oxibispropanitrilo, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más compuestos extraíbles presenta una presión de vapor mayor de 6000 Pa a una temperatura de 20° C.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la solución comprende un alcohol inferior.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la solución comprende adicionalmente un ácido.
- 20 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la solución presenta un pH menor de 5,5.
7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la solución presenta un pH entre 2,5 y 6,0.
8. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el alcohol inferior es etanol o isopropanol.
9. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la solución consiste esencialmente en etanol.
- 25 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de junta elastomérico se pone en contacto con la solución durante al menos 1 hora.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de junta elastomérico se pone en contacto con la solución a una temperatura de al menos 60° C.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de junta elastomérico se pone en contacto con la solución en condiciones de reflujo para la solución.
- 30 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de junta elastomérico se pone en contacto con la solución en presencia de energía ultrasónica.
14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de junta elastomérico se pone en contacto con la solución en condiciones suficientes para extraer al menos 20 por ciento de al menos uno del uno o más compuestos extraíbles.
- 35 15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de junta elastomérico se pone en contacto con la solución en condiciones suficientes para extraer al menos 40 por ciento de al menos uno del uno o más compuestos extraíbles.
16. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente agitar el material de junta elastomérico.
- 40 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la agitación del material de junta elastomérico se lleva a cabo subsiguientemente a la puesta en contacto del material de junta elastomérico con la solución.
18. El procedimiento de la reivindicación 17, que comprende además poner en contacto el material de junta elastomérico con la solución subsiguientemente a la agitación del material de junta elastomérico.
19. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la junta de sellado es una junta de cuello/bote.
- 45 20. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que la junta de estanqueidad es una junta de estanqueidad inferior o superior.

ES 2 449 718 T3

21. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa de puesta en contacto es el último procedimiento de tratamiento que afecta de forma significativa a las propiedades del material de junta elastomérico.
- 5 22. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la formulación comprende HFA 134a o HFA 227 como propelente.
23. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que la formulación comprende HFA 134a como propelente.
- 10 24. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la junta de estanqueidad es una junta de cuello/bote, y en el que el procedimiento comprende adicionalmente juntas de estanqueidad inferiores y superiores que comprenden cada una un material de junta elastomérico que comprende caucho de acrilonitrilo butadieno y uno o más compuestos extraíbles y poner en contacto el material de junta elastomérico de las juntas de estanqueidad inferiores y superiores con una solución que comprende un disolvente orgánico, en el que la solución está a una temperatura de al menos 40° C para extraer al menos una parte del al menos uno o más compuestos extraíbles de los materiales de junta elastoméricos de las juntas de estanqueidad inferior y superior y en el que el material de junta elastomérico de las juntas de estanqueidad inferior y superior no está recubierto con un recubrimiento de organotitanio.
- 15

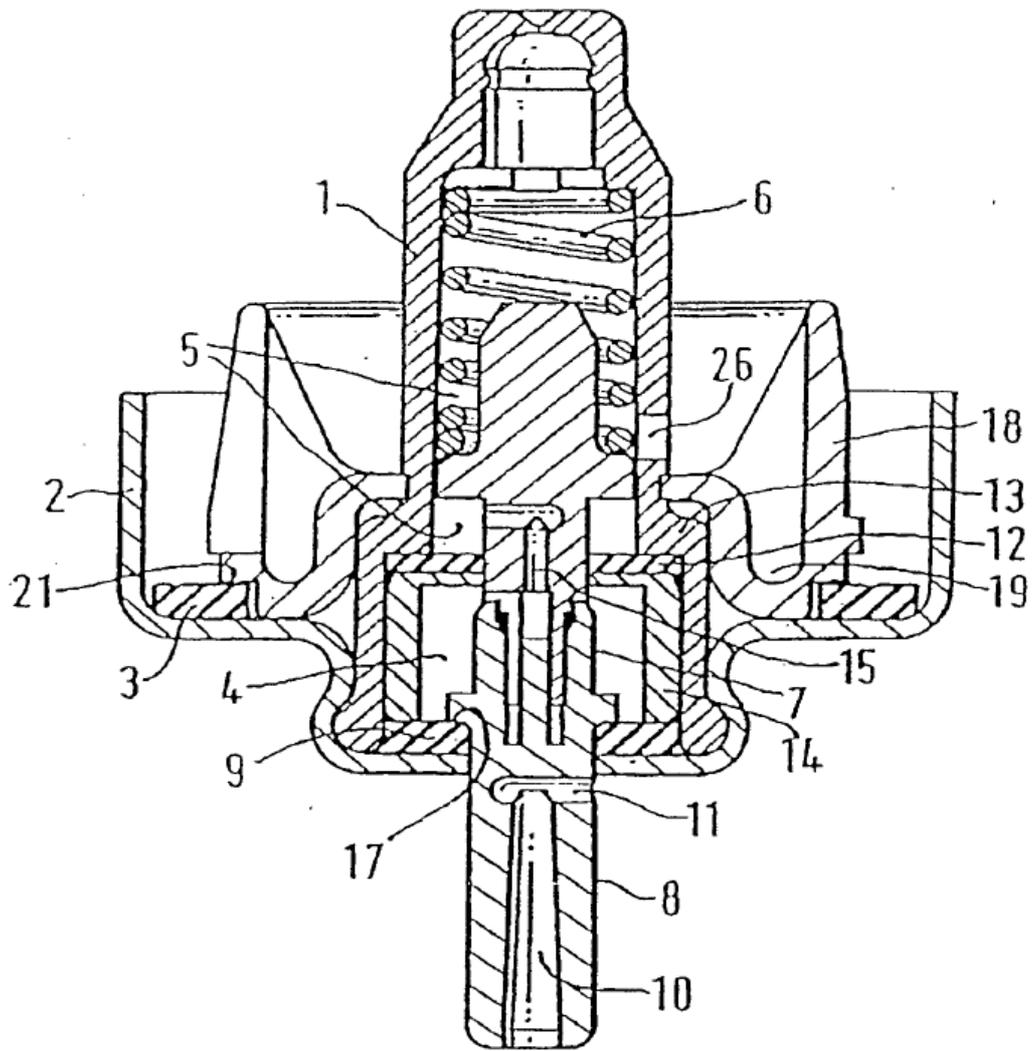


FIG. 1.

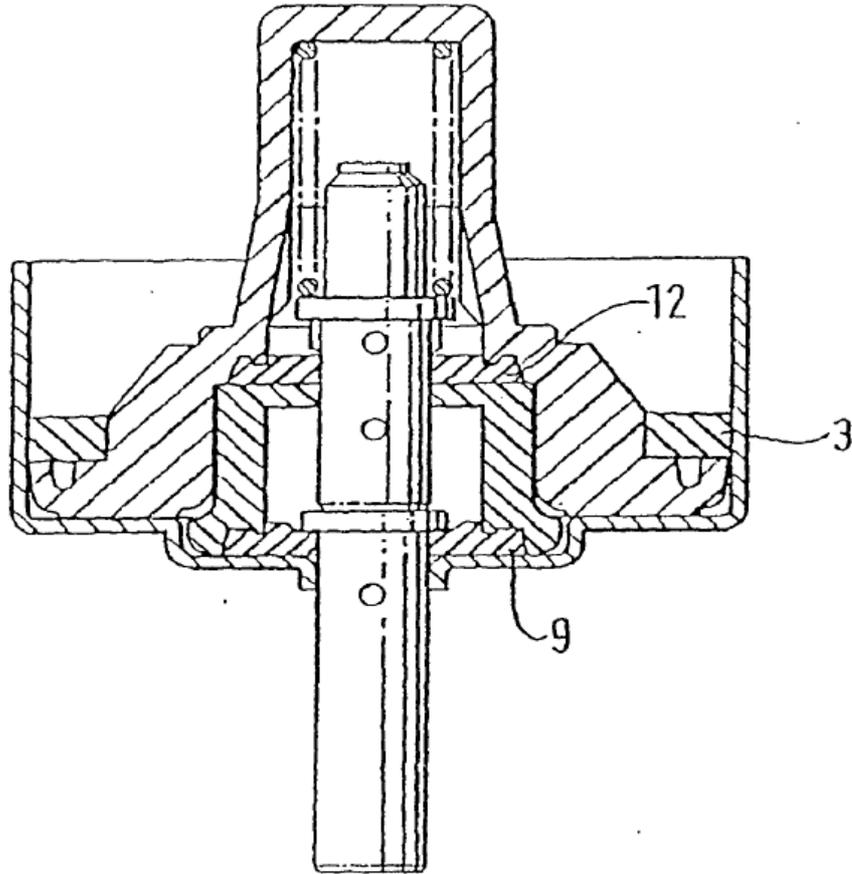


FIG. 2.