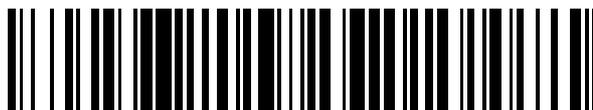


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 429**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)

A61J 3/00 (2006.01)

B65B 9/04 (2006.01)

B65B 37/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2007** **E 07759133 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 1996173**

54 Título: **Proceso de llenado de polvo**

30 Prioridad:

23.03.2006 GB 0605723

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

14.10.2016

73 Titular/es:

**ADAMIS PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)
11682 El Camino Real, Suite 300
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**HODSON, PETER, D. y
WILBY, MATTHEW, J.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 586 429 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

Proceso de llenado de polvo

Campo

5 La presente invención se refiere a un proceso para el llenado de polvo finamente dividido en una pluralidad de microdepresiones en la superficie de una lámina continua flexible, así como a un método de fabricación de un portador alargado con microdepresiones que contienen polvo finamente dividido. La lámina continua rellena y o el portador alargado se pueden utilizar de manera conveniente en la administración de sustancias biológicamente activas, en participar medicamentos, mediante inhalación.

Antecedentes

10 El asma y otras enfermedades respiratorias han sido tratados durante largo tiempo mediante la inhalación de un medicamento apropiado. Durante muchos años, las dos posibilidades de tratamiento más ampliamente utilizadas y más convenientes han sido la inhalación de un medicamento a partir de una solución o suspensión de fármaco en un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI), o la inhalación de un fármaco en polvo, generalmente mezclado con un excipiente, a partir de un inhalador de polvo seco (DPI). Tras la fuerte preocupación acerca de la relación entre la
15 reducción de la capa de ozono y las emisiones de clorofluorocarbono (CFC), el uso de esos materiales en inhaladores a presión ha ido cayendo en desuso aumentando en interés por los sistemas DPI.

La mayoría de los DPIs utilizan o bien depósitos de polvo a granel o bien dosis medidas previamente individuales. Sin embargo, existen problemas asociados con la medición precisa de una pequeña cantidad medida (por ejemplo 500 miligramos o menos) de polvo tanto a partir del depósito a granel dentro de un inhalador como dentro de una
20 cápsula o ampolla. Con muchos fármacos, por ejemplo fármacos potentes, esto introduce la necesidad de añadir excipientes, tales como polvo de lactosa, para aumentar significativamente la cantidad de polvo que va ser medida. Tales excipientes son, sin embargo, generalmente indeseables ya que pueden representar problemas de desaglomeración de polvo posteriores y pueden producir sequedad y otros efectos no deseados en la boca del paciente.

25 Los inhaladores de polvo seco en los que son dispensadas dosis predeterminadas de medicamento a partir de un material laminar que incluye microdepresiones discretas (que tienen una profundidad de aproximadamente 5 a 500 micras y una abertura en la superficie del material laminar de aproximadamente 10 a 500 micras de anchura) rellenos con medicamento, se describen en las patentes de Estados Unidos 5.408.994, 5.437.271, 5.469.843, 5.482.032 y 5.655.523.

30 Se conocen diversos métodos para el revestimiento de polvo sobre sustratos. Algunos típicos en consideración para utilizar en aplicaciones de administración de fármacos son los métodos de revestimiento electrostáticos descritos en las patentes de Estados Unidos 4.197.289, 5.699.649, 5.960.609, 6.146.685, 6.319.541 y 6.652.903 y la solicitud de patente de Estados Unidos US2002/0085977. Tales métodos tienden a ser complejos, lentos y difíciles de controlar.

35 Otros métodos para el revestimiento de polvos en sustratos de lámina continua en movimiento incluyen métodos de lecho fluidificado, por ejemplo como se ha descrito en las patentes de Estados Unidos 4.088.093 y 6.037.019, métodos de rociado, (por ejemplo las patentes de Estados Unidos 4.288.521 y 5.897.746), métodos de succión (por ejemplo la patente de Estados Unidos 4.313.972) métodos magnéticos (por ejemplo la patente de Estados Unidos 4.470.350), y métodos de espolvoreo (por ejemplo las patentes de Estados Unidos 4.209.553 y 5.415.717). Un método para depositar partículas suspendidas en un sustrato para utilizar en dispositivos de inhalación, que implica la evaporación del agente en suspensión, se describe en la patente de Estados Unidos 5.503.869. Sin embargo,
40 ninguno de estos distintos métodos se adapta bien a la medición precisa de polvos farmacéuticos en microdepresiones sobre una superficie de una lámina continua.

La solicitud de patente WO 95/21768 describe un proceso para el llenado de cavidades de ampollas con polvo mientras están montadas en una lámina continua. Se proporciona un sistema oscilante y giratorio para romper los
45 agregados en dosis de polvo de 0,1 a 10 mg. Tales masas grandes de polvos son muchas veces mayores que las cantidades pequeñas de polvo que los inhaladores basados en cinta con microdepresiones descritos en las patentes anteriormente mencionadas están destinados a administrar.

El documento US 5.192.548 describe un método de revestimiento de un fármaco micronizado en un lazo cerrado de un material laminar que incluye microdepresiones en su lado superior, en el que el fármaco micronizado es
50 suministrado sobre el material laminar, rodillos ayudan en la distribución del fármacos micronizado sobre la superficie del material laminar y listones curvados funcionan para untar el fármaco micronizado sobre la superficie del material laminar. Un rodillo se muestra con una parte aplanada destinada a ayudar a evitar que el fármaco se acumule detrás de él.

El documento WO 95/21768 se refiere a un dispositivo para llenar con elevada precisión un medicamento en polvo
55 finamente dividido que tiene un tamaño de partícula menor que 10 μm cavidades que tienen un tamaño correspondiente al volumen del polvo que va a ser llenado, en donde dicho dispositivo comprende medios de

oscilación y rotación para romper los agregados formados en el medicamento en polvo finamente dividido y para llenarlo y compactarlo en dichas cavidades.

El documento WO 92/19198 describe una configuración para depositar partículas en una lámina continua en movimiento. La configuración incluye un dispensador de partículas y una cinta perforada que se mueve sobre la lámina continua de material. El dispensador de partículas está destinado a dispensar las partículas de forma continua en un flujo uniforme y ancho cuya anchura es igual o algo mayor que la anchura del patrón de orificios de la cinta y la cinta está separada una distancia de la lámina continua de material que es al menos lo suficientemente grande para que las partículas depositadas sobre la lámina continua de material queden alojadas entre la cinta y la lámina continua.

10 Sumario de la invención

Aún existe la necesidad de proporcionar procesos para llenar de forma precisa y uniforme microdepresiones con polvo finamente dividido (en particular, sustancias biológicamente activas, tales como medicamentos) y/o proporcionar procesos para la fabricación de portadores alargados que tienen microdepresiones llenas de forma sustancialmente precisa y uniforme con dichos polvos finamente divididos, en particular operando tales procesos de forma continua y/o adecuada para el uso a escala industrial.

De acuerdo un aspecto de la presente invención se proporciona un método para llenar una pluralidad de microdepresiones, en una superficie principal de una lámina continua, con polvo finamente dividido en el que la lámina continua es suministrada de forma continua y a través de una etapa de llenado de polvo que contiene un rodillo accionado. En la etapa de llenado de polvo, el polvo que es suministrado o bien sobre la lámina continua aguas arriba del rodillo o bien en el rodillo de la etapa de llenado de polvo, es introducido en las microdepresiones de la lámina continua utilizando el rodillo accionado, en donde dicho rodillo es giratorio alrededor de un eje generalmente transversal a la dirección del movimiento de la lámina continua, mientras que la velocidad de la superficie del rodillo y la velocidad de la lámina continua son diferentes y en donde el rodillo y la lámina continua están situados uno con relación al otro, de manera que entre la superficie superior de la lámina continua y la superficie exterior del rodillo existe una separación.

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de un método de fabricación de un portador alargado de microdepresiones que contienen polvo finamente dividido, comprendiendo el proceso la etapa de llenar una pluralidad de microdepresiones en una superficie principal de una lámina continua como se ha descrito anteriormente y que comprende además la etapa de retirar de la superficie superior de la lámina continua el exceso de polvo no depositado dentro de la microdepresiones y que permanece en las áreas de la superficie entre las depresiones. De manera adicional, si se desea, en la lámina continua con las microdepresiones llenas se pueden formar hendiduras o se puede cortar a anchuras predeterminadas y/o longitudes predeterminadas.

Sorprendentemente, aplicando diferentes velocidades a la superficie del rodillo accionado y a la lámina continua, y colocando el rodillo y la lámina continua uno con relación al otro para proporcionar una separación entre la superficie exterior del rodillo y la superficie superior de la lámina continua, durante el funcionamiento del proceso de suministro de polvo y llenado de la superficie exterior del rodillo se forma una cubierta sustancial de polvo de forma visualmente uniforme (por ejemplo, visualmente uniforme en lisura y espesor) y la capa continua, que permite la precisión deseable y el llenado uniforme de la microdepresiones. La formación de una cubierta estable, sustancial de polvo sobre el rodillo es deseablemente facilitada a través de la aplicación de una anchura de separación de 1,25 mm o menor. La aplicación de una anchura de separación de 0,2 mm o mayor es deseable para un proceso de llenado estable y liso. Los procesos estables de llenado uniforme de polvo en las depresiones de la lámina continua en movimiento encontrados para una anchura de separación fija, sin embargo un elemento de flexibilidad en el posicionamiento del rodillo y la lámina continua se ha encontrado que es ventajoso para que la separación sea variable en anchura. Por ejemplo, para facilitar la prevención de la formación de presiones elevadas en el rodillo, debido a la acumulación de polvo en la separación, el posicionamiento del rodillo y la lámina continua pueden estar dispuestos de manera que la separación esté cargada hacia una anchura mínima predeterminada, por ejemplo, a través del uso de muelles, pero permitiendo al mismo tiempo algo de variabilidad en la anchura de separación, por ejemplo, movimiento hacia una anchura de separación mayor.

La formación de una cubierta estable, sustancial de polvo sobre el rodillo también es deseable, facilitada por la rotación del rodillo en la misma dirección que el movimiento de la lámina continua. Además, la provisión de una velocidad de superficie de rodillo que es mayor que la velocidad se ha encontrado útil para mantener una cubierta de polvo estable sobre el rodillo durante el llenado. Una velocidad de superficie para el rodillo que sea 1,1 o más veces mayor que la velocidad de lámina continua se ha encontrado particularmente útil.

Incluso para llenar de forma más fácil, así como para conseguir la fiabilidad y estabilidad del proceso mejorada, se ha encontrado deseable suministrar la lámina continua al rodillo generalmente a lo largo de un primer plano y desde el rodillo a lo largo de un segundo plano, de manera que en el rodillo, la lámina continua atraviesa un quiebro, en donde el primer plano y el segundo plano definen un ángulo de menos de 180° hacia el rodillo (referido en lo que sigue como "ángulo de contacto"). Aunque no se desea que se limite a una teoría particular, se cree que la provisión de tal ángulo de contacto permite una envuelta parcial alrededor de la lámina continua en el rodillo proporcionando

un componente de fuerza directamente normal al revestimiento de polvo sobre el rodillo.

Debido a la deseable precisión y uniformidad en los procesos de acuerdo con la invención, estos procesos son particularmente adecuados para llenar láminas continuas y/o fabricar portadores alargados con una sustancia biológicamente activa. Además, las láminas continuas llenas y/o los portadores alargados como están dispuestos por los procesos descritos aquí, que incluyen cantidades pequeñas y medidas bien controladas de una sustancia biológicamente activa, se pueden utilizar de manera ventajosa como tales o como una parte de los sistemas de suministro para la administración de tales polvos formados por una sustancia o sustancias biológicamente activas.

De acuerdo con una primera realización de la presente invención, se proporciona un método para llenar una pluralidad de microdepresiones en una superficie principal de una lámina continua, teniendo dichas microdepresiones una profundidad de aproximadamente 5 a 500 micras, pero siendo menor que el espesor de la lámina continua y una abertura en la superficie de la lámina continua de aproximadamente 10 a 500 micrones de anchura, con un polvo finamente dividido, comprendiendo dicho proceso: llenar de manera continua la lámina continua a través de una etapa de llenado de polvo; en la etapa de llenado de polvo, introducir el polvo en las microdepresiones sobre la superficie de la lámina continua utilizando un rodillo accionado, en donde dicho rodillo accionado está girando alrededor de un eje generalmente transversal a dicha dirección de movimiento, mientras la velocidad de superficie del rodillo y la velocidad de la lámina continua son diferentes y en donde el rodillo y la lámina continua están colocados uno con relación al otro, de manera que entre la superficie superior de la lámina continua y la superficie exterior del rodillo existe una separación; y en donde el polvo es suministrado, o bien sobre la lámina continua aguas arriba del rodillo de la etapa de llenado de polvo, o bien en el rodillo de la etapa de llenado de polvo.

De acuerdo con una realización más de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de un portador alargado con microdepresiones que contienen polvo finamente dividido, comprendiendo dicho proceso: proporcionar una lámina continua que comprende una pluralidad de microdepresiones en una superficie principal de la lámina continua, teniendo dichas microdepresiones una profundidad de aproximadamente 5 a 500 micras pero siendo menor que el espesor de la lámina continua y una abertura en la superficie de la lámina continua de aproximadamente 10 a 500 micras de anchura, suministrar de forma continua la lámina continua a, y a través de, una etapa de llenado de polvo a la etapa de llenado de polvo, depositar en polvo dentro de dichas microdepresiones sobre la superficie de la lámina continua utilizando un rodillo accionado, en donde dicho rodillo está girando alrededor de un eje generalmente transversal a dicha dirección del movimiento de la lámina continua, mientras la velocidad de superficie del rodillo y la velocidad de lámina continua son diferentes y en donde el rodillo y la lámina continua están situados uno con relación al otro, de manera que entre la superficie superior de la lámina a continua y la superficie exterior del rodillo existe una separación; retirar de dicha superficie de la lámina continua el exceso de polvo que ha llenado las microdepresiones y que permanece en las área de la superficie entre las depresiones; y opcionalmente formar hendiduras y/o cortar la lámina continua a unas anchuras y/o longitudes predeterminadas; y en donde el polvo es suministrado sobre la lámina continua aguas arriba de rodillo de la etapa de llenado de polvo o al rodillo de la etapa de llenado de polvo.

Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones adicionales de la invención

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá a continuación con más detalle con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 representa una ilustración esquemática de un dispositivo a modo de ejemplo para llenar con polvo finamente dividido microdepresiones en una superficie principal de una lámina continua utilizando un proceso a modo de ejemplo, de acuerdo con la invención.

La Figura 2 representa una ilustración esquemática del suministro de la lámina continua a, y desde, el rodillo ilustrado en la Figura 1.

Descripción detallada

Se entiende que la presente invención cubre todas las combinaciones de aspectos particulares, adecuados, deseables, favorables, ventajosos y preferidos de la invención descrita aquí.

Haciendo referencia a la Figura 1 que proporciona una ilustración esquemática de un dispositivo a modo de ejemplo (1) para llenar con polvo finamente dividido microdepresiones de una lámina continua utilizando un proceso a modo de ejemplo de acuerdo con la invención, la lámina continua (8) es generalmente suministrada de forma continua a, y a través de, una etapa de llenado de polvo (15). La lámina continua (8) puede ser suministrada desde un rodillo (no mostrado).

Las láminas continuas para utilizar en el proceso descrito aquí, comprenden una pluralidad de microdepresiones en una superficie principal de la lámina continua. Las microdepresiones pueden ser conos truncados adecuadamente, pero alternativamente pueden tener cualquier configuración adecuada para contener polvo finamente dividido, incluyendo pirámides truncadas, semiesferas parciales, y tetraedros u otras configuraciones geométricas así como configuraciones no geométricas. Las depresiones preferidas tienen un ángulo de pared lateral de 15°-20° con la

vertical cuando la superficie principal es horizontal. La pluralidad de depresiones puede estar dispuesta en una configuración irregular, o alternativamente la configuración de depresiones puede adoptar cualquier forma o patrón y no necesita ser regular (es decir, la disposición puede ser de aspecto irregular). De manera deseable, las microdepresiones son discretas.

- 5 Las depresiones generalmente tienen una profundidad de aproximadamente 5 a 500 micras y una abertura en la superficie de la lámina continua de aproximadamente 10 a 500 micras de anchura. Las depresiones tienen una profundidad menor que el espesor de la lámina continua, de manera que las depresiones no forman poros que se extiendan a través de todo el espesor de la lámina continua. En el caso de depresiones discretas que tienen aberturas circulares tales como conos truncados o semiesferas parciales, por ejemplo, la anchura expuesta anteriormente es, de hecho, el diámetro de la abertura circular. Las depresiones preferidas tienen una profundidad de aproximadamente 5 a 150 micras y una abertura (por ejemplo, diámetro en el caso de conos truncados discretos o semiesferas parciales o similares) en la superficie del material laminar de aproximadamente 50 a 200 micras. Las depresiones pueden estar separadas de manera adecuada en un intervalo de aproximadamente 20 a 2000 micras, más adecuadamente en un intervalo de aproximadamente 300 a 2000 micras. Las depresiones pueden ser adecuadamente en un número de entre aproximadamente 25 y 1000 por cm² de lámina continua. El volumen de cada depresión y la separación o número de depresiones dependerá de la aplicación particular deseada de la lámina continua llena resultante y/o el portador alargado en el caso de sustancias biológicamente activas (por ejemplo, medicamentos), la potencia de la sustancia particular y el área del material laminar destinada a representar una única dosis de la sustancia. Típicamente es deseable que el material de lámina continua tenga un volumen de depresión sustancialmente uniforme por unidad de área cuando se considera en una escala del área de una única dosis u otra unidad funcional.

Las depresiones pueden estar formadas en un material de lámina continua mediante cualquier técnica adecuada tal como microimpresión utilizando una placa de aleación de magnesio con un patrón fotolitográfico u otra placa micromecanizada. Otras técnicas convencionales que se pueden utilizar son la generación óptica de imágenes o la generación de imágenes por láser.

Las láminas continuas para utilizar en los procesos descritos aquí son generalmente flexibles. La lámina continua puede ser un material de capa (única) o un estratificado que incluye una capa pegada (por ejemplo estratificada, unida o extruida) sobre una capa de soporte. Las capas de soporte pueden estar formadas por papel, ser no tricotadas, tricotadas, películas de malla o poliméricas, tales como películas de poliéster. De manera adecuada, la lámina continua, como un único material o como una capa del mismo fijada a una capa de soporte, puede comprender un material polimérico (tal como polietileno, polipropileno, poliéster, politetrafluoretileno o mezclas de los mismos, en particular polietileno o polipropileno). Para el llenado con polvos que son sensibles a la humedad, puede ser deseable incorporar un material secante. También, sales inorgánicas o materiales conductores bien dispersados se pueden incorporar también en el material de lámina continua para disminuir cualquier carga estática que se puede acumular en la lámina continua.

Generalmente, las láminas continuas formadas, o bien por un material único o bien como un estratificado, tienen un espesor de al menos 25 micras. Las láminas continuas que tienen un espesor de al menos 75 micras son más adecuadas y un espesor de al menos 100 micras es lo más adecuado. Las láminas continuas que tienen un espesor de como mucho 1000 micras son generalmente adecuadas, mientras que las láminas continuas que tienen un espesor de como mucho 750 micras son más adecuadas, como mucho 500 micras incluso más adecuadas y como mucho 250 micras lo más adecuado. Un ejemplo de material adecuado para una lámina continua de material único incluye polipropileno, debido a que el polipropileno presenta suficiente integridad y durabilidad sin la inclusión de una capa de soporte. Un ejemplo de una lámina continua estratificada adecuada incluye papel de kraft revestido de polietileno.

Volviendo a la Figura 1, la lámina continua (8) puede ser suministrada a una etapa de llenado de polvo (50) en donde el polvo finamente dividido (4) es suministrado sobre la superficie superior de la lámina continua, comprendiendo dicha superficie una pluralidad de microdepresiones (no mostradas). El movimiento de la lámina continua en la dirección general indicada por la flecha (10) entonces hace que el polvo sobre la lámina continua viaje con la lámina continua a la etapa de llenado de polvo (15) que incluye un rodillo accionado (12).

La disposición de suministro de polvo puede ser de cualquier forma adecuada para suministrar polvo, o bien directamente al rodillo de la etapa de llenado de polvo, o bien sobre la superficie de la lámina continua aguas arriba del rodillo de la etapa de llenado de polvo. La Figura 1 muestra una representación a modo de ejemplo de este último tipo de suministro de polvo.

En un segundo tipo de suministro de polvo, el polvo puede ser proporcionada, por ejemplo, sobre la superficie superior de la lámina continua aguas arriba de un "nip", o separación del rodillo, en el lado aguas arriba del rodillo (por ejemplo, cerca de la separación debajo del rodillo de la etapa de llenado de polvo). Permitiendo que un exceso de polvo se acumule como una elevación de choque en la separación del rodillo, la elevación de choque puede actuar como un depósito, y asegurar la continuidad y la uniformidad del proceso de aplicación de polvo. De manera conveniente, el polvo puede ser suministrado a la separación del rodillo dejándolo caer sobre la lámina continua en movimiento aguas arriba del rodillo y de su elevación de choque. Alternativamente, el polvo puede ser suministrado

(por ejemplo, dejándolo caer) directamente sobre la elevación de choque del polvo justo aguas arriba del rodillo de la etapa de llenado de polvo. Tales suministros de polvo pueden ser continuos, pueden ser intermitentes o cambiar de velocidad. De manera deseable, la disposición de alimentador de polvo es seleccionada de manera que durante el suministro de polvo, no se formen aglomerados grandes (por ejemplo 2 mm o mayores), por ejemplo para evitar que los aglomerados grandes alcancen la separación del rodillo lo que podría producir la obstrucción de la entrada de polvo en la región de la separación del rodillo y/o perturbaciones en el llenado. Las configuraciones de alimentación de tornillo, disposiciones de tamiz vibrante, y disposiciones de cuarteador (divisores de muestra en polvo) son ejemplo de sistemas de alimentación de polvo que pueden ser adecuados. De manera adecuada, la lámina continua es suministrada de manera continua a, y a través de, la disposición o etapa suministradora de polvo. De manera conveniente, como se muestra en la ilustración esquemática de la Figura 1, una tolva vibrante (2) con una disposición de alimentación de tornillo (5) puede ser utilizada para llenar (dejar caer) polvo (4) sobre la lámina continua, a medida que la lámina continua se mueve a, y a través de, la etapa de alimentación de polvo (50).

El suministro de polvo no necesita ser esparcido lateralmente a través de la anchura de la lámina, pero puede ser suministrada a sólo una parte de la anchura de la lámina continua, por ejemplo puede ser suministrado a la línea central de la lámina continua. Una vez que se ha acumulado una cantidad suficiente de polvo como una elevación de choque sobre la superficie superior de la lámina continua en el rodillo, el polvo tiende a esparcirse él mismo lateralmente. Para una anchura de lámina continua de aproximadamente 150 mm, es típicamente satisfactorio un único suministro. Para láminas continuas más anchas, o si se produce la segregación lateral del polvo dentro de la elevación de choque de polvo (por ejemplo si las partículas más gruesas o más finas de una sustancia en polvo particular tienen una tendencia a moverse fuera de los bordes de la lámina continua de manera preferencial), entonces se pueden emplear múltiples suministros a través de la lámina continua. De manera alternativa, un único suministro puede ser esparcido para producir un esparcido lateral ancho del polvo sobre la superficie superior de la lámina continua, por medio de un cuarteador giratorio o alternativo u otra disposición adecuada.

En lo que se refiere a la alternativa de suministrar polvo directamente al rodillo, aquí el polvo puede ser suministrado directamente sobre el rodillo, típicamente a través de un suministro moderado, de manera que la capa de polvo continua sobre el rodillo se mantenga a la vez que es repuesta. Alternativamente, se puede utilizar una disposición de pared aguas arriba del rodillo para contener un depósito de polvo en el lado aguas abajo del rodillo, desde la cual el rodillo puede recoger y suministrar (transportar) el polvo sobre sí mismo hasta la separación del rodillo aguas arriba, en donde se puede incorporar a la capa de cubierta continua para mantener y reponer la capa. Aquí, de nuevo es deseable que la disposición de suministro de polvo sea seleccionada de manera que no permita que un exceso de polvo demasiado grande perturbe la capa en el rodillo ni permita que aglomerados grandes sean suministrados al rodillo y/o a la separación del rodillo.

Para ambos tipos de suministro de polvo, es deseable que el suministro de polvo sea realizado, para proporcionar una acumulación de polvo sobre la lámina continua aguas arriba de, y adyacente al, rodillo (por ejemplo, en la separación del rodillo). Tal acumulación (por ejemplo en forma de elevación de choque) puede actuar como un depósito de polvo, reponiendo la cubierta de polvo sobre la superficie exterior del rodillo, y de este modo, ayudando a asegurar la continuidad y uniformidad del proceso de llenado de polvo. Los procesos descritos aquí pueden comprender de manera deseable o adicionalmente medios de control automático para conectar o desconectar, o para modificar la velocidad del suministro de polvo. Además, el suministro del polvo puede ser controlado automáticamente de manera deseable como respuesta a un sensor o sensores, tal como un sensor o sensores que detecten la acumulación de polvo (por ejemplo, la presencia y/o la cantidad de polvo) sobre el rodillo y/o la acumulación de polvo (por ejemplo la presencia y/o la cantidad de polvo) sobre la lámina continua aguas arriba del rodillo, por ejemplo en la elevación de choque. Por ejemplo, un sensor o sensores (por ejemplo sensor(es) capacitivo o sensor(es) reflectante de tipo opto-electrónico se pueden utilizar convenientemente para controlar el espesor de la capa de revestimiento de polvo en el rodillo de rotación. Ajustando la sensibilidad de tal sensor o sensores, la reducción de esta capa de revestimiento se puede detectar antes de que se vuelva suficientemente no uniforme o reducida para proporcionar una uniformidad aceptable del revestimiento, de manera que el suministro de polvo se puede ajustar en consecuencia automáticamente para reponer la capa de cubierta en el rodillo. En combinación con esto o alternativamente a ello, se ha encontrado ventajoso utilizar un sensor o sensores (por ejemplo un sensor(es) capacitivo(s) o un sensor(es) de transmitancia de tipo opto-electrónico de fuente/detector para detectar la cantidad de polvo acumulado aguas arriba del rodillo, por ejemplo en la elevación de choque. Por ejemplo, una disposición de espesor de par fuente/detector opto-electrónico de tipo de transmitancia se ha demostrado altamente ventajoso para detectar la presencia de tal acumulación de varios milímetros de polvo delante del borde delantero de un rodillo de 23 mm de diámetro. Tal sensor o sensores para la cantidad de acumulación de polvo es/son bien adecuados para controlar la cantidad de polvo y para proporcionar retroalimentación automática para controlar el suministro de polvo (por ejemplo, conectando y desconectando un alimentador de polvo o haciendo variar la velocidad del suministro de polvo, etc.). Generalmente, en procesos en los que el polvo es suministrado sobre la superficie de la lámina continua aguas arriba del rodillo, es deseable que el alimentador esté situado bastante cerca del rodillo, de manera que los retrasos de tiempo en el ajuste de suministro de polvo sean minimizados y por tanto el control tenga respuesta adecuada.

Los procesos descritos aquí incluyen un recipiente de polvo sobre la lámina continua y en el rodillo. Por ejemplo, se pueden conseguir de manera conveniente disponiendo placas verticales o cuñas de metal en ambos lados de la lámina continua de material laminar en movimiento con el fin de confinar lateralmente el polvo. (El confinamiento

vertical es, por supuesto, proporcionado por la propia lámina continua y por la gravedad, y un confinamiento longitudinal adecuado se proporciona por el movimiento de la lámina continua y por la naturaleza del propio proceso). De manera deseable, las placas verticales pueden estar suavemente cargadas contra los bordes de la lámina continua, para permitir diferencias en el giro lateral de la lámina continua en el tiempo a la vez que se evita el doblado significativo de la lámina continua. De manera conveniente, se pueden emplear láminas de caucho cargadas.

Volviendo de nuevo a la Figura 1 que proporciona una ilustración esquemática de un proceso a modo de ejemplo de acuerdo con la invención, se aprecia que el rodillo accionado (12) de la etapa de llenado de polvo (15) está girando alrededor de un eje generalmente transversal a la dirección del movimiento de la lámina continua. De manera deseable el rodillo está girando en la misma dirección que la del movimiento general de la lámina continua (como se indica con la flecha (10)) y por tanto en la dirección de la flecha (14). Además, como se puede apreciar en la Figura 1, existe una separación estrecha (16) entre la superficie exterior del rodillo (12) y la superficie superior de la lámina continua (8). En la realización a modo de ejemplo de la Figura 1, la aplicación de una placa de base sólida (18) debajo y separada apropiadamente del rodillo para formar un pasaje (6) permite un posicionamiento del rodillo (12) y la lámina continua (8) uno con relación al otro, de tal manera que se proporciona una separación (16) entre la superficie exterior del rodillo y la superficie superior (hacia el rodillo) de la lámina continua. En particular, en la realización a modo de ejemplo de la Figura 1, cuando la lámina continua (8) atraviesa el pasaje (6) entre el rodillo (12) y la base (18), el polvo (4) sobre la lámina continua forma una acumulación (7) aguas arriba del rodillo (12) y la separación (16) está dispuesta entre la superficie exterior del rodillo y la superficie superior de la lámina continua. El posicionamiento del rodillo y la lámina continua uno con relación al otro para proporcionar una separación entre los dos se puede conseguir por otros medios adecuados, tales como sustituir la placa de base ilustrada de la Figura 1 por otros tipos de elementos de base (por ejemplo, una serie de rodillos no accionados, configuración de cinta o una hoja de rascado o un segundo rodillo (que puede ser o no accionado)) opuesto al rodillo accionado de la etapa de llenado de polvo, de manera que se proporciona un pasaje para la lámina continua entre el rodillo y la base.

Mediante la provisión de una separación junto con la aplicación de una velocidad de superficie de rodillo que es diferente, preferiblemente mayor, que la velocidad de la lámina continua, durante el funcionamiento del proceso, una capa continua y visualmente uniforme de polvo se acumula rápidamente en la superficie exterior del rodillo. La presencia de una capa de polvo continua y visualmente uniforme sobre el rodillo, cuya formación se cree que es (aunque no se desea que esté limitado por ninguna teoría) causada por la acción de cizalla del polvo de las velocidades diferentes de la superficie del rodillo y la lámina continua en presencia de la separación entre los dos, permite el empaquetamiento deseablemente preciso y uniforme del polvo en las depresiones. La formación de esta capa de polvo es además facilitada de manera favorable por la rotación de la superficie del rodillo en la misma dirección general que el movimiento de la lámina continua. Volviendo a la realización a modo de ejemplo mostrada en la Figura 1, se apreciará en el inicio del llenado, cuando la lámina continua (8) y el polvo (4) atraviesan el pasaje (6), que la lámina continua se moverá alejándose de la superficie exterior del rodillo (12) hacia la placa de base (18) para proporcionar una separación (16) entre el rodillo y la lámina continua, y (poco después) una vez que la capa continua de polvo (9) forme la superficie exterior del rodillo, esta capa de polvo a su vez mantiene la separación entre el rodillo y la lámina continua.

La anchura de separación generalmente tiende a afectar al espesor de la capa de polvo que se forma en el rodillo giratorio en el proceso. Típicamente, el espesor de la capa de polvo formada en el rodillo es similar a la anchura de separación. Se apreciará que para las realizaciones que emplean una base en combinación con el rodillo de la etapa de llenado de polvo para proporcionar un pasaje y, de este modo el posicionamiento respectivo de la lámina continua y el rodillo, como se ha descrito anteriormente o mostrado en las realizaciones a modo de ejemplo de la Figura 1, la anchura de separación es típicamente la anchura del paso menos el espesor de la lámina continua. La selección de la anchura de separación particular depende de un cierto número de factores, tales como las propiedades del polvo particular que está siendo llenado, las dimensiones y el patrón de las microdepresiones que van a ser llenadas, y el espesor de la lámina continua y su variación de espesor. Por ejemplo, sulfato de albuterol micronizado con un diámetro de partícula de masa media de aproximadamente 2 a 3 micras y con al menos un 95% de partículas en masa que tiene un diámetro menor de 5 micras ha sido depositado satisfactoriamente en las microdepresiones de una material lamina de 0,2 mm de espesor utilizando una anchura de separación de 0,65 mm, mientras que monohidrato de lactosa micronizado de una distribución de tamaño de partícula similar ha sido satisfactoriamente depositado en el mismo material laminar en separaciones de 0,45 mm y 0,65 mm. Generalmente, se ha encontrado que la formación de una cubierta estable, sustancial, de polvo sobre el rodillo se facilita de forma deseable a través de la aplicación de una anchura de separación de 1,25 mm o menor, más deseablemente 1,00 mm o menor y lo más deseable 0,75 mm o menor. Para facilitar el mantenimiento de una cubierta estable de polvo sobre el rodillo junto con un proceso deseable continuo suave de suministro y llenado de la lámina continua, la aplicación de una anchura de separación de 0,2 mm o mayor es deseable, 0,3 o mayor es más deseable y 0,4 mm o mayor lo más deseable. Como se ha mencionado anteriormente, la inclusión de un elemento de flexibilidad en el posicionamiento del rodillo y la lámina continua se ha encorado que es ventajoso, de manera que la separación es variable en anchura. Por ejemplo, para facilitar la prevención de la formación de presiones elevadas en el rodillo, debido a la acumulación de polvo en la separación, el posicionamiento del rodillo y la lámina continua se puede disponer de tal manera que la separación esté cargada hacia la anchura mínima predeterminada, por ejemplo a través del uso de muelles, pero al mismo tiempo permitiendo alguna variabilidad en la anchura de separación, por

ejemplo, el movimiento hacia una anchura de separación mayor.

La formación de una cubierta de polvo estable, sustancial sobre el rodillo es, de manera deseable, facilitada adicionalmente mediante la provisión de una velocidad de superficie de rodillo que sea mayor que la velocidad de la lámina continua en la posición del rodillo. También se ha encontrado que, con el fin de minimizar el riesgo de bloqueo del polvo en la separación (y el resigo de fallo posterior del proceso y posible rotura de la lámina continua), el uso de una velocidad de superficie de rodillo que exceda la velocidad de la lámina continua en un factor mínimo de 1,1 (es decir en una relación de al menos 1,1 a 1) es ventajoso. Se ha encontrado que un régimen de relación de velocidad óptimo depende de un cierto número de factores, tales como la velocidad de la lámina continua, el diámetro del rodillo, las características del polvo, las características de la superficie de la lámina continua, y la anchura de separación. Por ejemplo, se ha observado que cuando la velocidad de lámina continua aumenta, la relación óptima de la velocidad de superficie del rodillo respecto a la velocidad de la lámina continua también aumenta. En general, una relación entre la velocidad de superficie de rodillo y la velocidad de lámina continua de al menos 1,1 a 1 es adecuada, al menos 2 a 1 es más adecuada y al menos 3 a 1 es la más adecuada. Para la estabilidad del proceso global se ha encontrado que es ventajoso aplicar una relación entre la velocidad de superficie de rodillo y la velocidad de lámina continua de al menos 10 a 1 o menor, más adecuadamente al menos 7 a 1, y lo más adecuado al menos 5 a 1.

Las velocidades de lámina continua de 3 metros por minuto o mayores son generalmente adecuadas, mientras que para regímenes de producción mayores y generalmente estabilidad de proceso mejor, son deseables velocidades de lámina continua de al menos 10 metros por minuto, al menos 15 por minuto más deseables, y al menos 17 metros por minuto las más deseables. Generalmente, una velocidad de lámina continua máxima adecuada es 25 metros por minuto. Para velocidades de lámina continua de aproximadamente 20 a 25 metros por minuto, generalmente la relación entre la velocidad de superficie de rodillo y la velocidad de lámina continua es deseablemente de al menos 3:1. Para mejorar más el proceso global y la fiabilidad del llenado, puede ser deseable acoplar automáticamente la velocidad de superficie del rodillo a la velocidad de la lámina continua. Por ejemplo, a través de tal acoplamiento la relación entre la velocidad óptima y/o deseada y la velocidad de superficie del rodillo y la velocidad de lámina continua se puede mantener durante los cambios en la velocidad de lámina continua y/o velocidad de superficie de rodillo. Para minimizar cualquier tendencia potencial al atascamiento de proceso, por ejemplo a través del bloqueo del polvo en la separación, deseablemente la velocidad de lámina continua generalmente es mantenida sin fluctuaciones de velocidad significativas (es decir, como mucho un 10%, más adecuadamente como mucho un 7% y lo más adecuado como mucho un 3% de fluctuación de velocidad). Se ha encontrado que para un rodillo que tiene un diámetro de 20 mm o mayor, la aplicación de velocidades de lámina continua de al menos 10 metros por minuto mejora la uniformidad así como como la estabilidad del proceso de llenado.

De manera adecuada, el rodillo es de sección circular, en particular sin ninguna parte aplanada. El rodillo puede tener un diámetro de hasta 150 mm. Se ha encontrado que rodillos de diámetros más pequeños son ventajosos para proporcionar las geometrías deseables en la separación del rodillo con relación a la lámina continua y de este modo las fuerzas de cizalla deseables para el llenado del polvo. Por consiguiente, el rodillo deseable tiene un diámetro de 60 mm o menor, de manera más deseable 40 mm o menor, incluso de manera más deseable 30 mm o menor y lo más deseable 25 mm o menor. Para ayudar a minimizar la aceleración centrífuga a cualquier velocidad de superficie de rodillo dada (y de este modo minimizar el potencial de que las partículas de polvo sean impulsadas desde la superficie del rodillo como resultado de tal aceleración centrífuga), se ha encontrado deseable el uso de un rodillo con un diámetro de 8 mm o mayor, de manera más deseable 10 mm o mayor, incluso de manera más deseable 15 mm o mayor, y lo más deseable 20 mm o mayor.

La superficie del rodillo es adecuadamente dura y rígida. Los rodillos pueden comprender de manera adecuada una superficie de metal, por ejemplo un rodillo de metal macizo o un rodillo provisto de una superficie de metal. También se ha encontrado deseable que la superficie del rodillo sea generalmente lisa, por ejemplo, sin gravados, y sin estar provista de ninguna estructura elevada. Por ejemplo se ha encontrado que un rodillo de acero inoxidable macizo y liso es particularmente adecuado para utilizar en el proceso. Otros materiales, tales como aleaciones de aluminio, se pueden utilizar para el rodillo.

Como se ha mencionado anteriormente, para incluso una mayor facilidad en el llenado así como para hacer el proceso más fiable y estable, se ha encontrado deseable suministrar la lámina continua a, y desde, el rodillo, de manera que en el rodillo la lámina continua atravesase un quiebro de manera que exista un ángulo de contacto de menos de 180° hacia el rodillo. Aquí, la lámina continua es suministrada de manera deseable generalmente a lo largo de un primer plano y desde el rodillo generalmente a lo largo de un segundo plano, definiendo la intersección del primer y segundo planos en el rodillo un ángulo menor de 180°, hacia el rodillo. Haciendo referencia a la realización a modo de ejemplo en el Figura 1, se puede observar que el movimiento de lámina continua total es de izquierda a derecha a lo largo de un plano horizontal como se indica con la flecha (10), y hacia el rodillo (12) la lámina continua (8) está siendo suministrada a lo largo del plano horizontal, mientras que desde el rodillo la lámina continua está siendo suministrada a lo largo de un plano que tiene una inclinación hacia arriba con relación a la horizontal. Esto se puede apreciar mejor en la Figura 2 que proporciona un dibujo esquemático de sólo la alimentación de la lámina continua (8) a, y desde, el rodillo (12) de la realización a modo de ejemplo de la Figura 1. (Para una fácil visualización, el rodillo se muestra en líneas de trazos, aunque el polvo, la base, etc. no se muestran en el dibujo esquemático.). Aquí, la lámina continua (8) es alimentada al rodillo (12) a lo largo de un plano designado

como A y sale del rodillo a lo largo de un segundo plano designado B, y la intersección de estos planos en el rodillo definen un ángulo de contacto (α) hacia el rodillo, siendo el ángulo aproximadamente 173° en la realización a modo de ejemplo.

5 De nuevo se cree que la provisión de tal ángulo de contacto de menos de 180° permite una envuelta parcial alrededor de la lámina continua en el rodillo proporcionando un componente de fuerza directamente normal a la capa de polvo sobre el rodillo. Además, se cree que cuando la lámina continua atraviesa un quiebro en el rodillo, por ejemplo un ángulo de contacto menor de 180° , más preferiblemente 177° o menor, lo más preferible 175° o menor, entonces una fuerza contribuye al proceso de llenado por la tensión de la lámina continua, como un componente de la tensión de la lámina continua normal a la capa de cubierta de polvo sobre el rodillo, y que esto mejora el llenado y la estabilidad y fiabilidad del proceso. Ángulos de contacto más pequeños generalmente confieren mayor estabilidad al proceso de llenado. Sin embargo, para minimizar la fricción, el desgaste de componente, y el riesgo de rotura de la lámina continua, de manera deseable, el ángulo de contacto es de 150° o mayor, de manera más deseable 160° o mayor, y lo más deseable 170° o mayor.

15 Se aprecia que la provisión del ángulo de contacto deseado se puede conseguir utilizando otras configuraciones de suministro de lámina continua a, y desde, el rodillo distintas a las de las Figuras 1 y 2, que muestran la lámina continua siendo alimentada al rodillo a lo largo de un plano horizontal y alejándose del rodillo a lo largo de un plano que tiene una inclinación hacia arriba con relación a la horizontal. Por ejemplo, la lámina continua puede ser suministrada al rodillo a lo largo de un plano que tenga una pendiente hacia abajo con relación a la horizontal (por ejemplo en una diferencia de 4° con la horizontal) y suministrada desde el rodillo a lo largo de la horizontal (es decir, una diferencia de 0° con la horizontal) o a lo largo de un plano que tenga una inclinación hacia arriba con relación a la horizontal (por ejemplo una diferencia de 8° con la horizontal) para proporcionar un ángulo de menos de 180° hacia el rodillo (por ejemplo un ángulo de contacto de 176° o 168° , respetivamente). Es posible suministrar la lámina continua desde el rodillo a lo largo de un plano que tenga una inclinación hacia abajo con relación a la horizontal (por ejemplo, en una diferencia de 5° con la horizontal) cuando la lámina continua es suministrada al rodillo a lo largo de un plano que tiene una inclinación hacia abajo con la horizontal en una inclinación apropiada (por ejemplo en una diferencia de 15° con la horizontal) de manera que se proporciona un ángulo de contacto menor de 180° hacia el rodillo (por ejemplo un ángulo de contacto de 170°). Correspondientemente, también es posible suministrar la lámina continua al rodillo a lo largo de un plano que tiene una inclinación hacia arriba con relación a la horizontal (por ejemplo en una diferencia de 5° con la horizontal), cuando la lámina continua es suministrada desde el rodillo a lo largo de un plano que tiene una inclinación hacia arriba con relación a la horizontal en una inclinación apropiada (por ejemplo en una diferencia de 13° con la horizontal) de manera que se proporciona un ángulo de contacto menor de 180° hacia el rodillo (por ejemplo un ángulo de contacto de 172°).

35 Se apreciará que para un material en polvo dado que va ser depositado en las microdepresiones en una lámina continua particular, se puede utilizar alguna experimentación básica para determinar las combinaciones adecuadas de las variables del proceso tales como la anchura de separación, la velocidad de lámina continua, la velocidad de superficie del rodillo y el diámetro del rodillo y, si es aplicable el ángulo de contacto y la tensión de la lámina continua. Por ejemplo, para el llenado con polvo de sulfato de albuterol micronizado con un diámetro de partícula de masa media de alrededor de 2 a 3 micras y con al menos el 95% de sus partículas en masa teniendo diámetros por debajo de 5 micras en las microdepresiones discretas (50 micras de profundidad y 140 micras de anchura en la superficie superior) en un espesor de lámina continua de papel kraft revestida de LPDE (polietileno de baja densidad) de 0,2 mm de espesor, el uso de una velocidad de lámina continua de 10 metros por minuto junto con un rodillo de acero inoxidable pulido de 23 mm de diámetro que gira con una velocidad de superficie de aproximadamente 3,5 veces la velocidad de lámina continua, una anchura de separación de 0,65 mm y un ángulo de contacto de aproximadamente $171,5^\circ$ con la lámina continua siendo suministrada al rodillo horizontalmente, proporcionan un proceso estable y robusto con una precisión adecuada y llenado uniforme de las microdepresiones.

50 Los procesos aquí incluyen de manera adecuada una etapa adicional de retirar de la superficie de la lámina continua el exceso de polvo no depositado dentro de las depresiones y que permanece en áreas de la superficie entre las depresiones. Tal retirada se puede conseguir por ejemplo utilizando una o más chuchillas rascadoras para rascar el polvo residual que permanece en la superficie de la lámina continua entre las depresiones. Tales chuchillas rascadoras pueden estar fabricadas de manera deseable de metal (por ejemplo acero inoxidable), pueden ser materiales poliméricos (por ejemplo polietileno) y/o elastoméricos (elastomérico termoplástico o termoendurecible). De manera conveniente comprenden láminas de caucho flexibles de espesor comprendido entre 1 y 3 mm, soportadas en un ángulo respecto a la lámina continua en movimiento. Un ángulo comprendido entre 10° y 60° respecto a la lámina continua puede ser preferible, más particularmente entre 40° y 50° . Convenientemente, las láminas de caucho pueden estar sujetas entre placas rígidas paralelas, con una parte de su longitud sobresaliendo. Una disposición de limpia-superficies de hojas rascadoras de caucho que está en contacto con la superficie superior de la lámina continua en movimiento se muestra en la realización a modo de ejemplo de la Figura 1. La lámina continua (8) se mueve en la dirección de la flecha (10) debajo de las dos hojas rascadoras (20, 30). Cada limpia-superficies de hoja rascadora (31), que puede ser una lámina de caucho de nitrilo de 1,5 mm de espesor y aproximadamente una dureza Shore A de 70, está sujeta de forma deseable entre las placas rígidas (34, 36). La placa hacia la lámina continua (34) generalmente tiene un bisel, para asegurar que no puede entrar en contacto y dañar la lámina continua. El limpiador de superficies de hoja rascadora (31) sobresale de manera deseable aproximadamente de 3 mm a 6 mm pasado el extremo de la placa hacia la lámina continua (34) y aproximadamente

6 mm pasado el extremo de la otra placa (36), estando las placas en un ángulo de 45° respecto a la lámina continua, y su altura vertical con relación a la lámina continua siendo elegida para asegurar un buen contacto del borde de limpieza (32) del limpia-superficies de hoja rascadora (31) con la lámina continua a la vez que se evitan excesivas fuerzas de fricción sobre la lámina continua. Sin embargo, será evidente, que se podrían concebir muchas configuraciones alternativas. La extracción con vacío del polvo retirado de alrededor del borde (32) del limpiador de superficies de hoja rascadora (31) se puede utilizar convenientemente para asegurar que el proceso continúa uniformemente y consistentemente para retirar el exceso de polvo. El polvo recogido se puede hacer recircular desde el extremo delantero del proceso para los tipos de polvo que no estén degradados o alterados por el paso a través del proceso. Como se puede apreciar en la Figura 1, puede ser deseable utilizar una hoja rascadora (40) sobre la superficie inferior de la lámina continua para retirar cualquier polvo que haya quedado sobre la superficie inferior de la lámina continua durante el procesado. Dos hojas por encima de la lámina continua, con una debajo de ella situada entre las mismas, se ha encontrado que es particularmente satisfactorio. Sus posiciones y alturas se pueden elegir de manera preferida para asegurar un buen contacto de la lámina continua con cada una, mientras se mantiene la curvatura o desviación de la lámina continua en un mínimo, para evitar fuerzas de fricción grandes y otras fuerzas. Generalmente la lámina continua llena es suministrada continuamente a, y a través de la configuración o etapa de retirar de exceso de polvo.

Si se desea y/o fuera necesario, los procesos pueden comprender adicionalmente medios para posteriormente formar hendiduras y/o cortar la lámina continua rellena de polvo a anchuras y/o longitudes deseadas, por ejemplo para proporcionar una cinta. Una cualquiera de una variedad de tales medios se pueden emplear, tal como cuchillos de formación de hendiduras de cizalla, o cuchillos de formación de hendiduras de aplastamiento o en particular chichillos de formación de hendiduras de cizalla giratorios. Se apreciará que tal formación de hendiduras y/o cortes se puede realizar en la(s) etapa(s) del proceso en línea después del llenado, y típicamente después de la retirada del exceso de polvo. Alternativamente, tal formación de hendiduras y/o corte se puede realizar como una(s) etapa(s) de proceso fuera de la línea, en donde por ejemplo, la lámina continua llena es almacenada en un rodillo de grandes dimensiones y es transferida a una unidad separada para la formación de hendiduras y/o cortes. En ambos casos, es deseable que la lámina continua llena sea suministrada de forma continua a, y a través de, las configuraciones o etapas de formación de hendiduras y/o corte.

Preferiblemente, la relación entre la longitud y la anchura es mayor que 5:1, más preferiblemente mayor que 10:1 y los más preferible entre 100:1 y 1000:1. Preferiblemente, los portadores y/o cintas alargados tendrán una anchura de aproximadamente 0,5 a 3 cm y más preferiblemente aproximadamente entre 1 y 2 cm. Las láminas continuas rellenas y/o portadores alargados (por ejemplo, con forma de cinta pueden estar dispuestos enrollados en una bobina o dispuestos en forma de rollo.

Los procesos pueden comprender también medios para controlar la temperatura ambiente o la humedad relativa del ambiente en el que la aplicación de polvo tiene lugar. Esto podría ser particularmente relevante cuando son aplicados a la lámina continua polvos sensibles a la humedad. De manera adecuada, el proceso de llenado de lámina continua podría entonces ser realizado en un recinto de temperatura y humedad relativa controladas para adaptarse al material en polvo que está siendo utilizado. Tal recinto podría estar dimensionado para incluir solo el equipo de suministró y llenado de polvo, siendo la lámina continua suministrada al recinto a través de una estrecha rendija y fuera a los cuchillos de formación de hendiduras a través de otra. Podría demostrar el expediente para encajar el aparato de manejo de aire y filtración en el recinto, con el fin de proteger a los operarios de la exposición potencia a cualesquiera polvos dañinos. Además, se pueden emplear medios para controlar la cara electrostática presente en la lámina continua o en el polvo. Por ejemplo, un ventilador desionizador, tal como los disponibles de 3M Corporation, puede estar dispuesto para soplar sobre la lámina continúa en movimiento antes de que alcance el punto de suministró de polvo.

Las configuraciones utilizadas para transportar la lámina continua a través del proceso, junto con la disposición del rodillo accionado de la etapa de llenado de polvo así como otros elementos estructurales (por ejemplo, la base maciza y las hojas rascadoras) son elegidos de manera general y de manera adecuada para minimizar la variación en la tensión de la lámina continua a través de la anchura de la lámina continua. También en el caso en el que en la lámina continua se formen hendiduras en portadores alargados, es deseable controlar la tensión de tales portadores de formación de hendiduras, con el fin de ayudar a mantener una tensión uniforme a través de toda la lámina continua más aguas arriba, por ejemplo en el punto en el que la lámina continua está siendo llenada con polvo. Los medios para controlar la tensión de la lámina continua son bien conocidos por los expertos en la técnica. Además, el curvado, doblado o arrugamiento que varían lateralmente, de la lámina continua, así como la vibración de borde de lámina continua excesiva se pueden evitar de manera general mediante el uso de configuraciones apropiadas de la trayectoria de lámina continua y el apropiado control de giro de la lámina continua.

Los polvos finamente divididos generalmente son bien retenidos dentro de las microdepresiones (posiblemente mediante una combinación de atracción electrostática, fuerzas de Van der Waals, atracción física y, dependiendo de la configuración de la propia depresión, unión o soldadura mecánica) de manera que una capa de cubierta sobre la microdepresión rellena generalmente no es necesaria para asegurar que el polvo permanece en las microdepresiones. Sin embargo, si se desea y/o es necesario para la protección extra del proceso se puede incluir cubrir y/u obturar la superficie de la lámina continua con microdepresiones rellenas de polvo. Esto se puede conseguir fijando un material lamiar adecuado a la superficie de la lámina continua. Adicionalmente o

alternativamente, el almacenamiento de la lámina continua o el portador alargado en un estado enrollado afectará a la obturación de la parte superior de las depresiones a través del contacto con el lado posterior de la lámina continua o el propio portador alargado en la siguiente vuelta del rollo.

5 Los polvos finamente divididos utilizados en los procesos y métodos descritos aquí generalmente tienen un diámetro de partícula de masa media típicamente de 10 micras o menor. Más adecuadamente, dicho diámetro de masa media es de 7 micras o menor, incluso más adecuadamente 5 micras o menor, y lo más adecuado, dicho diámetro de masa media está comprendido entre 1 y 3 micras, con al menos un 90% en masa de partículas que tienen diámetros por debajo de 5 micras.

10 Los polvos pueden estar micronizados, por ejemplo, utilizando un molido de energía de fluido accionado por aire comprimido, tal como el mostrado en "Drug Delivery to the Respiratory Tract" ed. D. Ganderton y T. Jones, publ. Ellis Horwood, Chichester (1987) páginas 89-90, o mediante molidos de etapa repetida o mediante el uso de un sistema de molido de bucle cerrado.

15 Los procesos y métodos descritos aquí, son particularmente adecuados en el llenado de lámina continúa y/o la fabricación de portadores alargados rellenos con sustancias biológicamente activas, tales como medicamentos, agroquímicos, o productos cosméticos. Una sustancia biológicamente activa puede, por ejemplo, ser un fármaco, una vitamina o una vacuna. Los polvos utilizados pueden ser una sustancia biológicamente activa en sí misma (por ejemplo partículas de fármaco micronizadas) o puede ser una sustancia portadora con una sustancia biológicamente activa incorporada en la misma (por ejemplo, mezclas de partículas de fármaco micronizadas con agentes de volumen de lactosa micronizados u otros excipientes, mezclas de más de un fármaco micronizado, partículas revestidas de fármaco seco rociado, o microcápsulas).

20

Además, las láminas continuas rellenas y/o los portadores alargados provistos por los procesos y métodos descritos aquí, incluyendo cantidades medidas pequeñas bien controladas de una sustancia biológicamente activa se pueden utilizar de manera ventajosa como tales o como parte de sistemas de suministro para la administración de sustancias en polvo biológicamente activas por vía oral (por ejemplo, utilizando un material de lámina continúa biodegradable y/o digerible) o por vía tópica (por ejemplo provisto como parte de una cinta médica o quirúrgica, funda, prenda de vestir y/o vendaje) o a través de suministro transdermal, transmucosal (por ejemplo bucal, sublingual) vaginal, rectal, ocular, auditivo para utilizar con seres humanos o animales.

25

Tales láminas continuas rellenas preparadas y/o portadores alargados son bien adecuados para la aplicación de cantidades medidas de sustancias en polvo biológicamente activas en el campo de la agricultura, por ejemplo de reguladores de crecimiento, pesticidas, fungicidas u otros productos químicos.

30

Las láminas continuas rellenas o los portadores alargados proporcionados por los procesos descritos aquí son particularmente adecuados para la administración de medicamentos para inhalación por un paciente. Las láminas continuas rellenas y/o portadores alargados preferiblemente proporcionarán liberación constante del medicamento cuando esté expuesto a la fuerza utilizada para pulverizar el medicamento. En una realización preferida de un dispositivo de aerosol, el medicamento finamente dividido (por ejemplo micronizado) es pulverizado en un estado no aglomerado por el impacto del lado posterior del material laminar. Dispositivos adecuados para pulverizar el medicamento se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.408.994 y 5.619.984, incorporadas aquí como referencia. Otros dispositivos adecuados que emplean medios distintos al impacto para pulverizar el medicamento a partir de láminas continuas rellenas y/o portadores alargados se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.619.984. La lámina continua rellena y/o el portador alargado tendrán preferiblemente forma de cinta que esté contenida dentro de un casete y sea hecha avanzar dosis a dosis según sea requerido por el paciente.

35

40

Típicamente, un área de portador o cinta alargada de 20 mm de longitud y 10 mm de anchura por única dosis es adecuada para utilizar por un inhalador de polvo seco. Típicamente, tal área de dosis podría tener 200 a 2000 microdepresiones discretas, cada una de aproximadamente 45 micras de profundidad y aproximadamente 150 micras de diámetro. De manera ventajosa, las filas de microdepresiones a lo largo del eje longitudinal del portador o la cinta alargados no se sitúan exactamente paralelos al eje, sino que en su lugar se sitúan sesgados en un pequeño ángulo (por ejemplo 0,5° a 2°) con él, con el fin de evitar los "efectos de cuantización" causados por la variabilidad lateral en las posiciones de formación de hendiduras. (El ángulo de sesgo se puede elegir apropiado a la distancia de separación de las microdepresiones y a la anchura de formación de hendiduras deseada, de manera que un volumen de microdepresión total está presente en cada área de dosis (por ejemplo 20 mm x 10 mm), sin importar en donde se produzca la formación de hendiduras, lateralmente). Para utilizar en inhaladores de polvo seco, preferiblemente, las microdepresiones están dispuestas mediante el grabado en relieve por fusión de una capa de polietileno de baja densidad (LDPE) utilizando un rodillo de patrón fotolitográfico y de grabado o mecanizando con diamantare. De manera adecuada, la capa de LDPE anteriormente mencionada está dispuesta en un raspado de papel o un respaldo estratificado de papel/LDPE (con el papel entre las dos capas de LDPE).

45

50

55

Para la administración por inhalación, tales medicamentos incluyen cualquier fármaco o combinación de fármacos que se puedan administrar por inhalación, esto es, un sólido o que puedan ser incorporados en un portador sólido. Los fármacos adecuados incluyen aquellos para el tratamiento de desórdenes respiratorios, por ejemplo, broncodilatadores, corticosteroides, y fármacos para la profilaxis de asma. Otros fármacos como agentes

anorécticos, anti-depresivos, anti-hipertensos, agentes anti-neoplásticos, agentes anti-colinérgicos, agentes dopaminérgicos, analgésicos narcóticos, agentes de bloqueo beta-adrenérgicos, prostaglandinas, simpaticomiméticos, tranquilizantes esteroides, vitaminas, y hormonas sexuales se pueden emplear para la administración por inhalación. Se pueden emplear de manera similar, antianginatos, antibacteriales, antibióticos, antiinflamatorios, fármacos anti-migraña, anti-péptidos, antivirales, fármacos cardiovasculares, hipoglucémicos, inmunomoduladores, surfactantes pulmonares, y vacunas.

Se prefiere para el suministro por inhalación que el medicamento empleado presente una potencia que permita que sea cargada una única dosis en la lámina continua y/o el portador alargado en un área de menos de aproximadamente 25 cm² y preferiblemente menos de aproximadamente 5 cm². Más preferida es una lámina continua y/o portador alargado que contiene un fármaco de tal manera y de tal tipo que entre 0,25 y 2,5 cm², lo más preferible entre 1,5 y 2,25 cm², de lámina continua y/o portador alargado contendrán una única dosis cuando se utilice en un dispositivo tal como el descrito en la patente de Estados Unidos N° 5.408.994 o 5.619.984. Mencionado diferencialmente, dado que una lámina continua y/o portador alargado relleno pueden convenientemente llevar entre aproximadamente 25 y 500 µg de polvo por cm², la potencia del medicamento preferiblemente será tal que una única dosis puede ser llevada en los anteriormente expuestos 0,25 a 2,5 cm² de lámina continua y/o portador alargado.

Fármacos a modo de ejemplo que se pueden emplear para el suministro por inhalación incluyen pero no se limitan a: albuterol, terbutalina, fenoterol, metaproterenol, isoproterenol, isoetardina, bitolterol, epinefrina, tulobuterol, bambuterol, reproterol, adrenalina, ipratropio, oxitropia, tiotropio, beclometasona, betametasona, flunisolido, budesonida, mometasona, ciclesonida, rofleponida, aminofilina, difilina, teofilina, cromolin sódico, nedocromil sódico, ketotifeno, azelastina, ergotamina, ciclosporina, salmeterol, fluticasona, formoterol, procaterol, indacaterol, TA2005, omalizumab, montelukast, zarflukast, fosfato de sodio betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, acetato de dexametasona, prednisona, acetato de metilprednisolona, zoleuton, insulina, atropina, prednisolona, benzfetamina, clorfentermina, amitriptilina, imiprapina, clonidina, antinomicina c, bromocriptina, buprenorfina, pentamidina, calcitonina, leuprolida, alfa-1-antitripsina, interferones, propranolol, laticortona, triamcinolona, dinoprost, xilometazolina, diazepam, lorazepam, ácido fólico, nicotinamida, clenbuterol, etinilestradiol, levonorgestrel, y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de las mismas tales como sulfato de albuterol, fumarato de formoterol, hidroxinafroato de salmeterol, dipropionato de beclometasona, acetona de triamcinolona, propionato de fluticasona, bromuro de tiotropio, acetado de leuprolide y furoato de mometasona.

Más fármacos que pueden también ser suministrados por inhalación incluyen pero no se limitan a aspirina, acetaminofen, ibuprofeno, naproxen sódico, hidrocloreto de buprenorfina, hidrocloreto de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, hidrocloreto de meperidina, hidrocloreto de hidromorfona, sulfato de morfina, citrato de fentanilo, hidrocloreto de oxycodona, forato de codeína, bitartrato de dihidrocodeína, hidrocloreto de pentazocina, bitartrato de hidrocodona, tartrato de levorfanol, diflunisal, diamorfina, salicilato de trolamina, hidrocloreto de metadona, hidrocloreto de nalbufina, nalorfina, tetrahidrocannabinol, ácido mefenámico, tartrato de butorfanol, salicilato de colina, butalbital, citrato de feniltoloxamina, citrato de difenidramina, hidrocloreto de cinamedrina, meprobamato, tartrato de ergotamina, hidrocloreto de propanolol, mucato de isometepteno, dicloralfenazona, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, zolmitriptan, naratriptan, eletriptan, barbituratos (por ejemplo, pentobarbital, pentobarbital sódico, secobarbital sódico), benzodiazapinas (por ejemplo, hidrocloreto de flurazepam, triazolam, tomazepam, hidrocloreto de midazolam, lorazepam, hidrocloreto de buspirona, prazepam, hidrocloreto de clordiazepóxido, oxazepam, dipotasio de clorazepato, diazepam, temazepam), lidocaína, prilocaína, xilocaína, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canal de calcio (por ejemplo, nifedipina, hidrocloreto de diltiazem, y similares) nitratos (por ejemplo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritritil), pamoato de hidroxicina, hidrocloreto de hidroxicina, alprazolam, droperidol, halazepam, clormezanona, haloperidol, succinato de loxapina, hidrocloreto de loxapina, tioridazina, hidrocloreto de tioridazina, tiotixeno, hidrocloreto de flufenazina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, hidrocloreto de trifluoperazina, hidrocloreto de clorpromazina, perfenazina, citrato de litio, proclorperazina, carbonato de litio, tosilato de bretilio, hidrocloreto de esmobol, hidrocloreto de varapamil, amiodaradona, hidrocloreto de encainida, digoxin, digitoxin, hidrocloreto de mexiletina, forato de disopyramida, hidrocloreto de procainamida, sulfato de quinidina, gluconato de quinidina, poligalacturonato de quinidina, acetato de flecainida, hidrocloreto de tocainida, hidrocloreto de lidocaína, penilbutazona, sulindac, penicilamina, salsalato, piroxicam, azatioprina, idometacina, meclofenamato de sodio, tiomalato sódico de oro, ketoprofen, auranofina, aurotioglucosa, tolmetin sódico, colchicina, alopurinol, heparina, heparina sódica, warfarina sódica, urokinasa, estreptoquinasa, altoplasa, ácido aminocaproico, pentoxifilina, empirina, ascriptin, ácido valproico, divalproato sódico, fenitoina, fenitoina sódica, clonazepam, primidona, fenobarbital, fenobarbital sódico, carbamazepina, amobarbital sódico, metsuximida, metarbital, mefobarbital, mefenitoina, fensuximida, parametadiona, etotoina, fenacemida, secobarbital sódico, clorazepato de dipotasio, trimetadiona, etosuximida, hidrocloreto de doxepina, amoxapina, hidrocloreto de trazodona, hidrocloreto de amitriptilina, hidrocloreto de maprotilina, sulfato de fenelzina, hidrocloreto de desepamina, hidrocloreto de nortriptilina, sulfato de tranilcipromina, hidrocloreto de fluoxetina, hidrocloreto de doxepina, hidrocloreto de imipramina, pamoato de imipramina, nortriptilina, hidrocloreto de amitriptilina, isocarbozácida, hidrocloreto de desipramina, maleato de trimipramina, hidrocloreto de protriptilina, hidrocloreto de hidroxizina, hidrocloreto de difenhidramina, maleato de clorfenhidramina, maleato de bromfenhidramina, clemastina, azelastina, hidrocloreto de ciproheptadina, citrato de terfenadina, clemastina, hidrocloreto de triprolidina, maleato de carbinoxamina, hidrocloreto de difenilpiralina, tartrato de fenindamina, lamivudina, abacavir, aciclovir, ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, forcartet, maleato de azatadina, hidrocloreto de

tripelenamina, maleato de dexclorfeniramina, hidrocloreuro de metdizalina, tartrato de trimprazina, camsilato de trimetafan, hidrocloreuro de fenoxibenzamina, hidrocloreuro de pargilina, deserpidina, diazoxida, monosulfato de guanetidina, minoxidil, rescinamina, nitroprusida sódica, rauwolfia serpentina, alseroxilon, melisato de fentolamina, reserpina, calcitonina, hormona paratiroide, acitretina, sulfato de amikacin, aztreonam, benzidamina, calcipotriol, 5 cloramfenicol, palmitato de cloramfenicol, succinato sódico de cloramfenicol, hidrocloreuro de ciproflozacín, palmitato de clindamicina, fosfato de clindamicina, efalizumab, metronidazola, hidrocloreuro de metronidazola, sulfato de gentamicina, hidrocloreuro de lincomicina, sulfato de tobramicina, tacrolimus, hidrocloreuro de vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato sódico, sulfato de colistin, tetraciclina, griseofulvin, keloconazol, interferon gamma, 10 zidovudina, hidrocloreuro de amantadina, ribavirina, aciclovir, pentamidina, por ejemplo isoetionato de pentamidina, cefalosporinas (por ejemplo, cefazolina sódica, cefradina, cefaclor, cefapirina sódica, ceftizoxima sódica, cefoperazona sódica, cefotetan disódico, axótil cefutóxima, cefotaxima sódica, monohidrato de cefadroxil, ceftazidima, cefalexin, cefalotin sódico, monohidrato de hidrocloreuro de cefalexina, naftato de cefamandol, cefoxitina sódica, cefonicida sódica, ceforanida, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefacroxil, cefradina, cefuroxima sódica y 15 similares), penicilinas (por ejemplo, ampicilina, amoxicilina, penicilina G benzatina, civlacilina, ampicilina sódica, menicilina G potásica, penicilina V potásica, piperacilina sódica, oxacilina sódica, hidrocloreuro de bacampicilina, cloxacilina sódica, ticarcilina disódica, azlocilina sódica, carbecilina indanil sódica, penicilona G potásica, penicilina G procaina, meticilina sódica, nafcilina sódica, y similares), eritromicinas (por ejemplo, etilsuccinato de eritromicina, estolato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, siearato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, y similares), tetraciclinas (por ejemplo, hidrocloreuro de tetraciclina, hiclato de doxiciclina, hidrocloreuro de minociclina, 20 GM-CSF, efedrina, pseudoefedrina, cloruro de amonio, andrógenos (por ejemplo, danazol, cipionato de testosterona, fluoximesterona, etiltestosterona, enanihato de metiltestosterona, fluoximesterona, cipionato de testosterona), estrógenos (por ejemplo, estradiol, estropipato, estrógenos conjugados), progestinas (por ejemplo, acetato de metoxiprogesterona, acetato de noretindrona), levotiroxina sódica, insulina humada, insulina de vaca purificada, insulina de cardo purificada, gliburida, clorpropamida, glipizida, tolbutamida, tolazamida, rosiglitazona, pioglitazona, 25 troglitazona, clofibrato, dextrotiroxina sódica, probucol, lovastatin, rosuvastatin, niacin, DNase, anginasa, superóxido dismutasa, lipasa, calcitonion, alfa-1-antitripsina, interferonas, ácido nucleicos sentido o anti-sentido que codifican cualquier proteína adecuados para el suministro por inhalación, eritropoietina, famotidina, cimatidina, hidrocloreuro de ranitidina, omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, hidrocloreuro de meclizina, nabilona, proclorperazina, dimenhidrinato, hidrocloreuro de prometazina, tietylperazina, scopolamina, sildenafil, vardenafil, cilomilast, imiquimod o 30 resiquimod. Cuando sea apropiado, estos fármacos se pueden suministrar en forma de sales alternativas.

El medicamento puede comprender uno o más fármacos, que tengan una o más formas de partícula, o pueden incluir uno o más excipientes fisiológicamente aceptables o inertes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para llenar una pluralidad de microdepresiones en una superficie principal de una lámina continua teniendo dichas microdepresiones una profundidad de aproximadamente 5 a 500 micras, pero siendo menores que el espesor de la lámina continua, y una abertura en la superficie de la lámina continua de aproximadamente 10 a 500 micras de anchura, con polvo finamente dividido, comprendiendo dicho proceso:
- 5 suministrar de manera continua la lámina continua a, y a través de, una etapa de llenado de polvo;
- en la etapa de llenado de polvo, llenar de polvo dichas microdepresiones sobre la superficie de la lámina continua utilizando un rodillo accionado, en donde dicho rodillo está girando alrededor de un eje generalmente transversal a dicha dirección del movimiento de la lámina continua, mientras la velocidad de la superficie del rodillo y la velocidad de la lámina continua son diferentes, y en donde el rodillo y la lámina continua están situados uno con relación al otro, de manera que entre la superficie superior de la lámina continua y la superficie exterior del rodillo hay una separación; y
- 10 en donde el polvo es suministrado o bien sobre la lámina continua aguas arriba del rodillo de la etapa de llenado de polvo o bien en el rodillo de la etapa de llenado de polvo.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de retirar de dicha superficie de la lámina continua el exceso de polvo no depositado dentro de las depresiones y que permanece en las áreas de la superficie entre las depresiones.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además la(s) etapa(s) de formar hendiduras y/o cortar la lámina continua llena en anchuras y/o longitudes predeterminadas.
- 20 4. Un método para fabricar un portador alargado con microdepresiones que contienen polvo finamente dividido, comprendiendo dicho proceso:
- proporcionar una lámina continua que comprende una pluralidad de microdepresiones en una superficie principal de la lámina continua, teniendo dichas microdepresiones una profundidad de aproximadamente 5 a 500 micras, pero siendo menores que el espesor de la lámina continua, y una abertura en la superficie de la lámina continua de aproximadamente 10 a 500 micras de anchura,
- 25 suministrar de forma continua la lámina continua a, y a través de, la etapa de llenado de polvo
- en la etapa de llenado de polvo, llenar de polvo las microdepresiones sobre la superficie de la lámina continua utilizando un rodillo accionado, en donde dicho rodillo está girando alrededor de un eje generalmente transversal a dicha dirección del movimiento de la lámina continua, mientras la velocidad de superficie del rodillo y la velocidad de la lámina continua son diferentes, y en donde el rodillo y la lámina continua están posicionados uno con relación al otro, de manera que entre la superficie superior de la lámina continua y la superficie exterior del rodillo hay una separación;
- 30 retirar de dicha superficie de la lámina continua en exceso de polvo que no ha llenado las microdepresiones y que permanece en las áreas de la superficie entre las depresiones;
- 35 y opcionalmente formar hendiduras y/o cortar la lámina continua en anchuras y/o longitudes predeterminadas; y
- en donde el polvo es suministrado, o bien sobre la lámina continua aguas arriba del rodillo de la etapa de llenado de polvo, o bien en el rodillo de la etapa de llenado de polvo.
5. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el rodillo está girando en la misma dirección que el movimiento de la lámina continua.
- 40 6. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la velocidad de la superficie del rodillo es mayor que la velocidad de la lámina continua.
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la relación entre la velocidad de superficie del rodillo y la velocidad de la lámina continua es de 1,1 a 1.
- 45 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la relación entre la velocidad de superficie del rodillo y la velocidad de la lámina continua es de como mucho 10 a 1.
9. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la separación es de 1,25 mm o menor.
10. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la lámina continua es suministrada al rodillo generalmente a lo largo de un primer plano y suministrada desde el rodillo generalmente a lo largo de un

segundo plano, de manera que la lámina continua atraviesa un quiebro, en donde el primer plano y el segundo plano definen un ángulo de menos de 180° hacia el rodillo.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el primer plano y el segundo plano definen un ángulo de 150° o mayor hacia el rodillo.
- 5 12. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el polvo es suministrado sobre la lámina continua aguas arriba del rodillo o en el rodillo de la etapa de llenado de polvo, de manera que se proporciona una acumulación de polvo sobre la lámina continua aguas arriba y adyacente al rodillo.
- 10 13. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además detectar la acumulación de polvo en el rodillo y/o en la lámina continua aguas arriba del rodillo y como respuesta a dicha detección controlar de manera automática el suministro de polvo.
14. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la sustancia en polvo es un medicamento adecuado para su administración por inhalación.

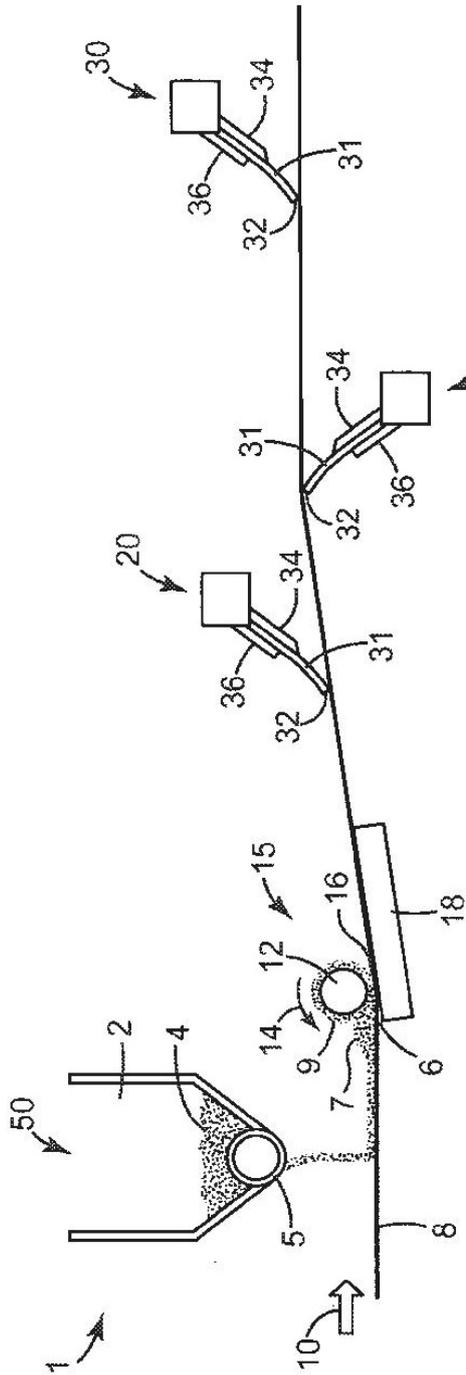


FIG. 1

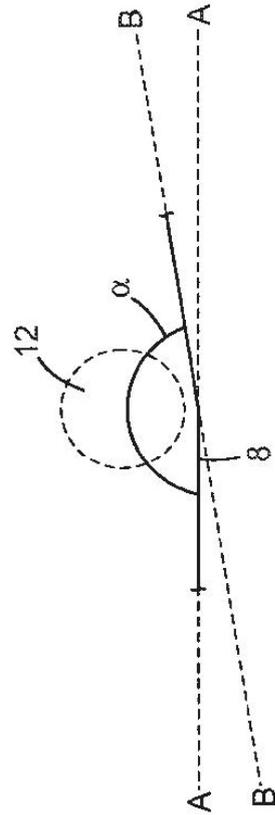


FIG. 2