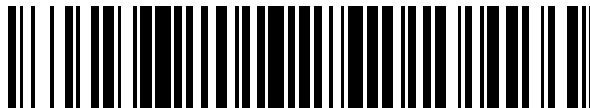


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 279**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

**B65D 75/36** (2006.01)

**B65B 61/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2006 PCT/EP2006/061606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2006 WO06108876**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2006 E 06754741 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 1868673**

54 Título: **Envase blíster**

30 Prioridad:

**15.04.2005 GB 0507710**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.11.2016**

73 Titular/es:

**VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED (100.0%)  
1 PROSPECT WAY  
CHIPPENHAM WILTSHIRE SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

**MELINIOTIS, ANDREAS MARK;  
EVANS, PETER ALAN;  
EASON, STEPHEN WILLIAM y  
HARMER, QUENTIN JOHN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 590 279 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**

## Envase blíster

5 La presente invención se refiere a un envase blíster y, en particular, a una tira de blísteres que se utilizan para almacenar dosis individuales de medicamento en forma de polvo seco antes de la inhalación secuencial de cada una de las dosis de un paciente utilizando un dispositivo de inhalación equipado con una indexación y un mecanismo de perforación, y en que la tira es pre-cargada o instalada por el paciente lista para su uso. La invención también se refiere a un método de impartir una línea de debilitamiento en un envase blíster de acuerdo con la invención, un dispositivo o herramienta de sellado para impartir dicha línea de debilitamiento ya sea durante o después de la fabricación del envase blíster y a un dispositivo de inhalación que contiene una tira de blísteres de acuerdo con la invención.

15 La administración oral o nasal de un medicamento utilizando un dispositivo de inhalación es un método particularmente atractivo de administración de fármacos, ya que estos dispositivos son relativamente fáciles de utilizar para un paciente de forma discreta y en público. Además de la entrega de medicamento para el tratamiento de enfermedades locales de las vías aéreas y otros problemas respiratorios, también se han utilizado más recientemente para suministrar fármacos al torrente sanguíneo a través de los pulmones, evitando así la necesidad de inyecciones hipodérmicas.

20 En un tipo de dispositivo de inhalación de dosis medida convencional, el medicamento en polvo se mantiene en un depósito dentro de un dispositivo dispensador que puede hacerse funcionar para medir y dispensar una cantidad predeterminada de polvo para cada dosis. Sin embargo, estos dispositivos adolecen de una mala capacidad de medición de la dosis, especialmente cuando el tamaño de la dosis es relativamente pequeño, ya que es difícil de medir con precisión pequeñas cantidades de polvo seco en un dispositivo de este tipo. También es difícil proteger el fármaco de la entrada de humedad y para sellar al mismo de la atmósfera hasta que se requiera para la administración a un paciente.

25 A la vista de lo anterior, se ha vuelto común que formulaciones de polvo seco sean pre-envasadas en dosis individuales, habitualmente en forma de cápsulas o blísteres que contienen cada uno una única dosis de polvo que ha sido medido con precisión y consistentemente. Se prefiere un blíster de lámina frente a cápsulas, dado que cada una de las dosis está protegida contra la entrada de agua y la penetración de gases tal como oxígeno, además de ser protegida de la luz y la radiación UV, todos los cuales pueden tener un efecto perjudicial en las características de suministro del inhalador si una dosis queda expuesta a ellos.

30 Se conocen dispositivos de inhalación que alojan un envase blíster o una tira de blísteres. El accionamiento del dispositivo provoca que un mecanismo indexe y perfora un blíster de modo que cuando el paciente inhala, el aire es aspirado a través del blíster arrastrando la dosis, que luego es extraída del blíster a través del dispositivo y a través de las vías respiratorias del paciente hacia los pulmones.

35 Un envase blíster comprende, en general, una base que tiene un cierto número de cavidades separadas entre sí que definen blísteres para recibir dosis individuales de medicamento, y una tapa en forma de una lámina generalmente plana que se sella a la base, excepto en la región de las cavidades mediante una herramienta de sellado que comprime el material de base y la tapa juntos en una región que rodea a cada una de las cavidades. La herramienta se calienta de manera que la tapa se sella a la base durante la etapa de compresión. El material de la base es típicamente un estratificado que comprende una capa de polímero en contacto con el fármaco, una capa de aluminio blando atemperado y una capa de polímero externa. El aluminio proporciona la barrera de humedad y oxígeno, mientras que el polímero ayuda a la adherencia de la lámina a la laca de termosellado y proporciona una capa relativamente inerte en contacto con el fármaco. Aluminio atemperado suave es dúctil para que pueda ser "conformado en frío" en forma de blíster. Típicamente es de 45  $\mu\text{m}$  de espesor. La capa de polímero exterior proporciona resistencia adicional y dureza al estratificado.

45 El material de la tapa es típicamente un estratificado que comprende una laca de termosellado, una capa de aluminio estratificado duro (típicamente de 20-30  $\mu\text{m}$  de espesor) y una capa de laca externa. La laca de termosellado se une a la capa de polímero del estratificado de película de la base durante el termosellado para proporcionar un sello alrededor de la parte superior de la cavidad del blíster. La capa de aluminio está laminada en duro para facilitar la perforación del blíster por el dispositivo de inhalación cuando se requiere el acceso al medicamento contenido en el mismo. Los materiales para la capa de polímero en contacto con el fármaco incluyen

5 poli(cloruro de vinilo) (PVC), polipropileno (PP) y polietileno (PE). En el caso de PE, la laca de termosellado de la tapa de película se sustituye por una capa adicional de PE. En el termosellado, las dos capas de PE se funden y sueldan entre sí. La capa de polímero de poliamida externa sobre la lámina base es, típicamente, poliamida orientada (OPA). La capa de polímero en contacto con el fármaco es típicamente PVC de un espesor de 60 µm. Sin embargo, se puede utilizar una capa más delgada de 30 µm o 15 µm, por ejemplo, cuando se requiere un estratificado más flexible.

10 Se apreciará que diferentes tipos de medicamento poseen diferentes grados de sensibilidad a diversas influencias ambientales y, de esta forma, un blíster de lámina del tipo descrito anteriormente proporciona una buena protección ante el medio ambiente para el medicamento y le protege contra la entrada de humedad, oxígeno y otros gases. La lámina convenientemente también protege al fármaco de la luz. Aunque el material de la lámina en sí es impermeable a la humedad y estanca a los gases, siempre que no se perfora, las capas de polímero son permeables en mayor o menor medida. La permeabilidad se define típicamente por una velocidad de transmisión de humedad o de gas en un tiempo dado. La velocidad de transmisión depende del tipo de material, del espesor de la capa permeable y la distancia de la trayectoria de transmisión. Así, el nivel de protección proporcionado es determinado en parte por la anchura del sello alrededor del blíster, ya que esto determina la distancia que toda humedad u oxígeno tiene que recorrer a través de la capa de polímero desde el borde del estratificado de la lámina a la cavidad del blíster.

20 En una tira de blísteres, la entrada puede producirse a partir de los bordes de la tira o de un blíster adyacente que ha sido perforado. Por lo tanto, la anchura requerida del sello debe mantenerse tanto desde la cavidad del blíster a los bordes de la tira y de una cavidad del blíster a una cavidad del blíster adyacente. Esta distancia entre las cavidades de los blísteres o la anchura del sello debe ser de al menos 2 mm, aunque es más preferible al menos de 2,5 mm cuando el medicamento no es particularmente sensible a los factores ambientales. Sin embargo, una mayor distancia tal como 3, 4 ó 5 mm o más proporcionará una protección ambiental mejorada y se debe utilizar cuando el medicamento es más sensible a los factores ambientales.

25 Es deseable que un dispositivo de inhalación, tal como los utilizados para tratar una enfermedad respiratoria tal como asma o EPOC, sea capaz de contener dosis suficientes para el tratamiento durante al menos un mes. Típicamente, esto requiere un inhalador con 30 blísteres (para una dosis una vez al día) o 60 blísteres (para una dosis dos veces al día). Se conoce a partir del documento GB2242134 proporcionar un dispositivo que sea capaz de recibir una tira de blísteres de sellados individualmente de 60 dosis, en la que la tapa es despegada de la base de la tira por el dispositivo para permitir el acceso a la dosis a obtener. Sin embargo, el dispositivo descrito en este documento está provisto de cámaras para recibir tanto la base del blíster utilizada como la tapa que se ha desprendido de la base y esto hace que el dispositivo sea innecesariamente grande.

35 Un enfoque alternativo es facilitar el desprendimiento de los blísteres utilizados de los blísteres no utilizados que permanecen en la tira, de modo que los blísteres utilizados pueden ser desechados. Esto permite que el dispositivo sea más pequeño, ya que ya no hay ningún requisito para almacenar blísteres utilizados en el dispositivo.

40 Un problema con desprendimiento de blísteres usados es que las capas de polímero externa e interna en el estratificado de la lámina de base son duras y difíciles de rasgar. Por lo tanto, se conoce, por ejemplo del documento EP0469814A, proveer a la tira de una serie de perforaciones en la lámina entre los blísteres para facilitar su separación por desgarre a lo largo de las perforaciones. Sin embargo, cuando una tira está provista de perforaciones, la distancia entre blísteres tiene que ser aumentada y tal vez incluso duplicada, porque la lámina es cortada por el proceso de perforación creando de este modo una ruptura en el sello frente a la humedad. El aumento de la distancia entre blísteres adyacentes aumenta la distancia de sellado, es decir, la distancia que la humedad o el gas tiene que recorrer para llegar al fármaco, y así restablece la protección del medio ambiente a un nivel similar al que se encuentra en una tira de blísteres que no está provista de perforaciones. Sin embargo, una desventaja con el aumento de la distancia entre blísteres adyacentes es que la tira de blíster resultante es considerablemente más larga y, por lo tanto, se requiere un dispositivo más grande para contenerlos. Además, en un dispositivo que está equipado con un mecanismo de indexación para hacer avanzar incrementalmente los blísteres a una posición de perforación, un aumento en la distancia entre los blísteres requiere un mayor movimiento incremental para hacer avanzar la tira de blísteres, lo cual conduce a un aumento de la complejidad o el tamaño del mecanismo de indexación.

La presente invención busca proporcionar un envase blíster que sea desgarrable, pero que supere o alivie sustancialmente los problemas asociados con una tira perforada. En particular, la invención trata de proporcionar una tira que facilite la fácil separación de blísteres usados de los que permanecen y que permita mantener la

distancia mínima entre blísteres sin comprometer la integridad del sello entre los blísteres y la protección del medio ambiente proporcionada por el sello.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 1.

5 El envase incluye una capa de polímero interior en la lámina y en una realización la zona de debilidad se forma desplazando sustancialmente la capa de polímero interior, además de eliminando sustancialmente o desplazando la capa de polímero exterior, a partir de la lámina.

El envase blíster comprende una parte de base en la que se forman las cavidades del blíster y una parte de tapa sustancialmente plana que sella las cavidades del blíster.

10 El envase blíster es en forma de una tira alargada de blísteres y, preferiblemente, se proporciona una zona de debilidad entre cada uno de los blísteres de la tira. Ventajosamente, cada una de las zonas de debilidad está en forma de una tira o una línea estrecha recta y se extiende a través de la tira sustancialmente en ángulo recto con respecto a los bordes longitudinales de la tira.

15 La tira es lo suficientemente flexible como para que pueda ser enrollada en un rollo para su inserción en un dispositivo de inhalación equipado con un mecanismo de indexación para hacer avanzar los blísteres de uno en uno a una estación de perforación para permitir que se acceda a la dosis contenida en la misma y sea inhalada por un paciente.

20 Aunque la zona de debilidad puede ser ininterrumpida, también se prevé que, en una realización, una o más zonas de debilidad puedan ser discontinuas. En esta disposición, la capa de polímero exterior y, posiblemente, la capa de polímero interior, son separadas o desplazadas de zonas discretas, espaciadas entre sí que se extienden a lo largo de cada una de las zonas de debilidad sustancialmente de modo que la zona de debilidad se forma a partir de una serie de secciones debilitadas y no debilitadas.

25 En una realización preferida, una zona de debilidad puede estar prevista en un borde de un envase para facilitar la iniciación de un desgarre. A medida que la fuerza requerida para iniciar un desgarre es mayor que la fuerza requerida para continuar desgarrando una vez que se ha iniciado el desgarre, una zona de debilidad en el borde del envase es solo suficiente para permitir la separación.

En una realización, un borde del envase puede incluir una muesca o una mella o una perforación o una zona que ha sido altamente comprimida, marcada o impactada o una zona que se ha calentado y comprimido o se ha debilitado de otra manera para facilitar el inicio de un desgarre.

30 El envase de blíster comprende una tapa y una base, en donde los blísteres se forman en la base, formándose la zona de debilidad también en la base.

En una realización alternativa, las zonas de debilidad se forman por fusión local o ablación o debilitando de otra manera la capa de polímero externa. En una realización preferida un láser funde, ablae o ablanda o debilita de otro modo la capa de polímero externa.

35 En realizaciones alternativas, zonas de debilidad se pueden formar rayando con una cuchilla rotativa o lineal (a menudo llamado "corte superficial") o formando mecánicamente por mordedura entre dos bordes o impacto local o por la presión local.

40 Si el envase blíster está provisto de medios para iniciar un desgarre en donde las zonas de debilidad topan con el borde del envase para facilitar el inicio de un desgarre a lo largo de las zonas de debilidad, éstos pueden estar formados por cualquier medio apropiado incluyendo corte superficial, perforación, corte con troquel, aplicación de una herramienta caliente, aplicación de presión o ablación por láser.

En una realización preferida, al menos una parte de la zona de debilidad es una estrecha tira o línea. La zona de debilidad también puede incluir una zona ampliada en donde la línea se encuentra con un borde del envase. En una realización particular, la tira o línea estrecha se extiende a través del envase entre dos zonas ampliadas en donde los extremos de la línea se encuentran con los bordes del envase.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un método de impartir una zona de debilidad en un envase blíster entre cavidades del blíster adyacentes del envase de acuerdo con la reivindicación 14.

5 La etapa de separar o desplazar sustancialmente una parte de la capa de polímero exterior de la capa de lámina para formar dicha zona de debilidad incluye preferiblemente la etapa de aplicar calor y presión al envase para ablandar o fundir una parte de la capa de polímero exterior y comprimir y/o empujar dicha parte lejos de la lámina en dicha zona.

En una realización, el método incluye la etapa de cortar una parte del envase en una zona en donde una zona de debilidad se encuentra con un borde del envase para formar medios para iniciar un desgarre en la zona de debilidad.

10 La presente invención también proporciona un dispositivo de inhalación que contiene un envase blíster de acuerdo con la invención.

Aunque el envase blíster de la presente invención está destinado para uso en muchos dispositivos diferentes, está destinado principalmente para uso en el dispositivo de inhalación descrito en la solicitud PCT internacional en tramitación de la solicitante N°. PCT/GB2004/004416 publicada como WO2005/037353 A1, que incluye un accionador para la indexación y la perforación de cada uno de los blísteres y en el que los blísteres sobresalen del alojamiento para facilitar su separación de los blísteres no usados que permanecen en el alojamiento.

15 En el dispositivo mencionado anteriormente, una tira de blísteres se enrolla dentro del dispositivo. Sin embargo, se ha establecido que el enrollamiento de la tira puede provocar que la lámina de la tapa se someta a un estrés excesivo en las proximidades de las zonas de debilidad. Esto es provocado por el espesor del estratificado y la concentración de estrés debido al adelgazamiento del estratificado en la zona de debilidad. Estos problemas se mitigan mediante el uso de una lámina conformada en frío con una capa de polímero más delgada en contacto con el fármaco. La capa de polímero en contacto con el fármaco es preferiblemente inferior a 60  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente oscila entre 15  $\mu\text{m}$  y 40  $\mu\text{m}$  de espesor. En una realización particularmente preferida, el espesor de la capa de polímero es 30  $\mu\text{m}$ . No sólo una capa de polímero delgada reduce el esfuerzo aplicado a la lámina metálica de la tapa cuando la tira se enrolla, sino que una capa de polímero más delgada también hace que el estratificado sea mucho más fácil de rasgar, especialmente una vez que se ha iniciado un desgarre.

A continuación se describirán realizaciones de la presente invención, solamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

20 La FIGURA 1 ilustra una vista en sección lateral a través de una parte de una tira de blísteres que muestra dos blísteres adyacentes antes del procesamiento de la tira para formar una línea de debilitamiento entre ellos, mostrándose el grosor de las capas de material a partir del cual se forma la tira toscamente sobre-ampliado para facilitar la comprensión de su construcción;

la FIGURA 2 ilustra una parte de la vista en sección transversal de la Figura 1 entre las líneas A-A y B-B mostrada en la Figura 1 y después de haberse formado una línea de debilitamiento entre blísteres adyacentes;

35 la FIGURA 3 ilustra una vista en perspectiva simplificada de una herramienta que se utiliza para formar las líneas de debilidad entre los blísteres y muestra una tira de blísteres en la que ya se han formado tres líneas de debilidad;

las FIGURAS 4A a 4D ilustran secciones transversales alternativas a través del miembro de cuchilla de la herramienta mostrada en la FIGURA 3;

la FIGURA 5 ilustra una vista en sección lateral del miembro de cuchilla de la herramienta mostrada en la FIGURA 3, pero en la que el miembro de cuchilla está provisto de topes para controlar la posición de la cuchilla;

40 la FIGURA 6 ilustra una vista en sección lateral del miembro de cuchilla de la herramienta mostrada en la FIGURA 3, pero en la que el miembro de cuchilla está provisto de elementos de corte en cada uno de los bordes para cortar una muesca en la tira de blísteres en cada extremo de la línea de debilitamiento formada por el miembro de la cuchilla;

la FIGURA 7 ilustra una vista en perspectiva de una tira de blísteres en la que se han formado tres líneas de debilidad entre blísteres adyacentes y se han cortado muescas en cada extremo de cada línea de debilitamiento, utilizando el miembro de cuchilla mostrado en la Figura 6;

la FIGURA 8 ilustra una herramienta alternativa para la formación de las líneas de debilidad entre blísteres;

- 5 las FIGURAS 9A y 9B ilustran una vista en perspectiva de una tira de blísteres, y una vista en perspectiva ampliada de una línea de debilitamiento que se extiende entre blísteres adyacentes, respectivamente, y que se han formado utilizando la herramienta alternativa ilustrada en la Figura 8; y

las FIGURAS 10A, 10B y 10C ilustran tres versiones diferentes de una parte de una herramienta de sellado de blísteres que forma regiones para facilitar el inicio y/o la propagación de un desgarre entre las cavidades blíster.

- 10 Con referencia ahora a los dibujos, se muestra en la Figura 1 una sección transversal a través de una parte de una tira de blísteres 1 mostrando dos blísteres 4 y una parte de la tira que se extiende entre ellos y en que se ha de formar una línea de debilitamiento 6. Aunque la invención se describe con referencia a una tira alargada 1 de blísteres que son suficientemente flexibles para que puedan ser enrollados para su inserción en un dispositivo de inhalación, tal como el dispositivo descrito en la solicitud en tramitación de la solicitante GB N° 0324358.1.

- 15 La tira de blíster 1 mostrada en la Figura 1 comprende una parte de base 2 y una parte de tapa 3. La parte de base 2, en la que se forman las cavidades 4 del blíster, conteniendo cada una una dosis de medicamento 5, es un estratificado de tres capas: una capa de polímero 2a que contacta con el medicamento, una capa de lámina de aluminio atemperada blanda 2b y una capa de polímero 2c externa. La parte de tapa 3 es una hoja estratificada plana formada a partir de tres capas: una capa 3a de termosellado de la laca que está unida a la capa de polímero 2a de la parte de base 2 durante el termosellado para proporcionar un sello alrededor de la parte superior de la cavidad 4 del blíster, una capa de papel de aluminio 3b y una capa de laca 3c externa. Los materiales específicos y los aspectos de construcción del envase blíster 1 ya se han descrito anteriormente y, por lo tanto, no se repetirán de nuevo.

- 20 En una tira de blíster 1 modificada, la parte de base 2 puede incluir una capa de polímero adicional (no mostrada) en el lado alejado de la cavidad 4 del blíster para crear un estratificado más simétrico que es menos susceptible a la deformación o distorsión durante la conformación en frío de las cavidades 4 del blíster.

- 30 La Figura 2 muestra una parte de la tira de blíster 1 entre las líneas A-A y B-B mostrada en la Figura 1, después de haber formado una línea de debilitamiento 6 en la misma entre cavidades 4 del blíster adyacentes. Se apreciará que el espesor de los estratificados en la zona de la línea de debilitamiento 6 se han reducido en gran medida y se han comprimido y que algo de la capa de polímero 2c externa de la parte de base 2 se ha desplazado para reducir su espesor, aunque también se prevé que una parte de la capa de polímero 2 externa pueda ser retirada por completo. Un aspecto importante de la invención es que la capa de la lámina 2b, 3b de la parte de base 2 y de la parte de tapa 3 se mantiene en buen estado y sin interrupción, a pesar de la formación de la línea de debilitamiento 6.

- 35 A medida que la fuerza requerida para iniciar un desgarre en una tira de blíster 1 en una línea de debilitamiento 6 es mayor que la fuerza requerida para continuar desgarrando una vez que se ha iniciado un desgarre, características de inicio 13 puede proporcionarse en uno o ambos de los bordes de cada una de las líneas de debilitamiento 6 para facilitar el inicio de un desgarre. El iniciador 13 puede ser una muesca, una mella o una perforación o una región que ha sido altamente comprimida, marcada o impactada o una región que se ha calentado y comprimido o debilitado de otro modo. Una tira 1 de blísteres, en la que cada una de las líneas de debilitamiento 6 está provista de un iniciador de desgarre 13 se ilustra en la Figura 7. Se apreciará que un iniciador 13, tal como un corte, en el borde de la tira 1 entre los blísteres 4 no afecta a la anchura mínima del sellado desde el borde de la tira 1 a la cavidad 4 del blíster, siempre que el iniciador 13 esté fuera de una zona definida por una cavidad 4 a una distancia de la cavidad 4 desde el perímetro de la cavidad 4.

- 45 A continuación se describirán herramientas para y métodos de formar la línea de debilitamiento 6 mostrados en la tira de blíster 1 de la Figura 2 con referencia a las Figuras 3 a 9.

La Figura 3 muestra una herramienta 7 que comprende una mesa 8 que tiene una superficie superior 9 y un miembro de cuchilla caldeado 9 dispuesto por encima de la mesa 8 que está provisto de un mecanismo (no mostrado) para mover en vaivén el miembro de cuchilla 9 hacia y lejos de la superficie superior de la mesa 8 en la dirección indicada

5 por la flecha "A". El miembro de cuchilla caldeado 9 incluye una punta 10 de la herramienta para el acoplamiento con una tira de blíster 1 situada en la superficie superior de la mesa 8. A la tira de blíster 1 se aplica una presión predeterminada por el miembro de cuchilla 9 cuando se mueve hacia y en contacto con una tira de blíster situada en la mesa 8 para comprimir la tira de blíster y el calor hace que la capa de polímero 2c externa se funda y se ablande haciendo que se desplace parcial o totalmente a una zona en donde el miembro de cuchilla 9 contacta con la tira de blíster 1. Aunque se pretende que la tira de blíster 1 se coloque boca abajo sobre la mesa 8, es decir, con su parte de tapa 3 contra la superficie superior 9 de la mesa 8 de modo que la punta 10 de la herramienta se acopla y forma la línea de debilitamiento en la parte de base 2, se apreciará que la tira de blíster 1 también se puede colocar el otro lado encima de la mesa 8 de modo que la punta de la herramienta se acopla a la parte de tapa 3 de la tira 1.

10 Materiales adecuados para el miembro de cuchilla 9 incluyen aluminio y aleaciones de aluminio, preferiblemente aceros anodizado duro e inoxidables. Ventajosamente, el miembro de cuchilla 9 puede estar recubierto con un recubrimiento de fricción baja o "antiadherente" tal como PTFE (politetrafluoretileno) para ayudar a asegurar que la capa 2c de polímero externa en la parte de base 2 no se adhiera al miembro de cuchilla 9 durante la compresión y el calentamiento, dado que el material que se adhiere al miembro de cuchilla 9 reduciría la eficacia de la línea de la formación de debilitamiento.

15

Si la tira de blíster 1 se modifica por la presencia de una capa de polímero adicional (no mostrada), esta capa adicional puede ayudar a reducir la propensión de la capa de lámina 2b de adherirse al miembro de cuchilla 9, especialmente si la capa de polímero adicional se forma a partir de un material que es menos susceptible a la "fibrosidad" cuando se ablanda, por ejemplo PVC.

20 La punta 10 de la herramienta del miembro de cuchilla puede tener un radio de 0,2 a 1,0 mm y más preferiblemente de 0,4 a 0,6 mm. En una realización particularmente preferida, el radio de la punta 10 de la herramienta es de 0,5 mm. Una sección transversal a través de la punta 10 de la herramienta se muestra en la Figura 4A. Sin embargo, también se prevé que la punta 10 de la herramienta pueda adoptar configuraciones alternativas para incluir una cuchilla en forma de V con un radio en la punta (Figura 4B), una cuchilla en forma de V, sin radio en la punta (Figura 25 4C) o una lámina plana (Figura 4D).

La mesa 8 puede estar formada de aluminio y/o aleaciones de aluminio, preferiblemente aceros anodizados duros, inoxidables y polímeros de alta temperatura tales como PEEK (poli-éter-éter-cetona), poliamida o PTFE. Cuando sea necesario, por ejemplo en el caso en el que el medicamento 5 es sensible a la temperatura, la mesa 8 se puede enfriar.

30 La superficie superior 9 de la mesa 8 puede estar opcionalmente provista de una capa 11 elástica delgada. La capa 11 ayuda a la formación de la línea de debilitamiento 6 mediante la reducción de la sensibilidad del proceso para el nivel de fuerza aplicada y permite que las capas de lámina 2b, 3b de la tira de blíster 1 se doblen ligeramente durante la formación, de manera que las tensiones, en particular los esfuerzos de corte y desgarre, inducidas en las capas de lámina 2b, 3b se reducen con ello para garantizar de esta manera que no se rompan o se corten por los altos niveles de fuerza. Materiales adecuados para la capa elástica 11 incluyen poliamidas, poliimidas, PTFE, ETFE 35 y cauchos de silicona. La capa 11 es preferiblemente de menos de 1 mm de espesor y más preferiblemente de menos de 0,5 mm. En una realización preferida, la capa elástica 11 está formada por una capa de 0,3 mm de poliamida.

40 Para asegurarse de que las capas de polímero 2a, 2c externas e internas se ablanden lo suficientemente y de manera que el material de la capa 2c de polímero externa se aprieta a los lados del miembro de cuchilla 9 sin necesidad de cortar las capas de lámina 2b, 3b, es importante seleccionar cuidadosamente la temperatura del miembro de cuchilla 9 y la duración del contacto con el envase blíster 1. Intervalos adecuados y preferidos para los parámetros de funcionamiento principales se muestran en la siguiente tabla. Resultará claro para los expertos en la técnica que los parámetros interactúan unos con otros, por ejemplo aumentando la duración se permitirá que se 45 aplique una fuerza menor y aumentando la temperatura se permitirá que se emplee una duración más corta.

	Intervalo adecuado	Intervalo preferido
Temperatura superior de la herramienta (°C)	230 - 280	235-245
Fuerza por línea de desgarre (N)	300-600	400-500
Duración (s)	0,1-3,0	0,5-1,0

La aplicación de calor y presión necesita ser controlada para lograr una línea de debilitamiento 6 repetible. Una opción es controlar la fuerza o presión aplicada, por ejemplo, utilizando un resorte a un nivel predefinido de compresión o un cilindro neumático a una presión predeterminada para proporcionar la fuerza. Alternativamente, el miembro de cuchilla 9 puede estar provisto de uno o más miembros de tope 12 que mantienen la punta de la herramienta 10 a una distancia predeterminada de la superficie superior 9 de la mesa 8, de modo que la tira de blíster 1 se comprime solamente una magnitud predeterminada por el miembro de cuchilla 9. En la realización ilustrada en la Figura 5, los miembros de tope 12 se proporcionan sobre cada uno de los bordes de la punta 10 de la herramienta. La distancia entre la punta 10 de la herramienta y la superficie superior 9 de la mesa 8 puede ser ajustable para permitir que se formen líneas de debilitamiento 6 en tiras de blíster 1 que tienen diferentes espesores de estratificado. Preferiblemente, la distancia entre la punta 10 de la herramienta y la superficie superior 9 se selecciona para que sea entre 25% y 100% del espesor total del estratificado.

Si se ha de proporcionar un iniciador del desgarre 13, esto puede formarse en la misma operación que la formación de la línea de debilitamiento 6. La Figura 6 muestra una herramienta 15 alternativa para formar una línea de debilitamiento 6 junto con muescas en cada uno de los extremos de la línea de debilitamiento 6 para facilitar el inicio de un desgarre. Elementos de corte 14 dependen del miembro 9 de la herramienta calentada y son recibidos en rebajes de acoplamiento (no mostrados) cortados en la superficie superior 9 de la mesa 8. Los elementos de corte 14 cortan una muesca en el envase blíster 1 a medida que la punta 10 de la herramienta forma una línea de debilitamiento en la tira 1.

Una línea efectiva de debilitamiento 6 no tiene que ser continua. Por ejemplo, en una línea de debilitamiento 6 se pueden dejar una o más zonas no debilitadas con el fin de mantener la resistencia a la tracción de la tira 1, por ejemplo, para facilitar la manipulación durante la fabricación y la indexación de la banda 1 en un dispositivo de inhalación y para evitar un desgarre accidental de la tira 1. Una línea de debilitamiento 6 puede, por lo tanto, comprender zonas que han sido debilitadas y zonas que no han sido debilitadas o zonas con diferentes niveles de debilitamiento.

Se apreciará que se puede formar a la vez más de una línea de debilitamiento 6 mediante la aplicación de un debilitamiento en una pluralidad de puntos simultáneamente utilizando, por ejemplo, una herramienta con múltiples miembros de cuchilla 9. Preferiblemente, las líneas de debilitamiento 6 se forman a lo largo de una parte sustancial o de la totalidad de la tira 1 en una sola operación. Alternativamente, pueden formarse en un proceso continuo. Medios para la creación de procesos continuos o intermitentes para la fabricación a alto volumen son bien conocidos en el campo de la maquinaria de procesamiento de blísteres. De manera similar, más de una tira se puede procesar a la vez mediante el procesamiento simultáneo de tiras contiguas.

La Figura 8 ilustra una realización adicional en la que se utiliza un láser 16 para formar líneas de debilitamiento en la tira 1. De acuerdo con esta realización, un rayo láser 17 emitido por el láser 16 escanea a través de la tira 1 en un patrón predeterminado y localmente modifica la capa de polímero 2c por fusión, ablación o una combinación de los dos, para formar una línea de debilitamiento 6 sin afectar a la capa de lámina 2b. El láser 16 puede configurarse para realizar la ablación de sólo una parte del espesor de la capa 2c de polímero, aunque el control de la exactitud de la profundidad de la ablación puede ser difícil en un proceso continuo en el que la capa de hoja 2b es objeto de movimiento. Por lo tanto, es preferible que el láser 16 realice la ablación de la capa 2c de polímero en toda su profundidad. El láser 16 puede realizar la ablación de la capa 2c de polímero a través de sólo una parte de la anchura de la tira 1. Por ejemplo, en una matriz punteada o de puntos o patrón de trazos discontinuos de tal manera que a lo largo de la línea de debilitamiento 6 hay zonas alternas de polímero realizadas por ablación y no realizadas por ablación tal como se muestra en las Figuras 9A y 9B. De esta manera la tira puede hacerse desgarrable sin un debilitamiento excesivo.

El láser 16 puede ser un láser de CO<sub>2</sub> o un láser YAG, pero es preferiblemente un láser de CO<sub>2</sub>. El tipo y la potencia del láser 16 se elige para dar una ablación eficaz de la capa 2c de polímero sin dañar la capa de lámina de aluminio 2b de debajo. La formación de una línea de debilitamiento con un láser se puede combinar con cualquiera de los métodos antes mencionados para iniciar un desgarre que incluye una muesca, mella o corte superficial.

Ventajosamente para la producción de alto volumen el proceso de hacer las tiras de blíster 1 es continuo o comprende una combinación de estaciones continuas e intermitentes dependiendo del tipo de operación. Por ejemplo, la conformación en frío de una forma de blíster se lleva a cabo a menudo mediante un proceso intermitente. En un proceso continuo, el láser 16 está programado para explorar a través de la capa de lámina 2b para formar una línea de debilitamiento 6 y luego indexar la siguiente posición en sincronización con la indexación de la tira 1 a lo largo del proceso. Esto se puede conseguir mediante el escaneo de haz de láser 17 o moviendo la tira 1. En un



proceso intermitente, el láser 16 puede formar un cierto número de líneas de debilitamiento mediante el escaneo del haz 17 antes de que la tira 1 sea indexada a lo largo de un número de blísteres 4.

5 Se apreciará que todas las realizaciones anteriormente mencionadas abordan un método y un aparato para formar una zona de debilitamiento en una tira de blíster pre-conformada. Sin embargo, también se prevé que la formación de una zona de debilitamiento entre los blísteres se pueda formar simultáneamente con la fabricación del blíster, es decir, al mismo tiempo que cuando la tapa se sella a la base.

10 La Figura 10A ilustra una parte de una herramienta de sellado o placa 20 que comprende una superficie 21 moleteada o de otro modo modelada rugosa que contacta con el material de la tapa y realiza la función de sellado en la base. La herramienta de sellado 20 tiene una abertura 22 que corresponde a una cavidad del blíster, de manera que el material de la tapa no se ve afectado por la herramienta 20 en la zona del material de la tapa que se extiende sobre la cavidad. A cada lado de la abertura 22 se encuentra una zona elevada 23 para la creación de una línea de propagación del desgarre de debilitamiento en la tira en cualquier lado de una cavidad del blíster. En una realización preferida, la zona elevada está sustancialmente a nivel con las puntas o las superficies más altas del patrón de moleteado que forma el sello. Las zonas elevadas 23 crean una zona entre los blísteres que está tanto ligeramente adelgazada como rigidizada a medida que el estratificado es estrujado contra la herramienta de sellado que se calienta para hacer que la laca de sellado se funda. Esta zona es, por lo tanto, ligeramente más frágil y fácilmente desgarrada una vez que se inicia el desgarre.

20 Se apreciará que la herramienta de sellado se puede aplicar a cualquier lado de la tira de blíster para sellar el material de tapa a la base. Además de ello, el material de la tapa y la base puede ser estrujado entre dos herramientas de sellado similares.

25 La Figura 10B ilustra una versión modificada de una parte de la herramienta de sellado mostrada en la Figura 10A. En esta realización, las zonas elevadas 25 adoptan la forma de zonas ampliadas en el borde de la tira entre las aberturas 22 para crear zonas de inicio del desgarre que facilitan el inicio de un desgarre. En una realización preferida, la zona elevada está sustancialmente a nivel con las puntas o las superficies más altas del patrón de moleteado que forma el sello. Alternativamente, cualquiera de las zonas elevadas mostradas en las Figuras 10A y 10B puede ser ligeramente protuberante del patrón moleteado hasta 0,2 mm. El patrón moleteado es típicamente entre 0,025 mm y 0,2 mm de profundidad y preferiblemente entre 0,04 mm y 0,1 mm.

30 La Figura 10C ilustra todavía otra versión modificada de una parte de la herramienta de sellado mostrada en las Figuras 10A y 10B. En esta versión, las zonas elevadas 23, tal como se muestra en la Figura 10A, se combinan con las zonas elevadas 25 tal como se muestra en la Figura 10B. La zona 23, 25 elevada combinada se utiliza tanto para iniciar como para propagar un desgarre. Las zonas 25 de inicio del desgarre pueden ser ligeramente más altas que las zonas de propagación 23, dado que el estratificado debe ser más débil en la región de iniciación.

35 Muchas modificaciones y variaciones de la invención que caen dentro de los términos de las siguientes reivindicaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica y la descripción anterior debe ser considerada solamente como una descripción de las realizaciones preferidas de la invención.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un envase blíster en forma de una tira alargada que es lo suficientemente flexible para permitir que sea enrollada formando un rollo para inserción en un dispositivo de inhalación que comprende una pluralidad de cavidades (4) del blíster individuales que reciben y almacenan una dosis individual de medicamento en polvo para la inhalación por un usuario, en donde el envase incluye una base (2) en la que se forman las cavidades (4) del blíster y una parte de tapa (3) sustancialmente plana que sella las cavidades (4) del blíster, comprendiendo cada una de la base (2) y la parte de tapa (3) un estratificado, incluyendo el estratificado de la base una capa de lámina (2b) que es impermeable a la humedad y estanca a los gases, una capa de polímero (2c) externa y una capa de polímero (2a) interna en la cara opuesta de la capa de lámina (2b) a la capa de polímero (2c) externa, caracterizado por una zona de debilitamiento (6) formada al separar sustancialmente una parte de la capa de polímero (2c) externa del estratificado de la base, o al adelgazar una parte de dicha capa de polímero (2c) externa del estratificado de base, entre cada una de las cavidades (4) del blíster o un cierto número de cavidades (4) del blíster, sin dañar la capa de lámina (2b) de dicho estratificado de la base.
- 10 2. Un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la zona de debilitamiento (6) se forma desplazando sustancialmente la capa de polímero (2a) interna, además de separando o desplazando sustancialmente la capa de polímero (2c) externa del estratificado de la base.
- 15 3. Un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la capa de polímero (2a) interna tiene un espesor menor que 60  $\mu\text{m}$ .
- 20 4. Un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la capa de polímero (2a) interna tiene un espesor de entre 15  $\mu\text{m}$  y 40  $\mu\text{m}$ .
5. Un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la capa de polímero (2a) interna tiene un espesor de 30  $\mu\text{m}$ .
6. Un envase blíster de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la zona de debilitamiento (6) está prevista entre cada uno de los blísteres de la tira.
- 25 7. Un envase blíster de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la zona de debilitamiento (6) es discontinua.
- 30 8. Un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la capa de polímero (2c) externa se separa o desplaza de zonas discretas, separadas, que se extienden a lo largo de cada una de las zonas de debilitamiento (6), de manera que cada una de las zonas de debilitamiento se forma a partir de una serie de secciones debilitadas y no debilitadas.
9. Un envase blíster de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la zona de debilitamiento (6) se forma en un borde de un envase para facilitar el inicio de un desgarre.
10. Un envase blíster de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende una muesca, mellas o perforación (13) en el borde del envase para facilitar el inicio de un desgarre.
- 35 11. Un envase blíster de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde al menos una parte de la zona de debilitamiento (6) es una tira o línea estrecha.
12. Un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la zona de debilitamiento (6) comprende una tira o línea estrecha y una zona ampliada de debilitamiento, en donde la línea se encuentra con un borde del envase.
- 40 13. Un envase blíster de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la tira o línea estrecha se extiende a través del envase entre dos zonas de debilitamiento ampliadas en donde los extremos de la línea se encuentran con los bordes del envase.
14. Un método de impartir una zona de debilitamiento en un envase blíster entre cavidades (4) del blíster adyacentes del envase que reciben y almacenan dosis individuales de un medicamento en polvo para la inhalación por un

- 5 usuario, estando el envase en forma de una tira (1) alargada que es lo suficientemente flexible como para que pueda ser enrollada en un rollo para su inserción en un dispositivo de inhalación, e incluyendo una base (2) en la que se forman las cavidades (4) del blíster, y una parte (3) de tapa sustancialmente plana que sella las cavidades (4) del blíster, comprendiendo cada una de la base (2) y las partes (3) de la tapa un estratificado que incluye una capa de lámina (2b, 3b) que es impermeable a la humedad y estanca a los gases, una capa de polímero (2c, 3c) externa y una capa de polímero (2a, 3a) interna en la cara opuesta de la capa de lámina (2b, 3b) a la capa de polímero (2c, 3c) externa, en el que el método incluye la etapa de separar o desplazar sustancialmente una parte de la capa de polímero (2c, 3c) externa de las partes de base o de tapa o adelgazar una parte de dicha capa de polímero (2c, 3c) externa de las partes de base o de tapa sin dañar la capa de lámina (2b, 3b) del estratificado, para formar dicha zona de debilitamiento.
- 10
15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la etapa de separar o desplazar sustancialmente una parte de la capa de polímero (2c) externa del estratificado de base para formar dicha zona de debilitamiento (6) incluye la etapa de aplicar calor al envase para ablandar o fundir una parte de la capa de polímero (2c) externa de la capa de lámina (2b) en dicha zona.
- 15 16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, que incluye la etapa de formar medios para iniciar un desgarre (13) en donde la zona de debilitamiento (6) se encuentra con un borde del envase.
17. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, en el que la etapa de formar dicha zona de debilitamiento (6) aplicando calor al envase para ablandar o fundir una parte de la capa de polímero (2c) externa sin dañar la capa de lámina (2b) comprende la etapa de utilizar un láser.
- 20 18. Un dispositivo de inhalación que contiene un envase blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

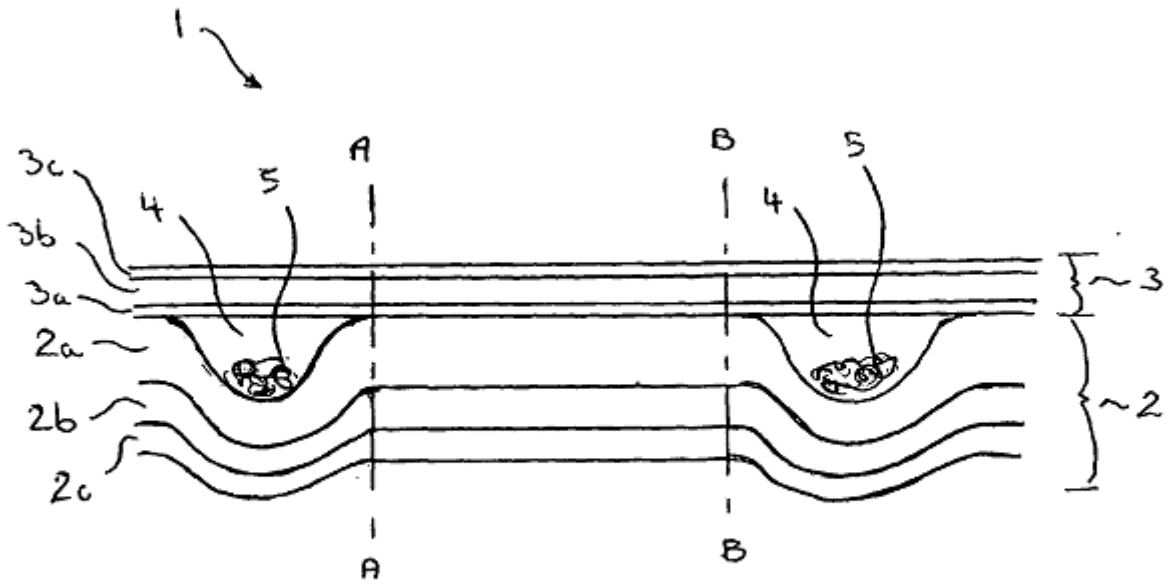


Figura 1

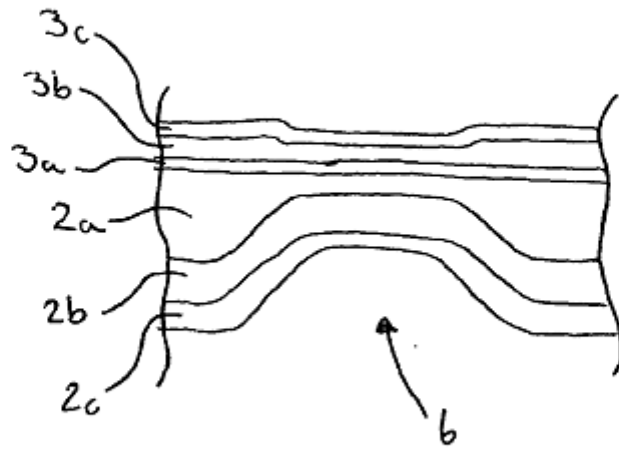


Figura 2

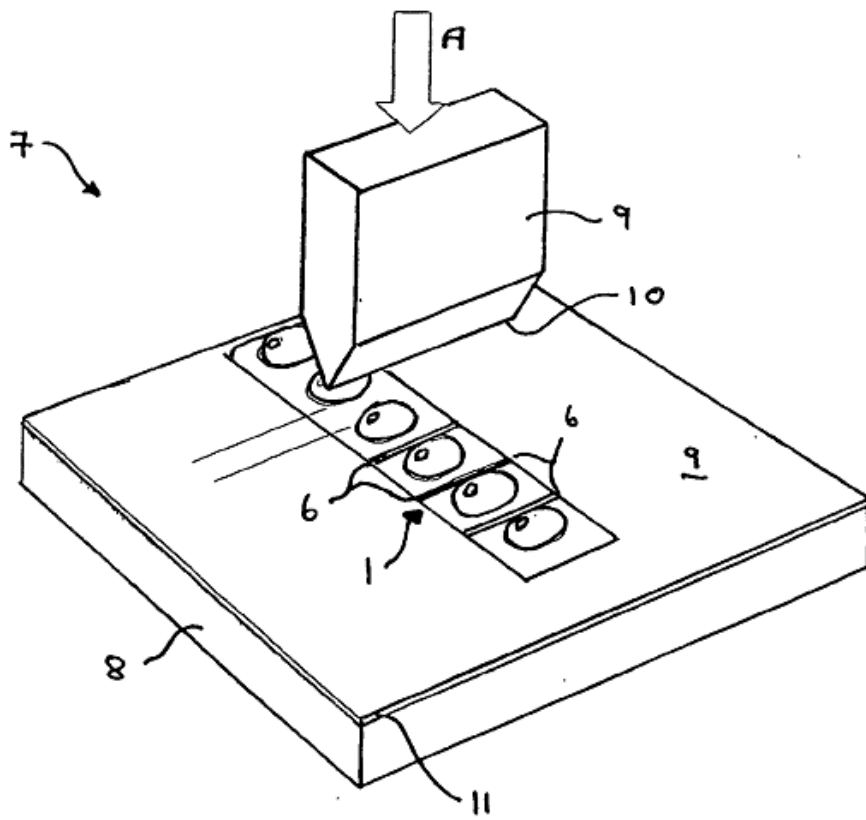


Figura 3

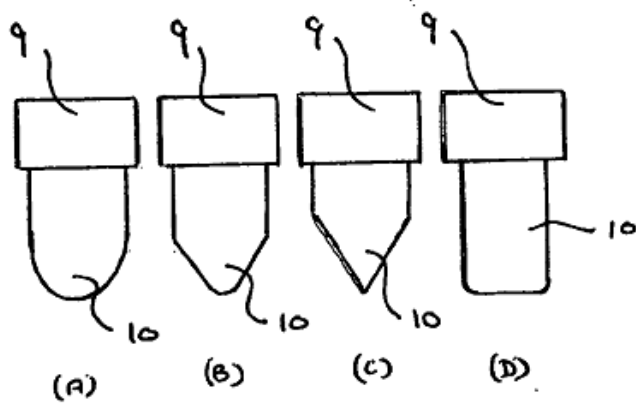


Figura 4

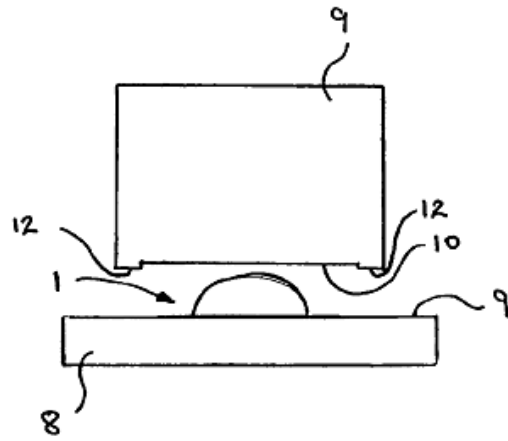


Figura 5

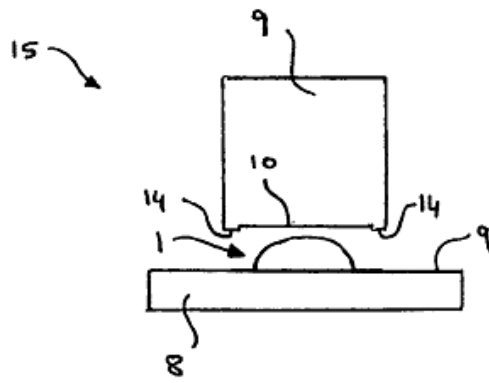


Figura 6

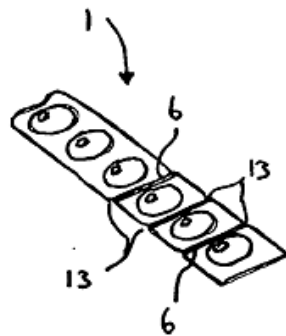


Figura 7

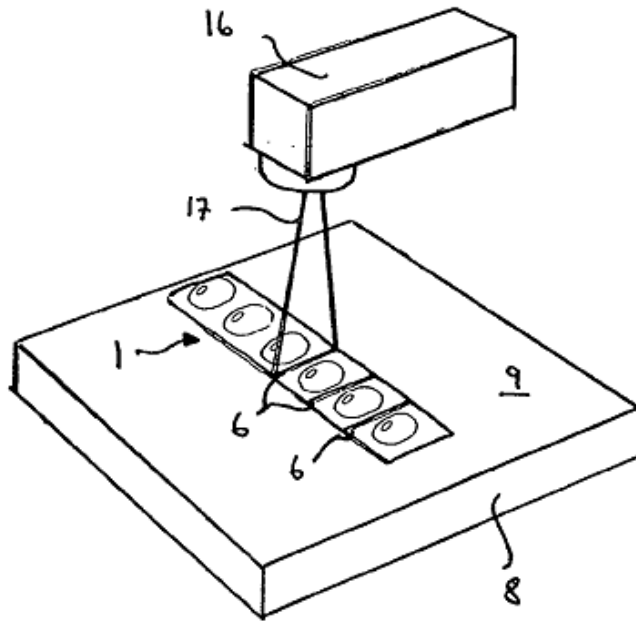


Figura 8

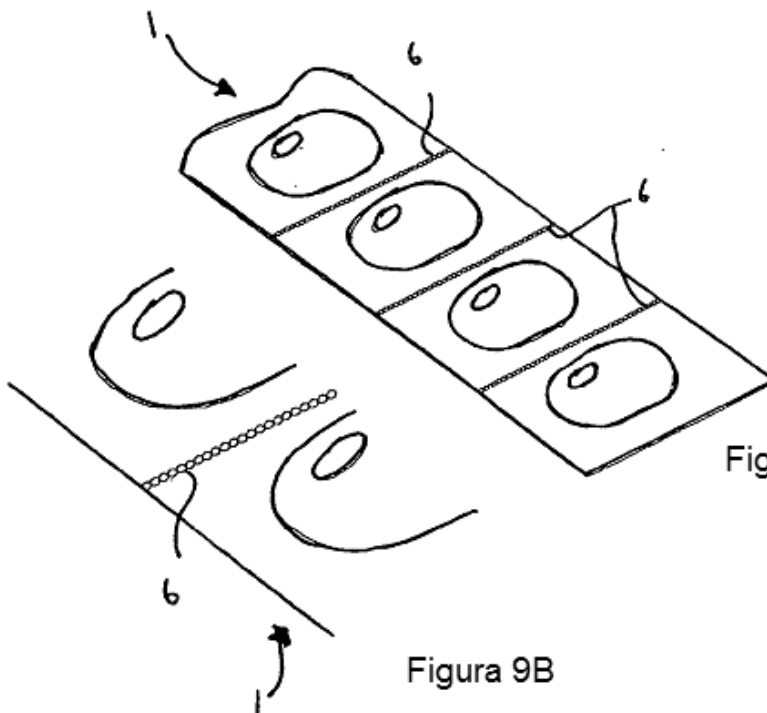


Figura 9A

Figura 9B

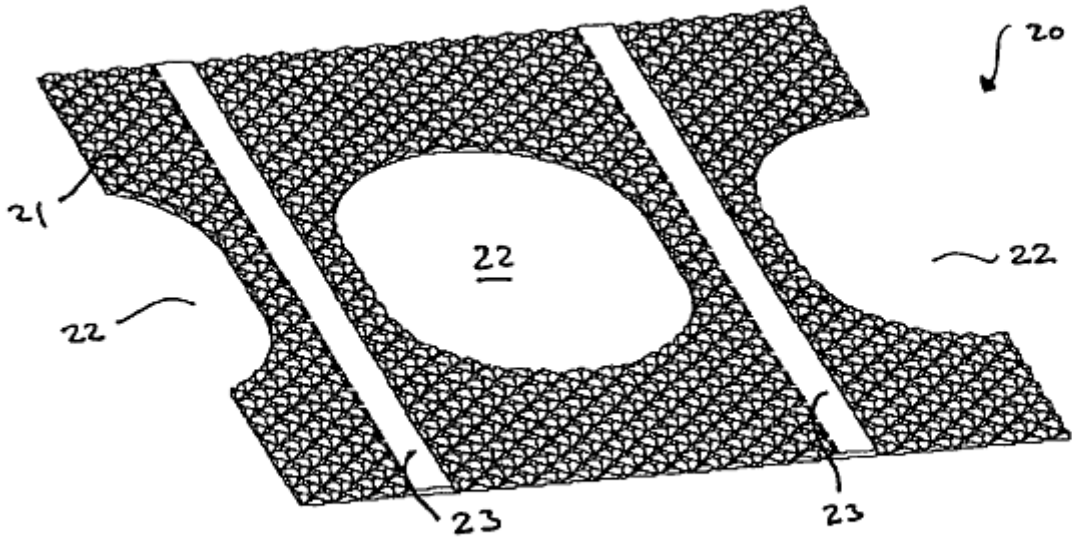


Figura 10A

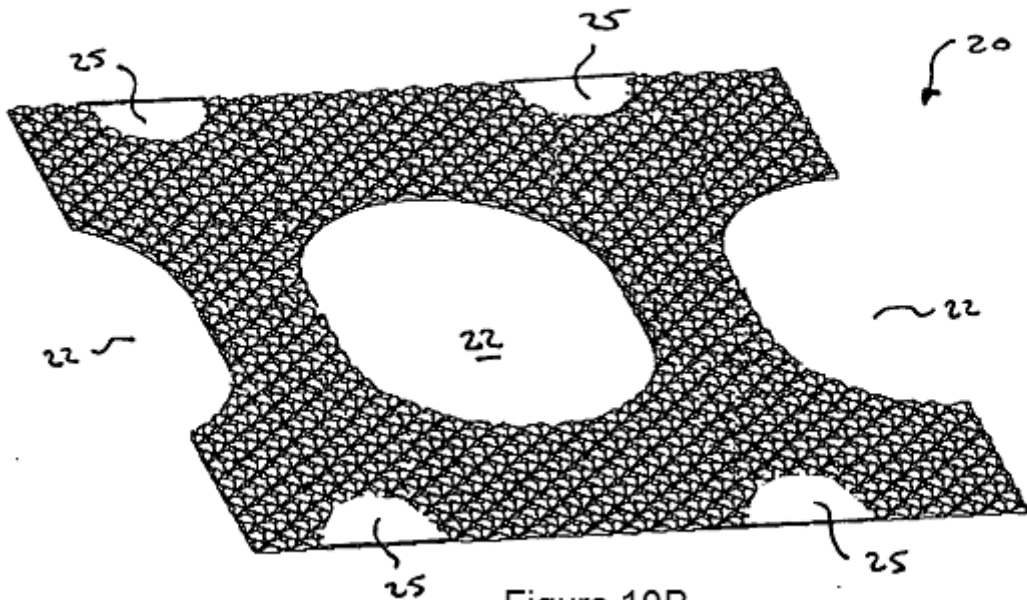


Figura 10B



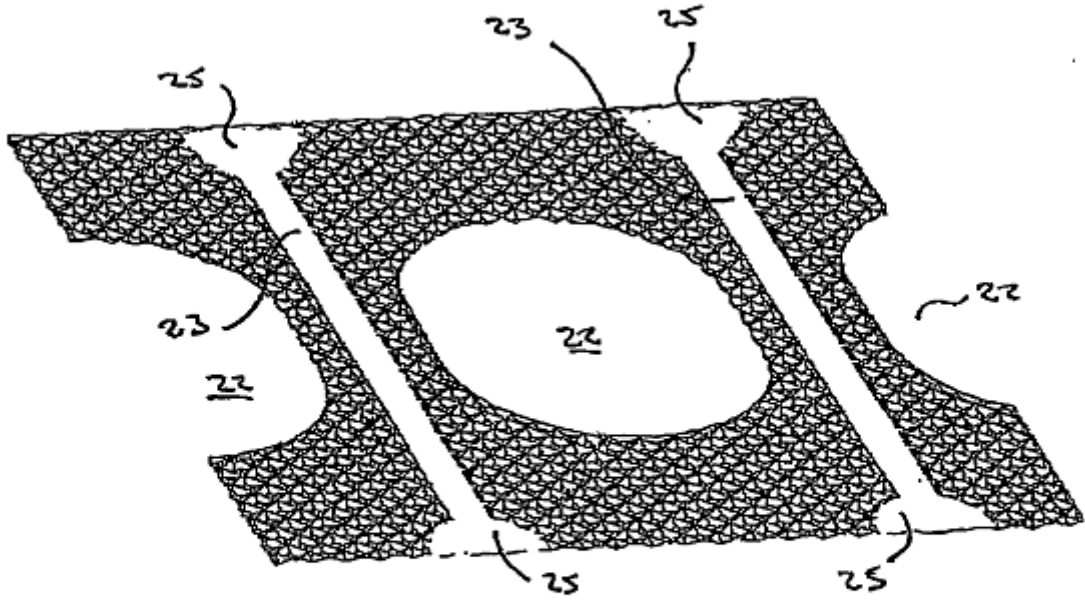


Figura 10C