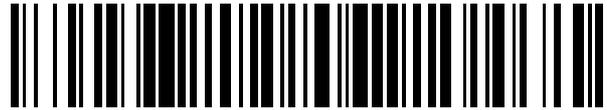


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 858**

51 Int. Cl.:

**B65D 75/36**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2012 PCT/US2012/031695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12135765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012 E 12765380 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2694402**

54 Título: **Paquete de tipo blíster para cartuchos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**01.04.2011 US 201161470982 P**

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

**20.07.2017**

73 Titular/es:

**MANKIND CORPORATION (100.0%)  
25134 Rye Canyon Loop, Suite 300  
Valencia, CA 91355, US**

72 Inventor/es:

**BERGEY, MICHAEL, S.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 625 858 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

Paquete de tipo blíster para cartuchos farmacéuticos

**Campo técnico**

Se describe un paquete de tipo blíster para un cartucho o cápsula farmacéutica moldeado por inyección.

**5 Antecedentes**

Los sistemas de paquetes de tipo blíster se pueden usar para proteger productos farmacéuticos en la industria farmacéutica tales como cápsulas, tabletas, polvos y líquidos. Generalmente, los paquetes de tipo blíster consisten en una lámina de base de tipo blíster rígida que tiene cavidades o blísteres abiertos y una lámina o tapa de cubierta. Cada de tipo blíster en un paquete contiene normalmente el producto farmacéutico en forma de un polvo, una cápsula o un comprimido.

Un sistema de administración de fármacos para inhalación puede incluir un cartucho para el entrega de una formulación de polvo seco al tracto pulmonar y a los pulmones para el tratamiento de una enfermedad. Las formulaciones de fármacos contenidas en el cartucho se pueden usar con un sistema de inhalación de polvo seco, que entrega el contenido de fármaco de una manera segura y consistente. Las formulaciones de fármacos usados para la inhalación pulmonar con un sistema de entrega por cartucho, sin embargo, pueden ser sensibles a la degradación, por ejemplo, por exposición a la humedad. De esta manera, un cartucho que contiene la formulación en polvo puede beneficiarse de un diseño de paquete mejorado para proteger el cartucho y la formulación frente a daños físicos y factores ambientales.

**Sumario**

20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un paquete de tipo blíster de acuerdo con la reivindicación 1.

Se describen en la presente memoria descriptiva paquetes de tipo blíster para proteger - contrariamente al paquete de tipo blíster que se describe en el documento US 5 868 774 A - cartuchos que contienen formulaciones farmacéuticas para su uso con un inhalador. En un ejemplo, los cartuchos usados con un sistema de inhalación de polvo seco se describen en la patente norteamericana número D613849 y en la Solicitud de patente norteamericana número de 12/484.137 (US 2009/0308392). Los paquetes de tipo blíster pueden ser diseñados para contener, proteger, dispensar y/o mejorar la estabilidad de una formulación farmacéutica. En una realización, las formulaciones se pueden diseñar para la entrega pulmonar para el tratamiento de enfermedades, incluyendo enfermedades sistémicas y endocrinas tales como diabetes. Los paquetes de tipo blíster pueden proporcionar una rigidez estructural que resiste el curvado del material utilizado y también pueden crear una barrera a factores ambientales tales como humedad, luz y/o polvo; pueden facilitar la dispensación de una dosis de medicamento a administrar a un paciente. En una realización, el paquete de tipo blíster puede proporcionar una elevada barrera contra la humedad para proteger un cartucho que comprende una formulación de fármaco durante el envío, manipulación y/o almacenamiento de los productos farmacéuticos antes del uso.

En una realización, los paquetes de tipo blíster comprenden una pluralidad de blísteres que son pocillos uniformes en forma de bolsillo, estructuras unitarias en forma de vaso y/o cavidades dispuestas en filas o matrices; en los que cada unidad del paquete de tipo blíster está configurada para coincidir de manera correspondiente con la estructura de un cartucho o cápsula farmacéutica que contiene una formulación farmacéutica. En una realización, cada pocillo de blíster puede alojar un cartucho correspondiente. En otra realización, los paquetes de tipo blíster pueden comprender una o más cavidades de forma irregular o pocillos de blíster, en el que cada cavidad o pocillo de blíster comprende una cubierta, una porción de fondo, una superficie exterior, una superficie interior y un hueco. La porción de fondo puede comprender una superficie exterior que tiene un extremo o domo sustancialmente redondo, y un extremo o placa sustancialmente plano que se extiende desde el área del domo. En una realización, el extremo sustancialmente plano puede tener una hendidura o rebaje que forma una característica de retención de cartucho o placa en la superficie interior y el área hueca se puede configurar para que aloje un cartucho que comprende un recipiente similar a un vaso. En otras realizaciones, los paquetes de tipo blíster pueden comprender una pluralidad de pocillos de blíster de una sola unidad que están separados unos de los otros por un espaciador o segmento de material de base no procesado que es contiguo a un pocillo de blíster adyacente. En esta realización, el paquete de tipo blíster puede contener perforaciones o líneas rayadas que rodean cada unidad de tipo blíster para separar la unidad de tipo blíster con el fin de facilitar la dispensación.

En una realización, los paquetes de tipo blíster comprenden uno o más pocillos de blíster por fila y una o más filas por paquete de tipo blíster. En realizaciones que comprenden dos o más pocillos de blíster en una fila de blísteres, cada pocillo de blíster puede ser contiguo a otro, y el volumen interno o hueco de cada pocillo de blíster puede estar en comunicación con todos los pocillos de blíster. Alternativamente, en algunas realizaciones que tienen más de un pocillo de blíster que son contiguos unos a los otros, cada pocillo de blíster puede separarse de manera que el volumen y/o hueco de cada pocillo puede no estar en comunicación con un pocillo de blíster adyacente, cualquiera o con todos los otros pocillos de blíster. En una realización, los paquetes de tipo blíster pueden comprender una o más

filas de pocillos de blíster, en los que cada fila de blísteres puede separarse por líneas de perforación o marcas a lo largo de las filas de pocillos de blíster o a lo largo de las líneas que rodean cada unidad del paquete de tipo blíster.

Una realización comprende un blíster compuesto por una estructura de base o material que tiene cavidades formadas, que está compuesto por un laminado de base termoformable y un material de tapa, incluyendo una lámina de aluminio templado suave con un sellador activado por calor. El material de base y/o estructura puede comprender una o más capas de un plástico termoformable, incluyendo un cloruro de polivinilo, un poliéster y/o un fluoropolímero, por ejemplo, un policlorotrifluoroetileno (PCTFE) tal como ACLAR® (Honeywell International Inc., NJ). En algunos aspectos de las realizaciones que se describen en la presente memoria descriptiva, los paquetes de tipo blíster pueden comprender un material de base que comprende un material compuesto laminado. En una realización, el material compuesto laminado puede comprender al menos tres capas seleccionadas entre cloruro de polivinilo y un fluoropolímero, tal como una capa ACLAR y/o un material que tiene características termoformables similares. En una realización, el material compuesto laminado puede estar compuesto por una estructura de película de tres capas que comprende una primera capa de cloruro de polivinilo, o polietileno tereftalato (PET), una segunda capa de cloruro de polivinilo o PET y una capa de un fluoropolímero que incluye ACLAR, en el que la capa de fluoropolímero comprende la capa intermedia del compuesto laminado. En otra realización, la lámina con base de blíster puede comprender un fluoropolímero tal como PCTFE unido adhesivamente al PET.

En algunas realizaciones, se puede hacer que el compuesto laminado que forma el material de base tenga varios grosores, y el grosor puede depender del grado de barrera de humedad requerido para la formulación. En una realización, el grosor del compuesto laminado de la lámina con base de blíster puede variar desde aproximadamente 230 µm hasta aproximadamente 720 µm. En otra realización, la lámina con base de blíster compuesta laminada puede tener un grosor de aproximadamente 360 µm a aproximadamente 610 µm. En esta realización, los paquetes de tipo blíster hechos con los laminados de base dan lugar a blísteres con una rigidez adecuada y protección de barrera contra la humedad que tienen un grosor mayor de 100 µm.

En realizaciones particulares, los paquetes de tipo blíster pueden comprender una o más cavidades y una cubierta o tapa. Cada una de las cavidades está configurada para contener un cartucho que puede estar estructurado para adaptarse a un inhalador de polvo seco y el cartucho puede incluir una formulación para la administración pulmonar. La formulación puede comprender un ingrediente activo, incluyendo pero no limitado a, una molécula pequeña, proteína, péptido, molécula de ácido nucleico o una combinación de los mismos. En esta y otras realizaciones, el cartucho puede comprender una formulación para el tratamiento de, por ejemplo, la diabetes y el ingrediente activo en la formulación puede seleccionarse de péptidos, incluyendo pero sin limitarse a insulina, GLP-1, fragmentos activos de los mismos, análogos de los mismos o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, el ingrediente activo se puede seleccionar entre cualquier péptido o agente activo que pueda administrarse por vía pulmonar, incluyendo insulina, oxitocina, glucagón, hormona paratiroidea, oxintomodulina, péptido YY, péptido 1 similar al glucagón, sumatriptán, inhibidor de peptidil peptidasa IV, hormona paratiroidea, agonista y antagonistas del neurotransmisor, desoxirribonucleasa I, fragmentos activos de los mismos, análogos de los mismos y combinaciones de los mismos.

Se pueden proporcionar paquetes de tipo blíster para dosis única, y/o dosis múltiples, incluyendo la dosificación diaria de una formulación farmacéutica, durante dos o más días, o se puede proporcionar una combinación de múltiples blísteres para el suministro semanal o mensual de acuerdo con lo que sea necesario.

En todavía una realización adicional, los paquetes de tipo blíster pueden comprender un cartucho que tiene una formulación para tratar una enfermedad, que comprende una composición de polvo seco inhalable que comprende una dicetopiperazina. En una realización, la dicetopiperazina puede tener una fórmula 3,6-*bis*-(4-X-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, en la que X se selecciona del grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleilo y fumarilo. En una realización, la composición de polvo seco puede comprender una sal de dicetopiperazina; en el que la sal de dicetopiperazina puede ser una sal inorgánica que incluye sodio, potasio, magnesio, litio, cesio y calcio. En otra realización, la dicetopiperazina puede ser una sal orgánica, incluyendo, trietilamina, butilamina, dietanolamina y trietanolamina. En todavía otra realización, se proporcionan composiciones de polvo seco en las que la dicetopiperazina es 3,6-*bis*-(4-fumaril-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina o una sal del mismo, con o sin un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los paquetes de tipo blíster pueden comprender también un cartucho con una formulación con vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero sin limitarse a, lactosa, dextrano, aminoácidos y otros similares.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de un paquete de tipo blíster que se describe en la presente memoria descriptiva.

La figura 2 es una primera vista lateral del paquete de tipo blíster de la figura 1, que representa la disposición uniforme de las filas de blísteres dentro del paquete.

La figura 3 es una segunda vista lateral de la realización del paquete de tipo blíster de la figura 1, que muestra las filas de blísteres desde el lado opuesto de la figura 2.

La figura 4 es una vista inferior de la realización del paquete de tipo blíster de la figura 1, mostrando la organización de los blísteres dentro del paquete.

La figura 5 es una cubierta de la realización del paquete de tipo blíster de la figura 1, mostrando la tapa.

5 La figura 6 es una vista frontal de la realización del paquete de tipo blíster en la figura 1, que muestra una fila de tres blísteres y su configuración que representa una zona de domo y sus hendiduras laterales o características de retención de cartucho.

La figura 7 es una vista posterior de la realización del paquete de tipo blíster de la figura 1.

La figura 8 es una sección transversal de una fila de blísteres tomada por el plano 8-8 como se muestra en la figura 1.

10 La figura 9 es una sección longitudinal del paquete de tipo blíster tomada por el plano 9-9 atravesando el punto medio de los pocillos de blíster.

La figura 10 ilustra una vista desde arriba de un paquete de tipo blíster como se describe en la presente memoria descriptiva.

15 La figura 11A ilustra una vista posterior de un cierre de perforación tal como se describe en la presente memoria descriptiva. La figura 11B ilustra un cierre desprendible tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

La figura 12 es un gráfico de los datos obtenidos a partir de experimentos que muestran el caudal de transmisión de vapor de agua típica (WVTR) de la realización del paquete de tipo blíster que se describe en la presente memoria descriptiva.

20 La figura 13 ilustra una vista desde arriba de un paquete de tipo blíster como se describe en la presente memoria descriptiva.

La figura 14 ilustra un perfil del grosor de un paquete de tipo blíster formado por un material de triple capa PVC-ACLAR-PVC.

La figura 15 ilustra un perfil de grosor de un paquete de tipo blíster formado de un material de dos capas PVC-ACLAR.

25 La figura 16 ilustra un perfil de grosor de un paquete de tipo blíster formado de un material de dos capas de CoPETG-ACLAR.

La figura 17 ilustra desviaciones estándar para las gráficas de las figuras 14-16.

Las realizaciones de la presente descripción solamente están ejemplificadas y no están limitadas a los dibujos que se describen en las figuras 1 a 17.

### 30 **Descripción detallada**

En la presente memoria descriptiva se describen paquetes de tipo blíster configurados para proteger un cartucho o cápsula que contiene una formulación farmacéutica para la administración pulmonar. Los cartuchos o cápsulas se pueden usar en conjunto con un inhalador.

35 La figura 1 ilustra una vista isométrica de una realización ejemplar del paquete de tipo blíster 100 que se describe en presente memoria descriptiva. El paquete de tipo blíster 100 comprende una tarjeta de blíster o lámina con base de blíster 102 que tiene una pluralidad de cavidades moldeadas 104, 104', 104", 104"', 104''', etc. dispuestas en una o más filas 106, 106', 106", 106"', 106''', etc. En una realización, tres domos 108 pueden estar presente en cada fila 106. La cavidad 104 puede comprender un primer extremo substancialmente redondo o domo 108 y una estructura de área de alguna manera plana o placa 110 que sobresale del domo 108 y forma una característica de retención de la tapa 112 del cartucho formando allí una hendidura o depresión en la superficie exterior de la cavidad. El domo 108 se puede configurar para que aloje un recipiente o vaso de cartucho de dosis unitaria y una placa 110 se puede configurar para que contenga y mantenga una sección de un conjunto de tapa o cubierta de cartucho en una configuración de contención de cartucho o predosificación. Un cartucho farmacéutico que se puede empaquetar dentro del presente paquete de tipo blíster puede ser uno que se representa, por ejemplo, en las patentes norteamericanas números D613.849 y US 2009/038390.

40

45

La característica o placa de retención de la tapa del cartucho puede mantener una tapa de un cartucho en su lugar, y/o evitar que cartuchos en blísteres de múltiples cartuchos entren en contacto con los cartuchos adyacentes. En una realización, un cartucho almacenado en una unidad de tipo blíster presente, cuyo cartucho comprende una tapa de cartucho y un recipiente en configuración de contención o predosificación, el recipiente de cartucho está adaptado al domo de la unidad de tipo blíster y está suspendido por la tapa adaptada a la placa del blíster. De esta manera, se evita que el recipiente de cartucho se mueva y se mantenga en una configuración de contención.

50

- La figura 1 ilustra también el paquete de tipo blíster 100 que contiene cinco filas 106 conteniendo cada una tres cavidades 104. Esta realización puede ser adecuada para la dosificación tres veces al día para un paciente. En algunas realizaciones, una dosis con cada comida puede ser una dosis inhalable de insulina recetada u otra medicación para pacientes que sufren una condición tal como, pero sin limitación, la diabetes. Se pueden usar realizaciones alternativas dependiendo de la enfermedad a tratar.
- Otras realizaciones pueden tener una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince cavidades en cada fila. Un paquete de tipo blíster puede incluir además una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince filas.
- El paquete de tipo blíster 100 ilustrado en la figura 1 puede estar configurado para anidar con otro paquete de tipo blíster de manera que los blísteres de paquetes opuestos puedan estar intercalados entre dos filas 106 del otro paquete para reducir el tamaño del paquete exterior durante el envío. El paquete de tipo blíster 100 puede casar con otro paquete de tipo blíster girado hacia atrás y al revés para reducir el tamaño del envase. Se pueden prever otros medios para reducir el tamaño del envase, el volumen u otras características similares.
- En las realizaciones de la presente memoria descriptiva, las blísteres pueden estar configuradas para que coincidan con el tamaño de cartucho específico que se va a empaquetar. El tamaño de las filas en un paquete de tipo blíster también puede variar dependiendo de factores tales como el número de cavidades de tipo blíster por fila y el tamaño de los blísteres. En una realización, cada pocillo o cavidad de blíster 104 puede ser mayor que aproximadamente 1 cm de longitud; mayor que 1 cm de altura en el domo 108, y mayor que 1 cm de anchura. En una realización, el tamaño de la cavidad 104 puede ser de aproximadamente 1,5 cm de anchura, de aproximadamente 2,5 cm de longitud y de aproximadamente 1,5 cm de altura; en el que cada una de las filas 106 dentro de un paquete de tipo blíster puede tener aproximadamente 6 cm de longitud y aproximadamente 3,5 cm de anchura. En esta y otras realizaciones, las cavidades 104 pueden estar configuradas centralmente dentro de una fila de blísteres o un segmento de un paquete de tipo blíster.
- Cada una de las figuras 2 y 3 ilustra vistas laterales opuestas del paquete de tipo blíster 100 que se ilustra en la figura 1. Representada en las figuras 2 y 3 se encuentra la disposición uniforme de filas 106 dentro del paquete de tipo blíster 100. Las figuras 2 y 3 también representan las formas del domo 108 y de la placa 110 que tienen lo que puede ser una forma general sustancialmente alargada. Las cavidades 104 pueden tener un extremo plano o placa que se extiende lateralmente desde una estructura de domo. Las figuras 2 y 3 ilustran también una lámina con base de blíster 102 formando pocillos de blíster o cavidades de blíster 104 y la tapa 114 se muestra sellando las cavidades 104.
- La figura 4 es una vista desde abajo del paquete de tipo blíster 100 que se ilustra en la figura 1, mostrando cavidades 104 organizadas dentro del paquete de tipo blíster 100. En esta realización, el paquete de tipo blíster 100 comprende filas 106 configuradas teniendo un espacio 116 entre las filas 106. En una realización, los domos 108 de un primer paquete de tipo blíster pueden ajustarse en el espacio 116 entre las filas 106 de un segundo paquete de tipo blíster y las placas 110 del primer paquete de tipo blíster puede apoyarse en las placas 110 del segundo paquete de tipo blíster.
- La figura 5 es una vista desde arriba del paquete de tipo blíster 100 que se ilustra en la figura 1, ilustrando la tapa 114 sellando el paquete de tipo blíster 100. La tapa 114 pueden estar unida o sellada de manera que la tapa 114 se adhiera a las superficies planas de la lámina con base de blíster 102. Una porción de la lámina con base de blíster en la que la tapa 114 puede adherirse es el espacio 116 situado entre las cavidades 104 y sobre cada abertura de la cavidad. Esta adherencia de la tapa 114 a la lámina con base de blíster 102 puede cerrar el paquete de tipo blíster 100 y encapsular uno o más cartuchos dentro de las cavidades 104. En una realización, la tapa 114 puede ser una única lámina que cubra toda la lámina con base de blíster 102 y se une con la lámina con base de blíster en las zonas que rodean las cavidades 104.
- En algunas realizaciones, la tapa 114 puede estar adherida a la parte trasera de la lámina con base de blíster 102 a ras con toda la parte inferior de la lámina con base de blíster 102. En otras realizaciones, la tapa 114 puede estar adherida a la parte inferior de la lámina con base de blíster 102, pero ser más pequeña que la lámina con base de blíster 102. En otras realizaciones, la tapa 114 puede ser más grande que la cara inferior de la lámina con base de blíster 102 y estar enrollada alrededor de los bordes de la lámina con base de blíster 102.
- Las figuras 6 y 7 son, respectivamente, vistas frontal y posterior del paquete de tipo blíster 100 que se ilustra en la figura 1, que ilustra el paquete de tipo blíster 100 que comprende la fila 106 que incluye tres cavidades combinadas 104. Cada sección de la cavidad 104 puede incluir el domo 108 y su placa lateral 110 con hendiduras o características de retención de cartuchos 112; en el que las filas de blísteres están selladas con la tapa 114.
- La figura 8 ilustra una sección transversal a través de una fila de cavidades como se representa en la figura 1 tomada por el plano 8-8. La figura 8 ilustra un interior de tres cavidades interconectadas y las relaciones de unas con las otras dentro de una fila. Esta figura ilustra el volumen interno 118 o hueco de la fila 106. La figura 8 ilustra también una vista de una realización de la lámina con base de blíster 102 que muestra las capas componentes. En esta realización, la lámina con base de blíster 102 comprende un laminado de película de tres capas que incluye una

primera capa 120, una segunda capa 122 y una tercera capa 124. Cada una de las tres capas se puede unir adhesivamente a las otras. En otras realizaciones, se pueden usar más o menos de tres capas. Por ejemplo, se pueden usar una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez capas. En una realización, el número de capas utilizadas puede ser el número o grosor necesario para evitar sustancialmente la infiltración de agua al interior de un paquete sellado (lámina con base de blíster y tapa).

En una realización, la lámina con base de blíster 102 se puede fabricar utilizando plásticos termoformables. En ciertas realizaciones, la lámina con base de blíster 102 puede ser un laminado termoformable formado a partir de películas que comprenden una o más de una capa de un plástico termoformable, incluyendo, poliéster, cloruro de polivinilo y/o un fluoropolímero, tal como ACLAR®. En otras realizaciones, el paquete de tipo blíster 100 comprende un material compuesto laminado que comprende al menos tres capas seleccionadas entre una capa de cloruro de polivinilo, PET y una capa de fluoropolímero, en la que al menos una capa es un fluoropolímero. En un aspecto de esta realización, la lámina con base de blíster 102 puede estar formada por una capa de fluoropolímero y dos capas de cloruro de polivinilo. En una realización, la primera capa 120 puede ser cloruro de polivinilo, la segunda capa 122 puede ser una capa de fluoropolímero, y una tercera capa 124 puede ser cloruro de polivinilo. En una realización de este tipo, la primera capa 120 y la tercera capa 124, siendo ambas de los cuales capas de cloruro de polivinilo, forman la superficie interior 126 y la superficie exterior 128 de cada cavidad 104.

Otros polímeros que se pueden usar solos o en combinación con los anteriores para formar una lámina con base de blíster 102 pueden incluir poli (ácido L-láctico), policaprolactona, poli (lactida-co-glicolida), poli (etileno-acetato de vinilo), poli (hidroxibutirato-covalerato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, poli (ácido glicólico), poli (ácido D,L-láctico), poli (ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, polifosfoésteruretano, poli (aminoácidos), cianoacrilatos, poli (carbonato de trimetileno), poli (iminocarbonato), copoli (éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros acrílicos, copolímeros de etileno-co-vinilacetato, polibutilmetacrilato, polímeros y copolímeros de halogenuros de vinilo (por ejemplo cloruro de polivinilo) éteres polivinílicos (por ejemplo, éter polivinilmetílico), haluros de polivinilideno (por ejemplo, fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, polivinilcetonas, polivinil aromáticos (por ejemplo, poliestireno), ésteres de polivinilo (por ejemplo acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno resinas ABS, poliamidas (por ejemplo, Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, poliuretanos, rayón, celofán y carboximetilcelulosa.

La lámina con base de blíster 102 puede ser transparente, parcialmente transparente u opaca. Parcialmente transparente incluye materiales que permiten que aproximadamente un 5%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 40%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 90% de luz pase a su través. Los materiales opacos pueden permitir que prácticamente no pase luz a través suyo y pueden ser útiles para alojar medicamentos sensibles a la luz.

El grosor del material laminado antes de formar la lámina con base de blíster puede ser de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 75  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 125  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 175  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 225  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 275  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 325  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 375  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 425  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 475  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 525  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 575  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 625  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 675  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 725  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 775  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 800  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 825  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 850  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 875  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 900  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 925  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 950  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 975  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1025  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1050  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1075  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1125  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1150  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1175  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 1200  $\mu\text{m}$  de grosor, o de cualquier grosor en un intervalo limitado por o entre cualquiera de estos valores. En algunas realizaciones, un grosor total puede variar de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ .

Cada capa en el material laminado puede tener un grosor y el grosor total de todas las capas puede representar el grosor total del material laminado. Cada capa puede tener un grosor de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 75  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 125  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 175  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 225  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 275  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 325  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 375  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 425  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 475  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 525  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 575  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 625  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 675  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 725  $\mu\text{m}$ .

µm, de aproximadamente 750 µm, de aproximadamente 775 µm, de aproximadamente 800 µm, de aproximadamente 825 µm, de aproximadamente 850 µm, de aproximadamente 875 µm, de aproximadamente 900 µm, de aproximadamente 925 µm, de aproximadamente 950 µm, de aproximadamente 975 µm, de aproximadamente 1000 µm, de aproximadamente 1025 µm, de aproximadamente 1050 µm, de aproximadamente 1075 µm, de aproximadamente 1100 µm, de aproximadamente 1125 µm, de aproximadamente 1150 µm, de aproximadamente 1175 µm o de cualquier otro grosor en un intervalo limitado por o entre cualquiera de estos valores. En realizaciones en las que se utiliza ALCAR, el grosor de las capas puede oscilar entre aproximadamente 230 µm y aproximadamente 720 µm de grosor.

La estructura de la lámina con base de blíster 102 puede proporcionar una barrera de vapor y/o de humedad requerida que puede mejorar la estabilidad de una formulación farmacéutica, al mismo tiempo que proporciona una rigidez estructural que resiste el curvado del laminado. Como se ha explicado más arriba, la combinación de la lámina con base de blíster y la tapa sellada pueden prevenir sustancialmente la infiltración de agua en un paquete sellado. El curvado del material laminado es una tendencia que poseen los blísteres de la técnica anterior cuando se fabricaban del tamaño y longitud requeridos para contener un cartucho inhalador de los tamaños que se han descrito en la presente memoria descriptiva.

El paquete de tipo blíster 100 en la figura 8 puede comprender, además, una cubierta o tapa 114 que puede estar formada por una película o lámina que incluye una o más capas de un material. Los materiales adecuados para la fabricación de la tapa 114 pueden incluir, pero no se limitan a, un material de lámina metalizada tal como aluminio, cobre y/o un polímero o copolímero. Los polímeros pueden incluir poliésteres tales como tereftalato de polietileno (PET) y/o tereftalato de polietileno modificado con glicol (PETG). Otros polímeros que se pueden usar incluyen poli (ácido L-láctico), policaprolactona, poli (lactida-co-glicolida), poli (etileno-acetato de vinilo), poli (hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, poli (ácido glicólico), poli (ácido D,L-láctico), poli (ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), polifosfoéster, polifosfoésteruretano, poli (aminoácidos), cianoacrilatos, poli (carbonato de trimetileno), poli (iminocarbonato), copoli (éter-ésteres), (por ejemplo, PEO/PLA), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros acrílicos, copolímeros de etileno-co-vinilacetato, polibutylmetacrilato, polímeros y copolímeros de halogenuros de vinilo (por ejemplo cloruro de polivinilo) éteres polivinílicos (por ejemplo, éter polivinilmetílico), haluros de polivinilideno (por ejemplo, fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, polivinilcetonas, polivinil aromáticos (por ejemplo, poliestireno), ésteres de polivinilo (por ejemplo acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno resinas ABS, poliamidas (por ejemplo, Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poliuretanos, rayón, celofán y carboximetilcelulosa.

La tapa 114 en la figura 8 comprende una película de dos capas. Sin embargo, en otras realizaciones, la tapa 114 puede incluir una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez capas. En una realización, el número de capas utilizadas puede ser el número o grosor total necesario para evitar sustancialmente la infiltración de agua en el interior de un paquete sellado. La tapa 114 puede tener un grosor total de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 100 µm, de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 75 µm, o de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 50 µm. Cada capa de material utilizada para formar la tapa 114 puede tener un grosor de aproximadamente 5 µm, de aproximadamente 10 µm, de aproximadamente 15 µm, de aproximadamente 20 µm, de aproximadamente 25 µm, de aproximadamente 30 µm, de aproximadamente 35 µm, de aproximadamente 40 µm, de aproximadamente 45 µm, de aproximadamente 50 µm, de aproximadamente 55 µm, de aproximadamente 60 µm, de aproximadamente 65 µm, de aproximadamente 70 µm, de aproximadamente 75 µm, de aproximadamente 80 µm, de aproximadamente 85 µm, de aproximadamente 90 µm o de aproximadamente 95 µm o cualquier grosor en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores. En una realización, la tapa 114 puede tener un grosor entre aproximadamente 30 µm y aproximadamente 150 µm. En otra realización, la tapa 114 puede tener un grosor de aproximadamente 30 µm y fabricarse a partir de una capa exterior 130 de lámina de aluminio con temple suave, una capa de imprimación y una capa superior de lacado y una capa interna 132 de un recubrimiento polimérico sellado térmicamente. La lámina metalizada con temple suave puede resistir los pinchazos y rasgaduras y puede proporcionar un nivel de durabilidad al paquete.

La figura 9 ilustra una sección transversal longitudinal del paquete de tipo blíster 100 que comprende cinco filas de blísteres y un domo transversal 108 en cada una de las filas 106. En esta figura, sólo una sola capa 134 de material polimérico se utiliza para formar una lámina con base de blíster 102, pero como se ha descrito más arriba, se pueden usar más capas. La tapa 114 incluye la capa exterior 130 así como la capa interior 132. Sin embargo, como se ha descrito más arriba, se pueden usar más o menos capas para formar la tapa 114.

En una realización como se ilustra en la figura 9, el cartucho 136 está configurado para ajustarse dentro de una cavidad 104. La porción de vaso 138 del cartucho 136 en la que un medicamento en polvo seco puede ser alojado, puede encajar en el domo 108 y la cubierta 140 del cartucho 136 puede descansar sobre la combinación de placa 110 y la característica de retención 112 de la tapa del cartucho. Sin embargo, cualquier cartucho puede ajustarse dentro de un paquete de tipo blíster como se describe en la presente memoria descriptiva. Las láminas con base de blíster se pueden modificar para requisitos particulares con el fin de que se encajen cartuchos adicionales y/o diferentes.

La figura 10 ilustra una realización en la que un cartucho puede alojarse en una cavidad independiente 142. En este caso, una lámina con base de blíster 144 puede encontrarse con la tapa 114 entre cada cavidad 142, 142', 142" en una fila 106. De esta manera, se puede formar un canal 146 entre cada cavidad adyacente 142 en la que la lámina con base de blíster y el material de tapa pueden unirse uno a la otra. Como se ha indicado más arriba, cada cavidad aquí puede incluir todavía el domo 108, la placa 110 y la característica de retención 112 de la tapa del cartucho.

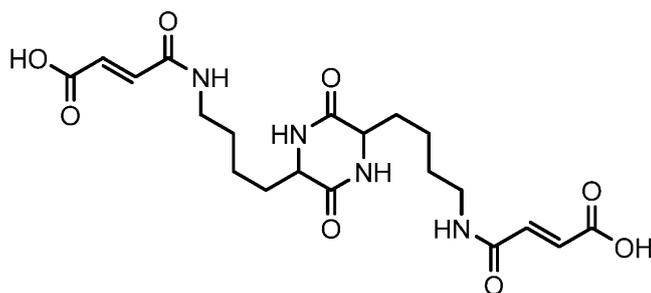
Además, en la figura 10, unas perforaciones 148 en la lámina con base de blíster 144 pueden estar incluidas con el fin de proporcionar a un paciente la capacidad de rasgar una fila de un paquete de tipo blíster 100 para reducir el volumen a transportar. Como en algunas realizaciones, se pueden prescribir tres dosis al día, rasgar simplemente una fila sacándola de un paquete de tipo blíster puede ser una característica útil para una dosis diaria de medicina. En otras realizaciones, se pueden incluir perforaciones que permiten que cada cavidad de la lámina con base de blíster 144 pueda ser retirada individualmente.

La unión entre la tapa 114 y lámina con base de blíster 144 (véase la figura 9) puede variar dependiendo de la necesidad particular. En una realización, la unión entre la tapa 114 y lámina con base de blíster 144 puede ser permanente de manera que la lámina metalizada deba ser rota para acceder al contenido de una cavidad. Como se ilustra en la figura 11A, la tapa 114 puede estar perforada 150 para permitir que los cartuchos individuales sean retirados desde una cavidad particular 104 en la lámina con base de blíster 144. En otras realizaciones que incluyen una lámina con base de blíster 102 (figura 4), la tapa 114 puede estar perforada permitiendo que se revelen múltiples cartuchos, por ejemplo, tres.

En otra realización, la unión entre la tapa 114 y la lámina con base de blíster 102 puede ser semipermanente de manera que la lámina metalizada pueda ser despegada para acceder al contenido de una cavidad. Como se ilustra en la figura 11B, la tapa 114 puede ser despegada 152 permitiendo que los cartuchos individuales sean retirados de una cavidad particular 104 en la lámina con base de blíster 144. En otras realizaciones que incluyen una lámina con base de blíster 102 (figura 4), la tapa 114 puede ser despegada permitiendo que se muestren múltiples cartuchos, por ejemplo, tres. En algunas realizaciones, una perforación de despegado 154 puede incluirse para que después de despegar más allá de una fila 106, la tapa pueda ser rasgada en la perforación de despegado 154 y desechada.

En otra realización que se describe en la presente memoria descriptiva, se describen procedimientos para fabricar paquetes de tipo blíster como se describen en la presente memoria descriptiva en una forma automatizada en línea en una máquina de termoformado de blísteres comercialmente disponible. Los métodos pueden comprender proporcionar un material o lámina de base y una película de tapa; cargar el material de base y la película de tapa sobre la máquina en forma de rollo y procesar el material de base y la película de tapa en la máquina. El proceso se puede realizar de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. En una realización, el material de base es conducido a una estación de conformación en la que puede conformarse usando calor a una temperatura que varía de aproximadamente 120°C a aproximadamente 150°C, o de aproximadamente 120°C a aproximadamente 135°C; y/o presión de aire y tacos mecánicos configurados para formar las cavidades o pocillos de blíster en un ciclo predeterminado, por ejemplo, entre 10 y 30 ciclos por minuto, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 25 ciclos por minuto. En una realización, la presión de aire se puede disponer de aproximadamente 4 bares a aproximadamente 7 bares, o de aproximadamente 5 bares a aproximadamente 6 bares. El calor, la presión de aire y los tacos mecánicos que se utilizarán dependen del tamaño del pocillo de blíster que se va a fabricar y del material de base utilizado. El producto de cartucho puede cargarse automáticamente en las cavidades de blísteres, y a continuación, el material de la tapa se estira sobre él. Juntos, el material de base formado y llenado y la tapa se introducen en la estación de sellado en la que las herramientas calientes provocan la activación de la capa sellante sobre la tapa, creando un paquete de tipo blíster sellado. Después de sellar, la banda de blísteres formados y llenados es conducida a una estación de perforación y a continuación finalmente a una estación de corte de troquel que produce el paquete de tipo blíster final.

En una realización, se puede diseñar un paquete de tipo blíster para que contenga 15 cartuchos llenos de fármaco. En una realización de este tipo, los cartuchos llenos de fármaco pueden estar situados en cinco filas de tres. En otra realización, un paquete de tipo blíster puede estar diseñado para contener 21 cartuchos llenos de fármaco. En una realización de este tipo, los cartuchos llenos de fármaco pueden estar situados en siete filas de tres. Los cartuchos que se pueden usar con los paquetes de blísteres pueden ser para formulaciones farmacéuticas destinadas a la administración pulmonar. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas que pueden estar contenidas en los cartuchos son en particular para la entrega de productos biológicos, incluyendo péptidos y proteínas y otros fármacos que son sensibles a la degradación. En algunas realizaciones, el cartucho en el blíster contiene una formulación que comprende una dicetopiperazina tal como las que se describen en las patentes norteamericanas números 7.794.754; 7.799.344; 7.803.404; 6.444.226; 6.555.127; 6.440.463; 6.428.771; 6.071.497; 5.352.461 y 5.503.852; y la solicitud de patente Ser número 12/813.839 (US 2010/317574) y WO 2010/144789. Una dicetopiperazina ejemplar, incluye fumaril dicetopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, FDKP). Una FDKP es una dicetopiperazina utilizada para aplicaciones pulmonares y tiene una fórmula:



La FDKP proporciona una matriz de micropartículas beneficiosa porque tiene baja solubilidad en ácido pero es fácilmente soluble a pH neutro o básico. Estas propiedades permiten que la FDKP cristalice y los cristales se autoensamblen en forma de micropartículas en condiciones ácidas y son adecuados para la entrega pulmonar teniendo un diámetro de entre aproximadamente 0,5 micras y aproximadamente 10 micras, pudiendo alcanzar los pulmones pasando con éxito la mayoría de las barreras naturales. Los cartuchos que contienen formulaciones para la administración pulmonar comprenden sales de dicetopiperazinas tales como las que se describen en la patente norteamericana número 7.820.676 y otras formulaciones para usar los cartuchos también se pueden empaquetar en el presente paquete de tipo blíster.

En una realización, se describe un método para ensamblar el paquete de tipo blíster que contiene un cartucho en cada blíster. En una realización, el cartucho puede ser un cartucho de dos partes (como se ha descrito más arriba) que comprende un recipiente o vaso y una cubierta o tapa como se representa y se describe en la patente norteamericana número D613849 y en la solicitud de patente norteamericana número de serie 12/484.137 (US 2009/0308392), respectivamente. El cartucho puede comprender además una configuración de contención o predosificación y una configuración de dosificación. En las realizaciones de la presente memoria descriptiva, el método comprende proporcionar cartuchos que consisten en dos partes moldeadas por inyección, comprendiendo cada cartucho una tapa y un vaso; llenar el vaso con una formulación de fármaco; colocar una tapa de cartucho sobre el vaso y bloquear la cubierta del vaso en una configuración de transporte o contención de manera que el polvo de fármaco esté sellado herméticamente en el vaso. En esta y otras realizaciones, el paquete de tipo blíster está diseñado para transportar los cartuchos mientras se impide el movimiento prematuro del vaso del cartucho en la configuración de dosificación.

De acuerdo con esto, los paquetes de tipo blíster se pueden diseñar para impedir el movimiento del cartucho dentro de la cavidad del blíster, lo cual se consigue formando una serie de características incorporadas que acunan cada cartucho dentro del pocillo de blíster y también impiden que se toquen unos a los otros. En esta y otras realizaciones, el paquete de tipo blíster 100 puede estar configurado de manera que cada blíster o cavidad 104 comprende el área de la placa 110 en la que la tapa del cartucho en una configuración de contención puede descansar sobre el área de la placa 110, lo cual a su vez permite que el vaso se suspenda hacia abajo en el interior del domo 108 o hueco circular del blíster, protegiendo un producto farmacológico contra un choque mecánico. En esta realización, el vaso del cartucho en el blíster puede estar rodeado por todos lados por la característica en forma de domo y puede que no sea posible que el vaso se deslice a la posición de dosificación mientras el cartucho se encuentra en el paquete de tipo blíster.

En una realización, el paquete de tipo blíster 100 también se pueden diseñar y configurar para anidar con los blísteres de otro paquete de tipo blíster para reducir el tamaño del paquete distribuido durante el envío y almacenamiento del producto. En una realización, el método comprende girar o voltear un paquete de tipo blíster 100 de manera que un par de paquetes de blísteres puedan orientarse cavidad a cavidad y a continuación reunirlos de manera que los lados inferiores de las áreas de placas de blísteres 110 en los blísteres opuestos hagan contacto. Esta disposición puede permitir que un par de paquetes de blísteres sean envueltos completamente en una superficie más pequeña que la que tendría si los paquetes de blísteres estuvieran simplemente apilados. En una realización, un paquete farmacéutico puede comprender uno o más paquetes de blísteres como se describe en la presente memoria descriptiva; en el que el paquete de tipo blíster está encerrado en una lámina envuelta completamente y la envoltura completa de lámina metalizada comprende un material de aluminio templado suave.

En una realización ejemplar, el paquete de tipo blíster 100 se puede utilizar para un uso de tres veces al día para un suministro de cinco días. Un paquete de tipo blíster de este tipo consiste en cinco cavidades termoformadas 104 diseñadas para contener tres cartuchos llenos de medicamento 136 en cada fila 106. Cada cavidad 104 de tres cartuchos puede tener un área que se extiende alrededor de cinco milímetros que forma un cierre en los cuatro lados y la herramienta de sellado se puede moletear para aumentar adicionalmente el área de sellado total.

Se puede proporcionar una perforación, como se ha descrito más arriba, entre cada unidad de blísteres, incluyendo una sección o fila 106 de manera que cada sección puede ser separada de la sección adyacente. Las cavidades individuales 104, por ejemplo, de uno, dos, tres o más cartuchos pueden ser llevadas discretamente en el bolsillo o bolso. De esta manera, un usuario final puede llevar sólo la cantidad de producto de fármaco que sea necesario para cualquier evento de dosificación particular. En una realización, para retirar un cartucho, el usuario presiona el domo

del blíster con un pulgar o un dedo, haciendo que el cartucho se rompa a través de la tapa de lámina metalizada blanda. Este método de retirada de los blísteres se denomina comúnmente empuje a través. Si se hace cuidadosamente, se puede retirar un único cartucho de una cavidad común de, por ejemplo, tres cartuchos que tienen un volumen contiguo sin desplazar los otros dos. Pueden prepararse configuraciones alternativas dependiendo del fármaco a administrar y del número de dosis que un paciente necesitaría durante un cierto período de tiempo.

En algunas realizaciones, los paquetes de blísteres procesados pueden tener grosores de laminado de grosor reproducible a través de las cavidades. En algunas realizaciones, la desviación estándar puede estar entre aproximadamente 0,004 mm y aproximadamente 0,023 mm.

En otras realizaciones, una vez sellado, un paquete de tipo blíster que se describe en la presente memoria descriptiva puede resistir sustancialmente toda la entrada de agua durante un periodo de aproximadamente 1 semana, de aproximadamente 1 mes, de aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 1 año, de aproximadamente 2 años, de aproximadamente 3 años, de aproximadamente 4 años o de aproximadamente 5 años. Por ejemplo, menos de aproximadamente 0,05 g, menos de aproximadamente 0,02 g, menos de aproximadamente 0,01 g, menos de aproximadamente 0,001 g, o menos de aproximadamente 0,0001 g de agua pueden introducirse en un paquete de tipo blíster sellado o en un medicamento. En otra realización, los paquetes de blísteres que se describen en la presente memoria descriptiva pueden resistir la transmisión de agua cuando se almacenan a una temperatura refrigerada, por ejemplo, a 4°C.

En algunas realizaciones, el caudal de transmisión del vapor de agua puede ser inferior a aproximadamente 0,005 g de agua por paquete por día. En otras realizaciones, el caudal de transmisión de agua puede ser inferior a aproximadamente 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0005 g, 0,00005 g, 0,00001 g, o 0,000005 g de agua por paquete al día. En una realización, la transmisión de agua es inferior a aproximadamente  $4,0 \times 10^{-5}$  g de agua por paquete al día.

El caudal de transmisión del vapor de agua también se puede ver afectado por la temperatura de almacenamiento. Los paquetes de blísteres que se describen en la presente memoria descriptiva pueden resistir la transmisión de agua cuando se almacenan a temperaturas entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 35°C, de aproximadamente 15°C y de aproximadamente 30°C, de aproximadamente 20°C y de aproximadamente 25°C. En una realización, los paquetes de blísteres que se describen en la presente memoria descriptiva pueden resistir la transmisión de agua cuando se almacenan a temperatura ambiente.

En una realización, no sólo se sellan los paquetes de blísteres sino que también un cartucho o cartuchos dentro del paquete de tipo blíster puede tener también un recipiente sellado que incluye un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es un polvo seco como se describe en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, este polvo seco puede resistir sustancialmente toda la entrada de agua durante un periodo de aproximadamente 1 semana, de aproximadamente 1 mes, de aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 1 año, de aproximadamente 2 años, de aproximadamente 3 años, de aproximadamente 4 años, de aproximadamente 5 años o de aproximadamente 10 años.

#### Ejemplo 1

##### *Fabricación del conjunto de paquete de tipo blíster*

Se proporcionan rollos de material de base o película de lámina y de tapa en conexión con un termoformador comercial (Pharmworks TF-2X). El material de base consiste en una capa de fluoropolímero entre dos capas de cloruro de polivinilo fabricadas por Klockner Pentaplast of America. El material de base es conducido a una estación de conformación a una velocidad de aproximadamente 12 a 25 ciclos por minuto (cpm), en la que se forma usando una combinación de calor, presión de aire y tacos mecánicos diseñados específicamente con las dimensiones requeridas para hacer los blísteres como se define en las figuras. En este ejemplo, la temperatura para ablandar el plástico para formar los pocillos de blíster puede oscilar entre aproximadamente 130°C y aproximadamente 150°C. Los cartuchos que contienen la formulación farmacéutica se cargan automáticamente en las cavidades de los blísteres, a continuación el material de la tapa que consiste en un material templado suave se dispone sobre este conjunto de lámina de aluminio (Alcan). Juntos, el material de base formado y relleno y la tapa se introducen en la estación de sellado en la que las herramientas calentadas a temperaturas que varían de aproximadamente 150°C a aproximadamente 170°C y con presión provocan la activación de la capa de sellado sobre la cubierta, creando un blíster sellado. Después de sellar, la banda de blísteres formados y llenos es conducida a una estación de perforación y a continuación finalmente a una estación de corte por troquel que crea el paquete de tipo blíster final.

#### Ejemplo 2

##### Caudales de transmisión del vapor de agua de los paquetes de blísteres

Los paquetes de blísteres fabricados en el Ejemplo 1 se sometieron a pruebas para determinar el caudal de transmisión del vapor de agua. Los paquetes de blísteres sellados que comprenden una lámina con base de blíster trilaminada comprendida por una capa exterior e interior de cloruro de polivinilo y una capa intermedia de ACLAR y

una tapa de lámina metalizada con temple suave se compararon con los paquetes de blísteres hechos de una lámina con base de blíster consistente en una sola capa de PET similar en grosor de calibre a la lámina con base de blíster de tres láminas y que tiene una tapa de lámina con temple suave. Cada paquete de tipo blíster se inyectó con 3 ml de agua (1 ml en cada uno de los tres blísteres) usando una jeringa con una aguja de calibre 29 (0,33 mm x 13 mm) a través de la base del paquete de tipo blíster. Después de inyectar el agua, el orificio en el material de base se tapó con adhesivo epoxi de curado rápido. El vapor de agua que atraviesa el paquete se analizó durante un periodo de tiempo haciendo pasar una corriente de gas nitrógeno seco limpio sobre el paquete en un recipiente de vidrio sellado y midiendo la cantidad de humedad recogida por el gas nitrógeno. La medición del vapor de agua que atraviesa el paquete y se libera en el frasco sellado se analizó al comienzo del experimento y durante un período de tiempo después en un aparato Mocon Permatran.

La figura 12 es un gráfico que representa los datos del experimento que ilustran el caudal de transmisión de vapor de agua típica (WVTR) del paquete de tipo blíster, en el que se muestran gramos de humedad por día en el eje vertical y los puntos de tiempo probados se muestran en el eje horizontal. La curva A (lámina con base de blíster de tres láminas que comprende ACLAR) y la curva B (lámina con base de blíster de PET) ilustran los resultados de los experimentos. Los datos ilustran que después de un corto periodo de tiempo en el que el instrumento de prueba se purga de aire a sí mismo, el WVTR se estabiliza rápidamente hasta un nivel en el que el caudal de transmisión de vapor de agua es estable y casi no detectable después de seis días de ensayo. Esto demuestra que la integridad del paquete es aceptable a lo largo del tiempo. Los datos comparativos del blíster fabricado usando laminados de PET convencionales se muestran en la figura 12, la curva B muestra que este material no es tan eficaz en la prevención de la transmisión de humedad a través del paquete. También se puede observar en la figura 12 que el pico inicial asociado con la curva A es el vapor de agua presente en el frasco (atmosférico) al inicio del experimento, que requiere aproximadamente 12 horas para evacuar.

### Ejemplo 3

#### *Uniformidad de la cavidad de la lámina con base de blíster*

En estos experimentos, se fabricaron tres laminados de lámina con base de blíster diferentes de manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1, usando un ajuste de temperatura comprendido entre 120 y 125°C para fabricar las láminas con base de blíster y un ajuste de temperatura de sellado de entre 155 y 165°C a 12-25 ciclos por minuto y a una presión de aire de aproximadamente 6 bares. Los grosores de las cavidades en la lámina con base de blíster se midieron en varios lugares como se indica en la figura 13 para determinar la integridad y la uniformidad de los blísteres o cavidades.

La figura 14 es un gráfico que ilustra el grosor en diferentes lugares enumerados en la figura 13 a lo largo de la línea de sección transversal. La lámina con base de blíster está formada aquí por un laminado de tres capas de PVC-ACLAR-PVC de 0,19 mm-0,07 mm-0,19 mm (7.5 milésimas de pulgada-3.0 milésimas de pulgada-7.5 milésimas de pulgada). El punto más delgado de la lámina con base de blíster se encuentra situado en el pináculo del domo (de aproximadamente 0,175 mm a aproximadamente 0,075 mm) y los puntos más gruesos se encuentran situados sobre las placas (de aproximadamente 0,275 mm a aproximadamente 0,225 mm).

La figura 15 es un gráfico que ilustra el grosor en diferentes lugares enumerados en la figura 13 a lo largo de la línea de sección transversal. La lámina con base de blíster está formada aquí por un laminado de dos capas de PVC-ACLAR de 0,38 mm-0,10 mm (15 milésimas de pulgada-4,0 milésimas de pulgada,). El punto más delgado de la lámina con base de blíster está situado en el pináculo del domo (de aproximadamente 0,187 mm a aproximadamente 0,125 mm) y los puntos más gruesos están situados sobre las placas (de aproximadamente 0,225 mm a aproximadamente 0,275 mm).

La figura 16 es un gráfico que ilustra el grosor en diferentes lugares enumerados en la figura 13 a lo largo de la línea de sección transversal. La lámina con base de blíster aquí está formada por un laminado de dos capas de CoPETG-ACLAR de 0,30 mm a 0,10 mm (12 milésimas de pulgada a 4.0 milésimas de pulgada). El punto más fino de la lámina con base de blíster está situado en el pináculo del domo (de aproximadamente 0,125 mm a aproximadamente 0,165 mm) y los puntos más gruesos se encuentran sobre las placas (de aproximadamente 0,200 mm a aproximadamente 0,275 mm).

Las desviaciones estándar para las diversas mediciones de las figuras 14 a 16 se ilustran en el gráfico de la figura 17. En base a los gráficos de las figuras 14 a 17, los expertos en la técnica pueden comprender que los grosores de las láminas con base de blíster procesadas pueden ser reproducibles con desviaciones estándar entre aproximadamente 0,004 mm y aproximadamente 0,023 mm. La relación de señal a ruido en las mismas muestras puede oscilar entre aproximadamente 0,020 y aproximadamente 0,135.

### Ejemplo 4

*Permeabilidad del vapor de humedad*

Se seleccionó una lámina con base de blíster con una envoltura completa de lámina metalizada debido a las características de permeabilidad al vapor de humedad y la capacidad para formar un paquete adecuadamente apretado.

5 Las especificaciones del proveedor con respecto a las características de permeabilidad al vapor de humedad de los materiales del paquete de tipo blíster pueden ser inferiores a 0,058 g de agua/m<sup>2</sup>/día para una película de base laminada, inferior a 0,010 g de agua/m<sup>2</sup>/día para una tapa laminada y menos de 0,010 g de agua/m<sup>2</sup>/día para una envoltura completa laminada cuando se mide de acuerdo con ASTM F1249 a 37,8°C/90% HR.

10 Se ensayó individualmente un conjunto sellado que consistía en la lámina con base de blíster y envoltura completa de lámina metalizada de acuerdo con ASTM Método F1249 - Método de Ensayo Estándar para Caudal de Transmisión de Vapor de Agua a través de Película y Lámina de Plástico usando un Sensor de Infrarrojos Modulado. Se prepararon muestras de lámina con base de blíster inyectando 1 cc de agua en cada tira de blísteres y colocando una resina epoxi impermeable sobre la abertura creada por una jeringa. Esto creó un depósito de agua dentro de la tarjeta de blíster. Se prepararon paquetes de envoltura completa de lámina que contenían paquetes de blísteres anidados inyectando 1 cc de agua en la envoltura completa y colocando una resina epoxi impermeable sobre la  
15 abertura creada por la jeringa. Las características de permeabilidad se determinaron colocando una muestra en una cámara de instrumentos de Mocon Permatran, y enjuagando el espacio de cabeza de la cámara con aire seco. El vapor de agua que se escapa puede difundirse y penetrar a través de muestras de prueba selladas y se mezcla con el gas dentro del espacio de cabeza de la cámara y se lleva a un sensor de infrarrojos. El sensor de infrarrojos mide la fracción de energía infrarroja absorbida por el vapor de agua y produce una señal eléctrica, cuya amplitud es proporcional a la concentración de vapor de agua. La amplitud de la señal eléctrica producida por las muestras de  
20 ensayo se compara entonces con la señal producida por la medición de una película de calibración con un caudal de transmisión de vapor de agua conocido. Esta información se utiliza entonces para calcular el caudal al que se transmite la humedad a través del material que se está ensayando. El ensayo se llevó a cabo a 25°C/100% HR.

25 Una lámina con base de blíster sellada como se ha descrito en la presente memoria descriptiva que tiene una capa de tres láminas de ACLAR emparedada por capas de PVC como capas exteriores exhibe un caudal de permeabilidad de humedad de aproximadamente 0,00004 g de agua/paquete de tipo blíster/día y el caudal de permeabilidad de humedad del paquete envuelto completamente ensamblado sellado es de aproximadamente 0,040 g agua/paquete con envoltura completa/día. Estos bajos valores demuestran la idoneidad de la configuración del paquete para cartuchos que contienen formulaciones farmacéuticas. La configuración del paquete se ha confirmado  
30 en la práctica durante estudios de estabilidad a largo plazo por medio de ensayos de TI Powder para el contenido de humedad. Los datos no muestran cambios en el contenido de humedad en ninguna de las condiciones (5°C o 25°C/60% RH), validando la idoneidad para el uso de la tarjeta de blíster con la configuración del paquete de envoltura completa de lámina metalizada con insulina de ECHNOSPHERE® (MannKind Corp., CA).

35 Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones particulares, se apreciará que las variaciones de las características y funciones que se han descrito más arriba y otras, o sus alternativas, se pueden combinar deseablemente en muchos otros sistemas o aplicaciones diferentes. Asimismo, las personas expertas en la técnica podrán realizar posteriormente diversas alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras no previstas o imprevistas en la actualidad, que también se pretende que sean abarcadas por las reivindicaciones que siguen.

40 A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, deben entenderse como que están modificadas en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que  
45 se pretenden obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe ser interpretado al menos en consideración al número de dígitos significativos reportados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias.

50 Los términos "a", "uno", "una", "el", "ella" y otros referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones que siguen) deben ser interpretados para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria descriptiva o sea indicado al contrario claramente por el contexto. La recitación de rangos de valores en la presente memoria descriptiva pretende servir meramente como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en la presente memoria descriptiva, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si estuviera recogido individualmente en la presente  
55 memoria descriptiva. Todos los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria descriptiva o que de otro modo se contradiga claramente con el contexto. El uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o un lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente memoria descriptiva se limita a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la  
60 memoria descriptiva debe interpretarse como indicando cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

5 Los agrupamientos de elementos o realizaciones alternativas de la invención que se describen en la presente memoria descriptiva no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser referido y reclamado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente memoria descriptiva. Se prevé que uno o más miembros de un grupo pueden ser incluidos o suprimidos de un grupo por razones de conveniencia y/o posibilidad de ser patentado. Cuando se produce tal inclusión o supresión, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo tal como se ha modificado, cumpliendo así la descripción escrita de todos los grupos de Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

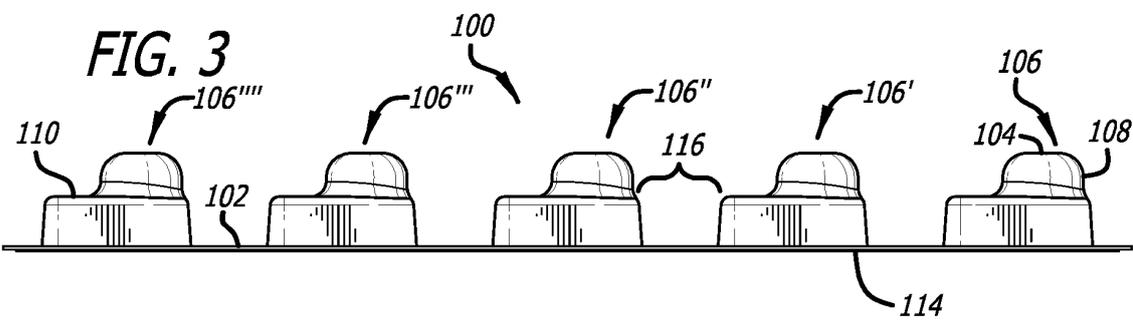
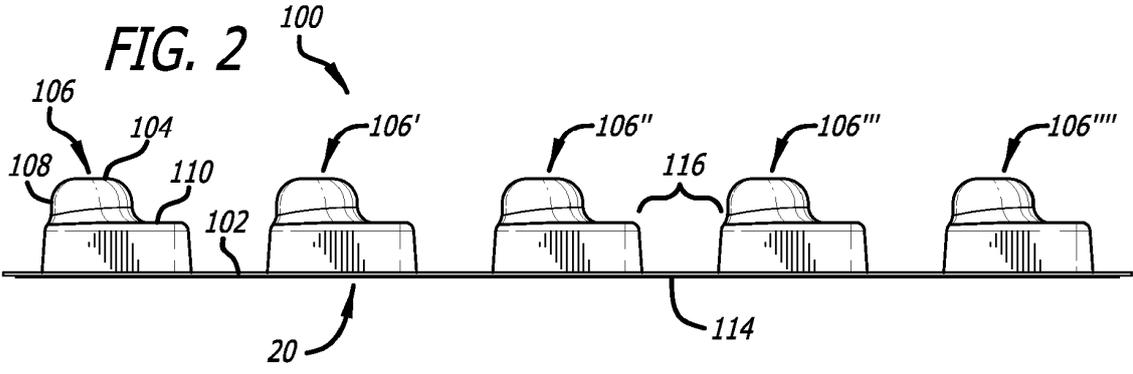
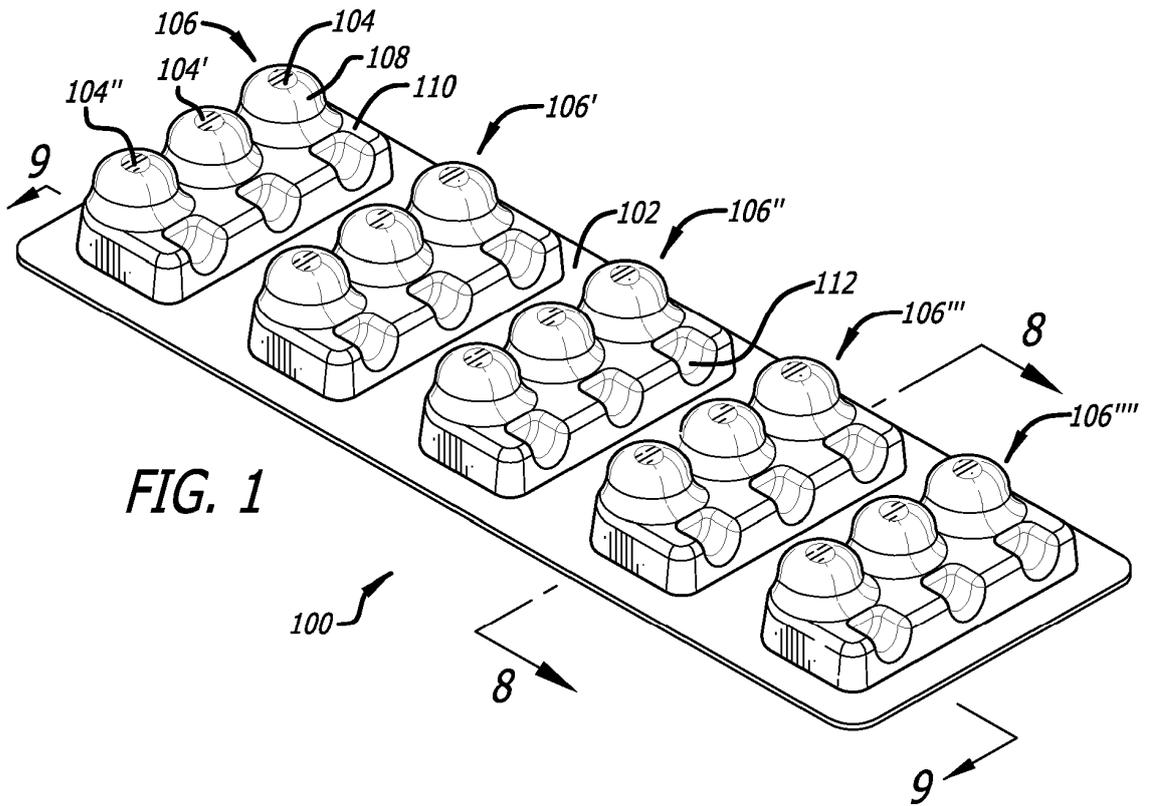
10 Ciertas realizaciones de esta invención se describen en la presente memoria descriptiva, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones en estas realizaciones que se describen serán evidentes a los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones de acuerdo con lo que sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se practique de manera diferente a la que se describe específicamente en la presente memoria descriptiva. En consecuencia, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto expuesto en  
15 las reivindicaciones adjuntas tal como sea permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos que se han descrito más arriba en todas sus posibles variaciones está comprendida en la invención, a menos que se indique de otro modo en la presente memoria descriptiva o de otro modo se indique lo contrario claramente por el contexto.

20 Además, se han hecho numerosas referencias a patentes y publicaciones impresas a lo largo de esta memoria descriptiva.

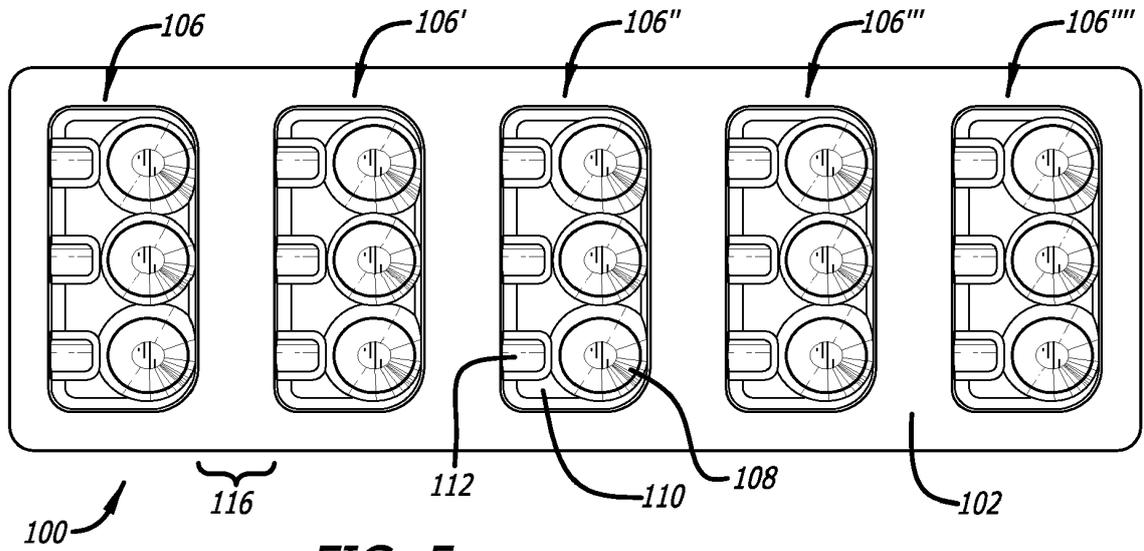
En conclusión, se debe entender que las realizaciones de la invención que se describen en la presente memoria descriptiva son ilustrativas de los principios de la presente invención, en particular porque el alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

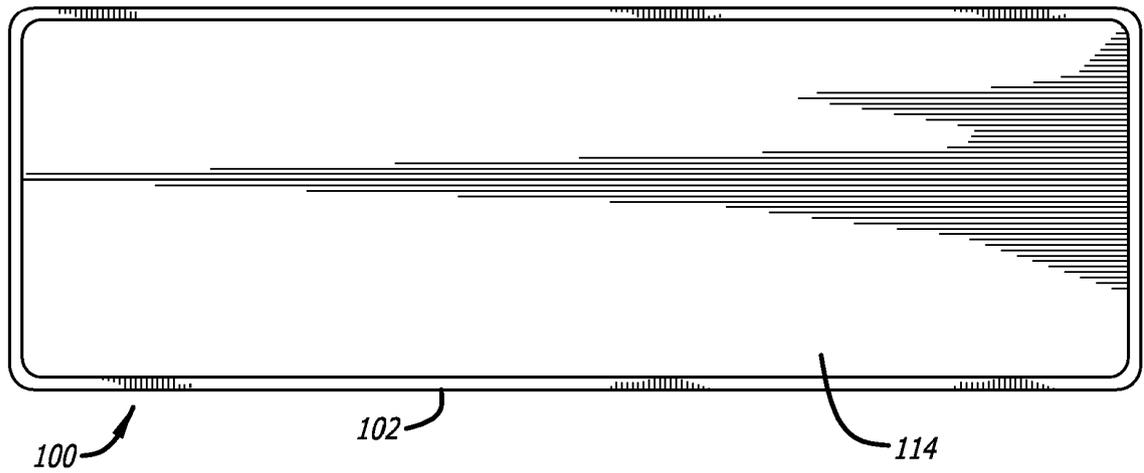
1. Un paquete de tipo blíster (100) que comprende:  
una lámina con base de blíster (102) que comprende:  
una o más cavidades (104) que tienen un hueco, una estructura de domo (108), una placa (110) y un cartucho que  
5 contiene una formulación farmacéutica; y  
una tapa (114) unida al citado paquete de tipo blíster (100),  
en el que la una o más cavidades tienen una superficie interior y una superficie exterior, y en el que la placa incluye  
una hendidura o rebaje en la superficie exterior que forma una característica de retención de cartucho en la  
superficie interior de las una o más cavidades y en el que la placa (110) se extiende desde la estructura de domo  
10 (108) y forma un extremo sustancialmente plano de las una o más cavidades.
2. El paquete de tipo blíster (100) de la reivindicación 1, en el que la placa (110) forma una característica de  
retención superior del cartucho en la superficie interior de las cavidades.
3. El paquete de tipo blíster (100) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cartucho  
incluye un recipiente y una tapa (114) o cubierta que se extiende sobre el recipiente.
- 15 4. El paquete de tipo blíster (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la formulación  
farmacéutica comprende un ingrediente activo.
5. El paquete de tipo blíster (100) de la reivindicación 4, en el que la formulación farmacéutica comprende una  
dicetopiperazina.
- 20 6. El paquete de tipo blíster de la reivindicación 5, en el que la dicetopiperazina es la bis-3,6-(N-fumaril-4-  
aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina.
7. El paquete de tipo blíster de la reivindicación 4, en el que el ingrediente activo es un péptido, una proteína, una  
molécula pequeña o un ácido nucleico.
8. El paquete de tipo blíster de la reivindicación 4, en el que el ingrediente activo se selecciona del grupo que  
consiste en insulina, un péptido de tipo glucagón 1, glucagón, oxitocina, oxintomodulina, péptido YY, sumatriptán, un  
25 inhibidor de la peptidil peptidasa IV, hormona paratiroidea, un agonista neurotransmisor, una molécula antagonista  
de neurotransmisor, desoxirribonucleasa I y fragmentos activos o análogos de los mismos.
9. El paquete de tipo blíster de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la lámina con base de  
blíster comprende al menos tres capas seleccionadas entre cloruro de polivinilo y ACLAR.
- 30 10. El paquete de tipo blíster de la reivindicación 9, en el que la capa de ACLAR forma una capa intermedia de la  
lámina con base de blíster que tiene un grosor de aproximadamente 230  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 720  $\mu\text{m}$  de grosor.
11. El paquete de tipo blíster de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la tapa comprende una  
lámina metalizada que comprende una o más capas seleccionadas de aluminio, polímero plástico o copolímero.
12. El paquete de tipo blíster de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la tapa tiene un grosor  
de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a 75  $\mu\text{m}$ .
- 35 13. El paquete de tipo blíster de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la lámina con base de  
blíster tiene un grosor superior a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .



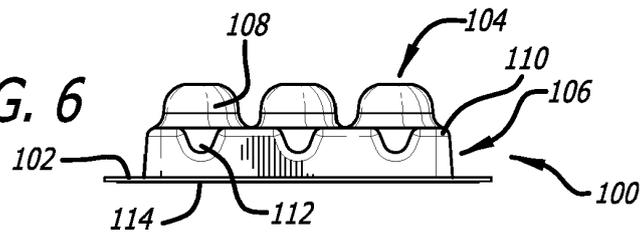
**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIG. 7**

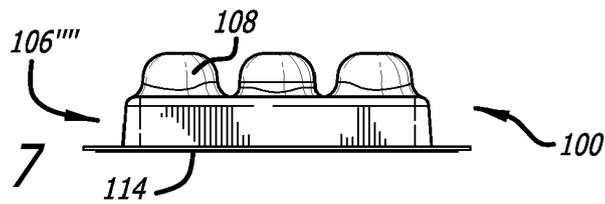
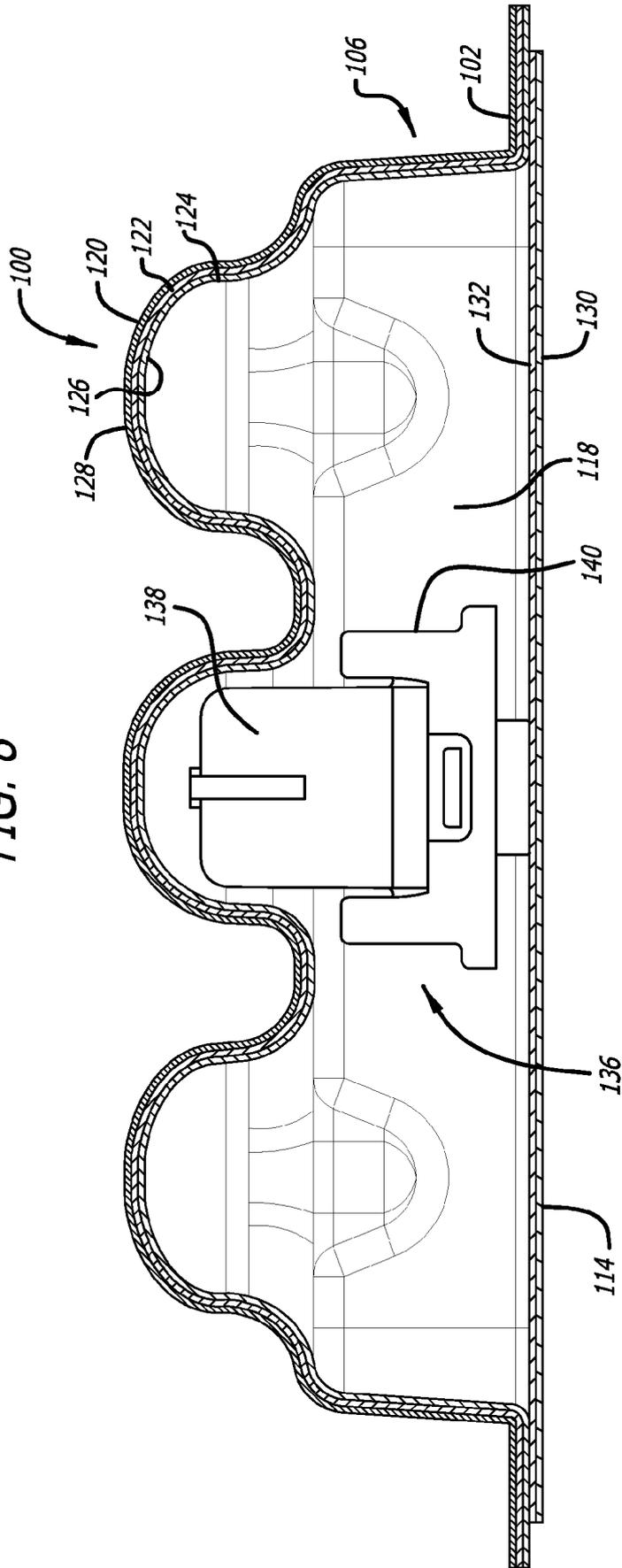


FIG. 8



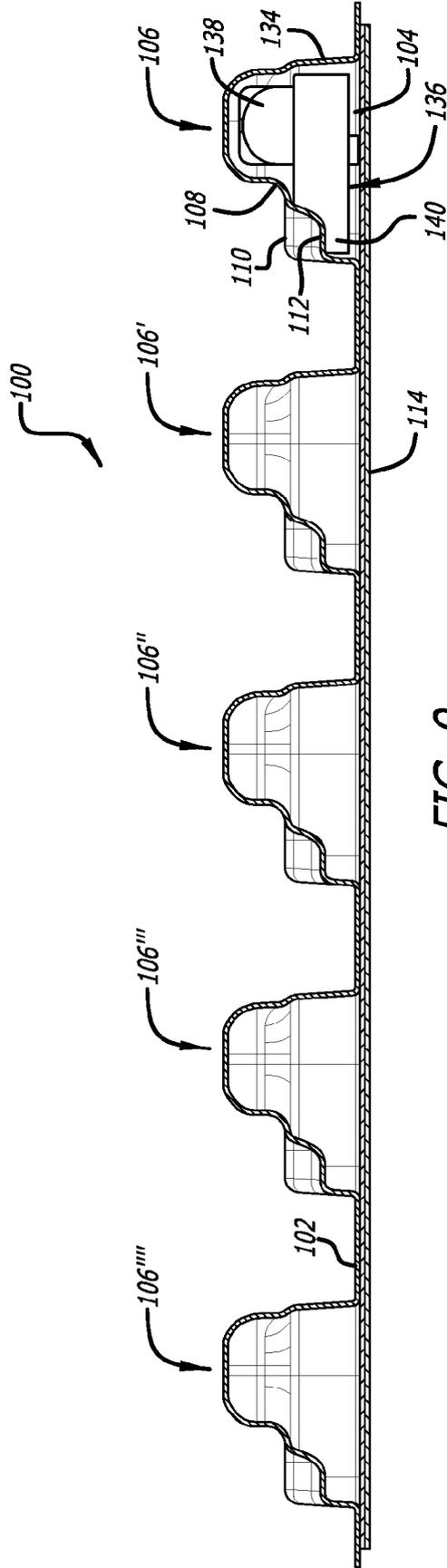
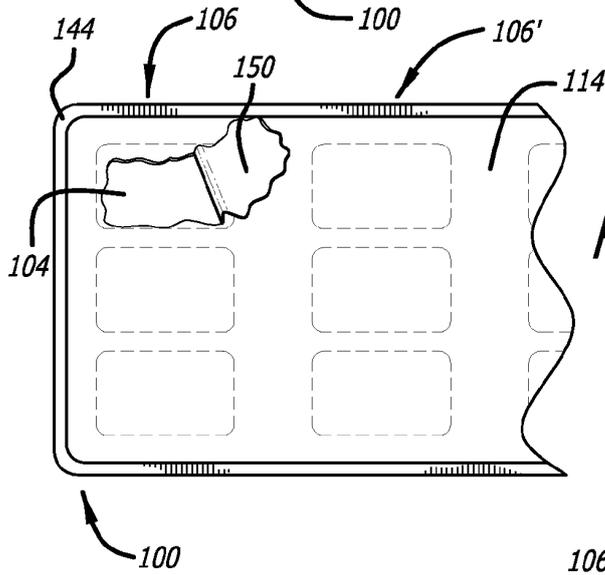
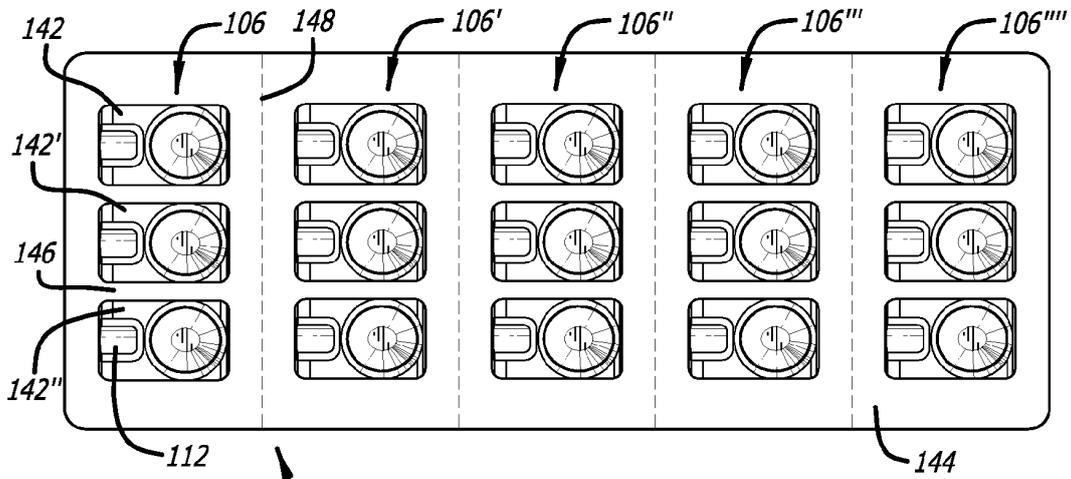


FIG. 9

**FIG. 10**



**FIG. 11A**

**FIG. 11B**

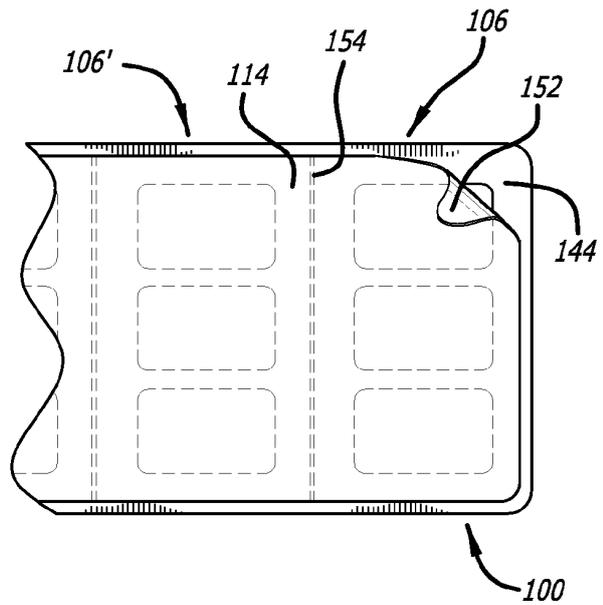
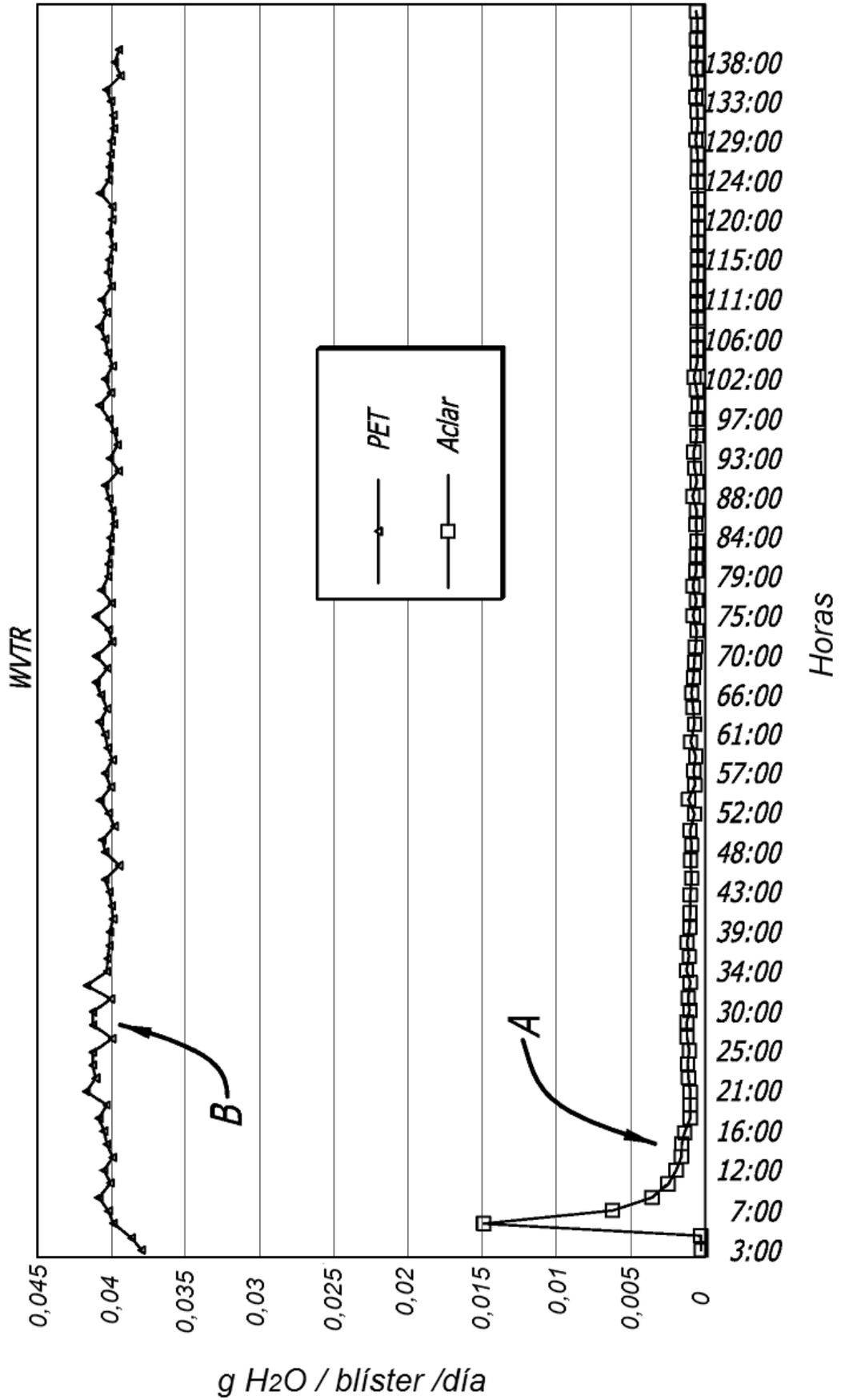
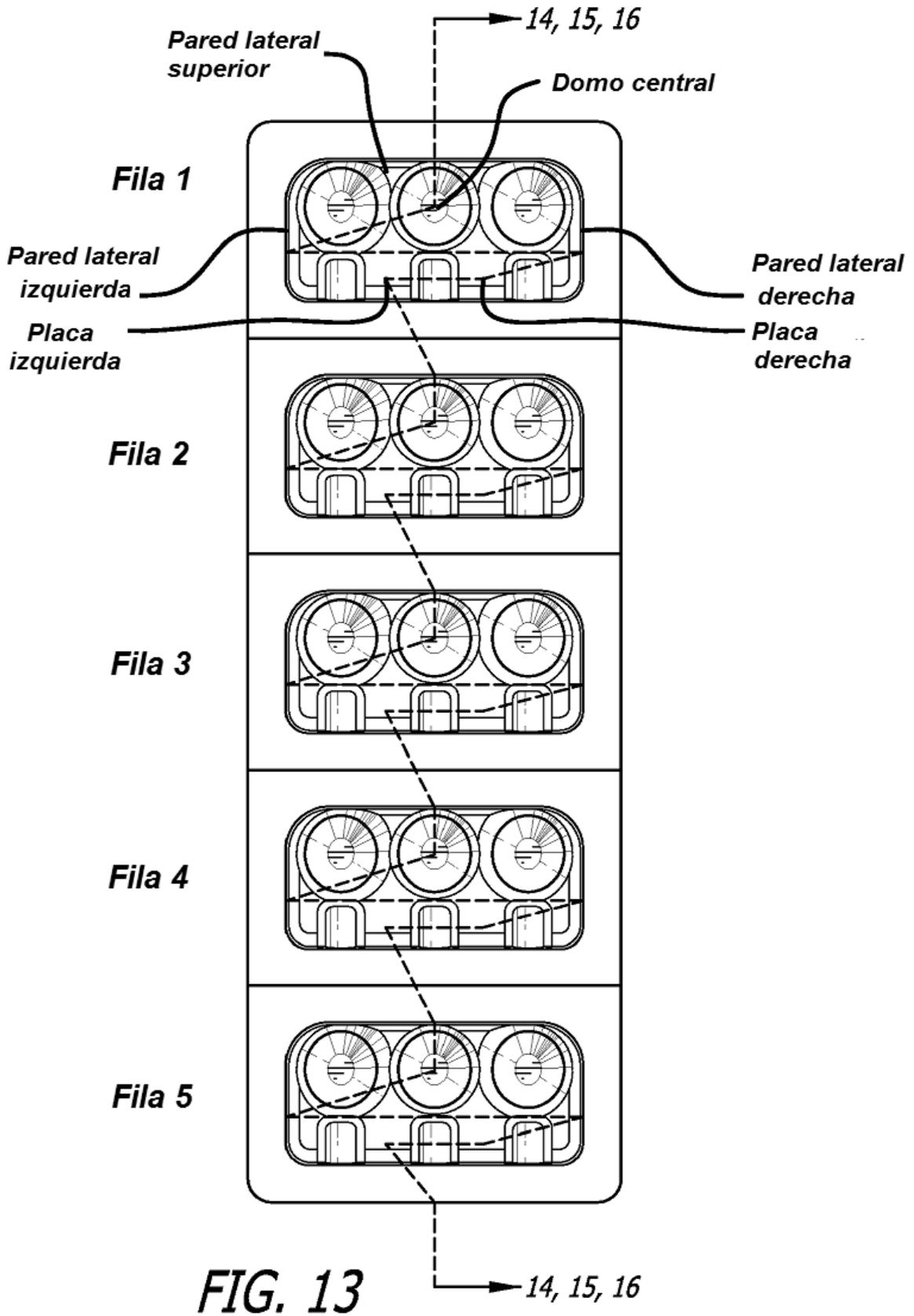


FIG. 12





**FIG. 13**

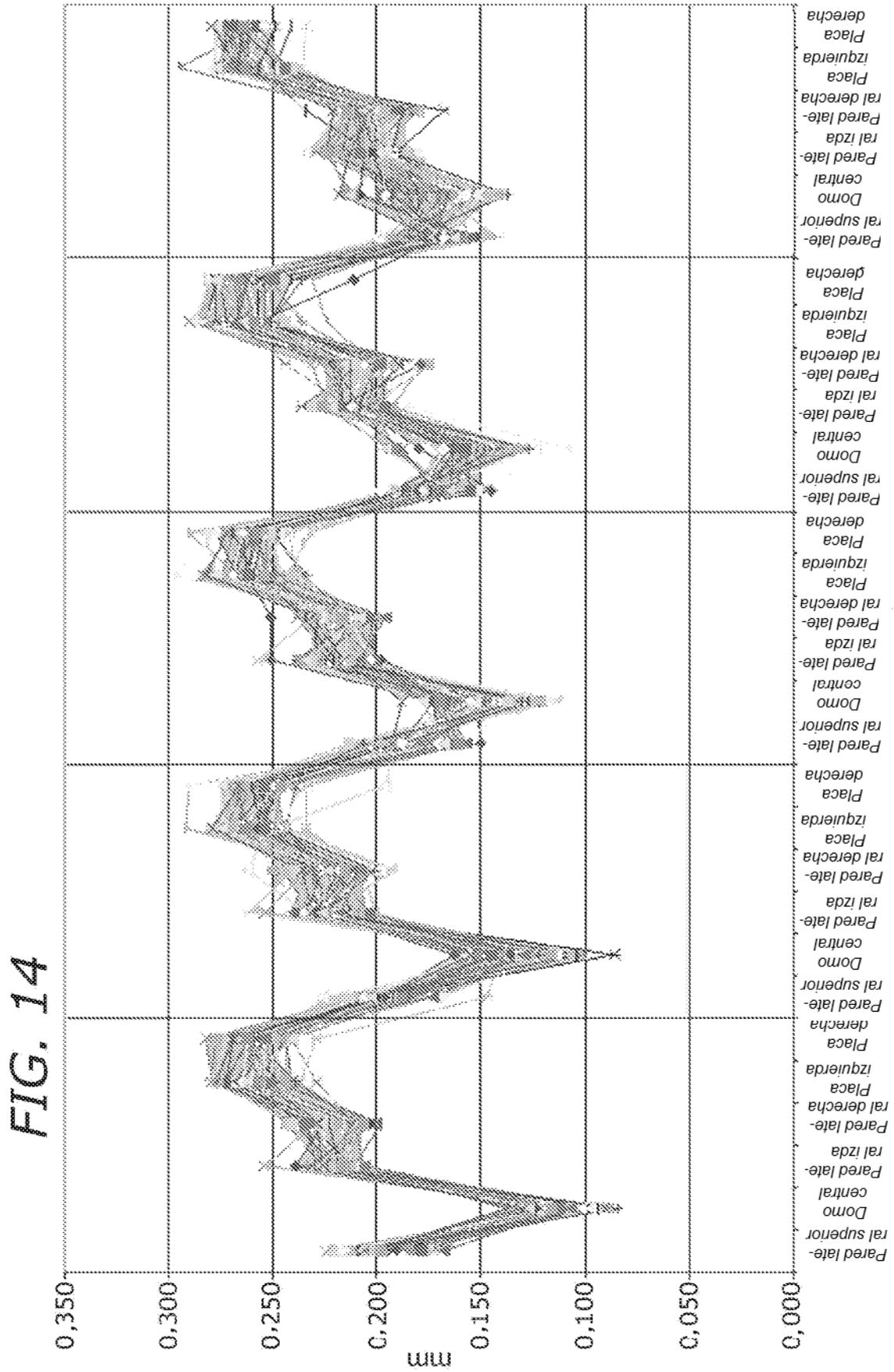






FIG. 17

