

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 210**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**B65D 83/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2001 PCT/GB2001/05749**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2002 WO02051483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2001 E 01272108 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 1343550**

54 Título: **Inhalador dosificador para xinafoato de salmeterol**

30 Prioridad:

**22.12.2000 GB 0031502**  
**29.11.2001 GB 0128612**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.02.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GODFREY, ANNE, PAULINE y**  
**WARBY, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 656 210 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhalador dosificador para xinafoato de salmeterol

La invención proporciona un recipiente para un inhalador dosificador (ID) para su uso en la dispensación de una cantidad de una formulación farmacéutica, especialmente una formulación de xinafoato de salmeterol, que puede usarse en el tratamiento de trastornos respiratorios.

Se describió el 4-hidroxi- $\alpha^1$ -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol como uno de una amplia gama de broncodilatadores en el documento GB-A-2140800. Este compuesto también se conoce por el nombre genérico de salmeterol, cuya sal de 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato) se ha vuelto ampliamente conocida como un tratamiento altamente eficaz de enfermedades inflamatorias, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los recipientes para formulaciones en aerosol comprenden habitualmente un cuerpo de vial (cartucho) acoplado a una válvula. La válvula comprende un vástago de válvula a través del cual se dispensan las formulaciones. En general la válvula incluye una junta de estanqueidad de válvula de caucho que tiene por objeto permitir el movimiento recíproco del vástago de la válvula que impide la fuga del propulsor del recipiente. Los inhaladores dosificadores comprenden una válvula que está diseñada para entregar una cantidad dosificada de una formulación de aerosol, al receptor, por accionamiento. Una válvula de dosificación de este tipo generalmente comprende una cámara dosificadora que es de un volumen determinado cuyo objetivo es administrar una dosis predeterminada y exacta por accionamiento.

Las válvulas dosificadoras incorporan juntas (también conocidas como juntas de estanqueidad) para evitar la fuga de propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender un material elastomérico adecuado tal como por ejemplo polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo de color blanco y negro, caucho de butilo y neopreno.

Hay disponibles válvulas para su uso en ID disponibles de fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK356, BK357) y 3M-Neotech Limited, Reino Unido (por ejemplo, Spraymiser™). Las válvulas dosificadoras se usan en asociación con cartuchos disponibles en el mercado, por ejemplo, cartuchos de metal, tales como cartuchos de aluminio, adecuados para la administración de formulaciones farmacéuticas en aerosol.

Los ID que incorporan juntas de válvula como se han descrito anteriormente funcionan adecuadamente con propulsores de clorofluorocarbono tales como propulsor 11 ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ), propulsor 114 ( $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$ ) y propulsor 12 ( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ) o mezclas de los mismos. Sin embargo, ahora se cree que estos propulsores provocan la degradación del ozono estratosférico y, por tanto, existe una necesidad de proporcionar formulaciones de aerosol para medicamentos que empleen los denominados propulsores "respetuosos con el ozono".

Una clase de propulsores que se cree que tienen efectos de agotamiento del ozono mínimos, en comparación con los propulsores de clorofluorocarbono convencionales, comprende hidrofluoroalcanos (HFA) especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA de) (HFA 134a), 1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227) y mezclas de los mismos. Sin embargo, ha habido problemas asociados a la estabilización de las formulaciones farmacéuticas en aerosol preparadas usando la nueva clase de propulsores.

Las formulaciones farmacéuticas en aerosol pueden comprender una solución o una suspensión. Algunas formulaciones de solución tienen la desventaja de que el fármaco contenido en las mismas es más susceptible de degradación. Además, hay problemas con el control del tamaño de las gotitas que influye en el perfil terapéutico. Por esta razón, generalmente se prefieren suspensiones.

Las formulaciones de suspensión en aerosol generalmente comprenden un medicamento en forma de partículas, uno o más propulsores líquidos, opcionalmente con un copropulsor y, opcionalmente, un adyuvante tal como un disolvente o un tensioactivo. La formulación en aerosol está a presión en el cartucho.

La eficiencia de un dispositivo de aerosol, tal como un ID, es una función de la dosis depositada en el sitio apropiado en los pulmones. La deposición se ve afectada por varios factores, de los cuales uno de los más importantes es el tamaño de partícula aerodinámico. Las partículas y/o gotitas sólidas en una formulación en aerosol pueden caracterizarse por su mediana en masa del diámetro aerodinámico (MMDA, el diámetro alrededor del cual los diámetros aerodinámicos en masa se distribuyen por igual).

En formulaciones en suspensión, el tamaño de partícula en principio se controla durante la fabricación mediante el tamaño al que se reduce el medicamento sólido, por lo general mediante micronización. Sin embargo, si el fármaco suspendido tiene la más mínima solubilidad en el propulsor, un procedimiento conocido como Maduración de Ostwald puede conducir al crecimiento del tamaño de partícula. Además, las partículas pueden tener la tendencia a agregarse o adherirse a partes del ID, por ejemplo, el cartucho o la válvula. Además, el fármaco puede tener la tendencia a absorberse en los componentes de caucho de la válvula, especialmente cuando se almacena durante un periodo de tiempo prolongado. En particular, pueden absorberse preferentemente partículas finas. El efecto de la

Maduración de Ostwald y, especialmente, de la deposición del fármaco, puede ser particularmente grave para fármacos potentes (incluyendo el xinafoato de salmeterol) que necesitan ser formulados en dosis bajas.

5 Los problemas mencionados anteriormente se han abordado mediante la adición de uno o más adyuvantes tales como alcoholes, alcanos, dimetil éter, tensioactivos (incluyendo tensioactivos fluorados y no fluorados, ácidos carboxílicos, polietoxilatos, etc.) e incluso propulsores de clorofluorocarbono convencionales en pequeñas cantidades destinadas a minimizar el potencial daño al ozono como se desvela en, por ejemplo, el documento EP0372777, el documento W091/04011, el documento WO91/11173, el documento WO91/11495 y el documento WO91/14422.

Se describen formulaciones sin excipientes de xinafoato de salmeterol en el documento WO93/11743.

10 Además, el documento WO96/32345, el documento WO96/32151, el documento W096/32150 y el documento WO96/32099 desvelan depósitos de aerosol revestidos con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados.

15 Es esencial que la dosis prescrita de medicación en aerosol entregada desde los ID al paciente cumpla uniformemente las especificaciones reivindicadas por el fabricante y cumpla con los requisitos de la FDA y otras autoridades reguladoras. Es decir, cada dosis entregada desde el bote debe ser la misma dentro de tolerancias estrechas. Por tanto, es importante que la formulación sea sustancialmente homogénea en toda la dosis administrada durante toda la vida del producto. También es importante que la concentración de la suspensión no cambie significativamente cuando se almacene durante un periodo de tiempo prolongado.

20 Para obtener la aprobación reguladora, los productos de formulación farmacéutica en aerosol deben cumplir con especificaciones estrictas. Un parámetro para el que por lo general se establece una especificación es la masa de partículas finas (MPF). Este es un medio de evaluación de la cantidad de fármaco que tiene el potencial de alcanzar los pulmones interiores, es decir, los bronquiolos y los alvéolos pequeños, basándose en la cantidad de partículas de fármaco con un diámetro dentro de un intervalo determinado, por lo general, inferior a 5 micrómetros.

25 La MPF de un accionamiento de un ID puede calcularse basándose en la suma de la cantidad de fármaco depositada en las etapas 3, 4 y 5 de una pila de Impacto en Cascada de Andersen como se determina mediante análisis por HPLC convencional.

Es importante que el MPF de la formulación farmacéutica en aerosol para todas las dosis dispensadas desde el ID estén dentro la especificación establecida, incluso después de que el ID se haya almacenado durante un periodo de tiempo prolongado.

30 Aunque no se desea quedar ligado a teoría alguna, los inventores plantearon la hipótesis de que la concentración de fármaco en la suspensión y, por tanto, la dosis dispensada, pueden, en muchos casos (especialmente en formulaciones de xinafoato de salmeterol en forma de partículas y HFA), disminuir con el tiempo con la adsorción de fármaco en los componentes de caucho de la válvula. Esto puede observarse como una disminución en el Contenido Total de Fármaco (CTF) del bote. Este procedimiento puede acelerarse mediante la entrada de agua en la formulación.

35 Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios que emplean formulaciones en aerosol de xinafoato de salmeterol HFA 134a en ID convencionales almacenados a 40 °C y una humedad relativa del 75 % y 40 °C y una humedad relativa del 20 % como se muestra en la Tabla 1.

40 Además, las pruebas indica que la MPF y la dosis media de algunas formulaciones en aerosol en forma de partículas, por ejemplo, formulaciones de xinafoato de salmeterol HFA 134a, disminuyen con el tiempo con la entrada de agua en la formulación y/o la deposición y/o la absorción dando como resultado un funcionamiento alterado del ID.

45 El efecto sobre la MPF de formulaciones en aerosol de xinafoato de salmeterol HFA 134a en ID convencionales almacenados a 40 °C y una humedad relativa del 75 % se muestra en la Tabla 2 y la Tabla 4. La Tabla 3 y la Tabla 5 muestran una disminución notable en el tiempo de la dosis media entregada desde un ID convencional cuando se almacena a 40 °C y una humedad relativa del 75 %.

La deposición de partículas de fármaco sobre otros componentes de la válvula, en particular la cámara dosificadora también puede contribuir a los problemas de estabilidad formulación observados tales como las faltas de uniformidad en las dosis dispensadas, que se convierte en particularmente aguda con el número creciente de accionamientos.

50 El problema con la deposición se agrava particularmente cuando las formulaciones en aerosol sin excipientes se usan basándose en los propulsores 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227) y se cree que aumenta con la duración del almacenamiento del aerosol, en particular cuando se almacena a una temperatura alta y/o una humedad alta.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la concentración de la suspensión, la dosis y la MPF de las formulaciones de medicamento en forma de partículas suspendido en un propulsor de HFA, por ejemplo, xinafoato de salmeterol en suspensión en un propulsor de HFA, obtenidas de un ID pueden estabilizarse mediante la reducción de la deposición sobre el componente o los componentes de la válvula y la reducción de la absorción de fármaco en los componentes de caucho y/o el control eficaz de la entrada de agua en la formulación durante el almacenamiento y el uso mediante el empleo de materiales de la válvula particulares.

Por tanto, la invención proporciona un recipiente que comprende un cartucho cerrado herméticamente con una válvula dosificadora que tiene una cámara dosificadora, que contiene una formulación farmacéutica en aerosol que consiste esencialmente en

- (A) xinafoato de salmeterol en forma de partículas, opcionalmente en combinación con otro fármaco útil en la terapia de inhalación, suspendido en
- (B) un gas propulsor licuado que comprende 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o una mezcla de los mismos;

en el que la formulación contiene menos del 0,1 % de tensioactivo basándose en el peso del medicamento y contiene menos del 0,1 % de componentes que tienen una polaridad mayor que la del gas propulsor licuado basándose en el peso del medicamento;

dicha válvula se caracteriza porque contiene una o más juntas de sellado construidas sustancialmente a partir de un polímero de monómero de etileno propileno dieno (MEPD) (en la que construida sustancialmente significa una junta compuesta de más de un 90 % de MEPD) y la superficie de la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

Preferentemente, la formulación consistirá en xinafoato de salmeterol en forma de partículas, opcionalmente en combinación con otro fármaco útil en la terapia de inhalación, suspendido en 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o una mezcla de los mismos.

Más preferentemente, el gas propulsor licuado es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

Los inventores han descubierto que las tendencias observadas, especialmente para el xinafoato de salmeterol, en el que la dosis entregada y la MPF se reducen después del almacenamiento, especialmente a temperaturas elevadas y en condiciones de humedad alta, pueden mejorarse mediante el uso de una o más juntas construidas sustancialmente a partir de un polímero de MEPD. Sin embargo, los valores absolutos de la dosis entregada y la MPF no aumentan significativamente. Por tanto, para asegurar que el paciente reciba la dosis correcta cada vez que el dispositivo se acciona, la formulación debe contener un exceso de fármaco, a veces denominado "excedente", para compensar la pérdida. Ventajosamente, cuando dichas juntas se usan en conjunto con una cámara dosificadora que presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación, la dosis absoluta de medicamento disponible para el paciente aumenta, mientras que simultáneamente mantiene o mejora la estabilización en la dosis entregada y la MPF. Esto proporciona beneficios al paciente que recibe la dosis completa que se reivindica que está disponible en la etiqueta del medicamento, y es más probable que cumpla con los criterios rigurosos de la FDA y otras autoridades reguladoras. Además, existen ventajas económicas puesto que se reduce el desperdicio de producto.

Además, el agua es repelida de la superficie fluorada de la cámara dosificadora lo que puede reducir adicionalmente la entrada de agua en la formulación con el tiempo, reduciendo de este modo los efectos indeseables de la misma.

Un aspecto particular de la invención es un recipiente como se ha descrito anteriormente en el que la válvula se sella al cartucho por medio de una junta de sellado (3) del bote/cuello que se construye sustancialmente a partir de un polímero de MEPD.

Se prefiere especialmente un recipiente como se ha descrito anteriormente, en el que la válvula dosificadora comprende una cámara dosificadora (4) definida por las paredes y una junta de sellado superior (12) y una inferior (9) a través de las cuales pasa un vástago de válvula (7 y 8), caracterizado porque dichas dos juntas de sellado se construyen sustancialmente a partir de un polímero de MEPD y la superficie de la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a una formulación contenible en la misma.

También se prefiere especialmente un recipiente como se ha descrito anteriormente en el que la válvula se sella al cartucho por medio de una junta de sellado (3) del bote que se construye sustancialmente a partir de polímero de MEPD y en el que la junta de sellado (9) inferior se construye sustancialmente a partir de polímero de MEPD.

Mucho más preferentemente, todas las juntas de sellado en dicha válvula dosificadora se construyen sustancialmente a partir de polímero de MEPD.

En lo anterior, las expresiones "polímero de MEPD" y "polímero MEPD" se usan indistintamente.

Se entenderá que junta de sellado, cuando se usa en la presente memoria descriptiva, significa una junta de cuello/cartucho y/o junta de sellado inferior y/o junta de sellado superior.

La Figura 1 muestra parte de una vista transversal de un ID, con la válvula apuntando hacia abajo. Las juntas están representadas por: 3 la junta de estanqueidad bote/cuello, 9 la junta de estanqueidad inferior de la cámara dosificadora y 12 la junta de estanqueidad superior de la cámara dosificadora. La cámara dosificadora se identifica como 4 y el vástago se identifica como 7 y 8.

5 La Figura 2 muestra una sección transversal alternativa de una válvula de ID.

El polímero de MEPD cuando se usa como un material de junta en válvulas para su uso con formulaciones en aerosol de medicamento en forma de partículas en un propulsor de HFA parece reducir la deposición de partículas de fármaco en dichas juntas en comparación con las juntas preparadas a partir de materiales tradicionales.

10 Además, se ha descubierto que las propiedades del polímero MEPD son superiores a las de los materiales utilizados tradicionalmente con respecto a la absorción de fármaco en el caucho.

Además, parece que el polímero de MEPD también puede tener propiedades superiores con respecto al control de la entrada de agua en la formulación farmacéutica en aerosol que contiene hidrofluorocarbonos. Esto se ilustra en la Tabla 2, que muestra que las formulaciones de xinafoato de salmeterol HFA 134a en inhaladores dosificadores con juntas de polímero de MEPD tienen una MPF y una dosis entregada estables al comienzo de su uso, incluso cuando se almacena a 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante hasta 6 meses.

15 La Tabla 3 y la Tabla 5 proporcionan datos de dosis medias y un intervalo de datos de dosis para el inicio del uso que apoya adicionalmente la estabilidad mejorada de las formulaciones ilustradas por formulaciones de xinafoato de salmeterol HFA 134a en las que las juntas de válvulas se componen de polímero de MEPD.

20 Además, parece que la vida útil de las juntas de polímero de MEPD es más larga que la de las juntas tradicionales ya que el material es más estable al hidrofluorocarbono que contiene formulaciones y es más resistente a la degradación y/o distorsión. Por tanto, las ventajas del polímero de MEPD son disfrutadas durante toda la vida del producto sin la función del dispositivo que se altera.

El polímero de MEPD está disponible en una diversidad de proveedores, incluyendo West and Parker Seals (EE.UU.).

25 Una junta construida sustancialmente a partir de un polímero de MEPD cuando se usa en la presente memoria descriptiva se entiende que significa una junta compuesta de más de un 90 % de polímero de MEPD, en particular más del 95 % de polímero de MEPD, especialmente más del 99 % de polímero de MEPD.

30 La invención también se refiere a un recipiente como se ha descrito anteriormente en el que la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación. Esto reduce ventajosamente la deposición del fármaco sobre la cámara dosificadora cuando se usa en conjunto con formulaciones de HFA en aerosol tales como formulaciones de xinafoato de salmeterol HFA, en comparación con las válvulas disponibles convencionalmente.

35 La citada cámara dosificadora puede construirse a partir de cualquier material con características adecuadas, tales como cualesquier materiales plásticos utilizados convencionalmente tales como nylon, tereftalato de polibutileno PBT (poliéster), tereftalato de acetal (polioximetileno) y tetrabutireno (TBT) etc, o un material metálico que es compatible para su uso con la formulación, por ejemplo, acero inoxidable o aluminio. Un ejemplo de una válvula metálica es la válvula 3M-Neotech.

La cámara dosificadora (especialmente cuando se compone de un material plástico) se trata superficialmente preferentemente de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

40 Preferentemente, el tratamiento de superficie comprenderá un procedimiento de revestimiento por plasma con moléculas pequeñas altamente fluoradas tales como: perfluoroalcanos  $C_{1-10}$  incluyendo perfluorocicloalcanos; perfluoroalquenos  $C_{2-10}$ ; fluoroalcanos incluyendo fluorocicloalcanos o fluoroalquenos en los que una alta proporción de los hidrógenos se han reemplazado por átomos de flúor o mezclas de los mismos. Además, las moléculas fluoradas o mezclas de las mismas opcionalmente pueden usarse en combinación con uno o más compuestos no fluorocarbonados.

45 Las moléculas pequeñas especialmente preferidas incluyen perfluoroalcanos  $C_{1-10}$ .

50 El revestimiento por plasma puede comprender un polímero fluorado se depositó sobre la superficie del componente de la válvula, preferentemente la cámara dosificadora, mediante la polimerización o la modificación directa de la superficie del material mediante intercambio de iones de hidrógeno en el material con iones de flúor. El procedimiento de revestimiento normalmente tiene lugar en vacío a temperatura ambiente. Los componentes que se revisten se colocan dentro de una cámara que se evacua. La fuente de monómero de flúor o flúor se introduce en la cámara a una velocidad controlada. El plasma se enciende dentro de la cámara y se mantiene durante un tiempo dado a una potencia elegida. Al final del tratamiento el plasma se apaga, la cámara se lavó abundantemente y los productos se recuperaron. En el procedimiento de polimerización, una fina capa de polímero de plasma se unirá a la superficie del componente de la válvula, preferentemente una cámara dosificadora o cualquier otra superficie de la

55 válvula que se reviste.

Para la polimerización por plasma normalmente pueden emplearse temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C.

La superficie del componente especialmente la cámara dosificadora puede requerir activación con el fin de facilitar un revestimiento más eficaz de la superficie mediante la mejora de la adhesión del revestimiento a la superficie.

5 Preferentemente, los componentes que se revisten por plasma se tratan previamente para eliminar cualquier contaminación de la superficie y/o para activar la superficie. Esto puede conseguirse mediante, por ejemplo, el tratamiento de los componentes con un gas de ataque químico, tal como oxígeno o argón. En el procedimiento los radicales reaccionan con el sustrato plástico o metálico, por ejemplo, el componente se expone a un ambiente de plasma de oxígeno a baja presión que crea grupos polares sobre la superficie de los componentes que conducen  
10 más a la unión con el revestimiento de plasma que se aplica.

Como alternativa, la cámara dosificadora (especialmente cuando se compone de un material plástico, por ejemplo, los que se han descrito anteriormente) puede tratarse superficialmente con un siloxano tal como siloxano de dimetilo usando un procedimiento similar al descrito anteriormente para el revestimiento con fluoroplasma.

15 Como alternativa, la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación en virtud de que se compone de un material sustancialmente fluorado adecuado.

Los materiales fluorados adecuados incluyen polímero/copolímero fluorado o mezclas de los mismos o una mezcla de polímero fluorado en combinación con polímeros no fluorados utilizados convencionalmente en la fabricación de válvulas, tales como acetal, poliéster (PBT).

20 Los ejemplos de polímeros fluorados adecuados incluyen politetrafluoroetileno (PTFE), etilenotetrafluoroetileno (ETFE), fluoruro de polivinilideno (PVDF), perfluoroalcoxialcano (PFA), fluoruro de polivinilo (PVF), policlorotrifluoroetileno (PCTFE), etilenopropileno fluorado (FEP), etc. Los copolímeros adecuados incluyen copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) con PFA, TFE con hexafluoropropileno (HFP) (disponible como FEP 6107 y FEP 100 de DYNELON), VDF con HFP (disponible en el mercado como Viton A), TFE con perfluoro(propil vinil éter) (disponible como PFA 6515N de DYNELON), una mezcla de TFE, hexafluoropropileno y fluoruro de vinilideno  
25 (disponible en el mercado como THV 200G de Dyneon), etc.

Cabe señalar, sin embargo, que cualquier polímero, copolímero o mezcla de los mismos disponibles convencionalmente que comprenden un polímero fluorado y que pueden usarse para fabricar la válvula para su uso en un inhalador de acuerdo con la invención pueden ser adecuados. Los ejemplos de mezclas de polímeros y/o copolímeros comprenden, por ejemplo, hasta el 80 % en peso de polímero fluorado, opcionalmente hasta el 40 % en peso de polímero fluorado, opcionalmente hasta el 20 % en peso de polímero fluorado u opcionalmente hasta el 5 % en peso de polímero fluorado. Preferentemente, se usan polímeros fluorados seleccionados entre PTFE, PVF y PCTFE como mezclas con polímeros no fluorados. Por ejemplo, un material adecuado es HOSTAFORM X329™ (Hoechst) que es una mezcla de PTFE al 5%/Acetal, HOSTAFORM C9021TF que es una mezcla de PTFE al 20%/Acetal, mezclas de PTFE/PBT (por ejemplo, LNP WL4040), mezclas de PTFE/PBT/silicona (por ejemplo, LNP  
30 WL4540).

Los polímeros fluorados y las mezclas de los mismos utilizados en la invención pueden moldearse en cualquier forma convencional, por ejemplo, mediante moldeo por inyección, moldeo plástico etc.

40 Como alternativa, las cámaras dosificadoras (especialmente cuando se componen de un material metálico tal como aluminio o acero inoxidable) pueden revestirse mediante técnicas convencionales usando polímeros de fluorocarbono, incluyendo polímeros de fluorocarbono que están hechos de múltiples de una o más de las siguientes unidades monoméricas: tetrafluoroetileno (PTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), perfluoroalcoxialcano (PFA), etileno tetrafluoroetileno (ETFE), fluoruro de vinilideno (PVDF) y etileno tetrafluoroetileno clorado. Pueden preferirse polímeros fluorados, que tienen una relación relativamente alta de flúor a carbono, tales como polímeros de perfluorocarbono, por ejemplo, PTFE, PFA o FEP, especialmente polímeros seleccionados entre PTFE y FEP.

45 La cámara dosificadora puede tratarse, de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación, por ejemplo, mediante revestimiento con un polímero fluorado que está opcionalmente mezclado con polímeros no fluorados tales como poliamidas, poliimididas, poliamidaimidas, polietersulfonas, sulfuros de polifenileno y resinas termoestables de amina-formaldehído. Estos polímeros añadidos con frecuencia mejoran la adhesión del revestimiento de polímero al sustrato. Son mezclas de polímeros preferidas PTFE/FEP/poliamidaimida,  
50 PTFE/polietersulfona (PES) y FEP-benzoguanamina. El revestimiento de polímero más preferido es una mezcla de PTFE y PES. También de gran interés un revestimiento de FEP puro.

Una técnica para la aplicación de dichos revestimientos, por ejemplo, a un metal, tal como aluminio o acero inoxidable, es en la que el metal se reviste previamente materia prima en bobina y se cura antes de que se preme o se estire en forma de bote. Este procedimiento se adapta bien a la producción de alto volumen por dos razones. En primer lugar, la técnica de revestimiento de la materia prima en bobina está bien desarrollada y varios fabricantes pueden revestir a petición del cliente la materia prima en bobina de metal con un alto nivel de uniformidad y con un amplio intervalo de espesores. En segundo lugar, la materia prima en bobina revestida previamente puede  
55

prensarse o estirarse a altas velocidades y con precisión mediante esencialmente los mismos procedimientos utilizados para estirar o estampar la materia prima sin revestimiento.

5 Otras técnicas para técnicas de revestimiento incluyen el revestimiento electrostático con polvo seco o mediante la pulverización de componentes del ID preformados con formulaciones del polímero/mezcla de polímeros fluorado de revestimiento y después el curado. Los componentes de ID preformados también pueden sumergirse en la formulación de revestimiento de polímero/mezcla de polímeros de fluorocarbono y se curan, convirtiéndose así revestida en el interior y por fuera. La formulación de mezcla de polímero/polímero de fluorocarbono también puede verse dentro de los componentes de ID y después se vaciarse dejando el interior con la capa de polímero.

10 La temperatura de curado apropiada depende de la mezcla de polímero escogida para el revestimiento y del procedimiento de revestimiento empleado.

15 Sin embargo, para el revestimiento de bobinas y el revestimiento por pulverización normalmente se requieren temperaturas en exceso del punto de fusión del polímero, por ejemplo, aproximadamente 50 °C por encima del punto de fusión durante hasta aproximadamente 20 minutos tal como aproximadamente de 5 a 10 minutos, por ejemplo, aproximadamente 8 minutos o según se requiera. Para las mezclas de polímero preferidas y particularmente preferidas mencionadas anteriormente son adecuadas temperaturas de curado en el intervalo de aproximadamente 300 °C a aproximadamente 400 °C, por ejemplo, aproximadamente de 350 °C a 380 °C.

Cuando los componentes se revisten y después se curan los componentes del sustrato pueden prepararse a partir de materiales reforzados para asegurar que soporten el procedimiento.

20 Por tanto, un aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de un recipiente, tal como se ha descrito anteriormente, en el que el tratamiento de superficie de la cámara dosificadora comprende un procedimiento para aplicar un revestimiento de un polímero de fluorocarbono opcionalmente en combinación con un polímero no fluorocarbonado.

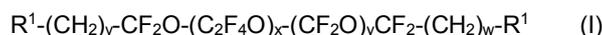
25 A la inversa pueden usarse revestimientos alternativos de polímeros sobre los componentes que pueden sumergirse o sumergirse en baño en un tanque de tratamiento que contiene una solución de compuesto polimérico. Por lo general, los componentes se sumergen en la solución a temperatura ambiente durante al menos una hora, por ejemplo, 12 horas, tratándose, por tanto, tanto interna como externamente.

Los componentes tratados se lavan preferentemente con disolvente y se secan a una temperatura elevada, por ejemplo, 50-100 °C, opcionalmente al vacío.

30 Los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados incluyen fluoropolímeros que tienen grupos terminales funcionalizadas con una fórmula general  $R_f-O(C_3F_8O)_m(CFX)_n-CFX-YZ_p$  como se describe en el documento USP 4.746.550 (incorporado en el presente documento por referencia) incluyendo perfluoropolímeros que tienen grupos funcionales capaces de anclar el revestimiento al sustrato tal como carboxilo, éster, amida, hidroxilo, isocianato, epoxi, silano, por ejemplo,  $-CONR^2R^3$  en el que  $R^2$  y  $R^3$  pueden seleccionarse independientemente entre otras cosas entre hidrógeno o un silil éter (por ejemplo,  $SiR_t(OR)_{3-t}$  o un fluoropolímero que tiene una funcionalidad hidroxílica del tipo  $-CF_2CH_2OH$ ,  $-CF_2CFXCH_2OH$  (en la que X es Cl o F) o  $-CF(CF_3)CH_2OH$  como se describe en el documento USP 071.564 (incorporado en el presente documento por referencia); diésteres fosfóricos de fórmula  $[XCF_2CF_2O(CFXCF_2O)_xCFXCH_2O]_2PO(OM)$  como se describe en el documento USP 3.492.374 (incorporado en el presente documento por referencia) o un monoéster fosfórico de fórmula  $[R_f-O-CFY-L-O]_mP=O(O-Z^+)_{3-m}$  como se describe en el documento EP 0 687 533 (incorporado en el presente documento por referencia) en el que L es un grupo orgánico divalente;  $m = 1$ ; Y es -F o  $-CF_3$ ;  $Z^+$  se selecciona entre  $H^+$ ,  $M^+$  donde M es un metal alcalino;  $N(R)_4^+$  donde los grupos R representan independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R_f$  es una cadena de óxido de poliperfluoroalquilo.

45 Los fluoropolímeros descritos anteriormente pueden usarse en combinación con fluoropolímeros monofuncionales que tienen terminales  $-CH_2OH$  unidos directamente a un grupo perfluoroalquilo  $-CF_2$ ,  $-CF_2CFX$  (en el que X es Cl o F) o  $CF(CF_3)$  opcionalmente a través de un grupo de unión  $(CH_2CH_2)_q$  en el que q representa un número entero de 1 a 6.

Otros materiales de revestimiento adecuados también incluyen compuestos poliméricos que son derivados de silano de perfluoropolioalcanos con un peso molecular en el intervalo de 1600-1750 y los de fórmula general:



50 en la que  $R^1$  comprende:

$-(OCH_2-CH_2)_2-OPO(OH)_2$ , en el que x, y y z son de manera que el peso molecular del compuesto es de 900-2100 y v y w representan independientemente 1 o 2.

La invención también se refiere a un recipiente como se ha descrito anteriormente en el que el vástago de la válvula presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

Los vástagos que se han de revestir por plasma pueden estar opcionalmente tratados previamente para eliminar la contaminación de la superficie y/o activar la superficie.

5 Como alternativa los vástagos pueden revestirse mediante técnicas convencionales usando polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con polímero no fluorocarbonado en el que dicho revestimiento requiere curado después de la aplicación como se ha descrito anteriormente.

Adicionalmente los vástagos pueden revestirse mediante procedimientos que usan polímeros de fluorocarbono que requieren secado a temperaturas de entre 50-100 °C como se ha descrito anteriormente para las cámaras dosificadoras.

10 Como alternativa, el vástago presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación en virtud de que se compone de un material fluorado adecuado.

Procedimientos y materiales análogos descritos anteriormente para cámaras dosificadoras son adecuados para la preparación de vástagos de válvula de acuerdo con la invención.

15 Preferentemente, la superficie sustancialmente fluorada será resultado del tratamiento de superficie del vástago. Más preferentemente, el tratamiento de superficie comprenderá un procedimiento de revestimiento por plasma con pequeñas moléculas altamente fluoradas tales como: perfluoroalcanos  $C_{1-10}$  incluyendo fluorocicloalcanos; perfluoroalquenos  $C_{2-10}$ ; fluoroalcanos incluyendo fluorocicloalcanos o fluoroalquenos en los que una alta proporción de los hidrógenos se han reemplazado por átomos de flúor o mezclas de los mismos como se ha descrito anteriormente.

Preferentemente, el recipiente de acuerdo con la invención es un recipiente compuesto de aluminio.

20 Preferentemente, el cartucho también presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

Preferentemente, el cartucho se trata en su superficie de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación contenida en el mismo.

25 Más preferentemente, el cartucho se trata mediante revestimiento con un polímero de fluorocarbono opcionalmente en combinación con un polímero no fluorocarbonado, por ejemplo, usando materiales mencionados anteriormente superficie. Se prefieren en particular polímeros fluorocarbonados seleccionados entre FEP y PTFE para el tratamiento de superficie de los cartuchos. Se prefiere especialmente FEP. También se prefiere especialmente una mezcla polimérica de PTFE y PES.

El tratamiento de superficie del cartucho puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente para componentes de la válvula.

30 Preferentemente el xinafoato de salmeterol es el único medicamento. Sin embargo, los medicamentos que pueden administrarse en formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención en combinación con xinafoato de salmeterol incluyen cualquier fármaco útil en la terapia de inhalación, por ejemplo; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal de sodio), ketotifeno o nedocromilo (por ejemplo, como sal de sodio); esteroides antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo, como dipropionato), fluticasona (por ejemplo, como propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona (por ejemplo, como furoato), ciclesonida, acetónido de triamcinolona; anticolinérgicos, por ejemplo ipratropio (por ejemplo, como bromuro), tiotropio, atropina o oxitropio y sales de los mismos. Estará claro para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden usarse en forma de sales, (por ejemplo, como sales de amina o de metal alcalino o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento y/o para minimizar la solubilidad del medicamento en el propulsor.

Los medicamentos específicos de interés para su uso en combinación con xinafoato de salmeterol incluyen propionato de fluticasona o bromuro de ipratropio.

45 El recipiente y la válvula que se describen en el presente documento también pueden ser adecuados para contener medicamentos además de xinafoato de salmeterol que presenten dificultades de formulación similares, por ejemplo, debido a su susceptibilidad a la entrada de agua, la deposición del fármaco y otras pérdidas de fármaco. Generalmente estas dificultades son especialmente graves para medicamentos potentes que se administran a dosis bajas. Los ejemplos incluyen salmeterol y sales del mismo, propionato de fluticasona, formoterol y sales del mismo. Otros medicamentos de ejemplo incluyen dipropionato de beclometasona, budesonida, cromoglicato de sodio, albuterol y sales del mismo y combinaciones de los mismos.

50 El medicamento puede usarse en forma de racemato o en forma de un isómero puro, por ejemplo, R-salmeterol o S-salmeterol.

El tamaño de partícula del medicamento en forma de partículas (por ejemplo, micronizado) debe ser de manera que permita la inhalación de sustancialmente todo el medicamento dentro de los pulmones tras la administración de la

formulación en aerosol y, por tanto, será inferior a 100 micrómetros, deseablemente inferior a 20 micrómetros y preferentemente en el intervalo de 1-10 micrómetros, por ejemplo, de 1-5 micrómetros.

La concentración de medicamento en la formulación será generalmente del 0,01-10 %, tal como del 0,01-2 %, en particular del 0,1-1 %, especialmente del 0,03-0,25 % p/p. Cuando el xinafoato de salmeterol es el único medicamento su concentración en la formulación será generalmente del 0,03-0,15 % p/p.

Es deseable que las formulaciones de la invención no contengan componentes que puedan provocar la degradación del ozono estratosférico. En particular, es deseable que las formulaciones estén sustancialmente libres de clorofluorocarbonos tales como  $\text{CCl}_3\text{F}$ ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  y  $\text{CF}_3\text{CCl}_3$ . Es deseable que las formulaciones de la invención estén sustancialmente libres de cualquier adyuvante volátil tal como un hidrocarburo saturado, por ejemplo, propano, n-butano, isobutano, pentano e isopentano o un dialquil éter, por ejemplo, dimetil éter.

Es deseable que las formulaciones de la invención estén sustancialmente libres de tensioactivo. "Sustancialmente libre" generalmente se entiende que significa que contiene menos del 0,01 % p/p, especialmente menos del 0,0001 % basándose en el peso del medicamento.

Es deseable que las formulaciones de la invención estén sustancialmente libres de cualesquier adyuvantes polares, por ejemplo, alcoholes alifáticos  $\text{C}_{2-6}$  y polioles tales como etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos. "Sustancialmente libre" generalmente se entiende que significa que contiene menos del 0,01 %, especialmente menos del 0,0001 % basándose en el peso de la formulación. La polaridad puede determinarse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º 0327777.

Por tanto, en un aspecto, la invención proporciona un recipiente que contiene una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un medicamento en forma de partículas y un gas propulsor licuado de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o mezclas de los mismos. Preferentemente, la formulación farmacéutica en aerosol consistirá en o consiste esencialmente en un medicamento en forma de partículas y un gas propulsor licuado de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o mezclas de los mismos.

Más preferentemente, el gas propulsor es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

La expresión "inhalador dosificador" o ID significa una unidad que comprende un cartucho, un tapón asegurado que cubre el cartucho y una válvula dosificadora de formulación situada en el tapón. El sistema de ID incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de la válvula y un pasaje en forma cilíndrica o de cono a través del cual el medicamento puede entregarse desde el cartucho lleno a través de la válvula dosificadora a la nariz o la boca de un paciente, por ejemplo, un accionador de boquilla.

Los cartuchos de ID generalmente comprenden un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propulsor utilizado tal como un frasco de plástico o de vidrio revestido de plástico o, preferentemente, un cartucho metálico, por ejemplo, de aluminio o de una aleación del mismo que puede estar opcionalmente anodizado, revestido de laca y/o revestido de plástico (por ejemplo, se incorpora en el presente documento por referencia el documento WO96/32150 en el que parte o la totalidad de las superficies internas del bote se revisten con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados).

El tapón puede estar asegurado sobre el cartucho mediante soldadura tal como soldadura ultrasónica o soldadura por láser, fijación de rosca o engaste. Los inhaladores dosificadores que se enseñan en el presente documento pueden prepararse mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, anteriormente, y el documento WO/96/32150). Preferentemente, el cartucho está equipado con un conjunto de tapón, en el que una válvula dosificadora de formulación se sitúa en el tapón y dicho tapón se engasta en su sitio.

Un aspecto adicional de la invención es un recipiente cerrado herméticamente como se ha descrito anteriormente capaz de resistir la presión requerida para mantener el propulsor en forma de un líquido, tal como un inhalador dosificador, que contiene en su interior una formulación en aerosol como se ha descrito anteriormente.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse mediante la dispersión del medicamento en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de ultrasonidos o una mezcladora de alta cizalla. El procedimiento se realiza deseablemente en condiciones de humedad controladas.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención pueden determinarse mediante técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Por tanto, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante ensayo por HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Pueden obtenerse datos de estabilidad física a partir de otras técnicas analíticas convencionales tales como mediante ensayo de fugas, mediante ensayo de entrega de la válvula (pesos medios de disparo por accionamiento), mediante ensayo de reproducibilidad de dosis (ingrediente activo por actuación) y análisis de distribución de la pulverización.

La estabilidad de la suspensión de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención puede medirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante la medición de la distribución de tamaño de floculación usando un instrumento de dispersión de luz posterior o mediante la medición de la distribución de tamaño de partícula mediante impacto en cascada o mediante el procedimiento analítico "impactor gemelo". Como se usa en el presente documento, la referencia al ensayo de "impactor gemelo" significa "Determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A" como se define en la Farmacopea Británica 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Dichas técnicas permiten que se calcule la "racción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un procedimiento utilizado para calcular la "fracción respirable" es por referencia a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de ingrediente activo recogida en la cámara de impacto inferior por accionamiento expresada como porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo entregada por accionamiento usando el procedimiento de impactor gemelo descrito anteriormente.

Pueden emplearse procedimientos y maquinaria de fabricación a granel convencionales bien conocidos por los expertos en la materia de la fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de cartuchos llenos. De este modo, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel una válvula dosificadora se engasta sobre un bote de aluminio para formar un cartucho vacío. El medicamento en forma de partículas se añade a un vaso de carga y el propulsor licuado se introduce a presión a través del vaso de carga en un vaso de fabricación, junto con propulsor licuado que contiene el tensioactivo. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y una alícuota de la suspensión de fármaco después se introduce a través de la válvula dosificadora dentro del cartucho.

En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a un cartucho abierto en condiciones que son suficientemente frías de manera que la formulación no se vaporiza y después una válvula dosificadora se engasta sobre el recipiente.

Normalmente, en lotes preparados para su uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada cartucho lleno, cada cartucho se codifica con un número de lote y se empaqueta en una bandeja para su almacenamiento antes del ensayo de liberación.

Cada cartucho lleno se ajusta convenientemente en un dispositivo de canalización adecuado, antes de su uso, para formar un sistema de inhalador dosificador para la administración del medicamento en los pulmones o la cavidad nasal de un paciente. Los inhaladores dosificadores se diseñan para entregar una dosis unitaria fija de medicamento por accionamiento o "descarga", por ejemplo, en el intervalo de 10 a 5000 microgramos de medicamento por descarga.

La administración de medicamento puede estar indicada para el tratamiento de síntomas agudos o crónicos leves, moderados, graves o para el tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y condición del paciente, del medicamento en forma de partículas particular utilizado y de la frecuencia de administración y, en última instancia, quedará a discreción del médico especialista. Cuando se emplean combinaciones de medicamentos, la dosis de cada componente de la combinación será en general la empleada para cada componente cuando se usa solo. Normalmente, la administración puede ser una o más veces, por ejemplo, de 1 a 8 veces por día, proporcionando por ejemplo 1, 2, 3 o 4 descargas cada vez.

Las dosis diarias adecuadas, pueden estar, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 200 microgramos de salmeterol, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

De este modo, por ejemplo, cada accionamiento de la válvula puede suministrar 25 microgramos de salmeterol (en forma de xinafoato). Normalmente, cada cartucho lleno para su uso en un sistema de inhalador dosificador contiene 60, 100, 120, 160 o 240 dosis dosificadas o descargas de medicamento.

Una pauta de dosificación apropiada para otros medicamentos será conocida o estará fácilmente disponible para los expertos en la materia.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento de reducción de la deposición de fármaco, en una formulación farmacéutica en aerosol que consiste esencialmente en medicamento en forma de partículas, por ejemplo, xinafoato de salmeterol, opcionalmente en combinación con otro fármaco útil en la terapia de inhalación y un propulsor licuado que es 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o mezclas de los mismos, en componentes de la válvula, especialmente en una cámara dosificadora y/o juntas de sellado para su uso en un ID, que comprende el uso de al menos una junta de sellado compuesta de más de un 90 % de un polímero de MEPD y que presenta una superficie de la cámara dosificadora sustancialmente fluorada a la formulación farmacéutica de hidrofluorocarbono en aerosol contenida en la misma.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de polímero de MEPD en la preparación de una junta de sellado que, cuando se usa en conjunto con una válvula con una superficie de la cámara dosificadora sustancialmente fluorada y una formulación farmacéutica en aerosol que consiste en o que consiste esencialmente en medicamento en forma de partículas, por ejemplo, de xinafoato de salmeterol y un propulsor líquido que es 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o mezclas de los mismos, proporciona las ventajas descritas anteriormente.

La invención proporciona de este modo un ID que comprende un recipiente, un dispositivo descrito anteriormente, equipado con un dispositivo de canalización adecuado.

5 El uso de un ID como se ha descrito anteriormente en la terapia de inhalación, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos respiratorios es un aspecto alternativo de la invención. Específicamente, el sistema de ID, como se ha descrito anteriormente, puede usarse en el tratamiento o la profilaxis del asma o la EPOC.

Además, la invención incluye un procedimiento de tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma o EPOC, que comprende el uso de un ID como se describe anteriormente por un paciente.

10 Además, un paquete que comprende un ID como se ha descrito anteriormente dentro de una envoltura flexible, dicha envoltura compuesta de un material que es sustancialmente permeable a la evacuación de gas propulsor y sustancialmente impermeable a la intrusión de humedad atmosférica, por ejemplo, como se describe en el documento USP 6.119.853 es otro aspecto de la invención.

Preferentemente, el paquete también contendrá en su interior un material desecante. El material desecante puede estar dentro del sistema de ID y/o fuera del sistema de ID.

15 En un aspecto adicional la invención proporciona un recipiente adecuado para contener una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un cartucho cerrado herméticamente con una válvula dosificadora, comprendiendo dicha válvula una cámara dosificadora que tiene una junta de sellado superior y una inferior y un vástago de válvula, en el que la válvula se sella al cartucho por medio de una junta de sellado de cuello, caracterizada porque al menos una junta se compone de más de un 90 % de un polímero de MEPD y la superficie de la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

20 Se prefiere especialmente un recipiente como se ha descrito anteriormente en el que la válvula dosificadora comprende una cámara dosificadora (4) definida por paredes y una junta de sellado superior (12) y una inferior (9) a través de las cuales pasa un vástago de válvula (7 y 8) caracterizado porque dichas dos juntas de sellado se componen de más de un 90 % de un polímero de MEPD y la superficie de la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a una formulación contenida en la misma.

25 También se prefiere especialmente un recipiente como se ha descrito anteriormente en el que la válvula se sella al cartucho por medio de una junta de sellado (3) del bote que se compone de más de un 90 % de polímero de MEPD opcionalmente en el que la junta de sellado inferior (9) también se compone de más de un 90 % de polímero de MEPD.

30 Mucho más preferentemente, todas las juntas de sellado en dicha válvula dosificadora se componen de más del 90 % de polímero de MEPD.

Además, por lo general, la superficie de la cámara dosificadora se tratará de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

35 De este modo, la invención abarca un recipiente adecuado para contener una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un cartucho cerrado herméticamente con una válvula de dosificación, comprendiendo dicha válvula una cámara dosificadora que tiene una junta de sellado inferior y una superior y un vástago de válvula caracterizado porque (i) la válvula se sella al cartucho por medio de una junta de sellado de cuello compuesta de más del 90 % de un polímero de MEPD; (ii) dichas juntas de sellado superior e inferior de la cámara dosificadora se componen de más del 90 % de un polímero de MEPD y (iii) la cámara dosificadora se trata en superficie de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

40 Adicionalmente, la invención proporciona una válvula dosificadora, y un uso de la misma, adecuada para dispensar una formulación farmacéutica en aerosol que comprende una cámara dosificadora que tiene una junta de sellado superior y una inferior y un vástago de válvula, caracterizada porque al menos una junta se compone de más de un 90 % de un polímero de MEPD y la superficie de la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

45 Una válvula de ejemplo de uso de acuerdo con la invención se muestra en la Figura 1 y comprende un cuerpo de la válvula 1 sellada en un casquillo 2 por medio de engarzado, estando fijado el propio casquillo en el cuello de un recipiente (no mostrado) con interposición de una junta 3 (junta de estanqueidad del bote) de una manera bien conocida.

50 El cuerpo de la válvula 1 se forma en su parte inferior con una cámara dosificadora 4 y su parte superior con una cámara de muestreo 5 que actúa también como una carcasa para un muelle de retorno 6. La cámara dosificadora se construye a partir de un polímero fluorado al menos en parte y/o un revestimiento fluorado de acuerdo con la invención. Las palabras "superior" e "inferior" se usan para el recipiente cuando está en una orientación de uso con el cuello del recipiente y la válvula en el extremo inferior del recipiente que corresponde a la orientación de la válvula como se muestra en la Figura 1. En el interior del cuerpo de la válvula 1 se dispone un vástago de válvula 7, del cual una parte 8 se prolonga fuera de la válvula a través de la junta de estanqueidad inferior 9 del vástago y el casquillo

55

2. La parte 8 se forma con una abertura 10 de canal axial o longitudinal interior en el extremo exterior del vástago y en comunicación con un pasaje radial 11.

5 La porción superior del vástago 7 tiene un diámetro de manera que puede deslizarse a través de una abertura en una junta de estanqueidad superior 12 del vástago y se acoplará a la periferia de esa abertura lo suficiente para proporcionar una junta de estanqueidad. La junta de estanqueidad superior 12 del vástago se mantiene en posición contraria a un escalón 13 formado en el cuerpo de la válvula 1 entre dichas piezas inferior y superior mediante un manguito 14 que define la cámara dosificadora 4 entre la junta de estanqueidad inferior 9 del vástago y la junta de estanqueidad superior 12 del vástago. El vástago 7 de la válvula tiene un pasaje 15 que, cuando el vástago está en la posición en reposo mostrada, proporciona una comunicación entre la cámara dosificadora 4 y la cámara de muestreo 5, que a su vez comunica con el interior del recipiente a través del orificio 26 formado en el lado del cuerpo de la válvula 1.

15 El vástago 7 de la válvula es empujado hacia abajo a la posición en reposo por el muelle de retorno 6 y está provisto de un saliente 17 que se ensambla con la junta de estanqueidad inferior 9 del vástago. En la posición de reposo como se muestra en la Figura 1 el saliente 17 se ensambla con la junta de estanqueidad inferior 9 del vástago y el pasaje radial 11 se abre por debajo de la junta de estanqueidad inferior 9 del vástago de modo que la cámara dosificadora 4 se aísla del canal 10 y la suspensión del interior no puede escapar.

Un anillo 18 que tiene una sección transversal en forma de "U" que se prolonga en una dirección radial se dispone alrededor del cuerpo de la válvula debajo del orificio 26 con el fin de formar un paso 19 alrededor del cuerpo de la válvula.

20 Como se observa en la Figura 1, el anillo se forma como un componente separado que tiene un reborde anular interior en contacto de un diámetro adecuado para proporcionar un ajuste de fricción en la parte superior del cuerpo de la válvula 1, asentándose el anillo contra el escalón 13 por debajo del orificio 26. Sin embargo, el anillo 18 puede formarse como alternativa como una parte moldeada integralmente del cuerpo de la válvula 1.

25 Para usar el dispositivo, en primer lugar, el recipiente se agita para homogeneizar la suspensión dentro del recipiente. Después, el usuario pulsa el vástago 7 de la válvula contra la resistencia del muelle 6.

30 Cuando el vástago de la válvula se pulsa, ambos extremos del pasaje 15 quedan descansando sobre el lado de la junta de estanqueidad superior 12 del vástago lejos de la cámara dosificadora 4. De este modo, se dosifica una dosis dentro de la cámara dosificadora fluorada. La pulsación continuada del vástago de la válvula moverá el pasaje radial 11 dentro de la cámara dosificadora 4, mientras que la junta de estanqueidad superior 12 del vástago se sella contra el cuerpo del vástago de la válvula. Por tanto, la dosis dosificada puede salir a través del pasaje radial 11 y el canal de salida 10.

35 Soltar el vástago de la válvula provoca que vuelva a la posición ilustrada por la resistencia del muelle 6. El pasaje 15, entonces, una vez más, proporciona comunicación entre la cámara dosificadora 4 y la cámara de muestreo 6. En consecuencia, en esta etapa pasa líquido a presión desde el recipiente a través del orificio 26, a través del pasaje 15 y de allí a la cámara dosificadora 4 para llenarla.

La Figura 2 muestra una vista diferente de una válvula en la que la junta de sellado y las juntas de estanqueidad inferior y superior del vástago se etiquetan 3, 9 y 12 respectivamente.

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia al siguiente Ejemplo, que sirve para ilustrar la invención.

#### 40 **Ejemplo**

##### Preparación de la muestra

45 Los ID para los que se presentan datos en las Tablas 1 a 5 se prepararon en cartuchos de aluminio revestidos con una mezcla de polímero de PTFE/PES como se describe en el documento WO96/32150 y cerraron herméticamente con una válvula Bepak en la que todas las juntas se fabricaron a partir de caucho de nitrilo convencional (como comparador) o polímero de MEPD (de acuerdo con la invención) y en los que la cámara dosificadora se compone de PBT y era convencional o su superficie estaba tratada con un revestimiento por plasma de un perfluoroalcano C<sub>1-10</sub>.

Además, dichos cartuchos de aluminio contenían una formulación farmacéutica en aerosol que comprendía 4,2 mg de xinafoato de salmeterol y 12 g de HFA 134a.

Cada dispositivo se almacenó a 40 °C y a una humedad relativa del 75 % a menos que se indique lo contrario.

##### 50 Procedimiento para la determinación del contenido total de fármaco (CTF) en MDI que contienen xinafoato de Salmeterol y HFA 134a

Cada cartucho de ID sometido a ensayo (antes de su uso) se enfrió en una mezcla de congelación de hielo seco y metanol durante aproximadamente 5 minutos, después de lo cual se sujetó y el montaje de la válvula se retiró con

un cortador de tubo adecuado. El contenido del bote se transfirió cuantitativamente a un receptáculo o receptáculos de volumen conocido y el bote, la válvula y los componentes de la válvula se lavaron cuantitativamente. Los contenidos del bote combinados y los lavados asociados después se sometieron a ensayo por HPLC y se calculó el CTF. Los valores de CTF que son inferiores a los previstos implican la absorción del fármaco en componentes de la válvula.

El contenido medio del bote es el peso de la formulación contenida en el cartucho calculado por diferencia de masas.

#### Procedimiento para determinar la dosis y la MPF

Cada cartucho de ID sometido a ensayo se puso en un actuador limpio y se cebó disparando 4 descargas.

Después de que se dispararan 10 descargas en un impactor de cascada Andersen que se lavó cuantitativamente y la cantidad de fármaco depositada en el mismo se cuantificó mediante análisis por HPLC de los lavados.

A partir de esto, se calcularon los datos de dosis entregada (la suma de la cantidad de fármaco depositada en el impactor de cascada) y de MPF (la suma de fármaco depositada en las etapas 2, 3, 4 y 5). Los valores de MPF que son más bajos de lo esperado implican uno o más de los siguientes: (i) absorción, (ii) deposición o (iii) crecimiento de las partículas.

La dosis media entregada es la media de 3 determinaciones de dosis entregada. El % de MPF ex-dispositivo es una medida de la dosis disponible para el paciente.

En una inspección visual se observó que el fármaco obtenido de los ID convencionales almacenados a 40 °C y una humedad relativa del 20 % (es decir, con juntas de nitrilo y una cámara dosificadora normal [como se muestra en la Tabla 1]) tenía el mismo aspecto y parecía no haber sufrido cambios desde el punto temporal inicial. Sin embargo, el fármaco de ID convencionales a almacenados a 40 °C y una HR del 75 % era claramente cristalino en aspecto indicando cierta disolución y recristalización.

La Tabla 1 muestra que los valores de CTF obtenidos para ID obtenidos para IDM convencionales almacenados a a 40 °C y una HR del 75 % y 40 °C y una HR del 20 %. El primero tenía un valor de CTF significativamente menor que el punto temporal inicial y los almacenados en condiciones de baja humedad.

La Tabla 2 muestra que la dosis entregada por el ID convencional (control) se redujo durante el almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa del 75 %. La tendencia fue muy evidente hacia el punto temporal de 6/7 meses. La tendencia no se observó en ID en los que todas las juntas se prepararon a partir de polímero de MEPD. La tendencia puede estar presente en los ID con una cámara dosificadora tratada con plasma, sin embargo, si está presente, la tendencia parece no ser tan pronunciada como para el ID convencional.

Los datos de MPF para los ID que emplearon juntas de nitrilo convencionales mostraron una disminución significativa después del almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa del 75 %. Esta tendencia se redujo particularmente, además de que el valor del punto temporal inicial fue mayor en el ID donde todas las juntas se prepararon a partir de polímero de MEPD. Los datos para el ID con una cámara dosificadora tratada con plasma parecieron indicar un valor inicial para MPF mayor que el del control y los ID de polímero de MEPD inhaladores. Sin embargo, los datos indican que este valor se redujo durante el almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa del 75 % aunque no tanto como la reducción observada para el ID convencional.

Los datos de la Tabla 3 apoyan las tendencias observadas en la Tabla 2.

Los datos en la Tabla 4 muestran que los IDM con juntas construidas a partir de un polímero de MEPD y que tenían una cámara dosificadora con una superficie fluorada proporcionaron un aumento, en µg, de la dosis entregada y prácticamente eliminaron la caída de la dosis entregada, observada en el almacenamiento del producto especialmente en condiciones de alta humedad, minimizando simultáneamente la reducción en la MPF observada, en comparación con los ID convencionales o aquellos con cualquiera de las juntas construidas a partir de un polímero de MEPD o que tenían una cámara dosificadora con una superficie fluorada.

Los datos en la Tabla 5 apoyan las tendencias observadas en la Tabla 4.

La pieza de garganta utilizada en el impactor de cascada Andersen para generar los datos contenidos en la Tabla 4 y la Tabla 5 era del tipo USP. Por tanto, aunque los datos se obtuvieron usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para la Tabla 2 y la Tabla 3 no son directamente comparables con estas últimas, en las que se usó una garganta fabricada por Glaxo Wellcome.

A partir de las Tablas se puede llegar a la conclusión de que el uso de juntas de MEPD y cámaras dosificadoras con una superficie fluorada en ID que contienen una formulación farmacéutica en aerosol de medicamento en partículas, especialmente xinafoato de salmeterol en un propulsor de HFA licuado da como resultado una formulación con una estabilidad mejorada en comparación ya sea con los ID convencionales o los que contienen juntas de MEPD o cámaras dosificadoras revestidas por plasma con un revestimiento fluorado.

**TABLA 1 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO SOBRE EL CONTENIDO TOTAL DE FÁRMACO DE UN INHALADOR DE SALMETEROL**

Cámara dosificadora	TIPO DE CAUCHO	Tiempo de almacenamiento meses	Condiciones de almacenamiento	CTF media (mg)	Contenido medio del bote (g)
Normal	Nitrilo	10	40 °C/HR del 75 %	3,6	11,5
Normal	Nitrilo	10	40 °C/HR del 20 %	4.1	11,5

NOTAS: Todos los resultados son la media de tres resultados individuales y un CTF en el punto temporal inicial de aproximadamente 4,2 mg

5 **TABLA 2 EFECTOS DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO SOBRE LA DOSIS ADMINISTRADA Y LA MPF DE UN INHALADOR DE SALMETEROL**

Cámara dosificadora	Tipo de caucho	Dosis entregada (µg)			MPF (µg)		
		Inicial	6 semanas	6/7 meses	Inicial	6 semanas	6/7 meses
normal	Nitrilo	18,5	16,8	13,4	9,3	7,2	5,0
normal	MEPD	19,8	18,7	20,1	11,2	10,7	10,5
plasma tratado	nitrilo	21,6	-	19,7	13,0	-	10,3

**TABLA 3**

<b>EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO SOBRE LA DOSIS MEDIA ENTREGADA Y EL INTERVALO DE DOSIS ENTREGADA PARA INHALADORES DE SALMETEROL</b>							
Cámara dosificadora	Tipo de caucho	Dosis media entregada (µg)			Intervalo de dosis entregada (µg)		
		Inicial	6 semanas	6/7 meses	Inicial	6 semanas	6/7 meses
Normal	Nitrilo	19,1	16,8	14,5	17,1-20,7	15,4-19,2	12,8-16,1
Normal	MEPD	19,0	19,1	18,9	17,0-19,7	17,8-20,1	18,1-19,6
Tratada con plasma	Nitrilo	21,2	21,0	18,4	19,9-22,1	20,5-21,5	18,0-19,4

10 **TABLA 4 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO SOBRE LA DOSIS ENTREGADA Y LA MPF DE UN INHALADOR DE SALMETEROL**

Cámara dosificadora	Tipo de caucho	Dosis entregada (µg)			MPF (µg)			MPF como % de dosis ex dispositivo		
		Inicial	Meses		Inicial	Meses		Inicial	Meses	
			3	6		3	6		3	6
Normal	Nitrilo	17,5	15,3	14,7	8,3	6,3	5,8	47	41	39
Normal	MEPD	18,5	17,9	17,7	9,3	8,4	8,0	50	47	45
Tratada con plasma	Nitrilo	19,9	19,0	16,8	11,1	8,4	6,5	56	44	39
Tratada con plasma	MEPD	20,3	20,9	20,2	10,9	11,0	9,9	54	53	49

**TABLA 5**

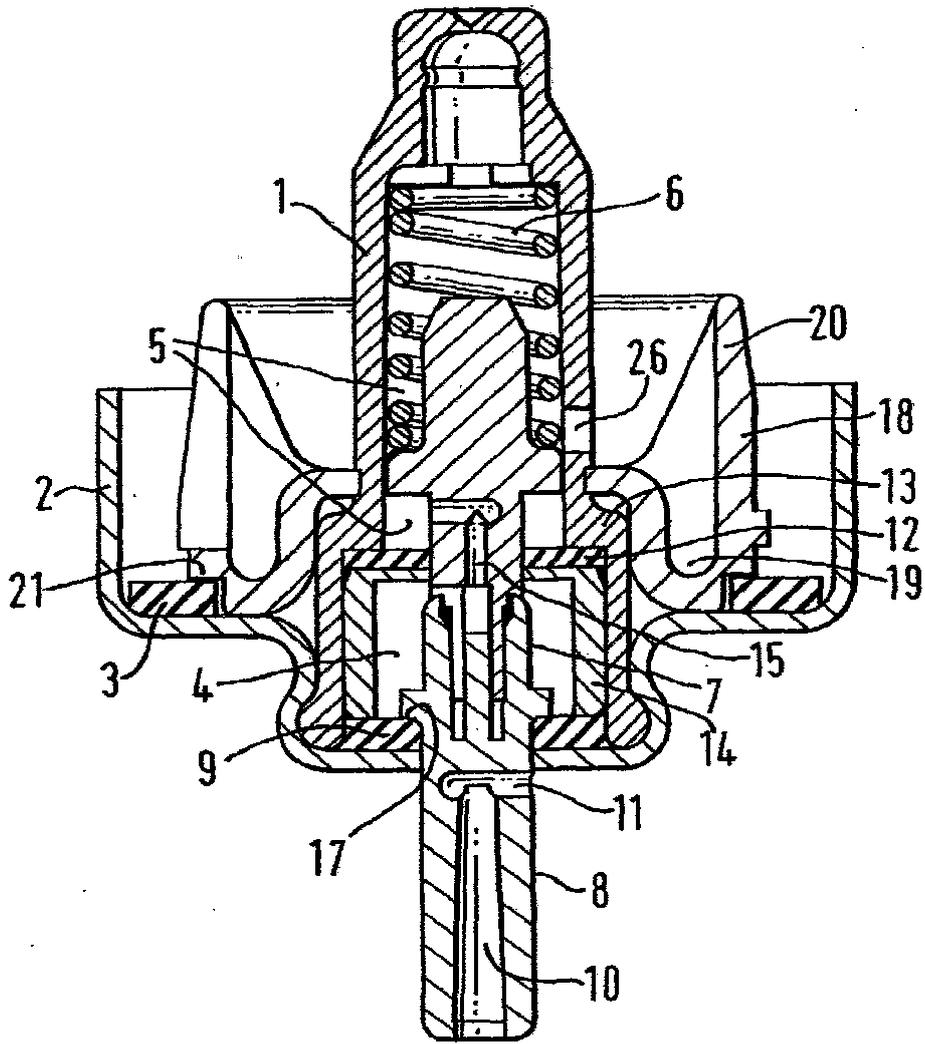
<b>EFECTO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO SOBRE LA DOSIS MEDIA ENTREGADA Y EL INTERVALO DE DOSIS ENTREGADA PARA INHALADORES DE SALMETEROL</b>							
Cámara dosificadora	Tipo de caucho	Dosis media entregada (µg)			Intervalo de dosis entregada (µg)		
		Inicial	3 meses	6 meses	Inicial	3 meses	6 meses
Normal	Nitrilo	18,1	16,0	14,6	17,3-19,2	14,9-18,3	13,4-16,4
Normal	MEPD	18,3	18,7	17,4	16,8-19,9	17,7-19,5	16,4-19,2
Tratada con plasma	Nitrilo	19,7	19,1	17,2	19,2-20,7	18,2-19,7	16,4-18,1
Tratada con plasma	MEPD	20,3	20,3	20,4	19,4-21,2	19,9-21,1	19,4-21,0

## REIVINDICACIONES

1. Un recipiente que comprende un cartucho cerrado herméticamente con una válvula dosificadora, que tiene una cámara dosificadora, que contiene una formulación farmacéutica en aerosol que consiste esencialmente en
- 5 (A) xinafoato de salmeterol en forma de partículas opcionalmente en combinación con otro fármaco útil en la terapia de inhalación, suspendido en  
(B) un gas propulsor licuado que comprende 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o una mezcla de los mismos;
- 10 en el que la formulación contiene menos del 0,01 % de tensioactivo basándose en el peso del medicamento y contiene menos del 0,01 % de componentes que tienen una polaridad más alta que el gas propulsor licuado basándose en el peso del medicamento; dicha válvula **se caracteriza porque** contiene una o más juntas de sellado compuestas de más de un 90 % de un polímero de monómero de etileno propileno dieno (MEPD) y la superficie de la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.
2. Un recipiente como se reivindica en la reivindicación 1 en el que el gas propulsor licuado es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
- 15 3. Un recipiente como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el otro fármaco útil en la terapia de inhalación es propionato de fluticasona o bromuro de ipratropio.
4. Un recipiente como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el xinafoato de salmeterol es el único medicamento.
- 20 5. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la válvula se sella al cartucho por medio de una junta de sellado de cuello que se compone de más de un 90 % de un polímero de monómero de etileno propileno dieno (MEPD).
- 25 6. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que la válvula dosificadora incluye una cámara dosificadora que tiene una junta de sellado superior y una inferior y un vástago de válvula que **se caracteriza porque** dichas dos juntas de sellado se componen de más de un 90 % de un polímero de monómero de etileno propileno dieno (MEPD).
7. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la cámara dosificadora se construye a partir de un material plástico.
8. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el material plástico es nylon, PBT o acetal.
- 30 9. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que la cámara dosificadora se trata en su superficie de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.
10. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el tratamiento de superficie comprende un procedimiento de revestimiento por plasma con un perfluoroalcano C<sub>1-10</sub>.
- 35 11. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la cámara dosificadora se construye a partir de un material seleccionado entre el grupo que consiste en un polietileno tetrafluoroetileno, un fluoruro de polivinilideno, un poliperfluoroalkoxialcano, un policlorotrifluoroetileno, un polietileno propileno fluorado, un copolímero de un politetrafluoroetileno y un poliperfluoroalcoxialcano, un copolímero de un politetrafluoroetileno y un polihexafluoropropileno, un copolímero de un fluoruro de polivinilideno y un polihexafluoropropileno, un copolímero de un politetrafluoroetileno y un poliperfluoro(propil vinil éter); una mezcla de un politetrafluoroetileno, un polihexafluoropropileno, un fluoruro de polivinilideno, mezclas de los mismos y combinaciones de los mismos.
- 40 12. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la cámara dosificadora se compone de un material metálico.
13. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 12 en el que el material metálico es aluminio o acero inoxidable.
14. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 en el que la cámara dosificadora se trata en su superficie de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.
- 45 15. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el tratamiento de superficie comprende un procedimiento de aplicación de un revestimiento de un polímero de fluorocarbono opcionalmente en combinación con un polímero no fluorocarbonado.
16. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15 en el que el polímero de fluorocarbono se selecciona entre FEP y PTFE.

17. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 en el que el revestimiento es un revestimiento de FEP.
18. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 en el que el revestimiento es un revestimiento de una mezcla de PTFE y PES.
- 5 19. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en el que el cartucho se compone de aluminio.
20. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 19 en el que el cartucho se trata en su superficie de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.
- 10 21. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 20 en el que el cartucho se trata en su superficie mediante el revestimiento con un polímero de fluorocarbono opcionalmente en combinación con un polímero no fluorocarbonado.
22. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21 en el que polímero de fluorocarbono se selecciona entre FEP y PTFE.
23. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 en el que el revestimiento es un revestimiento de FEP.
- 15 24. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 en el que el revestimiento es un revestimiento de una mezcla de PTFE y PES.
25. Un inhalador dosificador que comprende un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 equipado con un dispositivo de canalización adecuado.
- 20 26. El uso de un inhalador dosificador de acuerdo con la reivindicación 25 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma o la EPOC.
27. Un paquete que comprende un inhalador dosificador de acuerdo con la reivindicación 25 contenido dentro de una envoltura flexible, dicha envoltura se compone de un material que es sustancialmente permeable a la evacuación de gas propulsor e impermeable a la entrada de humedad atmosférica.
- 25 28. Un paquete de acuerdo con la reivindicación 27 **caracterizado porque** la envoltura flexible también contiene en su interior un material desecante.
29. Un paquete de acuerdo con la reivindicación 28 **caracterizado porque** el bote contiene en su interior un material desecante.
- 30 30. Un recipiente adecuado para contener una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un cartucho cerrado herméticamente con una válvula de dosificación, comprendiendo dicha válvula una cámara dosificadora que tiene una junta de sellado superior y una inferior y un vástago de válvula, en el que la válvula se sella al cartucho por medio de un una junta de sellado de cuello, **caracterizado porque** al menos una junta se compone de más de un 90 % de un polímero de monómero de etileno propileno dieno (MEPD) y la superficie de la cámara dosificadora presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.
- 35 31. Un recipiente adecuado para contener una formulación farmacéutica en aerosol de acuerdo con la reivindicación 30 en el que las juntas de sellado de cuello superior e inferior se componen de más de un 90 % de un polímero de monómero de etileno propileno dieno (MEPD).
32. Un recipiente adecuado para contener una formulación farmacéutica en aerosol de acuerdo con la reivindicación 30 o la reivindicación 31 en el que la cámara dosificadora se trata en su superficie de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.
- 40 33. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 32 en el que el tratamiento de superficie comprende un procedimiento de revestimiento por plasma con un perfluoroalcano C<sub>1-10</sub>.
34. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33 en el que la cámara dosificadora se construye a partir de un material plástico.
35. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 34 en el que el material plástico es nylon, PBT o acetal.
- 45 36. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35 en el que el cartucho se compone de aluminio.
37. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 36 en el que el cartucho se trata en su superficie de manera que presente una superficie sustancialmente fluorada a la formulación.

38. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 37 en el que el cartucho se trata en su superficie mediante revestimiento con un polímero de fluorocarbono opcionalmente en combinación con un polímero no fluorocarbonado.
39. Un recipiente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 38 que contiene una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un medicamento en forma de partículas y un gas propulsor licuado de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o mezclas de los mismos.
- 5
40. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 39 en el que el gas propulsor es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
41. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 39 o la reivindicación 40 en el que el medicamento en forma de partículas se selecciona entre xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, albuterol o una sal del mismo, dipropionato de beclometasona, formoterol o una sal del mismo, bromuro de ipratropio, budesonida, cromoglicato de sodio y combinaciones de los mismos.
- 10
42. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 41 en el que el medicamento en forma de partículas es xinafoato de salmeterol opcionalmente en combinación con propionato de fluticasona.



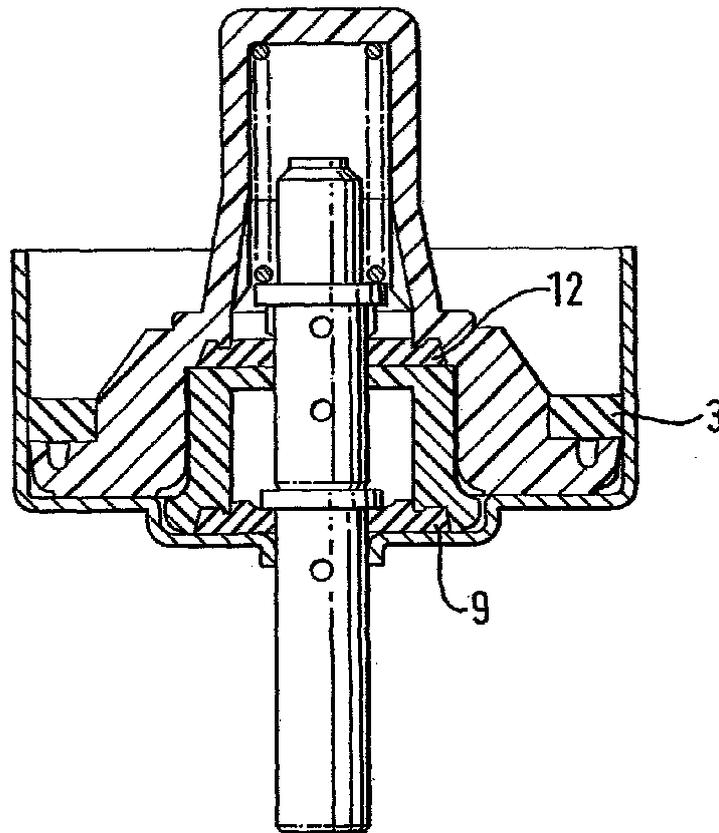


FIG. 2.