



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013025395-9 B1



(22) Data do Depósito: 30/03/2012

(45) Data de Concessão: 01/02/2022

(54) Título: EMBALAGEM DE BOLHA E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UMA EMBALAGEM DE BOLHAS

(51) Int.Cl.: B65D 85/42; B65D 83/04; B65B 7/28.

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2011 US 61/470,982.

(73) Titular(es): MANNKIND CORPORATION.

(72) Inventor(es): MICHAEL S. BERGEY.

(86) Pedido PCT: PCT US2012031695 de 30/03/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/135765 de 04/10/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 01/10/2013

(57) Resumo: EMBALAGEM DE BOLHA PARA CARTUCHOS FARMACÊUTICOS Trate-se de uma embalagem de bolhas para um cartucho farmacêutico ou cápsula.

“EMBALAGEM DE BOLHA E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UMA EMBALAGEM DE BOLHAS”

Referência Cruzada com Pedidos Relacionados

[001] Esta invenção reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório US № 61/470.982, depositado em 1º de abril de 2011, cuja descrição encontra-se inteiramente incorporada ao presente por referência.

Campo da Invenção

[002] Esta invenção refere-se a uma embalagem de bolhas para um cartucho farmacêutico moldado por injeção ou cápsula.

Fundamentos da Invenção

[003] Os sistemas de embalagem de bolhas podem ser usados para proteger produtos medicinais na indústria farmacêutica tais como cápsulas, tabletes, pós e líquidos. Geralmente, as embalagens de bolhas consistem de uma placa de base com bolhas que possui cavidades ou bolhas abetas e uma placa de cobertura ou tampa. Cada bolha em uma embalagem normalmente contém o produto medicinal na forma de um pó, cápsula ou tablete.

[004] Um sistema de distribuição de medicamento para inalação pode incluir um cartucho para distribuição de uma fórmula de pó seco para o trato pulmonar e pulmões para o tratamento de doença. As fórmulas medicinais contidas no cartucho podem ser usadas com um sistema de inação de pó seco, que distribui o conteúdo do medicamento em uma maneira segura e consistente. As fórmulas medicinais usadas para inalação pulmonar com um sistema de distribuição de cartucho, contudo, podem ser sensíveis à degradação, por exemplo, por exposição à umidade. Desse modo, um cartucho que contenha a fórmula em pó pode se beneficiar de um projeto aperfeiçoado de embalagem para proteger o cartucho de dano físico e fatores ambientais.

Sumário da Invenção

[005] A presente invenção é direcionada a embalagens de bolhas para proteger cartuchos que contenham fórmula farmacêutica para serem usadas com um

inalador. Em um exemplo, os cartuchos usados com um sistema de inalação de pó seco estão descritos na Patente US Nº D613849 e no Pedido de Patente US de Série Nº 12/484,137 (US 2009/0308392). As embalagens de bolhas podem ser projetadas para conter, proteger, dispensar e/ou melhorar a estabilidade de uma fórmula farmacêutica. Em uma modalidade, as fórmulas podem ser projetadas para distribuição pulmonar para o tratamento de doenças, incluindo doenças sistêmicas e endócrinas tais como diabetes. As embalagens de bolhas podem fornecer rigidez estrutural que resista ao escapamento do material usado e possa também criar uma barreira para os fatores ambientais tais como umidade, luz e/ou poeira; pode facilitar a dispensação de uma dose de medicamento a ser administrada a um paciente. Em uma modalidade, a embalagem de bolhas pode fornecer uma alta barreira contra umidade para proteger um cartucho que compreenda uma fórmula medicamentosa durante o despacho, manipulação e/ou armazenagem dos produtos medicinais antes do uso.

[006] Em uma modalidade, as embalagens de bolhas compreendem uma pluralidade de bolhas que são buracos uniformes tipo saco, estruturas de unidade tipo taça e/ou cavidades dispostas em fileiras ou arranjos; em que cada unidade da embalagem de bolhas é configurada para coincidir de modo correspondente com a estrutura do cartucho farmacêutico ou cápsula contendo uma fórmula farmacêutica. Em uma modalidade, cada buraco de bolha pode alojar um cartucho correspondente. Em outra modalidade, as embalagens de bolhas podem compreender uma ou mais cavidades ou buracos de bolha irregulares, em que cada cavidade ou buraco de bolha compreende uma parte superior, inferior, uma superfície externa, uma superfície interna e uma lacuna. A parte inferior pode compreender uma superfície externa que possui uma extremidade ou cúpula substancialmente redonda, e uma extremidade ou saliência substancialmente plana, que se estende da área côncava. Em uma modalidade, a extremidade substancialmente plana pode ter um entalhe ou reentrância que forma uma saliência ou aspecto de retenção de cartucho na superfície interna, e a área de lacuna pode ser configurada para alojar um cartucho com-

preendendo um recipiente tipo taça. Em outras modalidades, as embalagens de bolhas podem compreender uma pluralidade de buracos de bolha de unidade única que são separados entre si por um espaçador ou segmento de material de base não processado que é contíguo a um buraco de bolha adjacente. Nessa modalidade, a embalagem de bolhas pode conter perfurações ou linhas estriadas que circundam cada unidade de bolha para separar a unidade de bolha para facilitar a dispensação.

[007] Em uma modalidade, as embalagens de bolhas compreendem um ou mais buracos de bolha por fileira e uma ou mais fileiras por embalagem de bolhas. Nas modalidades que compreendem dois ou mais buracos de bolha em uma fileira de bolhas, cada buraco de bolha pode ser contíguo com outro, e o volume interno ou lacuna de cada buraco de bolha pode estar em comunicação com todos os buracos de bolha. Alternativamente, em algumas modalidades que possuem mais de um buraco de bolha que são contíguas entre si, cada buraco de bolha pode ser separado de maneira que o volume e/ou lacuna de cada buraco de bolha não possa estar em comunicação com um buraco de bolha, qualquer um ou todos os outros buracos de bolha adjacentes. Em uma modalidade, as embalagens de bolhas podem compreender uma ou mais fileiras de buracos de bolha, em que cada fileira de bolhas pode ser separada por linhas de perfuração ou estriadas ao longo das fileiras dos buracos de bolha ou ao longo de linhas que circundam cada unidade da embalagem de bolhas.

[008] Uma modalidade compreende uma bolha que compreende uma estrutura de base ou material que tenha formado cavidades compreendidas de um laminado de base termicamente deformável e um material de tampa, incluindo lâmina de alumínio temperado macio com vedante ativado termicamente. O material de base e/ou estrutura pode compreender uma ou mais camadas de um plástico termicamente deformável, incluindo, um cloreto de polivinila, um poliéster, e/ou um fluoropolímero, por exemplo, policlorotrifluoroetileno (PCTFE) tal como ACLAR® (Honeywell International Inc., NJ). Em alguns aspectos das modalidades aqui descritas, as embalagens de bolhas podem compreender um material de base que compreende um

composto laminado. Em uma modalidade, o composto laminado pode compreender pelo menos três camadas selecionadas de cloreto de polivinila e um fluoropolímero, tal como uma camada ACLAR e/ou um material que possua características de deformação térmica similares. Em uma modalidade, o composto laminado pode compreender uma estrutura de filme de três camadas que compreende uma primeira camada de cloreto de polivinila, ou tereftalato de polietileno (PET), uma segunda camada de cloreto de polivinila, ou PET, e uma camada de um fluoropolímero incluindo ACLAR, em que a camada de fluoropolímero compreenda a camada intermediária do composto laminado. Em outra modalidade, a placa de base com bolhas pode compreender um fluoropolímero tal como um adesivo PCTFE ligado ao PET.

[009] Em algumas modalidades, o composto laminado que forma o material de base pode ser feito para ter várias espessuras, e a espessura pode depender do grau de barreira de umidade requerida para a fórmula. Em uma modalidade, a espessura do composto laminado da placa de base com bolhas pode variar em torno de 230 μm a em torno de 720 μm . Em outra modalidade, a placa de base com bolhas do composto laminado pode ter aproximadamente 360 μm a em torno de 610 μm de espessura. Nessa modalidade, as embalagens de bolhas feitas com os laminados de base resultam em bolhas com rigidez adequada e proteção de barreira de umidade com uma espessura maior do que 100 μm .

[010] Em modalidades particulares, as embalagens de bolhas podem compreender uma ou mais cavidades e uma cobertura ou tampa. Cada cavidade é configurada para prender um cartucho que pode ser estruturado para ser adaptado a um inalador de pó seco e o cartucho pode incluir uma fórmula para distribuição pulmonar. A fórmula pode compreender um ingrediente ativo, incluindo, mas não limitado a, uma pequena molécula, peptídeo, molécula de ácido nucléico ou uma combinação dos mesmos. Nesse e em outras modalidades, o cartucho pode compreender uma fórmula para tratar, por exemplo, diabetes e o ingrediente ativo na fórmula pode ser selecionado dos peptídeos, incluindo, mas não limitado a, insulina GLP-1, fragmentos ativos dos mesmos, seus análogos ou combinações dos mesmos. Em outras

modalidades, o ingrediente ativo pode ser selecionado de qualquer peptídeo ou agente agito que possa ser distribuído pela rota pulmonar, incluindo insulina, oxitocina, glucagon, hormônio da paratireóide, oxiomodulina, peptídeo YY, glucagon tipo peptídeo 1, sumatriptano, inibidor da peptidil peptidase IV, hormônio da paratireóide, neurotransmissor agonista e antagonista, desoxirribonuclease I e fragmentos ativos dos mesmos, análogos dos mesmos e combinações dos mesmos.

[011] As embalagens de bolhas podem ser fornecidas para uma dosagem única, e/ou várias dosagens, incluindo dosagem diária de uma fórmula farmacêutica, para dois ou mais dias, ou pode ser fornecida uma combinação de várias bolhas para fornecimento semanal ou mensal, conforme necessário.

[012] Ainda em uma modalidade adicional, as embalagens de bolhas podem compreender um cartucho que possui uma fórmula para tratar uma doença que compreenda uma composição de pó seco para ser inalado que compreende uma dicetopiperazina. Em uma modalidade, a dicetopiperazina pode ter uma fórmula 3,6-bis-(4-X-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina, em que é selecionado do grupo consistindo de succinil, glutaril, maleil e fumarilo. Em uma modalidade, a composição de pó seco pode compreender um sal de dicetopiperazina; em que o sal de dicetopiperazina pode ser um sal inorgânico incluindo sódio, potássio, magnésio, lítio, cério e cálcio. Em uma modalidade, a dicetopiperazina pode ser um sal orgânico incluindo trietilamina, butilamina, dietanolamina e trietanolamina. Em ainda outra modalidade, são fornecidas composições de pó seco em que a dicetopiperazina é 3,6-bis-(4-fumarilo-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina ou um sal da mesma, com ou sem um portador farmacêuticamente aceitável, ou excipiente. As embalagens de bolhas podem também compreender um cartucho com uma fórmula com portadores farmacêuticamente aceitável e/ou excipientes, mas não limitado a lactose, dextrano, amino ácidos e similares.

Breve Descrição dos Desenhos

[013] A Figura 1 é uma vista em perspectiva de uma modalidade de embalagem de bolhas aqui descrita.

[014] A Figura 2 é uma primeira vista lateral da embalagem de bolhas na Figura 1 que descreve uma disposição uniforme das fileiras de bolhas dentro da embalagem.

[015] A Figura 3 é uma segunda vista lateral da modalidade de embalagem de bolhas na Figura 1, que ilustra as fileiras de bolhas a partir do lado oposto da Figura 2.

[016] A Figura 4 é uma vista inferior da modalidade de embalagem de bolhas na Figura 1, que ilustra a organização de bolhas dentro da embalagem.

[017] A Figura 5 é uma vista superior da modalidade de embalagem de bolhas na Figura 1, que ilustra a tampa.

[018] A Figura 6 é uma vista dianteira da modalidade de embalagem de bolhas na Figura 1, que ilustra uma fileira de três bolhas e sua configuração que descreve uma área côncava e seus entalhes ou aspectos de retenção de cartucho.

[019] A Figura 7 é uma vista traseira da modalidade de embalagem de bolhas na Figura 1.

[020] A Figura 8 é uma seção transversal de uma fileira de bolhas através do plano 8 a 8 conforme ilustrado na Figura 1.

[021] A Figura 9 é uma seção longitudinal da embalagem de bolhas através do plano 9 a 9 atravessando o ponto central dos buracos de bolha.

[022] A Figura 10 ilustra uma vista superior de uma embalagem de bolhas conforme aqui descrito.

[023] A Figura 11A ilustra uma vista traseira de uma vedação penetrante conforme aqui descrito. A Figura 11B ilustra uma vedação que pode ser destacada conforme aqui descrito.

[024] A Figura 12 é um gráfico de dados obtidos de experimentos que ilustra a Taxa de Transmissão de Vapor de Água (WVTR) da modalidade de embalagem de bolhas aqui descrita.

[025] A Figura 13 ilustra uma vista superior de uma embalagem de bolhas conforme aqui descrito.

[026] A Figura 14 ilustra um perfil de espessura de uma embalagem de bolhas formada de um material PVC-ACLAR-PVC de três camadas.

[027] A Figura 15 ilustra um perfil de espessura de uma embalagem de bolhas formada de um material PVC-ACLAR de duas camadas.

[028] A Figura 16 ilustra um perfil de espessura de uma embalagem de bolhas formada de um material CoPETG-ACLAR de duas camadas.

[029] A Figura 17 ilustra desvios padrões para os gráficos das Figuras 14 a 16.

[030] As modalidades da presente descrição são apenas exemplificativas e não estão limitadas aos desenhos descritos nas Figuras de 1 a 17.

Descrição Detalhada da Invenção

[031] São aqui descritas embalagens de bolhas configuradas para proteger um cartucho ou cápsula que contém uma fórmula farmacêutica para distribuição pulmonar. Os cartuchos ou cápsulas podem ser usados em combinação com um inalador.

[032] A Figura 1 ilustra uma vista isométrica de uma modalidade exemplificativa da embalagem de bolhas 100 aqui descrita. A embalagem de bolhas 100 compreende um cartão de bolha ou placa de base com bolhas 102 que possui uma pluralidade de cavidades moldadas 104, 104', 104'', 104''', 104''''', etc. disposta em uma ou mais fileiras 106, 106', 106'', 106''', 106''''', etc. Em uma modalidade, podem estar presentes três cúpulas 108 em cada fileira 106. A cavidade 104 pode compreender uma primeira extremidade substancialmente redonda 108 e uma estrutura de área ou saliência um tanto plana 110 que se projeta da cúpula 108 e forma um aspecto de retenção de tampa de cartucho 112 na mesma formando um entalhe ou reentrância na superfície externa da cavidade. A cúpula 108 pode ser configurada para acomodar um recipiente ou taça de cartucho de dose única, e a saliência 110 pode ser configurada para conter e reter uma seção de uma tampa de cartucho ou montagem superior em um refreamento de cartucho ou configuração de pré-dosagem. Um cartucho farmacêutico que pode ser embalado dentro pode ser aquele descrito, por

exemplo, na Patente U.S. D613849 e US 2009/038390, cujas descrições encontram-se inteiramente incorporadas ao presente porque todos descrevem cartuchos.

[033] O aspecto de retenção de cartucho ou saliência pode prender uma tampa de um cartucho no lugar, e/ou impedir que os cartuchos nas múltiplas bolas de cartucho contatem os cartuchos adjacentes. Em uma modalidade, um cartucho armazenado em uma unidade de bolha presente em que o cartucho compreende uma tampa de cartucho e um recipiente em configuração de refreamento ou pré-dosagem, o recipiente de cartucho é adaptado à cúpula da unidade de bolha e suspenso pela tampa adaptada à saliência da bolha. Dessa maneira, o recipiente de cartucho é impedido de se mover e mantido na configuração de refreamento.

[034] A Figura 1 também ilustra uma embalagem de bolhas 100 contendo cinco fileiras 106 de cada contendo três cavidades 104. Essa modalidade pode ser adequada para dosagem de três vezes ao dia para um paciente. Em algumas modalidades, uma dose com cada refeição pode ser prescrita uma dose de insulina a ser inalada ou outra medicação para pacientes com uma condição tal como, mas não limitada a, diabetes. Podem ser usadas modalidades alternativas dependendo da doença a ser tratada.

[035] Outras modalidades podem ter uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, catorze ou quinze cavidades em cada fileira. Uma embalagem de bolhas pode também incluir uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, catorze ou quinze fileiras.

[036] A embalagem de bolhas 100 ilustrada na Figura 1 pode ser configurada para assentar com outra embalagem de bolhas de maneira que as bolhas das embalagens opostas possam intercalar entre duas fileiras 106 da outra embalagem na redução do tamanho da embalagem externa durante o transporte. A embalagem de bolhas 100 pode ser unida com outra embalagem de bolhas voltada para trás e de cabeça para baixo para reduzir o tamanho do empacotamento. Podem ser imaginados outros meios para reduzir o tamanho do empacotamento, volume ou similares.

[037] Em algumas modalidades, as bolhas podem ser configuradas para combinar com o tamanho de bolha específica a ser embalada. O tamanho das fileiras em uma embalagem de bolhas pode também variar dependendo de fatores tais como número de buracos de bolha e tamanho de fileira das bolhas. Em uma modalidade, cada buraco de bolha ou cavidade 104 pode ser maior do que em torno de 1 cm de extensão, maior do que 1 cm de altura na cúpula 108, e maior do que 1 cm de largura. Em uma modalidade, o tamanho da cavidade 104 pode ser em torno de 1,5 cm de largura, aproximadamente 2,5 cm de extensão e em torno de 1,5 cm de altura; em que as fileiras 106 dentro de uma embalagem de bolhas podem ser em torno de 6 cm de extensão e em torno de 3,5 cm de largura cada uma. Nessa e em outras modalidades, as cavidades 104 podem ser configuradas centralmente dentro de uma fileira de bolhas ou segmento de uma embalagem de bolhas.

[038] As Figuras 2 e 3 ilustram vistas laterais opostas da embalagem de bolhas 100 ilustrada na Figura 1. As Figuras 2 e 3 ilustram disposição uniforme das fileiras 106 dentro da embalagem de bolhas 100. As Figuras 2 e 3 também descrevem o formato da cúpula 108 e da placa 110 possuindo o que pode ser um formato geral substancialmente alongado. As cavidades 104 podem ter uma extremidade plana ou saliência que se estende lateralmente a partir de uma estrutura côncava. As Figuras 2 e 3 também ilustram a placa de base com bolhas 102 formando buracos ou cavidades de bolha 104 e a tampa 114 está ilustrada vedando as cavidades 104.

[039] A Figura 4 é uma vista inferior da embalagem de bolhas 100 ilustrada na Figura 1, ilustrando as cavidades 104 organizadas dentro da embalagem de bolhas 100. Nessa modalidade, a embalagem de bolhas 100 compreende as fileiras 106 configuradas possuindo o espaço 116 entre as fileiras 106. Em uma modalidade, as cúpulas 106 de uma primeira embalagem de bolhas podem ajustar-se no espaço 116 entre as fileiras 106 de uma segunda embalagem de bolhas e as saliências 110 da primeira embalagem de bolhas podem tocar as saliências 110 da segunda embalagem de bolhas.

[040] A Figura 5 é uma vista superior da embalagem de bolhas 100 ilustrada na Figura 1, ilustrando a vedação de tampa 114 da embalagem de bolhas 100. A tampa 114 pode ser ligada ou vedada de maneira que a tampa 114 possa aderir às superfícies planas da placa de base com bolhas 102. Uma parte da placa de base com bolhas onde a tampa 144 pode aderir é o espaço 116 entre as cavidades 104 e sobre cada abertura de cavidade. Essa aderência da tampa 114 à placa de base com bolhas 102 pode fechar a embalagem de bolhas 100 e encapsular um ou mais cartuchos dentro das cavidades 104. Em uma modalidade, a tampa 114 pode ser uma placa única que cobre toda a placa de base com bolhas 102 e liga dentro da PPB nas áreas que circundam as cavidades 104.

[041] Em algumas modalidades, a tampa 114 pode aderir à parte traseira da placa de base com bolhas 102 nivelada com toda a face inferior da placa de base com bolhas 102. Em outras modalidades, a tampa 114 pode aderir à face inferior da placa de base com bolhas 102, mas ser menor do que a placa de base com bolhas 102. Em ainda outras modalidades, a tampa 114 pode ser maior do que a face inferior da placa de base com bolhas 102 e enrolada em volta das bordas da placa de base com bolhas 102.

[042] As Figuras 6 e 7 são, respectivamente, vistas dianteira e traseira da embalagem de bolhas 100 ilustrada na Figura 1, que ilustra a embalagem de bolhas 100 que compreende a fileira 106 que inclui três cavidades combinadas 104. Cada cavidade 104 pode incluir a cúpula 108 e sua saliência lateral 110 com entalhes ou aspectos de retenção de cartucho 112; em que as fileiras das bolhas são vedadas com a tampa 114.

[043] A Figura 8 ilustra uma seção transversal através de uma fileira de cavidades conforme descrito na Figura 1 através do plano 8 a 8. A Figura 8 ilustra uma parte interna de três cavidades interconectadas e sua relação entre si dentro de uma fileira. Essa figura ilustra o volume interno 118 ou lacuna de fileira 106. A Figura 8 também ilustra uma vista de uma modalidade de placa de base com bolhas 102 que ilustra as camadas componentes. Nessa modalidade, a placa de base com bolhas

102 compreende um laminado de filme de três camadas que inclui uma primeira camada 120, segunda camada 122 e terceira camada 124. As três camadas podem ser coladas entre si. Em outras modalidades, podem ser usadas mais ou menos três camadas. Por exemplo, podem ser usadas, uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez camadas. Em uma modalidade, o número de camadas usadas pode ser o número ou espessura necessária para impedir substancialmente a infiltração de água no acondicionamento vedado (placa de base com bolhas e tampa).

[044] Em uma modalidade, a placa de base com bolhas 102 pode ser fabricada usando plásticos termicamente deformáveis. Em determinadas modalidades, a placa de base com bolhas 102 pode ser um laminado termicamente deformável formado a partir de filmes que compreendem uma camada ou mais de uma camada de um plástico termicamente deformável, incluindo poliéster, cloreto de polivinila, e/ou um fluoropolímero, tal como ACLAR®. Em outras modalidades, a embalagem de bolhas 100 compreende um composto laminado que compreende pelo menos três camadas selecionadas de uma camada de cloreto de polivinila, PET e uma camada de fluoropolímero, em que pelo menos uma camada é um fluoropolímero. Em um aspecto dessa modalidade, a placa de base com bolhas 102 pode ser formada de uma camada de fluoropolímero e duas camadas de cloreto de polivinila. Em uma modalidade, a primeira camada 120 pode ser cloreto de polivinila, a segunda camada 122 pode ser uma camada de fluoropolímero, e a terceira camada 124 pode ser cloreto de polivinila. Em tal modalidade, a primeira camada 120 e a terceira camada 124, ambas são camadas de cloreto de polivinil, formam a superfície interna 126 e a superfície externa 128 de cada cavidade 104.

[045] Outros polímeros que podem ser usados isolados ou em combinação com o acima para formar uma placa de base com bolhas 102 podem incluir poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poli(lactido-co-glycolido), poli(etileno-vinil acetato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianidrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido glicólico -co-trimetileno carbonato), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(amino ácidos), cianoacrilatos, po-

li(trimetileno carbonato), poli(iminocarbonato), co-polímero(éter-ésteres) (por exemplo, PEO/PLA), poliuretanos, silicones, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno e copolímeros de etileno alfa olefina, polímeros acrílicos e copolímeros, etileno co –vinil acetato, polibutylmetacrilato, halogeneto de vinilo e copolímeros (por exemplo, cloreto de polivinila), ésteres de polivinila (por exemplo, éter metil polivinila), halogenetos de polivinilideno (por exemplo, fluoreto de polivinilideno e cloreto de polivinilideno), poliacrilonitrila, cetonas de polivinila, aromáticos de polivinila (por exemplo, poliestireno), ésteres de polivinila (por exemplo, acetato de polivinila), copolímeros estireno – acrilonitrila, resinas ABS, poliamidas (por exemplo, Náilon 66 e policaprolactona), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliésteres, poliuretanos, raiom, celofane e carboximetilcelulose.

[046] A placa de base com bolhas 102 pode ser transparente, parcialmente transparente ou opaca. Parcialmente transparente inclui materiais que permitam em torno de 5%, em torno de 10%, em torno de 15%, em torno de 20%, em torno de 30, em torno de 40, em torno de 50, em torno de 60%, em torno de 70%, em torno de 80%, em torno de 90% de passagem de luz. Os materiais opacos substancialmente podem não permitir nenhuma passagem de luz e podem ser uteis para alojar medicamentos sensíveis à luz.

[047] A espessura do material laminado antes de formar a placa de base com bolhas pode ser em torno de 10 µm, em torno de 25 µm, em torno de 50 µm, em torno de 75 µm, em torno de 100 µm, em torno de 125 µm, em torno de 150 µm, em torno de 175 µm, em torno de 200 µm, em torno de 225 µm, em torno de 250 µm, em torno de 275 µm, em torno de 300 µm, em torno de 325 µm, em torno de 350 µm, em torno de 375 µm, em torno de 400 µm, em torno de 425 µm, em torno de 450 µm, em torno de 475 µm, em torno de 500 µm, em torno de 525 µm, em torno de 500 µm, em torno de 575 µm, em torno de 600 µm, em torno de 625 µm, em torno de 650 µm, em torno de 675 µm, em torno de 700 µm, em torno de 725 µm, em torno de 750 µm, em torno de 775 µm, em torno de 800 µm, em torno de 825 µm, em torno de 850 µm, em torno de 875 µm, em torno de 900 µm, em torno de

925 μm , em torno de 950 μm , em torno de 975 μm , em torno de 1000 μm , em torno de 1025 μm , em torno de 1050 μm , em torno de 1075 μm , em torno de 1100 μm , em torno de 1125 μm , em torno de 1150 μm , em torno de 1175 μm , ou em torno de 1200 μm de espessura, ou qualquer espessura em uma variação limitada por ou entre qualquer um desses valores. Em algumas modalidades, uma espessura geral pode variar em torno de 100 μm a em torno de 750 μm .

[048] Cada camada no material laminado pode ter uma espessura e a espessura total de todas as camadas representar a espessura total do material laminado. Cada camada pode ter uma espessura em torno de 10 μm , em torno de 25 μm , em torno de 50 μm , em torno de 75 μm , em torno de 100 μm , em torno de 125 μm , em torno de 150 μm , em torno de 175 μm , em torno de 200 μm , em torno de 225 μm , em torno de 250 μm , em torno de 275 μm , em torno de 300 μm , em torno de 325 μm , em torno de 350 μm , em torno de 375 μm , em torno de 400 μm , em torno de 425 μm , em torno de 450 μm , em torno de 475 μm , em torno de 500 μm , em torno de 525 μm , em torno de 550 μm , em torno de 575 μm , em torno de 600 μm , em torno de 625 μm , em torno de 650 μm , em torno de 675 μm , em torno de 700 μm , em torno de 725 μm , em torno de 750 μm , em torno de 775 μm , em torno de 800 μm , em torno de 825 μm , em torno de 850 μm , em torno de 875 μm , em torno de 900 μm , em torno de 925 μm , em torno de 950 μm , em torno de 975 μm , em torno de 1000 μm , em torno de 1025 μm , em torno de 1050 μm , em torno de 1075 μm , em torno de 1100 μm , em torno de 1125 μm , em torno de 1150 μm , em torno de 1175 μm ou qualquer espessura em uma variação limitada por ou entre qualquer um desses valores. Nas modalidades em que é usado ALCAR, que a espessura das camadas pode variar em torno de 230 μm a em torno de 720 μm de espessura.

[049] A estrutura da placa de base com bolhas 102 pode fornecer uma barreira de vapor e/ou de umidade requerida que pode melhorar a estabilidade de uma fórmula farmacêutica, enquanto também fornece rigidez estrutural que resiste ao escapamento do laminado. Conforme comentado acima, a placa de base com bolhas e a combinação vedada de tampa podem substancialmente impedir a infiltração

de água no acondicionamento vedado. O escapamento do material laminado é um traço que as bolhas do estado da técnica possuem quando fabricadas no tamanho e extensão requeridos para conter um cartucho inalador dos tamanhos aqui comentados.

[050] A embalagem de bolhas 100 na Figura 8 pode também compreender uma parte superior ou tampa 114 que pode ser formada de um filme ou placa que inclui uma ou mais camadas de um material. Os materiais adequados na fabricação da tampa 114 podem incluir, mas não estão limitados a um material de lâmina tal como alumínio, cobre e/ou polímero ou co-polímero. Os polímeros podem incluir poliésteres tais como tereftalato de polietileno (PET) e/ou tereftalato de polietileno glicol modificado (PETG). Outros polímeros que podem ser usados incluem poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poli(lactido-co-glycolido), poli(etileno-vinil acetato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, polioortoéster, polianidrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido glicólico -co-trimetileno carbonato), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(amino ácidos), cianoacrilatos, poli(trimetileno carbonato), poli(iminocarbonato), co-polímero(éter-ésteres) (por exemplo, PEO/PLA), poliuretanos, silicones, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno e copolímeros de etileno alfa olefina, polímeros acrílicos e copolímeros, etileno co –vinil acetato, polibutímetacrilato, halogeneto de vinilo e copolímeros (por exemplo, cloreto de polivinila), ésteres de polivinila (por exemplo, éter metil polivinila), halogenetos de polivinilideno (por exemplo, fluoreto de polivinilideno e cloreto de polivinilideno), poliacrilonitrila, cetonas de polivinila, aromáticos de polivinila (por exemplo, poliestireno), ésteres de polivinila (por exemplo, acetato de polivinila), copolímeros estireno – acrilonitrila, resinas ABS, poliamidas (por exemplo, Náilon 66 e policaprolactona), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliésteres, poliuretanos, “rayon”, celofane e carboximetilcelulose.

[051] A tampa na Figura 8 compreende um filme de duas camadas. Contudo, em outras modalidades, a tampa 114 pode incluir uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou podem ser usadas dez camadas. Em uma modalidade, o

número de camadas usadas pode ser o número ou espessura geral necessária para impedir substancialmente a infiltração de água em um acondicionamento vedado. A tampa 114 pode compreender uma espessura geral em torno de 5 μm a em torno de 100 μm , em torno de 10 μm a em torno de 75 μm , ou em torno de 20 μm a em torno de 50 μm . Cada camada de material usado para formar a tampa 114 pode ter uma espessura em torno de 5 μm , a em torno de 10 μm , em torno de 20 μm , em torno de 25 μm , em torno de 30 μm , em torno de 40 μm , em torno de 45 μm , em torno de 50 μm , em torno de 55 μm , em torno de 60 μm , em torno de 65 μm , em torno de 70 μm , em torno de 75 μm , em torno de 80 μm , em torno de 85 μm , em torno de 90 μm , em torno de 95 μm , ou qualquer espessura em uma variação limitada por ou entre qualquer um desses valores. Em uma modalidade, a tampa 114 pode ter entre em torno de 30 μm e em torno de 150 μm de espessura. Em outra modalidade, a tampa 114 pode ter em torno de 30 μm de espessura e fabricada a partir de uma camada externa 130 de lâmina de alumínio temperado macio, um iniciador e uma camada sobre laca e uma camada interna 132 de um revestimento polimérico vedado termicamente. A lâmina temperada macia pode resistir a perfuração e rasgadura e pode fornecer um nível de durabilidade à embalagem.

[052] A Figura 9 ilustra uma seção transversal longitudinal de embalagem de bolhas 100 que compreende cinco fileiras de bolhas cúpula transversal 108 em cada das fileiras 106. Nessa figura, é usada apenas uma única camada 134 de material polímero para formar placa de base com bolhas 102, mas conforme descrito acima, mais camadas podem ser usadas. A tampa 114 inclui tanto a camada externa 130 quanto a camada interna 132. Contudo, conforme descrito acima, mais ou menos camadas podem ser utilizadas para formar a tampa 114.

[053] Em uma modalidade, conforme ilustrado na Figura 9, o cartucho 136 é moldado para encaixar dentro de uma cavidade 104. A parte de taça 138 do cartucho 136, na qual pode ser alojado um medicamento de pó seco, pode ajustar-se na cúpula 108 e a parte superior 140 do cartucho 136 pode estender-se na combinação da saliência 110 e do aspecto de retenção de tampa de cartucho 112. Contudo,

qualquer cartucho pode ajustar-se dentro de uma embalagem de bolhas conforme aqui descrito. As placas de base com bolhas podem ser customizadas para ajuste adicional e/ou cartuchos diferentes.

[054] A Figura 10 ilustra uma modalidade na qual um cartucho pode ser alojado em uma cavidade independente 142. Aqui, a placa de base com bolhas 144 pode encontrar a tampa 114 entre cada cavidade 142, 142', 142'' em uma fileira 106. Como tal, pode ser formado um canal 146 entre cada cavidade adjacente 142 no qual a placa de base com bolhas e o material de tampa podem ser ligados entre si. Como acima, cada cavidade aqui pode ainda incluir uma cúpula 108, uma saliência 110 e o aspecto de retenção de tampa de cartucho 112.

[055] Adicionalmente, na Figura 10, as perfurações 148 na placa de base com bolhas 144 podem ser incluídas para que o cliente possa rasgar uma fileira de embalagem de bolhas 100 para reduzir o volume para transportar. Como em algumas modalidades, podem ser prescritas três doses por dia, o simples destaque de uma fileira de uma embalagem de bolhas pode ser um aspecto útil para remédio suficiente para dias. Em outras modalidades, podem ser incluídas perfurações que permitam que cada cavidade da placa de base com bolhas 144 seja removida individualmente.

[056] A ligação entre a tampa 114 e a placa de base com bolhas 144 (ver Figura 9) pode variar dependendo na necessidade particular. Em uma modalidade, a ligação entre a tampa 114 e a placa de base com bolhas 144 pode ser permanente de maneira que a lâmina precisa ser rompida para acessar os conteúdos de uma cavidade. Conforme ilustrado na Figura 11A, a tampa 114 pode ser perfurada 150 permitindo a remoção de cartuchos individuais de uma cavidade particular 104 na placa de base com bolhas 144. Em outras modalidades que incluem a placa de base com bolhas 102 (Figura 4), a tampa 114 pode ser perfurada permitindo que vários, por exemplo, três cartuchos sejam revelados.

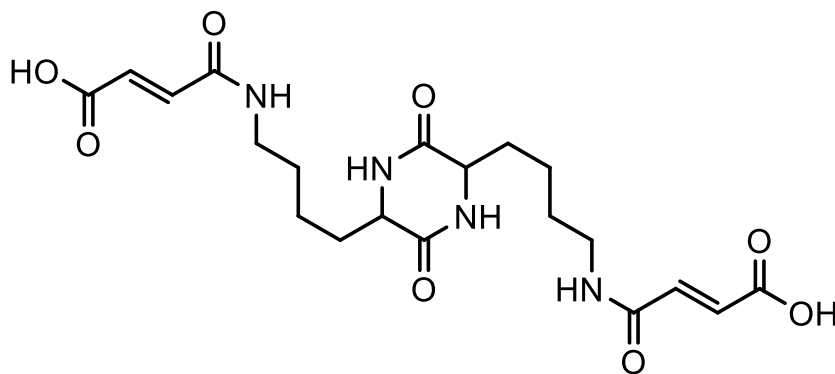
[057] Em outra modalidade, a ligação entre a tampa 114 e a placa de base com bolhas 102 pode ser semi-permanente de maneira que a lâmina possa ser repi-

cada para acessar os conteúdos de uma cavidade. Conforme ilustrado na Figura 11B, a tampa 114 pode ser repicada 152 permitindo que os cartuchos individuais sejam removidos de uma cavidade particular 104 na placa de base com bolhas 144. Em outras modalidades incluindo a placa de base com bolhas 102, (Figura 4) a tampa 114 pode ser repicada permitindo que vários, por exemplo, três cartuchos sejam revelados. Em algumas modalidades, a perfuração de repique 154 pode ser incluída de maneira que após o repique além da fileira 106, a tampa pode ser rasgada na perfuração de repique 154 e descartada.

[058] Em outra modalidade aqui descrita, estão métodos de fabricação de embalagens de bolhas conforme aqui descrito em um modo em linha automatizado em uma máquina de formação térmica de bolha disponível. Os métodos podem compreender o fornecimento de um material de base ou placa e um filme de tampa; carregando o material de base e o filme de tampa na máquina em forma de rolo e processando o material de base e o filme de tampa na máquina. O processo pode ser realizado de acordo com as recomendações do fabricante. Em outra modalidade, o material de base é levado para uma estação de formação onde pode ser formado usando calor em uma temperatura que varia em torno de 120°C a em torno de 150°C, ou em torno de 120° C a em torno de 135°; e/ou pressão de ar e plugues mecânicos configurados para formar as cavidades ou furos de bolha em um ciclo predefinido, por exemplo, entre 10 e 30 ciclos por minuto, ou em torno de 12 a em torno de 25 ciclos por minuto. Em uma modalidade a pressão de ar pode ser ajustada para em torno de 4 a em torno de 7 bars, ou em torno de 5 a em torno de 6 bars. O calor, a pressão de ar e os plugues mecânicos a serem usados dependem do tamanho do buraco de bolha a ser feito e do material de base usados. O produto de cartucho pode ser automaticamente carregado nas cavidades de bolhas, então, o estoque de tampa é arrastado sobre o mesmo. Juntos o material de base preenchido e formado e a tampa são arrastados para a estação de vedação onde as ferramentas aquecidas ocasionam a ativação da camada vedante na tampa, criando uma embalagem de bolhas vedada. Após a vedação, a trama de bolhas cheias formada é ar-

rastada para uma estação de perfuração e então finalmente uma estação de corte de molde que cria uma embalagem de bolhas final.

[059] Em uma modalidade, pode ser projetada uma embalagem de bolhas para conter 5 cartuchos cheios de medicamento. Em tal modalidade, os cartuchos cheios de medicamento podem ser situados em cinco fileiras de três. Em outra modalidade, uma placa de base pode ser projetada para conter 21 cartuchos cheios de medicamento. Em tal modalidade, os cartuchos cheios de medicamento podem ser situados em sete fileiras de três. Os cartuchos que podem ser usados com as embalagens de bolha podem ser fórmulas farmacêuticas intencionadas para distribuição pulmonar. Em algumas modalidades, as fórmulas farmacêuticas que podem ser contidas nos cartuchos são em particular para distribuir biológicos, incluindo peptídeos e proteínas e outros medicamentos que sejam sensíveis à degradação. Em algumas modalidades, o cartucho na bolha contém uma fórmula que compreende dicetopirazina tais como aqueles descritos nas Patentes U.S. Nos. 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 e 5,503,852; e os Pedidos de Patente Nos. 12/813839 (US 2010/317574) e WO 2010/144789, cujas descrições encontram-se inteiramente incorporadas ao presente pois todos referem-se a dicetopirazina e fórmulas medicamentosas. Uma dicetopirazina exemplificativa inclui dicetopirazina fumarilo (bis-3,6-(N-fumarilo-4-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina; FDKP). Uma FDKP é uma dicetopirazina usada para aplicações pulmonares e possui uma fórmula:



[060] A FDKP fornece uma matriz de micropartícula benéfica porque possui

baixa solubilidade em ácido, mas é prontamente solúvel em pH neutro ou básico. Essas propriedades permitem que a FDKP cristalize e os cristais para automontagem para forma de micropartículas sob condições ácidas e são adequadas para distribuição pulmonar que possua um diâmetro entre em torno de 0,5 a em torno de 10 microns podem alcançar os pulmões, passando com sucesso a maioria das barreiras naturais. Os cartuchos que contenham fórmulas para distribuição pulmonar que compreendam sais de dicetopirazina tais como aquelas descritas na Patente Nº U.S. 7,820,676 e outras fórmulas para uso dos cartuchos podem ser também embaladas na presente embalagem de bolhas.

[061] Em uma modalidade, é descrito um método para montar a embalagem de bolhas contendo um cartucho em cada bolha. Em uma modalidade, o cartucho pode ser um cartucho de duas partes (conforme descrito acima) compreendendo um recipiente ou taça e uma tampa ou parte superior conforme ilustrado e descrito na Patente Nº U.S. D6134849 e n Pedido de Patente U.S, de Série Nº 12/484,137 (US 2009/0308392), respectivamente. O cartucho pode também compreender uma configuração de contenção ou pré-dosagem e uma configuração de dosagem. Nas presentes modalidades, o método compreende fornecer cartuchos consistindo de duas partes moldadas por injeção, cada cartucho compreendendo uma tampa e uma taça; preencher a taça com uma fórmula medicamentosa. Colocar uma tampa de cartucho sobre a taça, e travar a parte superior à taça em uma configuração de transporte ou contenção de modo que o pó de medicamento seja vedado na taça. Nessa e em outras modalidades, a embalagem de bolhas é projetada para transportar os cartuchos enquanto impede o movimento prematuro da taça do cartucho em uma configuração de dosagem.

[062] Portanto, as embalagens de bolhas podem ser projetadas para impedir o movimento do cartucho dentro da cavidade de bolha que é alcançada pela formação de uma série de aspectos formados na mesma que encaixa cada cartucho dentro do buraco de bolha e também impede que os mesmos se toquem. Nessa e em outras modalidades, a embalagem de bolhas 100 pode ser configurada de maneira

que cada bolha ou cavidade 104 compreende área de saliência 110 em que a tampa do cartucho em uma configuração de contenção pode apoiar-se na área de saliência 110, que sucessivamente permite que a taça seja suspensa na cúpula 108 ou lacuna circular da bolha, protegendo um produto de medicamento do choque mecânico. Nessa modalidade, a taça do cartucho na bolha pode ser circundada em todos os lados pelo aspecto tipo cúpula, e pode não ser possível que a tampa deslize para a posição de dosagem enquanto o cartucho está na embalagem de bolhas.

[063] Em uma modalidade, a embalagem de bolhas 100 pode ser também projetada e configurada para encaixar com as bolhas a partir de outra embalagem de bolhas de modo a reduzir o tamanho da embalagem distribuída durante o embarque e armazenagem do produto. Em uma modalidade, o método compreende girar ou sacudir uma embalagem de bolhas 100 de modo que um par de embalagens de bolhas possa voltar suas cavidades entre si então juntá-las de modo que os lados inferiores das áreas de saliência de bolha 110 nas bolhas opostas façam contato. Essa disposição pode permitir que o par de embalagens de bolhas seja envolto junto em uma pegada menor ao que seria se as embalagens de bolhas fossem simplesmente empilhadas. Em uma modalidade, uma embalagem farmacêutica pode compreender uma ou mais embalagens de bolhas conforme aqui descrito; em que a embalagem de bolhas é encerrada em uma lâmina enrolada e a lâmina enrolada compreende um material de alumínio temperado macio.

[064] Em uma modalidade exemplificativa. A embalagem de bolhas 100 pode ser usada por três vezes um uso diário para um suprimento de cinco dias. Tal embalagem de bolhas consiste de cinco cavidades formadas termicamente 104 projetada para prender três cartuchos cheios de medicamento 136 cada por fileira 106. Cada cavidade 104 de três cartuchos pode ser uma área que se estende em torno de cinco milímetros que forma uma vedação em todos os quatro lados e a ferramenta de vedação pode ser serrilhada para também aumentar a área total de vedação.

[065] Pode ser fornecida uma perfuração, conforme descrita acima, entre cada unidade de bolha, incluindo uma seção, ou fileira 106 de modo que cada seção

possa ser separada da seção adjacente. As cavidades individuais 104 de, por exemplo, uma, duas, três ou mais cartuchos podem ser transportadas discretamente no bolso ou bolsa. Dessa maneira, um usuário final pode transportar medicamento apenas tanto quanto necessário para um evento de dosagem particular. Em uma modalidade, para remover um cartucho, o usuário pressiona uma cúpula de bolha com um polegar ou dedo; levando o cartucho a quebrar através da tampa de lâmina macia. Esse método de remoção de bolha é comumente chamado “push through”. Se feito com cuidado, pode ser removido um único cartucho de uma cavidade comum de, por exemplo, três que possua um volume contíguo sem deslocar os outros dois. Podem ser feitas configurações alternativas dependendo do medicamento a ser distribuído e do número de doses necessárias que um paciente precise por um período de tempo.

[066] Em algumas modalidades, as embalagens de bolhas processadas podem ter espessuras de laminado de espessura de uma maneira que é reprodutível grosso através das cavidades. Em algumas modalidades, o desvio padrão pode ser entre em torno de 0,004 mm e em torno de 0,023 mm.

[067] Em outras modalidades, uma vez vedadas, uma embalagem de bolhas aqui descrita pode resistir substancialmente todas as entradas de água por período em torno de 1 semana, em torno de 1 mês, em torno de 6 meses, em torno de 1 ano, em torno de 2 anos, em torno de 3 anos, em torno de 4 anos ou em torno de 5 anos. Por exemplo, menos de em torno de 0,05 g, menos de em torno de 0,05g, menos de em torno de 0,02g, menos de em torno de 0,01 g, menos de em torno de 0,001 g ou menos de em torno de 0,0001 g de água pode percorrer para uma embalagem de bolhas vedada ou para um medicamento. Em outra modalidade as embalagens de bolhas aqui descritas podem resistir à transmissão de água armazenada em uma temperatura refrigerada, por exemplo, em 4°C.

[068] Em algumas modalidades, a taxa de transmissão de vapor de água pode ser menor do que em torno de 9,005 g de água por embalagem por dia. Em outras modalidades, a taxa de transmissão de água pode ser menor do que em tor-

no de 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0005 g, 0,00001 g ou 0,000005 g de água por embalagem por dia. Em uma modalidade a transmissão de água é menor do que em torno de $4,0 \times 10^{-5}$ g de água por embalagem por dia.

[069] A taxa de transmissão de vapor de água pode ser também afetada pela temperatura de armazenamento. As embalagens de bolhas aqui descritas podem resistir à transmissão de água quando armazenadas em temperaturas entre em torno de 10°C e em torno de 35°C, em torno de 15°C e em torno de 30°C, em torno de 20°C e em torno de 25°C. Em uma modalidade, as embalagens de bolhas aqui descritas podem resistir à transmissão de água quando armazenadas em temperatura ambiente.

[070] Em uma modalidade, as embalagens de bolhas são não apenas vedadas, mas também um cartucho dentro da embalagem de bolhas pode ter também um recipiente vedado incluindo um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é um pó seco conforme aqui descrito. Em algumas modalidades, esse pó seco pode resistir substancialmente toda a entrada de água por um período em torno de 1 semana, em torno de 6 meses, em torno de 1 ano, em torno de 2 anos, em torno de 3 anos, em torno de 4 anos, em torno de 5 anos ou em torno de 10 anos.

Exemplo 1

Fabricação de Montagem de Embalagem de Bolhas

[071] Os rolos do material de base ou placa e película de tampa são fornecidos com relação ao formador térmico comercial (Pharmworks TF-2X). O material de base consiste de uma cama de fluoropolímero entre duas camadas de cloreto de polivinila fabricadas por Klockner Pentaplast of America. O material de base é retirado para uma estação de formação em uma velocidade em torno de 12 a 25 ciclos por minuto (cpm), onde é formado usando uma combinação de calor, pressão de ar e plugues mecânicos especificamente projetados nas dimensões requeridas para construir as bolhas conforme definido nas Figuras. Nesse exemplo, a temperatura para amaciar o plástico para formar os buracos de bolha varia em torno de 130°C a em torno de 150°C. Os cartuchos que contêm a fórmula farmacêutica são automati-

camente carregados nas cavidades de bolha, então o estoque de tampa consistindo de lâmina de alumínio macio temperado (Alcan) é empurrado sobre essa montagem. Junto com o material de base formado e cheio e a tampa são empurrados para a estação de vedação onde as ferramentas aquecidas em temperaturas que variam em torno de 150°C a em torno de 179°C e pressão ocasionam a ativação da camada vedante na tampa, criando uma bolha vedada. Após a vedação, a trama das bolhas formadas e cheias é empurrada para uma estação de perfuração e então finalmente uma estação de corte de molde que cria a embalagem de bolhas final.

Exemplo 2

Taxas de Transmissão de Vapor d'Água de Embalagens de Bolhas

[072] As embalagens de bolhas fabricadas no Exemplo 1 foram testadas para a taxa de transmissão de vapor d'água. As embalagens de bolhas vedadas compreendendo uma placa de base com bolhas de três camadas compreendiam uma camada externa e interna de cloreto de polivinila e uma camada intermediária de ACLAR e uma tampa de lâmina de têmpera macia foram comparadas a embalagens de bolhas feitas a partir de uma placa de base com bolhas consistindo de uma única camada de PET similar em calibre de espessura à placa de base com bolhas com três camadas e possuindo uma tampa de lâmina de tempera macia. Cada embalagem de bolhas recebeu uma injeção de 3 material laminado de água (1 material laminado em cada das três bolhas) usando uma seringa com uma agulha de calibre 29 (0,33 mm x 13 mm) através da base da embalagem de bolhas. Após injetar água, o furo do material de base foi plugado com adesivo epóxi de cura rápida. O vapor d'água que atravessou a embalagem foi analisado durante um período de tempo passando um fluxo de gás nitrogênio seco limpo sobre a embalagem em um recipiente de vidro vedado e medindo a quantidade de umidade coletada pelo gás nitrogênio. A medição do vapor d'água atravessando a embalagem e liberado para o pote vedado foi analisado no começo do experimento e por um período de tempo em seguida em um aparelho Mocon Permatran.

[073] A Figura 12 é um gráfico que descreve dados a partir do experimento

ilustrando a Taxa de Vapor de Transmissão de Água típico (WVTR) da embalagem de bolhas em que estão ilustrados gramas de umidade por dia no eixo geométrico vertical, e os pontos de tempo testados estão ilustrados no eixo geométrico horizontal. A curva A (placa de base com bolhas de três camadas compreendendo ACLAR) e a curva B (placa de base com bolhas PET) ilustram os resultados dos experimentos. Os dados ilustram que após um curto período de tempo onde o próprio instrumento de teste limpa-se de ar, o WVTR rapidamente estabiliza para um nível onde a taxa de transmissão de vapor d'água é estável e quase não detectável após seis dias de teste. Isso demonstra que a integridade da embalagem é aceitável no ao longo do tempo. Os dados comparativos da bolha feita usando os laminados PET convencionais estão ilustrados na Figura 12, a curva B ilustra que esse material não é efetivo na prevenção de transmissão de umidade através da embalagem. Pode ser observado na Figura 12 que o pico inicial associado à curva A é vapor d'água presente no pote (atmosférico) no início do experimento, que requer em torno de 12 horas para evacuar.

Exemplo 3

Uniformidade de Cavidade de Placa de Base com Bolhas

[074] Nesses experimentos, foram fabricados três laminados de placa de base com bolhas diferentes similares às descritas no Exemplo 1, usando um ajuste de temperatura variando de 120 a 125°C para fabricar as placas de base com bolhas e um ajuste de temperatura de vedação entre 155 e 165°C em ciclos de 12 a 25 por minutos e em uma pressão de ar em torno de 6 bars. A espessura das cavidades da placa de base com bolhas foi medida em vários locais conforme indicado na Figura 13 para determinar a integridade e uniformidade das bolhas ou cavidades.

[075] A Figura 14 é um gráfico que ilustra a espessura em locais diferentes enumerados na Figura 13 ao longo da linha em seção transversal. A placa de base com bolhas aqui é formada de um laminado de três camadas de PVC-ACLAR-PVC (7,5 mil-3,0 mil-7,5 mil; 0,19 mm-0,07 mm-0,19 mm). O ponto mais fino na placa de base com bolhas é situado no pico da cúpula (em torno de 0,175 mm a em torno de

0,075 mm) e os pontos mais grossos estão situados nas saliências (em torno de 0,275 mm a em torno de 0,225 mm).

[076] A Figura 15 é um gráfico que ilustra a espessura em locais diferentes enumerados na Figura 13 ao longo da linha em seção transversal. A placa de base com bolhas aqui é formada de um laminado de duas camadas de PVC-ACLAR (15 mil-4,0mil; 0,38 mm-0,10 mm). O ponto mais fino na placa de base com bolhas está situado no pico da cúpula (em torno de 0,187 mm a em torno de 0,125 mm) e os pontos mais grossos estão situados nas saliências (em torno de 0,225 mm a em torno de 0,275 mm).

[077] A Figura 16 é um gráfico que ilustra a espessura em locais diferentes enumerados na Figura 13 ao longo da linha em seção transversal. A placa de base com bolhas aqui é formada de um laminado de duas camadas de CoPETG-ACLAR (12 mil-4,0 mil; 0,30 mm-0,10 mm). O ponto mais fino na placa de base com bolhas está situado no pico da cúpula (em torno de 0,125 mm a em torno de 0,165 mm) e os pontos mais grossos estão situados nas saliências (em torno de 0,200 mm a em torno de 0,275 mm).

[078] Os desvios padrões para as várias medições das Figuras 14 a 16 estão ilustrados no gráfico na Figura 17. Com base nos gráficos das Figuras 14 a 17, pode ser compreendido por aquele versado na técnica que a espessura da placa de base com bolhas processada pode ser reproduzida com os desvios padrões entre em torno de 0,004 e em torno de 0,023 mm. O sinal para ruído nas mesmas amostras pode variar em torno de 0,020 a em torno de 0,135.

Exemplo 4

Penetração de Vapor de Umidade

[079] Uma placa de base com bolhas com um invólucro de lâmina foi selecionada devido às características de penetração de vapor e a habilidade para formar uma embalagem firme adequada.

[080] As especificações do fornecedor para as características de penetração de vapor de umidade dos materiais de embalagem de bolhas podem ser menores do

que 0,058 g água/m²/dia para um filme de base laminado, menor do que 0,01 0g água/m²/dia para uma tampa laminada menor do que 0,010 g água/m²/dia para um invólucro laminado de acordo com ASTM F1249 em 37,8°C/90%RH.

[081] Uma montagem vedada consistindo da placa de base com bolhas e do invólucro de lâmina foi testado individualmente de acordo com o Método ASTM F1249 – Método de Teste Padrão para Taxa de Transmissão de Vapor d'água através de Filme Plástico e Cobertura Usando um Sensor de Infravermelho Modulado. As amostras de placa de base com bolhas foram preparadas injetando 1 cc de água em cada tira de bolha e colocando uma resina epóxi impermeável sobre a abertura criada pela seringa. Isso criou um depósito de água dentro do cartão de bolha. O as embalagens de invólucro de lâmina contendo embalagens de bolha foram preparadas injetando 1 cc de água no invólucro e colocando uma resina epóxi impermeável sobre a abertura criada pela seringa. As características de penetração foram determinadas colocando uma amostra em uma câmara de instrumento Mocon Permatran , e nivelando o espaço superior da câmara com o ar seco. O vapor d'água que escapa pode propagar e permear através das amostras de teste vedadas e misturar com o gás dentro do espaço superior da câmara e é transportado para um sensor de infravermelho. O sensor de infravermelho mede a fração de energia infravermelha absorvida pelo vapor d'água e produz um sinal elétrico, cuja amplitude é proporcional à concentração de vapor d'água. A amplitude do sinal elétrico produzido pelas amostras de teste é então comparada ao sinal produzido pela medição de um filme de calibração com uma taxa de transmissão de vapor d'água conhecido. Essa informação é então usada para calcular a taxa na qual a umidade é transmitida através do material sendo testado. O teste foi conduzido em 25°C/100%RH.

[082] Foi aqui descrita uma placa de base com bolhas que possui uma camada de três laminados de ACLAR impensada pelas camadas PVC como as camadas externas exibe uma taxa de penetração de umidade em torno de 0,00004 g de água/bolha embalagem/dia, e a taxa de penetração de umidade na embalagem do invólucro montada vedada é em torno de 0,040 g água/invólucro embalagem/dia.

Esses valores baixos demonstram a capacidade de adequação da configuração de embalagem para cartuchos contendo fórmulas farmacêuticas. A configuração de embalagem foi confirmada na prática durante longos estudos de estabilidade através do teste de Pó TI para conteúdo de umidade. Os dados não mostram nenhuma mudança perceptível no conteúdo de umidade na estabilidade em qualquer condição (5°C ou 25°C/60%RH), validando a capacidade de adequação para uso do cartão de bolha com a configuração de embalagem de invólucro de lâmina com Insulina TECHNOSPHERE® (Mannkind Corp., CA).

[083] Embora a invenção tenha sido particularmente ilustrada e descrita com referência a modalidades particulares, deve ser apreciado que variações dos aspectos e funções acima descritos e outros, ou alternativas dos mesmos, podem ser desejavelmente combinados em muitos outros sistemas ou aplicações diferentes. Igualmente, podem ser feitos subsequentemente por aqueles versados na técnica, várias alternativas, modificações, variações ou aperfeiçoamentos não vislumbrados no momento que também pretendem englobar as reivindicações que se seguem.

[084] A menos que indicado de outro modo, todos os números que expressam quantidade de ingredientes, propriedades tais como peso molecular, condições de reação, e assim por diante usados no relatório e reivindicações devem ser compreendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo “em torno de”. Portanto, a menos que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos descritos no relatório e nas reivindicações em anexo são aproximações que podem variar dependendo das propriedades descritas procuradas pela presente invenção. Finalmente, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina dos equivalentes para o escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve ser pelo menos construído à luz da série de dígitos significantes relatos e pela aplicação de técnicas de arredondamento comuns.

[085] Os termos “um”, “uma”; “o”, “a” e referências similares usados no contexto da descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações que se seguem) devem ser considerados cobrindo tanto o singular quanto o plural, a

menos que aqui indicado de outra maneira ou claramente contradito pelo contexto. A menção de variações de valores no contexto serve simplesmente como um método abreviado de referir-se individualmente a cada valor separado que incida na variação. A menos que indicado de outra maneira no contexto, cada valor individual está incorporado no relatório como se fosse aqui mencionado individualmente. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada, a menos que indicado de outra maneira no contexto ou de outra maneira claramente contradita pelo contexto. O uso de qualquer um dos e de todos os exemplos, ou linguagem exemplificativa (por exemplo, “tal como”) aqui fornecida pretende simplesmente elucidar a invenção e não uma limitação ao escopo da invenção por outro lado reivindicada. Nenhuma linguagem no relatório deve ser considerada como indicando qualquer elemento essencial não reivindicado para a prática da invenção.

[086] Os agrupamentos ou elementos alternativos ou modalidades da invenção aqui descrita não devem ser considerados como limitação. Cada membro de grupo pode ser referido e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros membros do grupo ou outros elementos aqui encontrados. É esperado que um ou mais elementos de um grupo possa ser incluindo, ou excluído de um grupo por motivos de conveniência e/ou patenteabilidade. Quando ocorre qualquer inclusão ou exclusão, considera-se que o relatório contenha o grupo conforme modificado, desse modo atendendo à descrição escrita de todos os grupos Markush usados nas reivindicações em anexo.

[087] Estão aqui descritas determinadas modalidades desta invenção incluindo o melhor modo conhecido para realizar a invenção. Naturalmente, variações dessas modalidades descritas tornar-se-ão claras para aqueles versados na técnica mediante a leitura da descrição precedente. É esperado que pessoas qualificadas empreguem tais variações como apropriado, e que a invenção seja praticada de modo diferente do que foi especificamente aqui descrito. Portanto, a invenção inclui todas as modificações e equivalências da matéria aqui descrita nas reivindicações em anexo conforme permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação

dos elementos acima descritos em todas as possíveis variações dos mesmos está englobada pela invenção, a menos que aqui indicado de outra maneira ou claramente contradita pelo contexto.

[088] Além disso, foram feitas várias referências a patentes e publicações impressas por todo esse relatório. Cada das referências acima citadas e publicações impressas estão inteiramente incorporadas individualmente no contexto por referência.

[089] Para encerrar, deve ser compreendido que as modalidades da invenção aqui descrita são ilustrativas dos princípios da presente invenção. Outras modificações que possam ser empregadas estão dentro do escopo da invenção. Desse modo, à guisa de exemplo, mas não de limitação, podem ser utilizadas configurações alternativas da presente invenção de acordo com os presentes ensinamentos. Portanto, a presente invenção não está limitada ao que foi precisamente mostrado e descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Embalagem de bolhas (100), **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma placa de base com bolhas (102) que compreende:

uma ou mais cavidades (104) que possuem um vazio, uma estrutura côncava (108), uma saliência (110), uma superfície interna, e uma superfície externa, em que cada da uma ou mais cavidades (104) é configurada para prender, e

um cartucho contendo uma fórmula farmacêutica compreendendo uma dicetopiperazina e um ingrediente ativo;

uma tampa (114) ligada à dita embalagem de bolhas (100);

em que a uma ou mais cavidades (104) possuem uma superfície externa e uma superfície interna, e em que a saliência (110) inclui um entalhe na superfície externa.

2. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o entalhe é um aspecto de retenção superior de cartucho (112) na superfície interna das cavidades (104).

3. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a saliência (110) estende-se a partir da estrutura côncava (108) e forma uma extremidade plana da uma ou mais cavidades (104) e o dito entalhe que forma um aspecto de retenção de cartucho (112) na superfície interna da uma ou mais cavidades (104).

4. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o cartucho compreende um recipiente e uma tampa ou uma parte superior que se estende sobre o recipiente.

5. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dicetopiperazina é bis—3,6-(N-fumarilo-4-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina.

6. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é peptídeo, proteína, pequena molécula ou um ácido nucléico.

7. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é selecionado do grupo consistindo de insulina, glucagon tipo peptídeo 1, glucagon, oxitocina, oxitomodulina, peptídeo YY, sumatriptano, um inibidor da peptidil peptidase IV, hormônio da parati-reóide, desoxirribonuclease I e fragmentos ativos ou análogos dos mesmos.

8. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é pelo menos um de insulina, glucagon tipo peptídeo 1, glucagon e um inibidor da peptidil peptidase IV.

9. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é insulina.

10. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é o glucagon tipo peptídeo 1.

11. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é glucagon.

12. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é pelo menos um de oxitocina, oxitomodulina e peptídeo YY.

13. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é a oxitocina.

14. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é oxitomodulina.

15. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é o peptídeo YY.

16. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a placa de base com bolhas (102) compreende pelo menos três camadas selecionadas a partir de cloreto de polivinila e ACLAR.

17. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada ACLAR forma a camada intermediária da placa de base com bolhas (102) que possui uma espessura de 230 μm a 720

μm de espessura.

18. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a tampa (114) compreende uma lâmina que compreende uma ou mais camadas selecionadas de alumínio, plástico polímero ou co-polímero.

19. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a tampa (114) possui uma espessura de 10 μm a 75 μm .

20. Embalagem de bolhas (100), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a placa de base com bolhas (102) possui uma espessura maior do que 100 μm .

21. Método de fabricação da embalagem de bolhas (100) como definida na reivindicação 1, em que a embalagem de bolhas (100) é configurada para alojar um ou mais cartuchos contendo uma fórmula farmacêutica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

ligar um filme à placa de base com bolhas (102), em que a uma ou mais cavidades (104) são moldadas na placa de base com bolhas (102) que compreende pelo menos três camadas selecionadas de cloreto de polivinila e ACLAR; em que o cartucho compreende um recipiente e uma parte superior está na uma ou mais cavidades (104) quando o filme é ligado à placa de base com bolhas (102);

e em que a placa de base com bolhas (102) é opcionalmente perfurada para segmentar as cavidades (104) a partir de uma a outra.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fórmula farmacêutica compreende um ingrediente ativo.

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fórmula farmacêutica compreende uma dicetopiperazina.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dicetopiperazina é bis—3,6-(N-fumarilo-4-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ingrediente ativo é um peptídeo, proteína, pequena molécula ou um ácido nucléico.

26. Método, de acordo com qualquer das reivindicações 22 a 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ingrediente ativo é selecionado de insulina, glucagon tipo peptídeo 1, glucagon, oxitocina, oxitomodulina, peptídeo YY, sumatriptano, um inibidor da peptidil peptidase IV, hormônio da paratireóide, desoxirribonuclease I, e fragmentos ativos ou análogos dos mesmos.

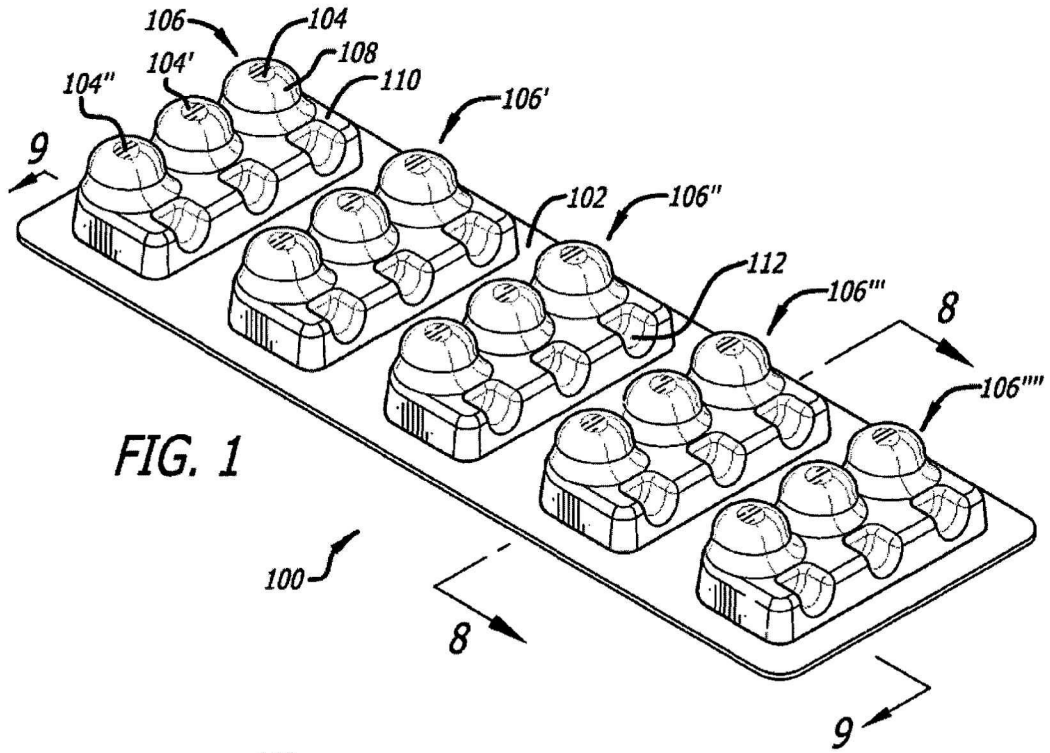


FIG. 1

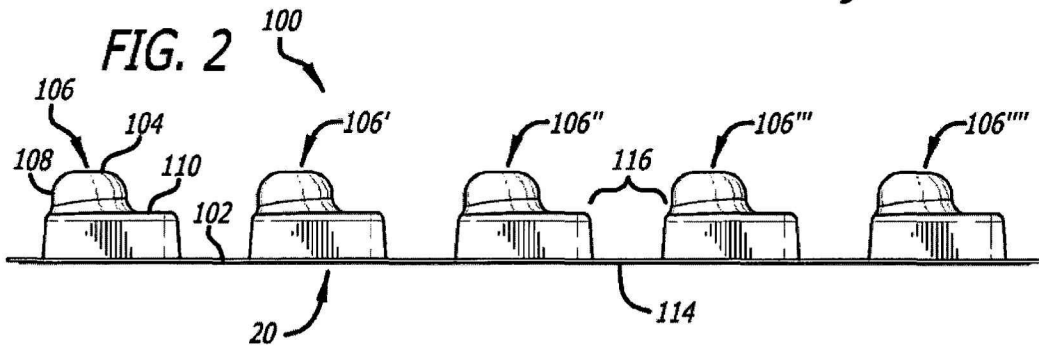


FIG. 2

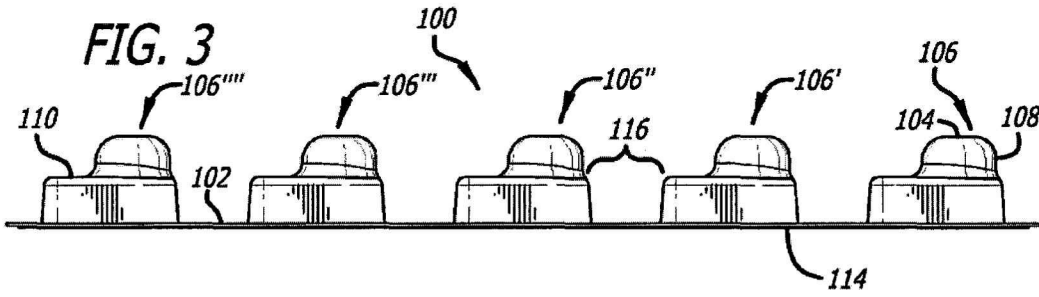


FIG. 3

FIG. 4

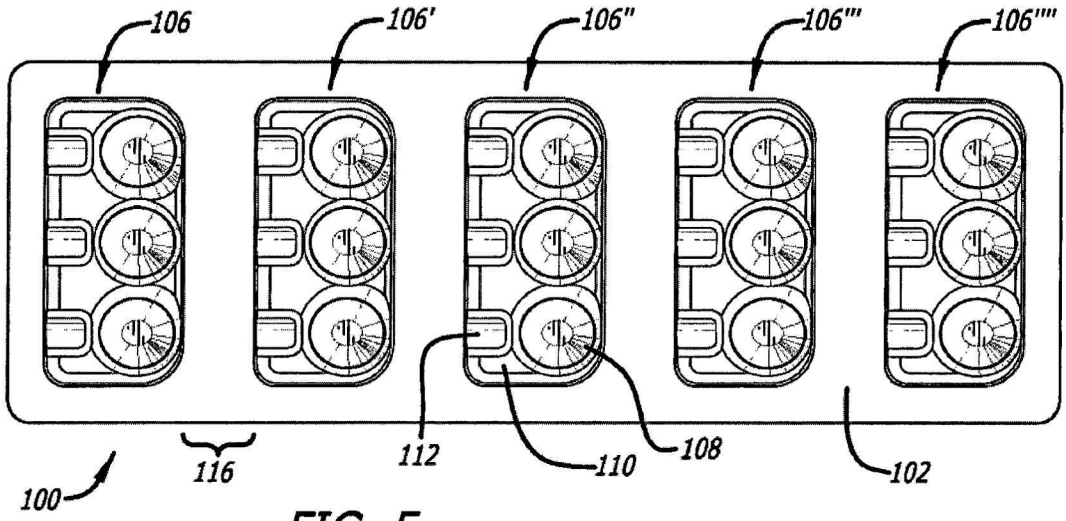


FIG. 5

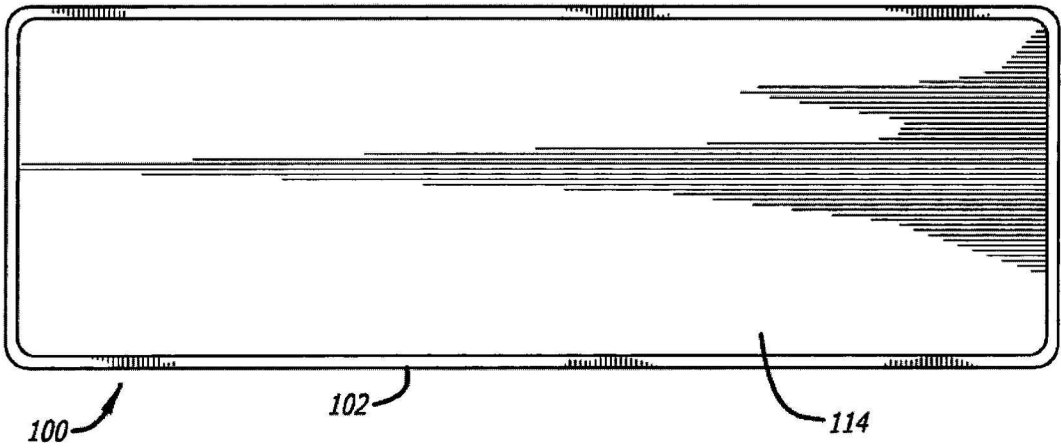


FIG. 6

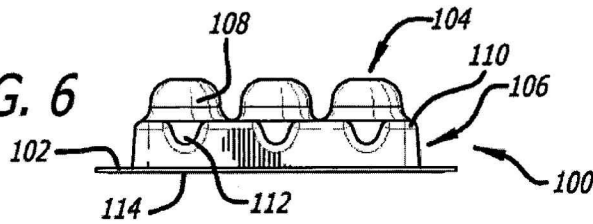


FIG. 7

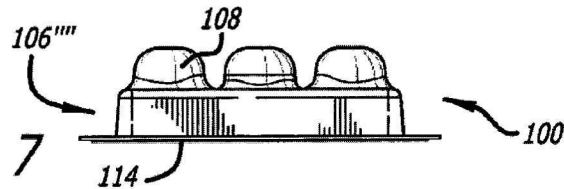
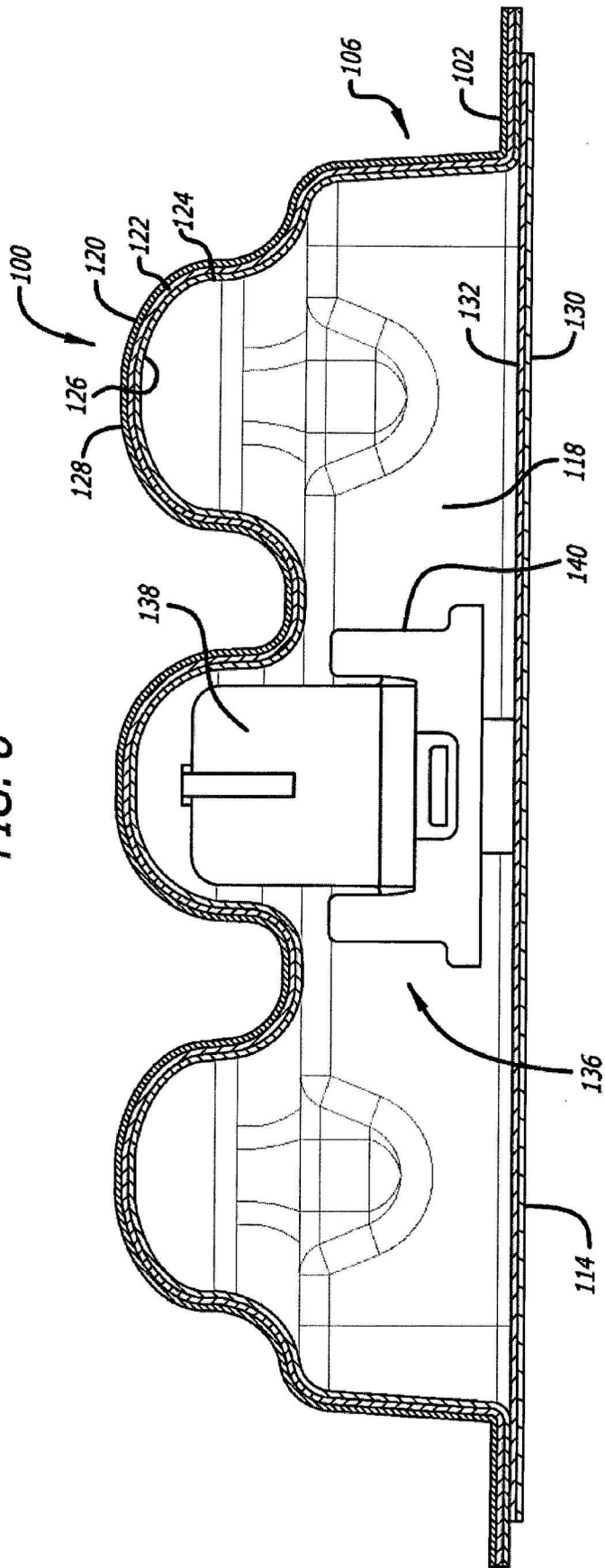


FIG. 8



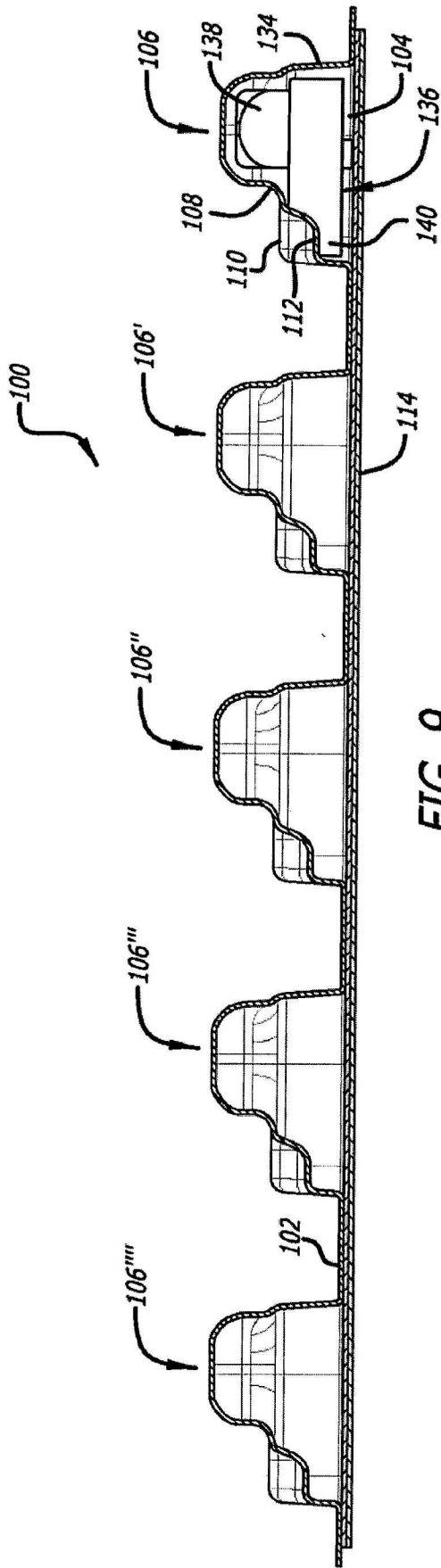


FIG. 9

FIG. 10

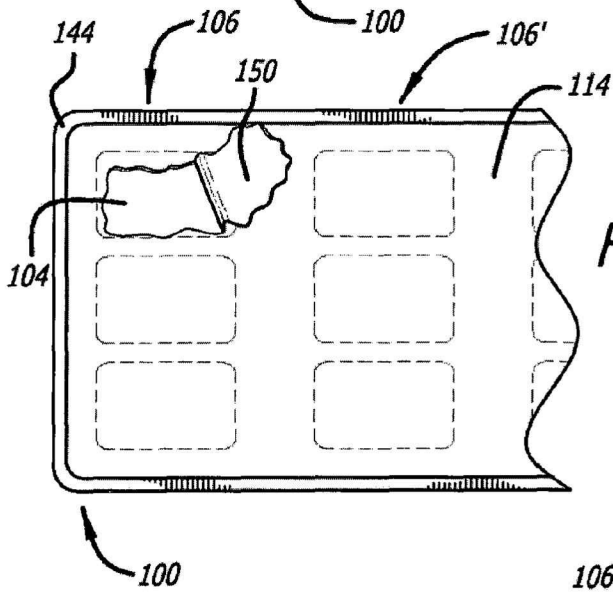
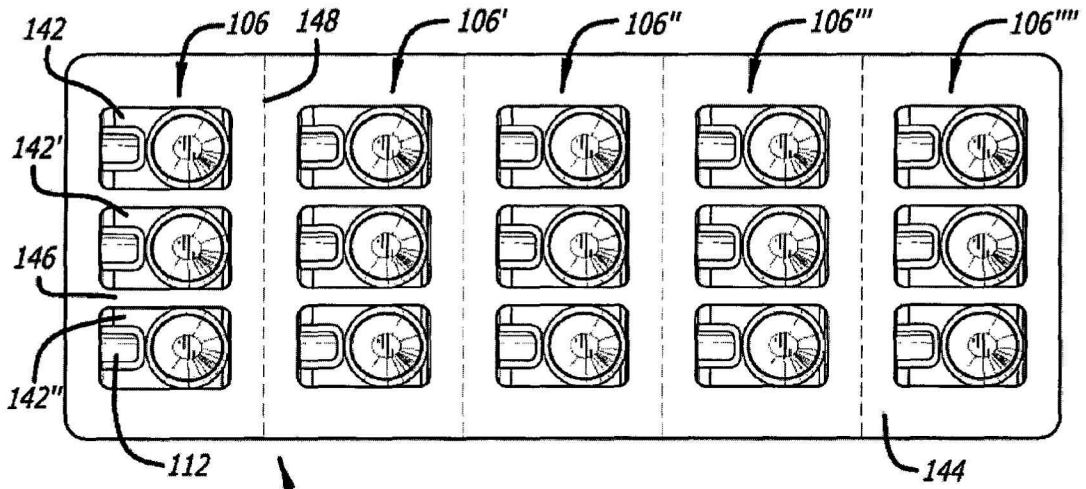


FIG. 11A

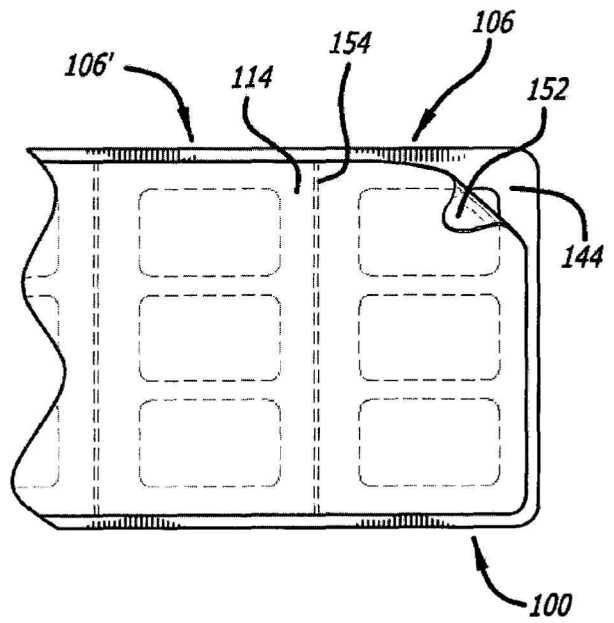
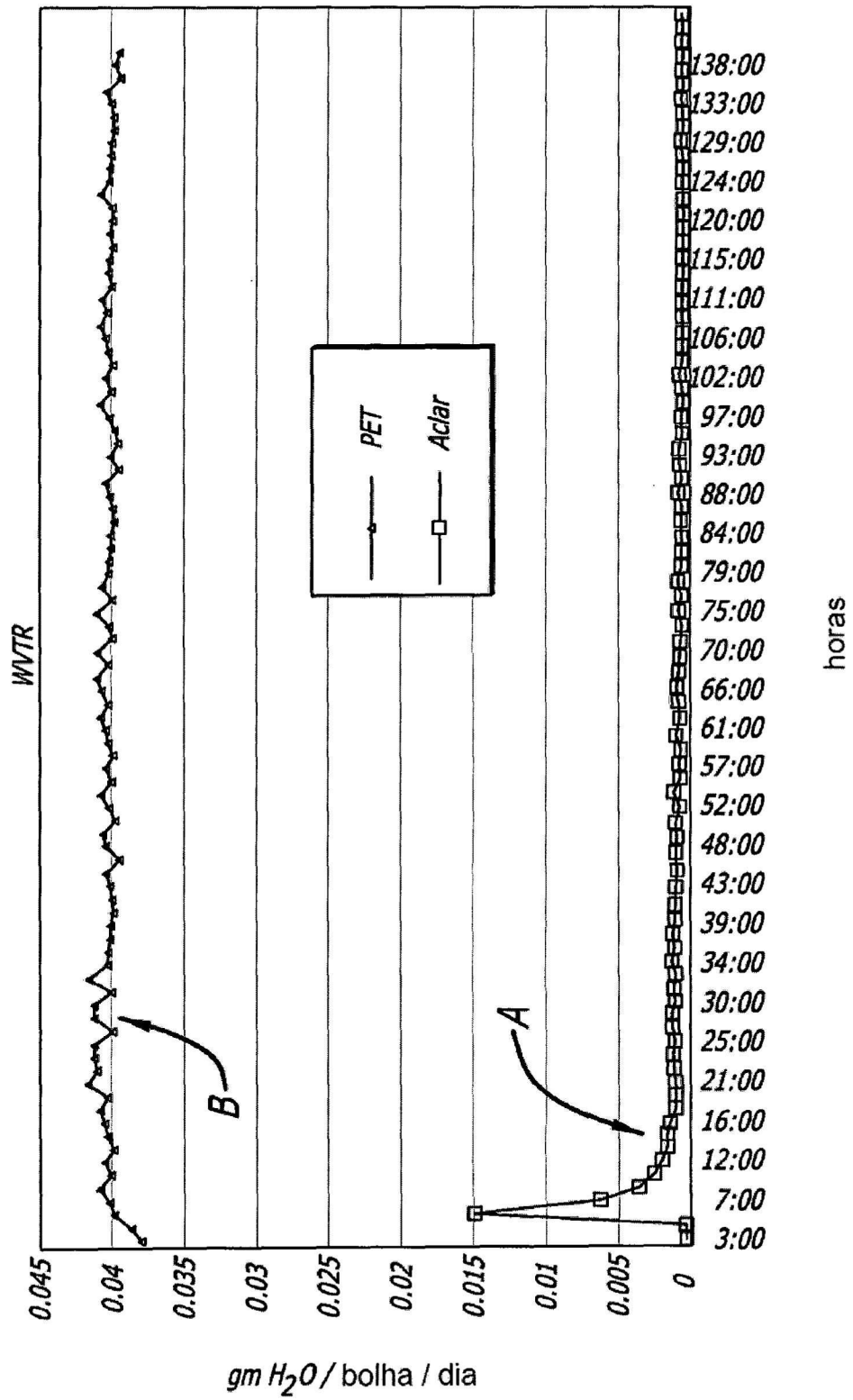


FIG. 11B

FIG. 12



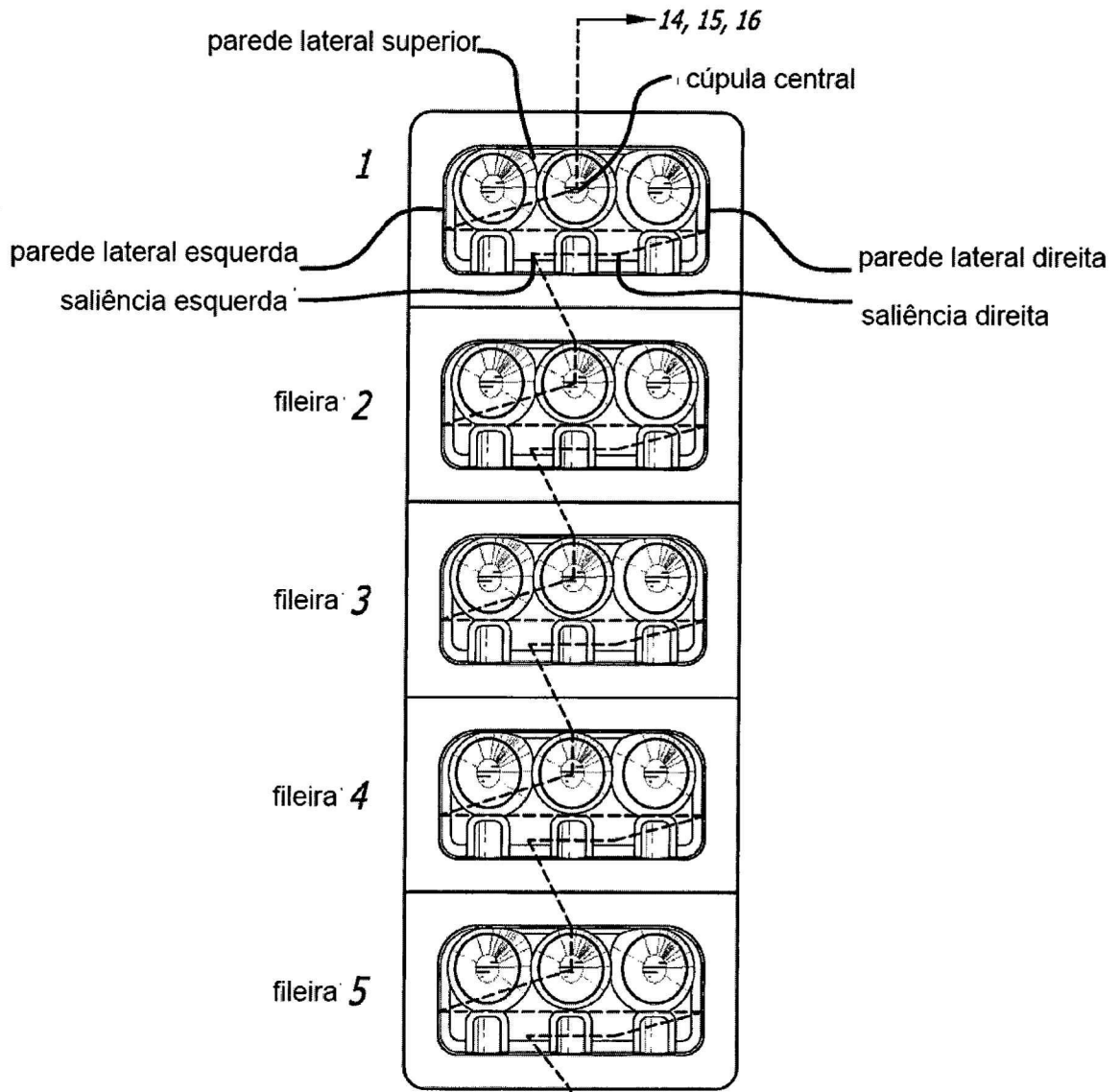
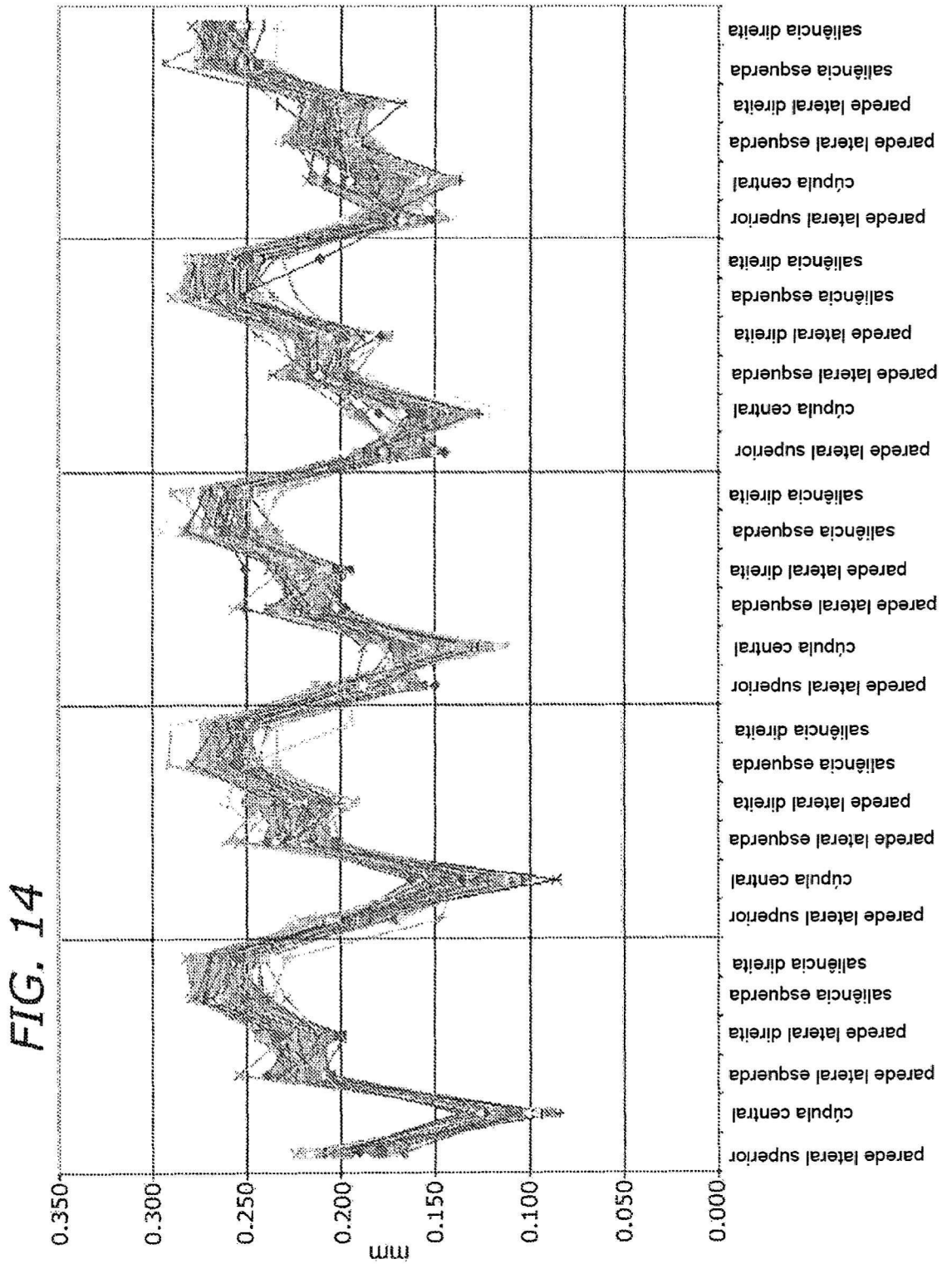


FIG. 13 → 14, 15, 16



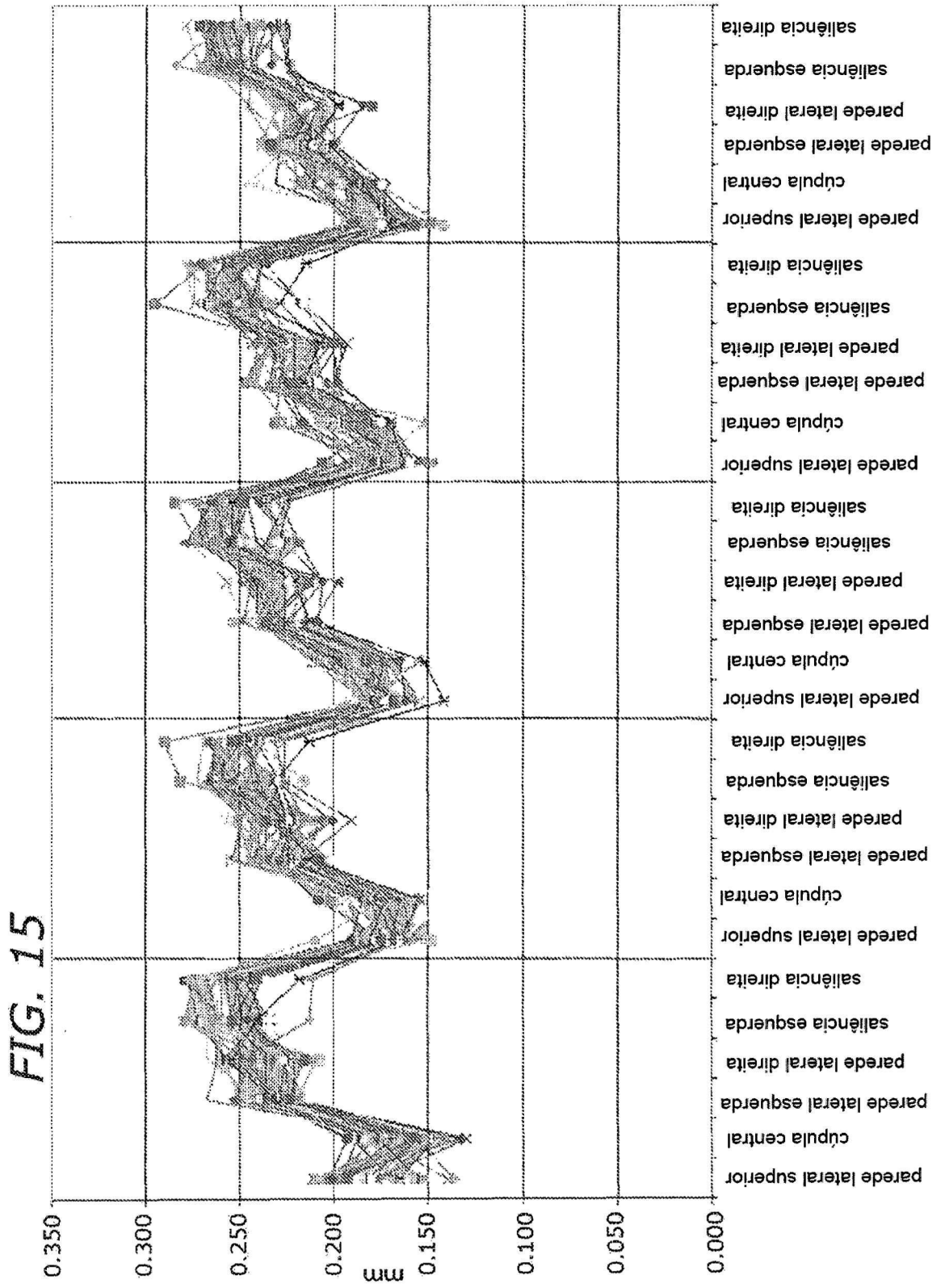


FIG. 15

FIG. 16

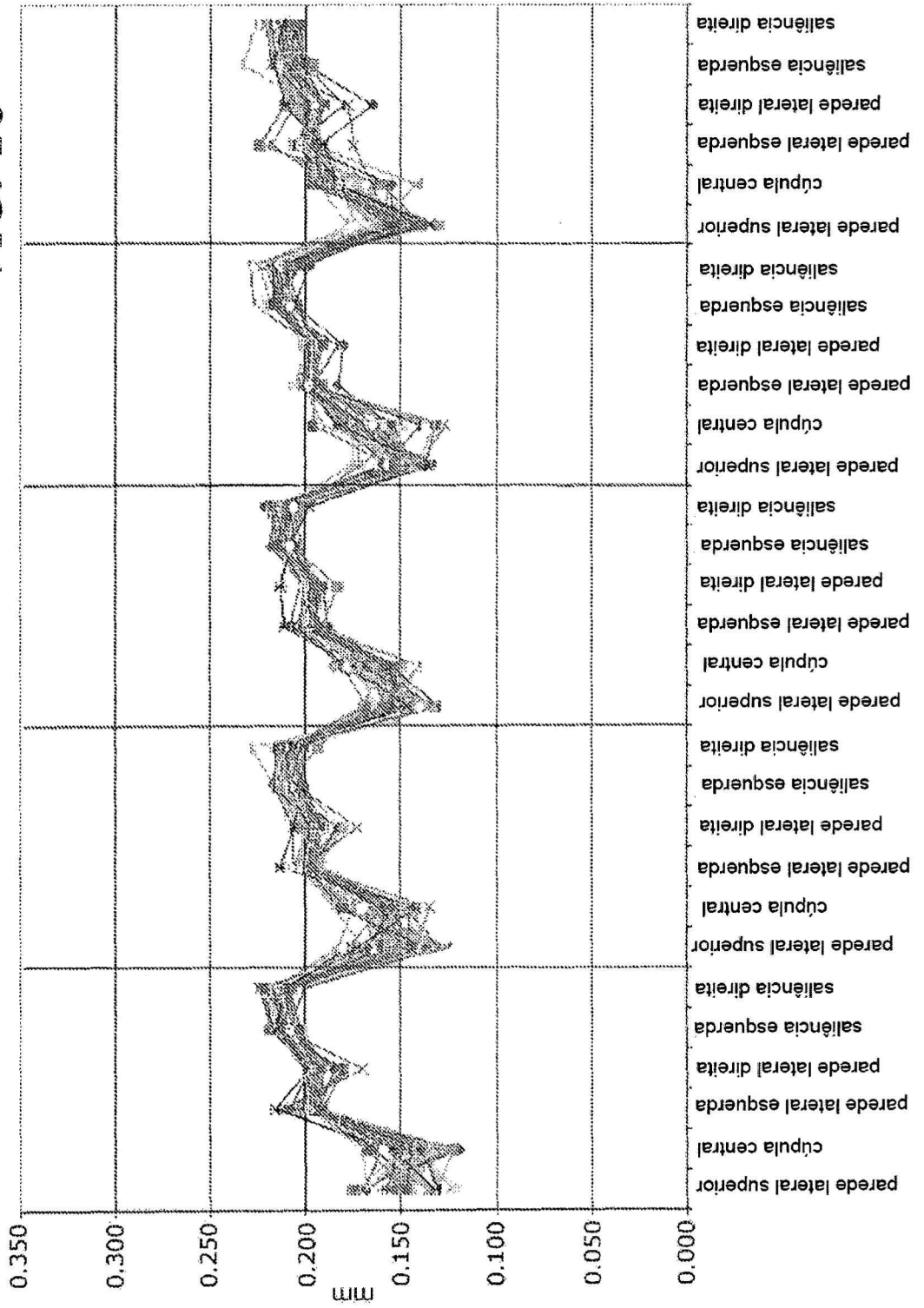


FIG. 17

—◆— 300S03 (391) -■- PXA12400 ...▲... VAI15400

