



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

04-128321

54

TITULO

método y envasado para contenedores
presurizados

51

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 101 14

71

SOLICITANTE

Aventis Pharma Limited

DOMICILIO

West Malling, Kent ME19 4AH, Gran Bretaña

74

APODERADO

Gustavo Hollmann Reshepo

22

BOGOTA, D C ,

23 de diciembre de 2004

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA LIMITED**

Aventis House, 50 Kings Hill
Dirección: Avenue, Kings Hill, West Malling,
Kent ME19 4AH, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: West Malling, Kent ME19
Lugar de Constitución: 4AH, Gran Bretaña
Inglaterra

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BARKER Frank Colin**

Dirección C/o Aventis Pharma Limited. London Road, Homes Chapel

Nacionalidad o Domicilio: Cheshire CW48BE, Gran Bretaña

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/002558 Fecha Junio 13 de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/002559 A1 Fecha Enero 8 de 2004

⑤ Título (54) METODO Y ENVASADO PARA CONTENEDORES PRESURIZADOS.

⑦ Clasificación Internacional (51) A61M 15/00

⑧ PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Gran Bretaña

(32) Fecha

Junio 26, 2002

(31) Numero de Solicitud

0214667.8

Comprobante de pago No. 04 - 96,255

Fecha Diciembre 14, 2004

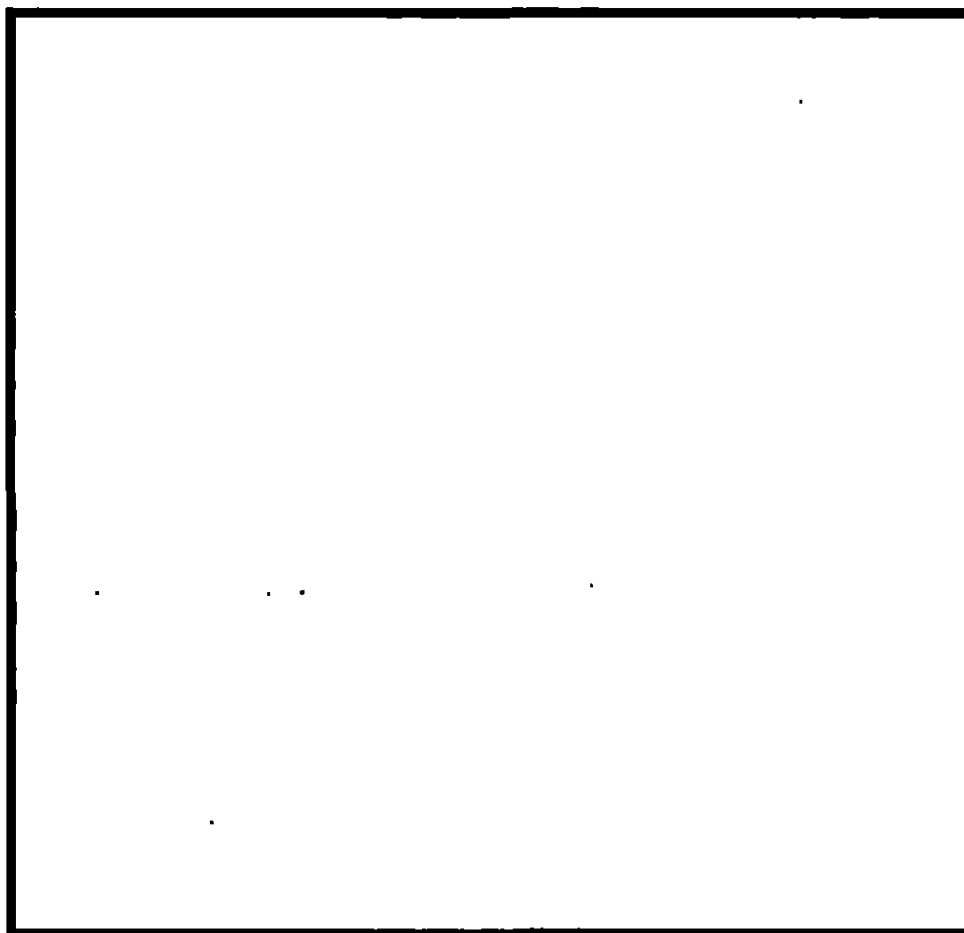
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

56195

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

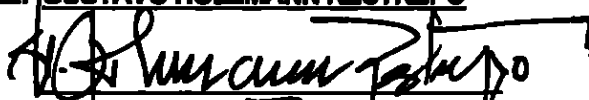
(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:


C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04120321 00000000 Folios: 114
Fecha (ARD): 2004-12-23 16:11:03
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,255
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37351886	13/12/2004	2,532,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Acf: 56595

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned David J Nicholls acting on behalf of and representing of Aventis Pharma Ltd, domiciled in, England hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in *Warrington, England*
on this 1st day of Dec of 2003

Signature.....*D J Nicholls*
David J Nicholls Director.

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, , nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prótrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el día de

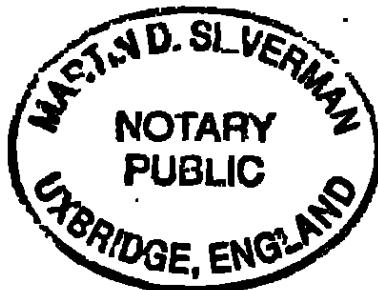


CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned MARTIN D SILVERMAN certifies: that the preceding signature(s) reading D J SILVERMAN is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Aventis Pharma Ltd; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in England in accordance with the Laws of England.

All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

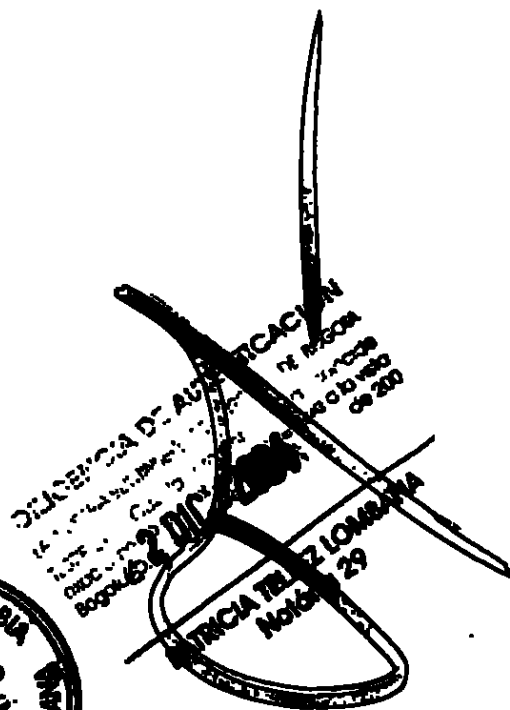
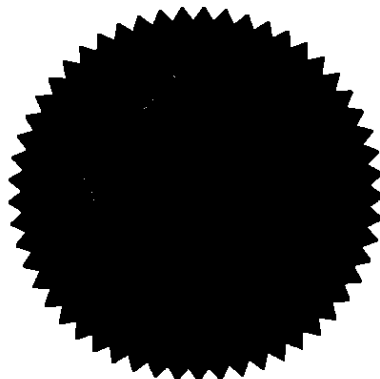
Signed in Uxbridge England
on this 14 day of December of 2003.



CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by M D Silverman
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres

Certified/Attesté
6. the/le 05 December 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

Number/sous No

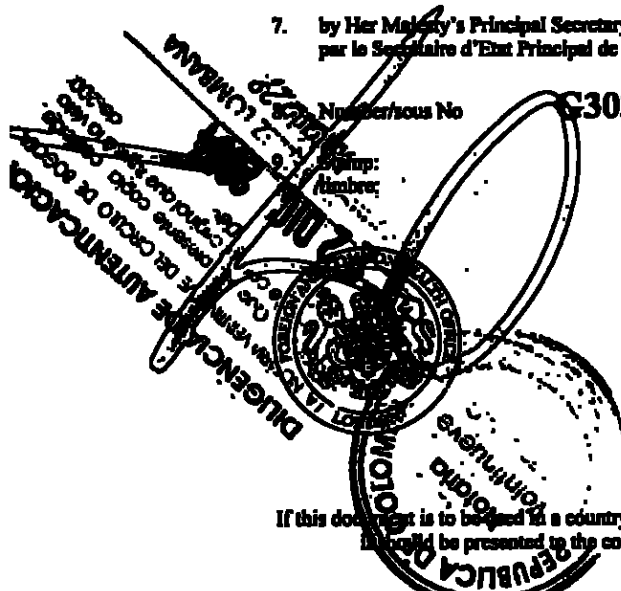
G303002

10. Signature: A. Wabikira



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



[TRADUCCION OFICIAL DEL INGLÉS]

A TODOS QUIENES LAS PRESENTES VIEREN, YO CHRISTOPHER CHARLES HODSON de la ciudad de Nottingham, Inglaterra, Notario Público por Autoridad Real, debidamente admitido y juramentado, certifico que los documentos adjuntos son copias fieles y exactas de los documentos originales que son catorce hojas separadas que llevan veinte firmas originales, habiendo yo tenido a la vista todos los originales el día de hoy 26 de Noviembre del 2003.

En testimonio de lo cual yo, el mencionado Notario, he firmado y colocado mi sello oficial en Nottingham, Inglaterra, el día de hoy 26 de Noviembre del 2003.

Christopher Charles Hodson, Notario Público
Nottingham, Inglaterra
(Firma y Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. Ha sido firmado por: C. C. Hodson
3. En su calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial de: Dicho Notario Público

Confirmado

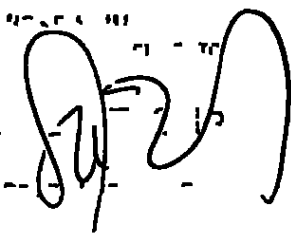
5. En: Londres
6. El día: 12 Diciembre 2003
7. Por: El Secretario Principal de Estado
para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad
8. Bajo el No.: G308319
9. Sello: OFICINA DE ASUNTOS EXTRANJEROS Y DE LA MANCOMUNIDAD
10. Firma: A. Walakira



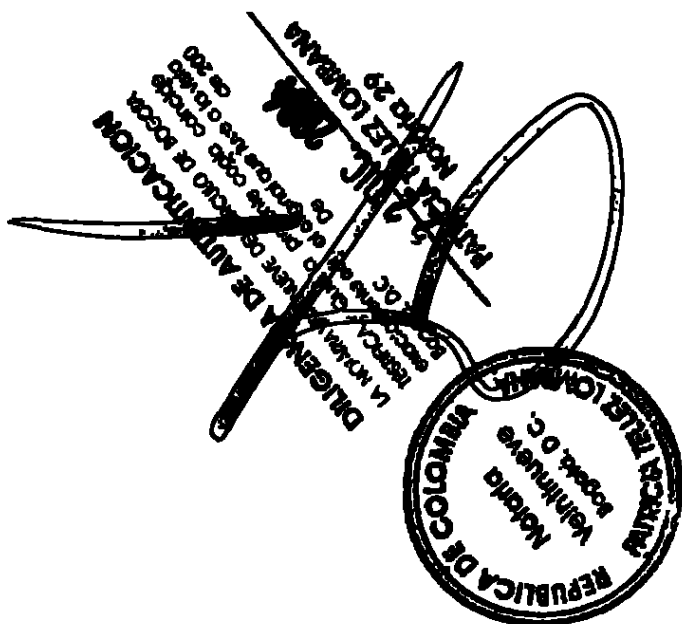
M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial

Res. 911 de Mayo 1988 MINJUNTIA

José Miguel Méndez



17



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/002559 A1

(51) International Patent Classification: A61M 15/00,
B65D 81/26, 75/26

Collin (GB/GB); C/o Aventis Pharma Limited, London
Road, Holmes Chapel, Cheshire CW4 8BL (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/002558

(74) Agent: JONES, Stephen, Anthony; Adamson Jones,
Broadway Business Centre, 32a Stoney Street, Nottingham
NG1 1JJ, (GB).

(22) International Filing Date: 13 June 2003 (13.06.2003)

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK,
HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SN, SV, TC, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0214667.8 26 June 2002 (26.06.2002) GB

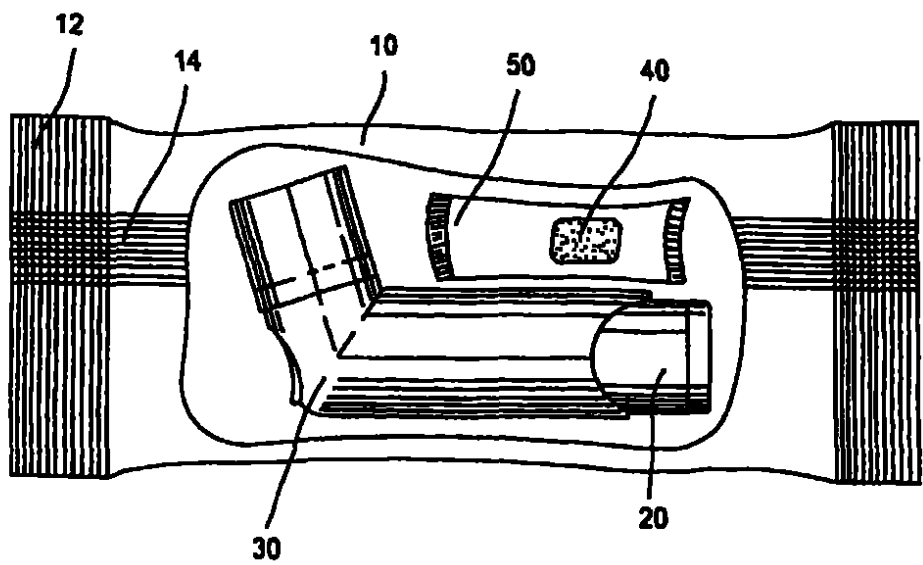
(71) Applicant (for all designated States except US): AVENTIS
PHARMA LIMITED (GB/GB); Avondale House, 50 Kings
Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AJ
(GB).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KH, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, BG, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): BARKER, Frank.

(Continued on next page)

(54) Title: METHOD AND PACKAGING FOR PRESSURIZED CONTAINERS



(57) Abstract: A method for maintaining the enclosed volume of a sealed package at about ambient pressure, wherein the package contains a pressurized container comprising a drug, and an HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA 227, or a mixture thereof; wherein the method comprises the steps of (1) positioning an effective amount of a HFA adsorbent material, and said pressurized container, within a sealable package; (2) sealing the package so that the pressurized container and adsorbent are in an enclosed volume within the package at a pressure equal to about ambient pressure; and (3) adsorbing any leakage of the HFA propellant into the HFA adsorbent material so as to maintain the enclosed volume at about ambient pressure.

WO 2004/002559 A1



Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European

patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Method and Packaging for Pressurized Containers

Field of the Invention

This invention relates to a method and a package for packaging pressurized containers suitable for relatively long-term storage. More particularly, it relates to a package and packaging method that utilizes an HFA adsorbent material, such as a molecular sieve, to absorb or adsorb propellant gases gradually leaked out from a pressurized containers, whereby preventing the propellant gas from inflating the package.

Background of the Invention

Pressurized containers such as inhalers may need to be packed in impermeable packages to prevent atmospheric moisture ingress. The use of such impermeable packages can cause accumulation of propellant gases that gradually leak from the pressurized container and may eventually lead to failure of the seals of the package.

This problem becomes more prominent when traditional propellants chlorofluorocarbons (CFCs) are replaced by hydrofluoroalkane propellants (such as HFA-134a and HFA-227) for environmental reasons.

US patent Nos. 6,179,118 B1, 6,119,853 and 6,352,152 address this problem by using a flexible package that is "impermeable to moisture and permeable to the propellant." While this appears to be a good approach, applicants had much difficulty in fabricating a flexible wrapping material which is impermeable to moisture and permeable to the propellant so that the resulting package would operate similar to "a virtual one-way valve". Presumably, fabricating such flexible wrapping materials is much more technically involved and more costly than it appears from reading the aforementioned patents. Therefore, there is a need for a simpler and more understandable way to solve the inflation problem in packing pressurized containers.

Furthermore, the ability of the packages disclosed in US patent Nos. 6,179,118 B1, 6,119,853 and 6,352,152, to prevent gas build up in the packages, would appear to be limited by the permeability of the wrapping material to the propellant and the rate at which the propellant is released from the container.

-2-

Therefore, there is a need for an enhanced drug product comprising a package that is impermeable, or substantially impermeable, to the egress of HFA gas from within the package, and still is capable of maintaining the enclosed volume of the sealed package at about ambient pressure when any leakage of HFA gas propellant occurs.

Summary of the Invention

A primary object of the present invention is to provide a new package for pressurized inhalers, which will reduce or eliminate the inflation problems normally associated with conventional packaging methods. Another object of the present invention is to provide simpler method for solving the inflation problem than the prior art approaches. Another object of the present invention is to provide a new package for pressurized inhalers, which will reduce or eliminate the egress of HFA gas propellant from within the package, normally associated with conventional packaging methods. A further object of the present invention is to provide a method for maintaining the enclosed volume of a sealed package at about ambient pressure, wherein the package contains leakage from a pressurized container comprising an HFA (hydrofluoroalkane) propellant.

It is believed that the mechanism by which the HFA adsorbent material prevents package from inflating is by entrapping the propellant gases gradually leaked from the pressurized container.

The various features of novelty which characterize the invention are pointed out with particularity in the claims annexed to and forming a part of this disclosure. For a better understanding of the invention, its operating advantages, and specific objects attained by its use, reference should be made to the drawings and the following description in which there are illustrated, and described, preferred embodiments of the invention.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 is a graph summarizing a study that shows that the molecular sieve is an effective HFA adsorbent for entrapping a propellant gas from the air, whereby preventing inflation of the package.

Figure 2 shows the rate of moisture absorption by the molecular sieves during the first hour of exposure to the atmosphere.

Figure 3 shows the rate of moisture absorption by the same molecular sieves used in Figure 2 during an exposure period of 12 hours.

Figure 4 and 5 shows that the molecular sieves' capacity for adsorbing propellant gases is reduced if the sieves are pre-exposed to moisture for different time intervals.

5 Figure 6 depicts a typical metered dose (pressurized container) inhaler package according to the present invention.

Detailed Description of the Preferred Embodiments

10 (1) In a first embodiment, the invention provides, a method for maintaining the enclosed volume of a sealed package at about ambient pressure, wherein the package contains a pressurized MDI (metered dose inhaler) container comprising a drug, and an HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof; wherein the method comprises the steps of:

15 (i) positioning an effective amount of a HFA adsorbent material, and said pressurized container, within a sealable package;

(ii) sealing the package so that the pressurized container and adsorbent are in an enclosed volume within the package at a pressure equal to about ambient pressure; and

20 (iii) adsorbing any leakage of the HFA propellant into the HFA adsorbent material so as to maintain the enclosed volume at about ambient pressure.

(2) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (1), wherein the drug is selected from the group consisting of bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents, corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibacterial agents.

25 (3) In another embodiment, the invention provides method according to embodiment (1) or (2), wherein the pressurized MDI (metered dose inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating agents and co-solvents.

30 (4) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (3), wherein the HFA propellant is HFA 134a.

-4-

(5) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (3), wherein the HFA propellant is HFA p227.

(6) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (5), wherein the HFA adsorbent material is capable of
5 adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of the adsorbent.

(7) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (5), wherein the HFA gas adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up about 20% of the weight of the adsorbent.

(8) In another embodiment, the invention provides a method according to any
10 one of embodiments (1) to (7), wherein the HFA adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

(9) In another embodiment, the invention provides a method according to
15 embodiment (8), wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

(10) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (9), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.

(11) In another embodiment, the invention provides a method according to
20 embodiment (9), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.

(12) In another embodiment, the invention provides a method according to anyone of embodiments (1) to (11), wherein the package is impermeable to HFA 134a.

(13) In another embodiment, the invention provides a method according to
25 anyone of embodiments (1) to (12), wherein the package is impermeable to HFA p227.

(14) In another embodiment, the invention provides a method according to anyone of embodiments (1) to (12), wherein the package is permeable to HFA p227.

(15) In another embodiment, the invention provides a method according to
30 embodiment (14), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.25 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(16) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (14), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.15 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

5 (17) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (14), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.10 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

10 (18) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (14), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.05 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(19) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (11) or (14), wherein the package is permeable to HFA 134a.

15 (20) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (19), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 4.1 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

20 (21) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (19), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 3.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

25 (22) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (19), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 2.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

30 (23) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (19), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

-6-

(24) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (19), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.0 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

5 (25) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (19), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 0.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

10 (26) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (25), wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

(27) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (26), wherein the package is made of plastic.

15 (28) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (27) wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with permeability to HFA 134a and/or HFA p227.

20 (29) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (27), wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with impermeability to HFA 134a and/or HFA p227.

(30) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (28) or (29), wherein said flexible laminate has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

25 (31) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment (28) or (29), wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

(32) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (1) to (31), wherein the sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

-7-

(33) In another embodiment, the invention provides a use of an HFA adsorbent to maintain the pressure of an enclosed volume within a sealed package at about ambient pressure, wherein the sealed package comprises:

(i) a pressurized MDI (metered dose inhaler) container comprising a drug, a HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof;

(ii) an effective amount of an HFA adsorbent material;

wherein the pressurized MDI container and HFA adsorbent material are within the enclosed volume of the sealed package.

(34) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (33), wherein the drug is selected from the group consisting of bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents, corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibiotics.

(35) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (33) or (34), wherein the pressurized MDI (metered dose inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating agents and co-solvents.

(36) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (35), wherein the HFA propellant is HFA 134a.

(37) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (35), wherein the HFA propellant is HFA p227.

(38) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (37), wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of the adsorbent.

(39) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (37), wherein the HFA gas adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up about 20% of the weight of the adsorbent.

(40) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (39), wherein the HFA adsorbent material comprises material

-8-

selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

(41) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (40) wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular
5 sieves.

(42) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (41), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.

(43) In another embodiment, the invention provides a use according to
10 embodiment (41), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.

(44) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (43), wherein the package is impermeable to HFA 134a.

(45) In another embodiment, the invention provides a use according to any one
15 of embodiments (33) to (42), wherein the package is impermeable to HFA p227.

(46) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (42), wherein the package is permeable to HFA p227.

(47) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (46), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than
20 or equal to about 0.25 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(48) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (46), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than
25 or equal to about 0.15 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(49) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (46), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than
or equal to about 0.10 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1
bar pressure and about room temperature.

(50) In another embodiment, the invention provides a use according to
30 embodiment (46), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than

or equal to about 0.05 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(51) In another embodiment, the invention provides a use according to anyone of embodiments (33) to (43), wherein the package is permeable to HFA 134a.

5 (52) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (51), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 4.1 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

10 (53) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (51), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 3.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

15 (54) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (51), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 2.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

20 (55) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (51), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(56) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (51), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.0 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

25 (57) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (51), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 0.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

30 (58) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (57), wherein the package is made of metal, glass, or plastic,

-10-

and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

(59) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (58), wherein the package is made of plastic.

5 (60) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (59), wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with impermeability to HFA 134a and/or HFA p227.

10 (61) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (59) or (60), wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with permeability to HFA 134a and/or HFA p227.

(62) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (60) or (61), wherein said flexible laminate has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

15 (63) In another embodiment, the invention provides a use according to embodiment (60) or (61), wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

(64) In another embodiment, the invention provides a use according to any one of embodiments (33) to (63), wherein the sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

20 (65) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product comprising:

(i) a pressurized MDI (metered dose inhaler) container comprising a drug, and an HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof;

25 (ii) an effective amount of an HFA adsorbent material; and

(iii) a sealed package having an enclosed volume within which the pressurized container and the HFA adsorbent material are situated,

wherein the sealed package is impermeable to the HFA propellant and the pressure within the enclosed volume of the package is equal to about ambient pressure;

30 and

-11-

wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant so as to maintain a constant pressure within said enclosed volume, when any leakage of the HFA propellant occurs from the pressurized container.

(66) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (65), wherein the drug is selected from the group consisting of
5 bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents, corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibiotics.

(67) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (65) or (66), wherein the pressurized MDI (metered dose
10 Inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating agents and co-solvents.

(68) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (67), wherein the HFA propellant is HFA
15 134a.

(69) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (67), wherein the HFA propellant is HFA
p227.

(70) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (69), wherein the HFA adsorbent material
20 is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of the adsorbent.

(71) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (69), wherein the HFA gas adsorbent
25 material is capable of adsorbing the HFA propellant up about 20% of the weight of the adsorbent.

(72) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (71), wherein the HFA adsorbent material
30 comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

-12-

(73) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (72), wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

(74) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product
5 according to embodiment (73), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.

(75) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (73), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.

10 (76) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (75), wherein the package is impermeable to HFA 134a.

(77) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (76), wherein the package is impermeable
15 to HFA p227.

(78) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (77), wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

20 (79) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (71), wherein the package is made of plastic.

(80) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (79), wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with impermeability to HFA 134a and/or HFA p227.

25 (81) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (80), wherein said flexible laminate has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

(82) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product
30 according to embodiment (80), wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

-13-

(83) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (65) to (82), wherein the sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

5 (84) A pharmaceutical product comprising:

(i) a pressurized MDI (metered dose inhaler) container comprising a drug, and an HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof;

(ii) an effective amount of an HFA adsorbent material; and

10 (iii) a sealed package having an enclosed volume within which the pressurized container and the HFA adsorbent material are situated,

wherein the pressure within the enclosed volume of the package is equal to about ambient pressure;

wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant so as to maintain a constant pressure within said enclosed volume, when any leakage of the HFA propellant occurs from the pressurized container; and

wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.25 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature, or a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 4.1 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

20 (85) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.15 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(86) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.10 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

30 (87) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.05 cc of

-14-

HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(88) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 3.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(89) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 2.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(90) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(91) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.0 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(92) A pharmaceutical product according to embodiment (84), wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 0.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

(93) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (92), wherein the drug is selected from the group consisting of bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents, corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibiotics.

(94) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (93), wherein the pressurized MDI (metered dose inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating agents and co-solvents.

(95) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (94), wherein the HFA propellant is HFA 134a.

5 (96) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (94), wherein the HFA propellant is HFA p227.

10 (97) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (96), wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of the adsorbent.

(98) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (96), wherein the HFA gas adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up about 20% of the weight of the adsorbent.

15 (99) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (98), wherein the HFA adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

20 (100) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (99), wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

(101) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (100), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.

25 (102) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (100), wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.

30 (103) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (102), wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

-16-

(104) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (103), wherein the package is made of plastic.

(105) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (104), wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier
5 layer providing said package with permeability to HFA 134a and/or HFA p227.

(106) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (105), wherein said flexible laminate has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

10 (107) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (105), wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

(108) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (84) to (107), wherein the sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or
15 clamps, or compression.

(109) In another embodiment, the invention provides a flexible laminate according to any one of embodiments (30), (62), (81), and (108) comprising 12 micron polyester / 9 micron aluminum foil / 50 micron polyethylene.

It is appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity,
20 described in the context of separate embodiments, may also be provided in combination in a single embodiment. Also, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, may also be provided separately or in any suitable subcombination.

The Ability of HFA adsorbents to Entrap Propellants

25 It is discovered that HFA adsorbent materials, especially molecular sieves, are capable of removing (by entrapping) propellant gases from local environment. The present invention takes advantage of this property of the HFA adsorbent materials and enclose them in an impermeable, or substantially impermeable, flexible package as a means to preventing the leaked out propellant from inflating the package. By enclosing
30 one or more HFA adsorbent materials in the package to absorb or adsorb any leaked-out propellant, applicants can make the flexible wrapping material as impermeable as

-17-

possible to prevent moisture ingress without worrying about the leaked-out propellant inflating and causing failure of the seals in the flexible package. To determine the proper type and amount of HFA adsorbent material to be used in each package for a pressurized inhaler containing a specific propellant, applicants conducted the following measurement and determined that about 4 grams of a sachet of 10 Angstrom molecular sieves can remove (adsorb) approximately 230 ml of HFA-227 propellant.

Two methods are used to measure the absorption capability of the sieves. The Initial Measurement method uses flowrap packs containing active product to obtain an approximate data on the amount of propellant that would be absorbed. The Precise Measurement method builds on the results obtained from the Initial Measurement method but uses containers filled only with propellant for the purpose of eliminating any possible effect from the active compounds (i.e., medicaments).

For the Initial Measurement method, a number of sample packs (flexible package enclosing a pressurized inhaler containing HFA-227 propellant and the molecular sieve to be tested) are obtained and checked for seal integrity by testing on the Qualitek leak tester. The packs were orientated with the valve of the pressurized inhaler on the top. With minimum disturbance, the orientation of the packs is reversed (with the valve pointing downwards) and the aerosol fired for a predetermined number of shots and the time taken to deflate each of the packs was recorded. The reason for these precautions is to minimize active product expelled with propellant, which may coat the sieves and possibly reduce their absorption capacity. The packs are then opened and the sieves are examined for the presence of the active product on their surfaces. The presence of the active product would indicate that inverting has not prevented the active product from being expelled and consequently it could have effected the absorption rate. The results of the Initial Measurement are as follows:

All packs with up to 15 shots fired return to original size within 10 minutes, while packs with 20 shots fired show slight inflation after 15 minutes. Examination of the sieves used showed evidence of product deposition on the inside of the pouch and on the outside of the adsorbent sachet although none could be seen on the surface of the adsorbent itself. As such this was considered a good guide to the adsorbent capacity prior to the more precise method being undertaken.

-18-

For the Precise Measurement method, the following steps are followed:

1. A number of pressurized inhalers (aerosol cans) filled only with HFA-227 Propellant are obtained. They are numbered and their weights are recorded.
2. A number of flexible packages with a open end are obtained. They are also
s numbered.
3. Each aerosol can in turn is placed into an actuator and inserted into the flexible package.
4. A predetermined amount of molecular sieves is transferred from an unused
polyethylene bag to a smaller minigrip bag. Using tweezers to avoid transfer of
10 moisture, the sieves are weighed and inserted into each of the packages in turn.
5. Each of the packages, now containing an aerosol can and molecular sieves, is
immediately heat sealed using a AstraPack Heatsealer that has been set up to
produce effective seals with this particular package material. This step is repeated
for all the packages.
- 15 6. The first five packages remain as sealed. This is for the purpose of assessing the
effect of moisture pickup from the actuator and/or the air in the package, which
can serve as the base line for all other measurements.
7. The remaining packages are divided into sets of five. The cans of a set are fired
for a predetermined number of shots. The maximum number of shots is
20 determined based on the information obtained from the Initial Measurement
method. Sets with more than 10 shots are given time to deflate before continuing
with the next shot. All the sets of packages are stored for a minimum of 24 hours
to allow the maximum propellant absorption to occur.
8. The packages are then leak tested using a Qualitek leak tester to ensure all
25 packages have been adequately sealed and hence the data obtained are
relevant. Results from packages failing the leak test are discarded.
9. Each package is opened in turn and the sieve and the can are re-weighed. The
sieve is weighed first to avoid weight increase due to atmospheric moisture
absorption.
- 30 10. The weight loss from each can and the weight gain of the sieve are obtained and
the average for each set is calculated. The data are then plotted on a graph to

-19-

show the rate of weight gain by the sieves and the number of shots (and hence the volume of gas) required to reach maximum absorption level. Similarly, the data on the average weight loss from the cans are plotted to show the equivalent transfer of propellant from the cans into the sieves until final absorption for sieves reached (see Figure 1).

As shown in Figure 1, comparison of weight gain by the molecular sieve against gas volume indicates a steady rise in weight until about 25 shots (equate to 230 ml) of propellant has been absorbed. This is matched by the weight loss from the cans climbed while the weight of the sieves remained steady. Thus, it is concluded that about a 4 grams sachet of a 10 Angstrom molecular sieve can remove (adsorb) approximately 230 ml of HFA-227 propellant.

Of course, the HFA adsorbent material's capacity to absorb the propellant may vary under actual production line conditions because the HFA adsorbent material may be pre-exposed to the atmosphere for a certain period of time and absorb atmospheric moisture. Absorption of moisture limits the eventual capacity of the HFA adsorbent material to absorb propellant gases. Therefore, it should be taken into consideration in practicing the present invention. In the specific embodiment disclosed herein, applicants first determine the rate at which an HFA adsorbent material absorbs atmospheric moisture under conditions close to actual production line conditions (see Figure 2 and 3), then examine the effect of the length of atmospheric exposure on the eventual capacity of propellant adsorption under typical production conditions (see Figure 4 and 5). The data from this study are used to determine a time allowance for normal production processes, whilst still always ensuring that the original targeted amount of propellant can be adsorbed.

As indicated in Figures 2 and 3, the moisture absorption during the first hour of exposure can reach 20% of the maximum moisture absorption at 20°C/45% RH (relative humidity) and 34% at 25°C/60% RH. Applicants also examined the difference in moisture absorption between the sieves in top and bottom positions of a bulk container found that molecular sieves directly exposed to the atmosphere will absorb moisture much more rapidly than those protected by virtue of being in a lower position in the container. This

-20-

supports the view that sieves in a reel format will maintain their effectiveness longer. These data will help determine proper procedures of handling molecular sieves in the production environment.

In Figures 4 and 5, the molecular sieves are exposed to the production conditions
5 for the prescribed period of time and then immediately packaged using an Astrapack heatsealer. The resulting packs are left for 10 minutes to allow the seals to cool and then the aerosols (filled with propellant only) are actuated 5 times so that the packages expend. The packs are left for another 10 minutes to allow to adsorb the propellant. The actuating procedure is repeated until each sieve reached its maximum adsorption
10 capacity. At the end of a 24-hour period (a period to ensure maximum adsorption of the propellant), each pack is opened and the sieves are weighed immediately. Figure 4 shows that the amount (in grams) of propellant adsorbed by 4 grams of the molecular sieves is reduced following exposure to moisture for the different time periods indicated. Figure 5 shows the percentage propellant adsorption per gram of molecular sieves over
15 the same time periods as in Figure 4. The goal in this particular case is to adsorb 100 ml of HFA-227 propellant (equivalent to 0.76 g) by using a pouch containing 4 grams of molecular sieves. The data showing in Figure 4 and 5 indicate this goal can be achieved even if the sieves are exposed to the normal atmospheric moisture in the production line for 30 minutes.

20 The above study results demonstrate that inclusion of an HFA adsorbent inside the impermeable, or substantially impermeable, package is a simple, practical and effective solution to the inflation problem of packages for pressurized containers. Particularly, molecular sieves are very effective HFA adsorbent materials against package inflation when used in practicing the present invention.

25 Although there are various types of HFA adsorbent materials available and their effectiveness against any given propellant may vary considerably, it is understood that people of ordinary skill in the art can easily adopt some conventional assay methods, such as the above-described study, to determine the type and amount of HFA adsorbent material that is effective in reducing package inflation caused by a particular propellant
30 leaked from the pressurized container enclosed in the package.

-21-

The Propellants

Propellants for use in the invention mean pharmacologically inert liquids with boiling points from about room temperature (25°C.) to about -25°C. which singly or in combination exert a high vapor pressure at room temperature. Upon activation of the MDI system, the high vapor pressure of the propellant in the MDI forces a metered amount of drug formulation out through the metering valve then the propellant very rapidly vaporizes dispersing the drug particles. The propellants used in the present invention are preferably hydrofluorocarbons or hydrofluoroalkanes such as HFA-134a and HFA-227.

Drugs

The term "drug" as used herein is intended to encompass the presently available pharmaceutically active drugs used therapeutically and further encompasses future developed therapeutically effective drugs that can be administered by the Intrapulmonary route. Drugs may be selected from, for example, analgesics, e.g. codeine, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl or morphine, aninal preparations, e.g. diltiazem; antiallergics, e.g. cromoglycate, ketotifen or nedocromil; antiinfectives e.g. cephalosporins, penicillins, streptomycin, sulphonamides, tetracyclines pentamidine, and Neuraminidase Inhibitors, such as zanamivir (Relenza®) available from GlaxoSmithkline; and Ribavirin (Virazole®) manufactured by ICN Pharmaceuticals, Inc.; antihistamines, e.g. methapyflene; antitussives, e.g. noscapine; beta-adrenergics that include bronchodilators such as salbutamol, salmeterol, ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, phenylephrine, phenylpropanolamine, reproterol, rimiterol, terbutaline, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline, or (-)-4-amino-3,5-dichloro- α -[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]-amino]methyl]benzenemethanol, epinephrine (Primatene), formoterol (Foradil), isoproterenol (Isuprel), isoetharine (Bronkosol), metaproterenol (Alupent, Metaprel), albuterol (Proventil, Ventolin), terbutaline (Bricanyl, Brethine), bitolterol (Tomalate), pirbuterol (Maxair), salmeterol (Serevent), salmeterol + fluticasone combination (Advair Diskus), and albuterol + atrovent combination (Combivent); sodium channel blockers such as amiloride, anticholinergics e.g. ipratropium, atropine or oxitropium; hormones, e.g. cortisone, hydrocortisone or prednisolone; and therapeutic proteins and peptides, e.g. insulin or glucagon; anti-inflammatory drugs used in

-22-

connection with the treatment of respiratory diseases include steroids such as NASACORT AQ® (triamcinolone acetonide), AZMACORT AQ® (triamcinolone acetonide) flunisolide, fluticasone, budesonide, triamcinolone acetonide, beclomethasone (Vanceril, Beclovent), budesonide (Pulmicort) dexamethasone, flunisolide (Aerobid), fluticasone (Flovent), salmeterol + fluticasone combination (Advair Diskus), and triamcinolone (Azmacort), and Mediator-release inhibitors such as Intal® (cromolyn sodium), and nedocromil sodium (Tilade); leukotrine (LT) inhibitors, vasoactive intestinal peptide (VIP), tachykinin antagonists, bradykinin antagonists, endothelin antagonists, heparin furosemide, anti-adhesion molecules, cytokine modulators, biologically active endonucleases, recombinant human (rh) DNase compounds, alpha-antitrypsin and disodium cromoglycate (DSCG); and lung surfactants such as lipid-containing compositions as described in TONGE et. Al, WO 98/09955; Pulmonary surfactants as described in Devendra et. Al, Respir Res 2002, 3:19; Infasurf® available from ONY; Curosurf® available from Dey Laboratories; Exosurf® by Glaxo Wellcome; Survanta available from Abbot; Surfaxin® lung surfactant available from Discovery Laboratories.

The present invention is intended to encompass the free acids, free bases, salts, amines and various hydrate forms including semi-hydrate forms of such drugs and is particularly directed towards pharmaceutically acceptable formulations of such drugs which are formulated in combination with pharmaceutically acceptable excipient materials generally known to those skilled in the art, preferably without other additives such as preservatives.

Preferred drug formulations do not include additional components such as preservatives which have a significant effect on the overall formulation. Thus preferred formulations consist essentially of pharmaceutically active drug and a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., water and/or ethanol). However, if a drug is liquid without an excipient the formulation may consist essentially of the drug which has a sufficiently low viscosity that it can be aerosolized using a dispenser of the present invention.

Drug Formulations

Drug formulations for use in the invention may be free or substantially free of formulation excipients, e.g., surfactants and cosolvents, etc. Such drug formulations are

-23-

advantageous since they may be substantially tasteless and odorless, less irritant and less toxic than excipient-containing formulations. Thus, a preferred drug formulation consists essentially of a drug, or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, optionally in combination with one or more other pharmacologically active agent, and a hydrofluorocarbon propellant.

Optionally, the aerosol formulations according to the invention may further comprise one or more cosolvent. A polar cosolvent such as C₂₋₆ aliphatic alcohols and polyols, e.g., glycerol, ethanol, isopropanol and propylene glycol, preferably ethanol, may be included in the drug formulation in the desired amount, either as the only excipient or in addition to other excipients, such as surfactants. Suitably, the drug formulation may contain 0.01 to 5% w/w based on the propellant of a polar cosolvent, e.g., ethanol, preferably 0.1 to 5% w/w, e.g., about 0.1 to 1% w/w.

Optionally, the aerosol formulations according to the invention may further comprise one or more surfactants. The surfactants must be physiologically acceptable upon administration by inhalation. Within this category are included surfactants such as oleic acid, sorbitan trioleate, sorbitan mono-oleate, sorbitan monolaurate, polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate, polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate, natural lecithin, oleyl polyoxyethylene (2) ether, stearyl polyoxyethylene (2) ether, lauryl polyoxyethylene (4) ether, block copolymers of oxyethylene and oxypropylene, synthetic lecithin, diethylene glycol dioleate, tetrahydrofurfuryl oleate, ethyl oleate, isopropyl myristate, glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl monoridoleate, cetyl alcohol, stearyl alcohol, polyethylene glycol 400, cetyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride, olive oil, glyceryl monolaurate, corn oil, cotton seed oil and sunflower seed oil. Preferred surfactants are lecithin, oleic acid and sorbitan trioleate. The amount of surfactant employed is desirably in the range of 0.0001% to 50% w/w ratio relative to the drug, in particular 0.05 to 5% w/w ratio.

Optionally, the aerosol formulations according to the invention may further comprise one or more stabilizers. The stabilizer is selected from the group consisting of glycine, glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, methionine, threonine, isovaline, phenylalanine, tyrosine, serine, histidine, tryptophan, proline, hydroxyproline, arginine, ornithine, asparagine, citrulline, aspartic acid, cysteine, glutamic acid, glutamine, lysine,

-24-

hydroxylysine, N-acetyl-L-cysteine, phenylalanine, trans-4-hydroxy-L-proline, tyrosine, L-aspartyl-L-phenylalanine methylester and a mixture of any of the foregoing.

Optionally, the aerosol formulations according to the invention may further comprise one or more antioxidants. The antioxidant may be selected from the group consisting of tocopherol, deteroxime mesylate, methyl paraben, ethyl paraben and ascorbic acid and mixtures thereof. A preferred antioxidant is tocopherol.

The Package

According to one embodiment of the present invention, shown in figure 6, the pharmaceutical product has an impermeable, or substantially impermeable, flexible package 10, in which a metered dose pressurized container 20, inhalation device 30 and a molecular sieve 40 enclosed in a sachet 50, are sealed in an enclosed volume 60.

The flexible package is conventional and its manufacturing is well within the knowledge of the people skilled in the art. In general, the package is constructed from flat reels of laminate which are folded or otherwise formed according to the packaging equipment technology into a package by means of sealing and cutting. In this embodiment the package is constructed from a flat reel of flexible material which is curled around into a long tube and a seal 14 is formed by heating (welding) the edges of the tube together. The cross seals 12 are formed by a straight heater bar which clamps the laminate tube before and after the package contents (i.e., the inhaler and the adsorbent sachet). It also cuts the continuous tube into individual packs. As a result, there is a long continuous seal 14 down the middle of the pack and the cross seals 12 at both ends.

Other package types may include more or less seals according to the desired shape of the container, which may be flat seals or crimped, and may include gussets. The seals may be formed by heating (welding) or by the use of pressure sensitive materials. In a further embodiment the flexible laminates may be formed using heat, pressure and/or vacuum into blisters or pockets to contain the product and which are then sealed by heating.

Although a flexible package is preferred, other types of enclosures or containers may be suitable, whether flexible or inflexible, provided that the enclosure chosen is impermeable, or substantially impermeable, to moisture ingress. In general, when the

-25-

package or enclosure is impermeable, or substantially impermeable, to moisture, it is also impermeable, or substantially impermeable, to the propellant that gradually leaks out from the enclosed pressurized container. This may gradually build-up a pressure within the package or enclosure, which is undesirable. In this context, "substantially impermeable" to the propellant means that the level of the propellant in the enclosed volume of the package or enclosure will elevate if no measure, such as inclusion of an HFA adsorbent material, is taken to reduce it. Or in other words, the egress rate of the propellant gas allowed by the package or enclosure is lower than the rate by which it is leaked into the enclosed volume of the package or enclosure from the pressurized container. Preferably, a substantially impermeable package of the present invention has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.25 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature, or a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 4.1 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature. Also, in this context, "impermeable" to the propellant means impenetrable by the HFA propellant gas used in the invention.

Flexible Material for Making Packages

A preferred flexible material for making the package is a laminate, although other materials may also be satisfactorily employed. The main limitations are that the package material must be substantially impermeable to atmosphere moisture, and impermeable or substantially impermeable, to the HFS propellant used.

The laminate used in making packages generally consists of several layers of materials either co-extruded or bonded together to form an apparently single film of "laminate". As an example, a suitable laminate may have three layers adhesively laminated to each other: an inner layer, a barrier layer and an outer layer. For example, Pharmaflex Ltd., part of Alcan inc. (Cramlington, Northumberland, England) supplies a laminate film having three layers: 12 micron polyester / 9 micron aluminum foil / 50 micron polyethylene (product catalog LMP-F BRI/72/H1). Also, another laminate that could be used in the invention comprises polyester (16.9 gsm/12 micron, orientated and acrylic coated)/low density polyethylene (20 gsm, coloured white using Titanium

-26-

dioxide/aluminum foil (24.3 gsm/9 micron)/polyethylene copolymer (5gsm)/low density polyethylene (13 gsm)/linear low density polyethylene (37 gsm/40 micron).

The inner layer is disposed on the inner surface of the package (i.e. the side in contact with the inhaler device) and is normally a thermoplastic layer and heat-sealable.

5 A common material for the inner layer is polyethylene, but other polyolefinic or cycloolefinic materials may also be used. In addition, specialist materials such as ionomers are also frequently used for making the inner layer, for example, the ionomer under the tradename Surlyn. Properties which distinguish these ionomers resins from other polyolefin heat-sealed polymers are high clarity, high impact resistance, low haze in
10 lamination, tear resistance, abrasion resistance, solid state toughness, and moisture imperviousness.

The barrier layer is disposed between the inner and outer layers (i.e. it is sandwiched between the inner and outer layer) and provides impermeability, or
15 substantial impermeability, to the package. Aluminum foil is commonly used for the barrier layer, although any other metals capable of being rolled into thin sheets can also be satisfactorily used. A typical thickness for the aluminum foil layer is about 8 or 9 microns. Alternatively, the barrier layer may be metalized films, made up of tin, iron, zinc, magnesium or other metals coated by vacuum deposition or sputtering onto a polymeric sheet.

20 The outer layer is disposed on the surface of the barrier layer, on the opposite side to the inner layer. The outer layer normally provides support, impact resistance, protection for the barrier layer and general robustness to the pack. A commonly used material for the outer layer is polyester, although other material, such as paper, may also be used.

25 Adhesives may be used to join the respective layers of materials together. The adhesive layers are typically substantially smaller in thickness relative to the thickness of the substrate, heat sealable and/or protective layers which they bond.

The number, size, and shape of the layers are not limited to those layers shown in the drawings. Any number of layers with relative areas of any size and predetermined
30 thickness may be used so long as the flexible package forms an enclosed volume which substantially prevents ingress of water vapor and particulate matter into the enclosed

-27-

volume while being impermeable, or substantially impermeable to any HFA leakage from the MDI device. The size, shape, and number of layers of the package is typically a function of the size and contents of the pressurized container which includes a drug and HFA propellant.

5 Preferred exemplary thicknesses of the three layers include an outer layer 1 to 40, preferably 4 to 30, more preferably 10 to 23 microns, and most preferably 12 microns; a barrier layer of 1 to 100, preferably 3 to 70, more preferably 5 to 50 microns, more preferably 6 to 20 microns and most preferably 9 microns. For the inner layer, preferred
10 exemplary thicknesses include thicknesses of 1 to 100, preferably 5 to 70, more preferably 10 to 60, more preferably 20 to 55 microns, and most preferably 50 microns.

Preferred exemplary embodiments include a polyester film as the outer layer having a thickness ranging from 12 to 23 microns. The polyester film is laminated to an aluminum foil as the substrate layer having a thickness ranging from 6 to 20 microns. The aluminum foil is laminated to an inner film such as a polyethylene film having a
15 thickness ranging from 20 to 50 microns.

Alternative preferred embodiments include aluminum metalized polyester film laminated to an inner layer as outlined above. Another embodiment includes a silicon oxide coated polyester film laminated to an inner layer as outlined above. Yet, in another embodiment, a polyester film as an outer layer having a thickness ranging from
20 12 to 30 microns is laminated to an aluminum foil substrate layer having a thickness ranging from 6 to 20 microns, the aluminum foil being laminated to a polyester film of 12 to 30 microns which is laminated to an inner layer as outlined above. In another embodiment, a polypropylene film as an outer layer having a thickness ranging from 15 to 30 microns is laminated to an aluminum foil barrier layer having a thickness ranging
25 from 6 to 20 microns, and the aluminum foil is laminated to an inner layer as outlined above. The laminates of the present invention can be adhesively laminated or extrusion laminated.

The laminate can be formed of any material described above and of any thickness as described above, as long as the final laminate is impermeable, or substantially
30 impermeable, to HFA 134a or HFA p227.

-28-

The permeability, or substantial impermeability, of the laminate may be tested by a variety of techniques known to the skilled person. For example, three pieces of 75 mm diameter discs are die stamped from laminate material. The thickness of the laminate disc are then measured and recorded. The samples are then placed into test chambers and vacuumed down to 23°C for at least three hours. Once total vacuum has stabilized approximately 50psi of HFA p227 propellant is applied to the top half of the disc sample, this being the outlet pressure for the cylinder at laboratory temperature, whilst the bottom side is still under vacuum. A similar test can be carried out using 30psi of HFA 134a propellant applied to the top half of the disc sample.

HFA Adsorbent and Gaseous Substances

"HFA adsorbent" means a substance which has the ability to condense or hold HFA molecules on its surface or in its inner structure, an activity often referred as "adsorbing" or "absorbing". Examples of HFA adsorbents material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays (including, montmorillonite and bentonite clay, and other known activated clays e.g. those clays supplied by Colin Stewart Minchem Ltd, Cheshire, UK), activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof. Preferably, 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

The present invention is not limited to any specific HFA adsorbents or specific gaseous substances. Although there are many different HFA adsorbent and there are various types of propellant gases, it is believed that any propellant gas can be in principle entrapped by a properly-chosen HFA adsorbent. By following the information disclosed herein, it is well within the ordinary skill of the artisans in the field to choose a proper HFA adsorbent for a given propellant gas. Practitioners can make an initial choice based on their knowledge and experience (for example, weighing the factors such as the molecular size of the gaseous substance and the pore size of an HFA adsorbent as well as electronic charges it carries) and then conduct tests (such as those disclosed herein or some other methods) to determine the actual effectiveness of the chosen HFA adsorbent against a given propellant gas. They may need to repeat the process until a proper HFA adsorbent is found.

As described in the foregoing, applicants have found that molecular sieves with a pore size of about 10 Angstroms is an effective HFA adsorbent material. Inclusion of

-29-

about 4 grams of a sachet of the molecular sieve supplied by AtoFina (Solihull, England) under the trade name Silporite, for example, is found sufficient per package to prevent inflation. More detailed technical information about molecular sieves and their other industrial uses can be found in the Hajdu article — "Molecular Seives: Unique Moisture and Odor-Taste Control Material", D. Hajdu, T.J. Dangieri and S.R. Dunne, *TAPPI Polym., Laminations Coat. Conf.* (1999), Vol. 2, p. 655-662, which is incorporated herein by reference.

The HFA Adsorbent Sachet

Although it is not necessary to have a sachet to contain the HFA adsorbent within the package, it is usually preferred. The HFA adsorbent sachets are commercially available from many suppliers including Sud-Chemie (Middlewich, England). The sachet, with a "tea-bag" like appearance, is generally manufactured from synthetic fibers, such as polyamide or polyester fibers or blends thereof. Commercially available materials suitable for making HFA adsorbent sachets include, for example, GDT-II from San-ei Corporation (Osaka, Japan) and Tyvek from Perfecseal (Londonderry N.Ireland U.K.). However, a suitable sachet may be in other convenient shapes or appearances and made from other permeable materials. The molecular sieve material, contained within the sachet is commercially available from several manufacturers. For example AtoFina (Solihull, England) market a molecular sieve under the trade name of Silporite.

The Pressurized Container

The pressurized container is preferably an MDI container. The term "MDI" or "metered dose inhaler" means a unit comprising a can and a drug metering device. Exemplary pressurized containers for use in MDIs are disclosed in WO 98/32151, WO 98/32345, WO 98/32150, WO 98/32099, and United States Patents 6,293,279, 6,253,762, and 6,149,892.

Most often the MDI can and cap are made of aluminum or an alloy of aluminum, although other metals not affected by the drug formulation, such as stainless steel, an alloy of copper or tin plate, may be used. An MDI can may also be fabricated from glass or plastic. Preferably, however, the MDI cans employed in the present invention are made of aluminum or an alloy thereof. Advantageously, strengthened aluminum or aluminum alloy MDI cans may be employed. Such strengthened MDI cans are capable

-30-

of withstanding particularly stressful coating and curing conditions, e.g., particularly high temperatures, which may be required for certain fluorocarbon polymers.

Strengthened MDI cans which have a reduced tendency to malform under high temperatures include MDI cans comprising side walls and a base of increased thickness
5 and MDI cans comprising a substantially ellipsoidal base (which increases the angle between the side walls and the base of the can), rather than the hemispherical base of standard MDI cans. MDI cans having an ellipsoidal base offer the further advantage of facilitating the coating process.

The MDI cans of the present invention include MDI cans supplied by Preaspart of
10 Blackburn, Lancashire, U.K. , or by Neotechnic of Clitheroe, Lancashire U.K. The MDI cans typically have a neck diameter of 20 millimeters, although any suitable neck diameter may be used and can vary in height from 30 millimeters to 60 millimeters.

While there have been described and pointed out fundamental novel features of the invention as applied to a preferred embodiment thereof, it will be understood that
15 various omissions and substitutions and changes, in the form and details of the packages and methods illustrated, may be made by those skilled in the art without departing from the spirit of the invention. For example, it is expressly intended that all combinations of those elements and/or method steps which perform substantially the same function in substantially the same way to achieve the same results are within the
20 scope of the invention.

The invention is not limited by the embodiments described above which are presented as examples only but can be modified in various ways within the scope of protection defined by the appended patent claims.

CLAIMS

1. A method for maintaining the enclosed volume of a sealed package at about
5 ambient pressure, wherein the package contains pressurized MDI (metered dose
inhaler) container comprising a drug, and an HFA (hydrofluoroalkane) propellant
selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof;
wherein the method comprises the steps of:
(i) positioning an effective amount of a HFA adsorbent material, and said
10 pressurized container, within a sealable package;
(ii) sealing the package so that the pressurized container and adsorbent are in an
enclosed volume within the package at a pressure equal to about ambient
pressure; and
(iii) adsorbing any leakage of the HFA propellant into the HFA adsorbent material so
15 as to maintain the enclosed volume at about ambient pressure.
2. The method according to claim 1, wherein the drug is selected from the group
consisting of bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents,
corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibiotic.
3. The method according to claim 1 or 2, wherein the pressurized MDI (metered dose
20 inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group
consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating
agents and co-solvents.
4. The method according to any one of claims 1 to 3, wherein the HFA propellant is
HFA 134a.
- 25 5. The method according to any one of claims 1 to 3, wherein the HFA propellant is
HFA p227.
6. The method according to any one of claims 1 to 5, wherein the HFA adsorbent
material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of
the adsorbent.

-32-

7. The method according to any one of claims 1 to 5, wherein the HFA gas adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 20% of the weight of the adsorbent.
8. The method according to any one of claims 1 to 7, wherein the HFA adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.
9. The method according to claim 8, wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.
10. The method according to claim 9, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.
11. The method according to claim 9, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.
12. The method according to any one of claims 1 to 11, wherein the package is impermeable to HFA 134a.
13. The method according to any one of claims 1 to 12, wherein the package is impermeable to HFA p227.
14. The method according to any one of claims 1 to 12, wherein the package is permeable to HFA p227.
15. The method according to claim 14, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.25 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
16. The method according to claim 14, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.15 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
17. The method according to claim 14, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.10 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
18. The method according to claim 14, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.05 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

-33-

19. The method according to any one of claims 1 to 11 or 14, wherein the package is permeable to HFA 134a.
20. The method according to claim 19, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 4.1 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
21. The method according to claim 19, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 3.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
22. The method according to claim 19, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 2.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
23. The method according to claim 19, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
24. The method according to claim 19, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.0 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
25. The method according to claim 19, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 0.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
26. The method according to any one of claims 1 to 25, wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.
27. The method according to any one of claims 1 to 26, wherein the package is made of plastic.
28. The method according to claim 27, wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with permeability to HFA 134a and/or HFA p227.
29. The method according to claim 27, wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with impermeability to HFA 134a and/or HFA p227.

-34-

30. The method according to claim 28 or 29, wherein said flexible laminate has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

31. The method according to claim 28 or 29, wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

32. The method according to any one of claims 1 to 31, wherein the sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

33. Use of an HFA adsorbent to maintain the pressure of an enclosed volume within a sealed package at about ambient pressure, wherein the sealed package comprises:
(i) a pressurized MDI (metered dose inhaler) container comprising a drug, a HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof;

(ii) an effective amount of an HFA adsorbent material;

wherein the pressurized MDI container and HFA adsorbent material are within the enclosed volume of the sealed package.

34. The use according to claim 33, wherein the drug is selected from the group consisting of bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents, corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibiotics.

35. The use according to claim 33 or 34, wherein the pressurized MDI (metered dose inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating agents and co-solvents.

36. The use according to any one of claims 33 to 35, wherein the HFA propellant is HFA 134a.

37. The use according to any one of claims 33 to 35, wherein the HFA propellant is HFA p227.

38. The use according to any one of claims 33 to 37, wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of the adsorbent.

-35-

39. The use according to any one of claims 33 to 37, wherein the HFA gas adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 20% of the weight of the adsorbent.
40. The use according to any one of claims 33 to 39, wherein the HFA adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.
41. The use according to claim 40, wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.
42. The use according to claim 41, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.
43. The use according to claim 41, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.
44. The use according to any one of claims 33 to 43, wherein the package is impermeable to HFA 134a.
45. The use according to any one of claims 33 to 44, wherein the package is impermeable to HFA p227.
46. The use according to any one of claims 33 to 44, wherein the package is permeable to HFA p227.
47. The use according to claim 46, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.25 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
48. The use according to claim 46, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.15 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
49. The use according to claim 46, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.10 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.
50. The use according to claim 46, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.05 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

-36-

51. The use according to anyone of claims 33 to 43, wherein the package is permeable to HFA 134a.

52. The use according to claim 51, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 4.1 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

53. The use according to claim 51, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 3.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

54. The use according to claim 51, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 2.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

55. The use according to claim 51, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

56. The use according to claim 51, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.0 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

57. The use according to claim 51, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 0.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

58. The use according to any one of claims 33 to 57, wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

59. The use according to claim 58, wherein the package is made of plastic.

60. The use according to claim 59, wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with impermeability to HFA 134a and/or HFA p227.

61. The use according to claim 59 or 60, wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with permeability to HFA 134a and/or HFA p227.

-37-

62. The use according to claim 60 or 61, wherein said flexible laminate has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

63. The use according to claim 60 or 61, wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

64. The use according to any one of claims 33 to 63 wherein the sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

65. A pharmaceutical product comprising:

(i) a pressurized MDI (metered dose inhaler) container comprising a drug, and an HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof;

(ii) an effective amount of an HFA adsorbent material; and

(iii) a sealed package having an enclosed volume within which the pressurized container and the HFA adsorbent material are situated,

wherein the sealed package is impermeable to the HFA propellant and the pressure within the enclosed volume of the package is equal to about ambient pressure; and

wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant so as to maintain a constant pressure within said enclosed volume, when any leakage of the HFA propellant occurs from the pressurized container.

66. The pharmaceutical product according to claim 65, wherein the drug is selected from the group consisting of bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents, corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibiotics.

67. The pharmaceutical product according to claim 65 or 66, wherein the pressurized MDI (metered dose inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating agents and co-solvents.

68. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 67, wherein the HFA propellant is HFA 134a.

-38-

69. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 67, wherein the HFA propellant is HFA p227.

70. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 69, wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of the adsorbent.

71. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 69, wherein the HFA gas adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up about 20% of the weight of the adsorbent.

72. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 71, wherein the HFA adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

73. The pharmaceutical product according to claim 72, wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

74. The pharmaceutical product according to claim 73, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.

75. The pharmaceutical product according to claim 73, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.

76. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 75, wherein the package is impermeable to HFA 134a.

77. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 76, wherein the package is impermeable to HFA p227.

78. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 77, wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

79. The pharmaceutical product according to claim 78, wherein the package is made of plastic.

80. The pharmaceutical product according to claim 79, wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with impermeability to HFA 134a and/or HFA p227.

-39-

81. The pharmaceutical product according to claim 80, wherein said flexible laminate has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

82. The pharmaceutical product according to claim 80, wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

83. The pharmaceutical product according to any one of claims 65 to 82, wherein the sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

84. A pharmaceutical product comprising:

(i) a pressurized MDI (metered dose Inhaler) container comprising a drug, and an HFA (hydrofluoroalkane) propellant selected from the group consisting of HFA 134a and HFA p227, or a mixture thereof;

(ii) an effective amount of an HFA adsorbent material; and

(iii) a sealed package having an enclosed volume within which the pressurized

container and the HFA adsorbent material are situated,

wherein the pressure within the enclosed volume of the package is equal to about ambient pressure;

wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant so as to maintain a constant pressure within said enclosed volume, when any

leakage of the HFA propellant occurs from the pressurized container; and

wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.25 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature, or a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 4.1 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

85. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.15 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

86. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.10 cc of HFA p227 per

-40-

square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

87. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA p227 that is less than or equal to about 0.05 cc of HFA p227 per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

88. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 3.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

89. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 2.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

90. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

91. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 1.0 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

92. A pharmaceutical product according to claim 84, wherein the package has a permeability to HFA 134a that is less than or equal to about 0.5 cc of HFA 134a per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

93. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 92, wherein the drug is selected from the group consisting of bronchodilators, antihistamines, lung surfactants, antiviral agents, corticosteroids, anti-inflammatory agents, anti-cholinergics, and antibiotics.

94. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 93, wherein the pressurized MDI (metered dose inhaler) container further comprises one or more excipients selected from the group consisting of surfactants, preservatives, flavorings, antioxidants, anti-aggregating agents and co-solvents.
- 5 95. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 94, wherein the HFA propellant is HFA 134a.
96. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 94, wherein the HFA propellant is HFA p227.
- 10 97. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 96, wherein the HFA adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 25% of the weight of the adsorbent.
98. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 96, wherein the HFA gas adsorbent material is capable of adsorbing the HFA propellant up to about 20% of the weight of the adsorbent.
- 15 99. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 98, wherein the HFA adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.
- 20 100. A pharmaceutical product according to claim 99, wherein the HFA adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.
101. A pharmaceutical product according to claim 100, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA p227.
102. A pharmaceutical product according to claim 100, wherein the molecular sieves, in an amount of about 4 grams, absorbs about 230 ml of HFA 134a.
- 25 103. A pharmaceutical product according to claim 84 to 102, wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.
104. A pharmaceutical product according to claim 103, wherein the package is made of plastic.

-42-

105. A pharmaceutical product according to claim 104, wherein the plastic is a flexible laminate having a barrier layer providing said package with permeability to HFA 134a and/or HFA p227.

106. A pharmaceutical product according to claim 105, wherein said flexible laminate
s has three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

107. A pharmaceutical product according to claim 105, wherein said barrier layer is made of aluminum foil.

108. A pharmaceutical product according to any one of claims 84 to 107, wherein the
10 sealed package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

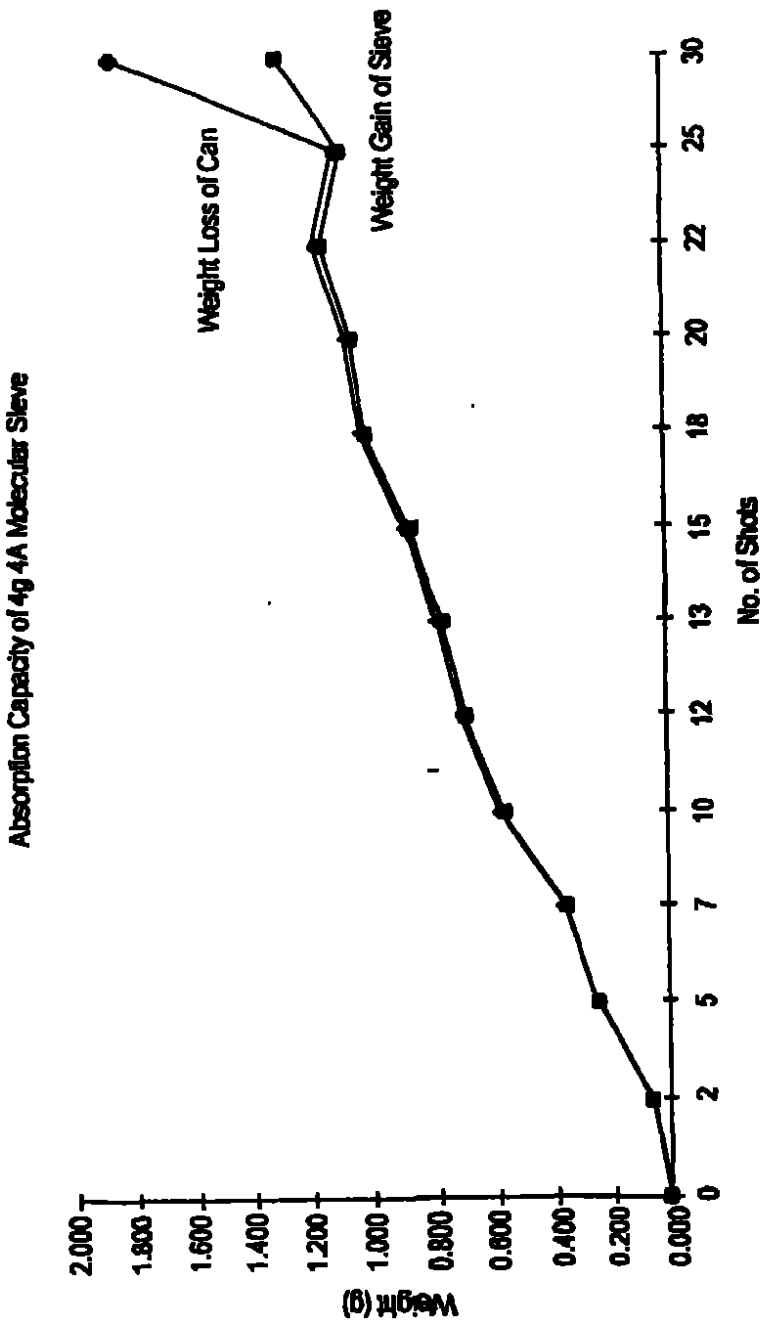


FIG. 1

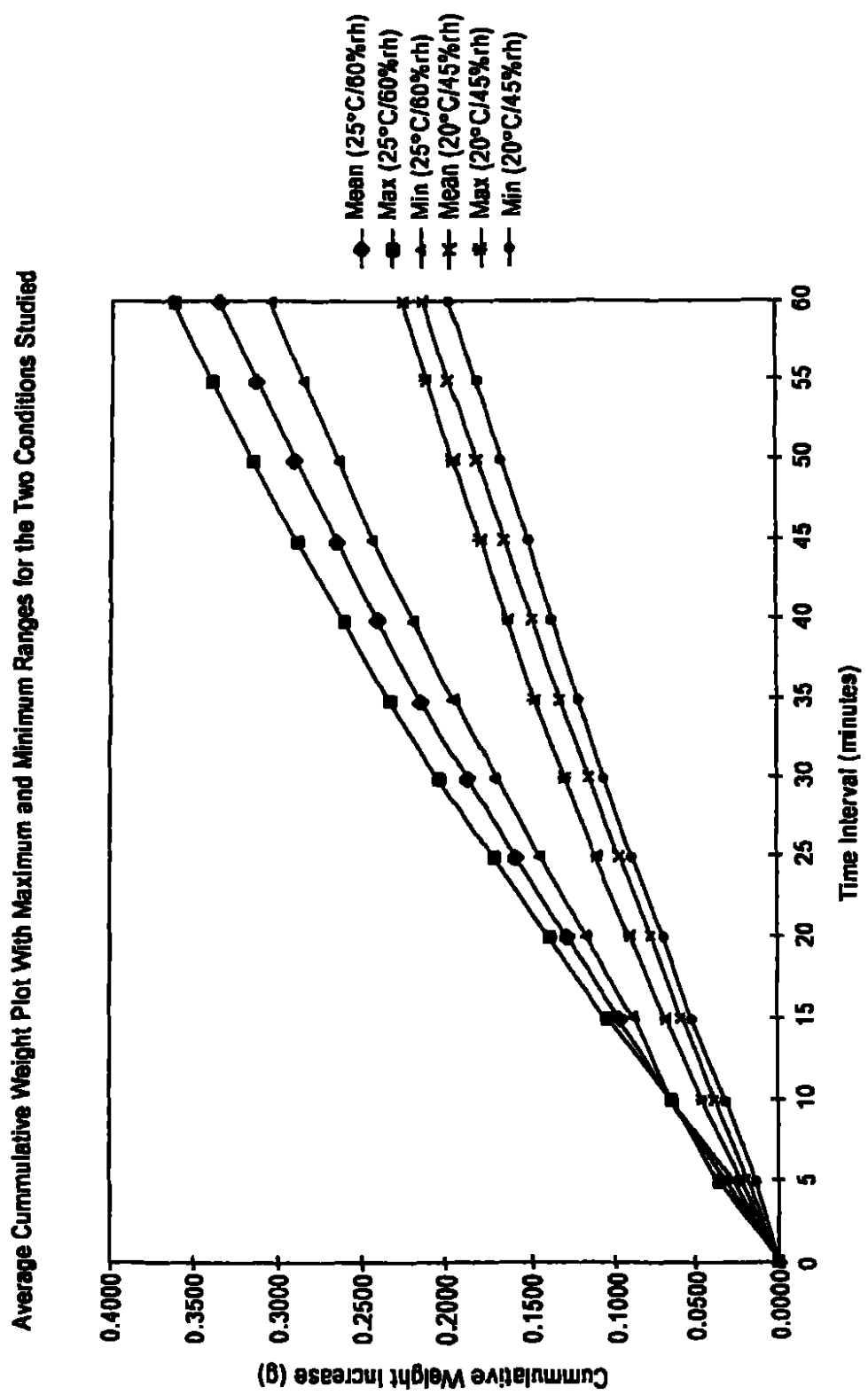


FIG. 2

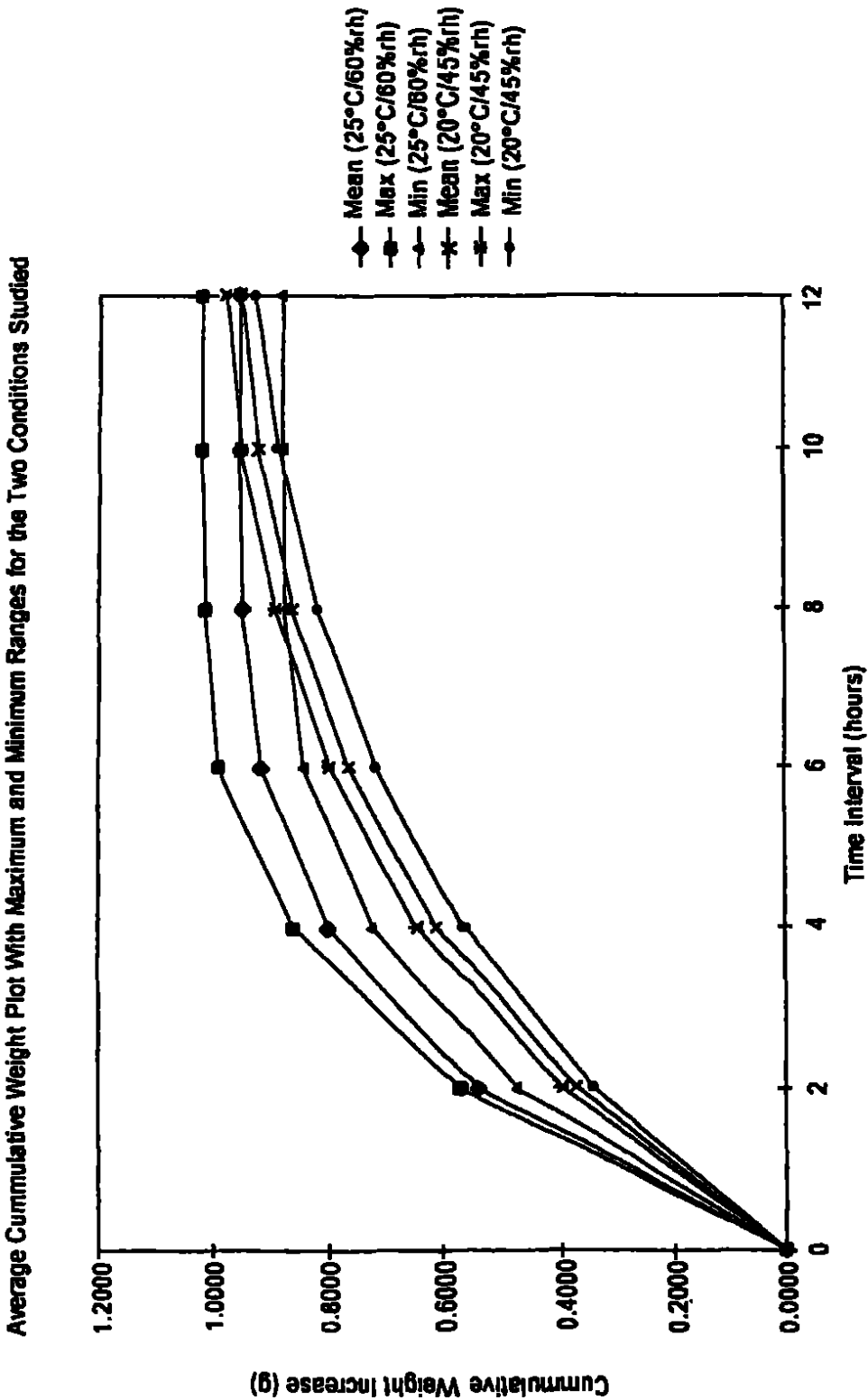


FIG. 3

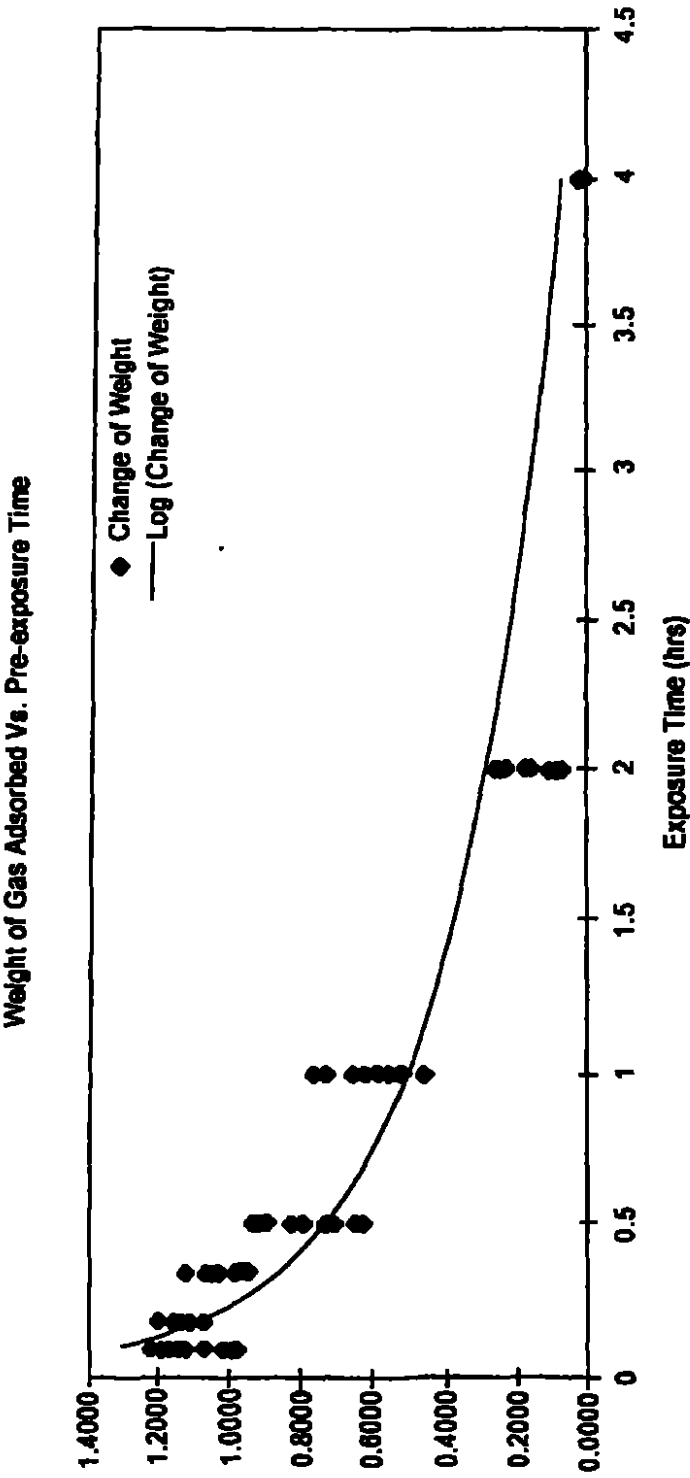


FIG. 4

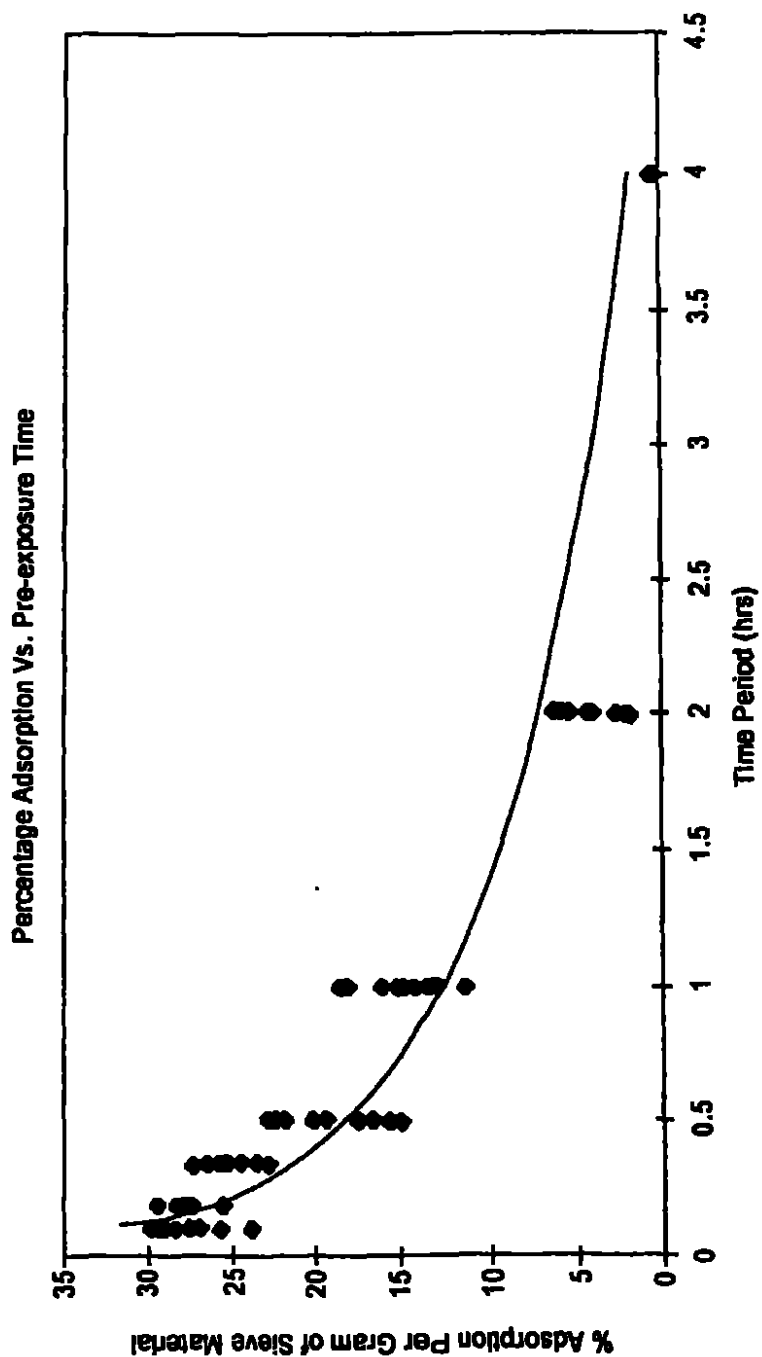
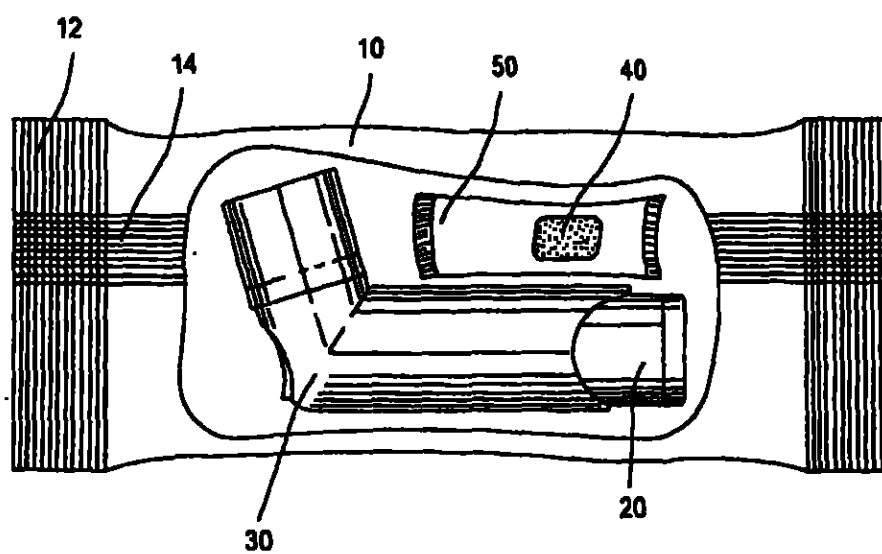


FIG. 5

**FIG. 6****SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/GB 03/02558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M15/00 B65D81/26 B65D75/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61M B65D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 87392 A (GARRILL KARL ANDREW ; GLAXO GROUP LTD (GB); WALKER RICHARD IAN (GB)) 22 November 2001 (2001-11-22) page 23, line 1 - page 24, line 15 page 23, line 17 - line 18; figures	1-5, 8, 9, 26-37, 40, 41, 58-69, 72, 73, 78-83
X	WO 01 98175 A (ANDERSON GREGOR JOHN MCLENNAN ; GARRILL KARL ANDREW (GB); GLAXO GRO) 27 December 2001 (2001-12-27) page 25; claims 6, 7; figures	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2003

Date of mailing of the international search report

01/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Valfort, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No.
PCT/GB 03/02558

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 6-7, 10-25, 38-39, 42-57, 70-71, 74-77, 84-108
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 6-7,10-25,38-39,42-57,70-71,74-77,84-108

Present claims

6-7,10-29,38-39,42-61,70-71,74-77,80,84,92,97-98,101-103,104 relate to a method/product/use defined by reference to a desirable characteristic or property, namely the ability of the adsorbent to adsorb up to certain quantity of HFA propellant in percentage of weight of the adsorbent, or the permeability of the package to the HFA propellant, with respect to the permeability of HFA propellant per square meter of package per day at about 1 bar pressure and about room temperature.

The claims cover all products/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/methods (especially the three layered flexible laminate polyester/aluminium/polyethylene, the aluminium being in the middle). In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/method by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the products/methods having a package made of a flexible laminate with three layers polyester/aluminium/polyethylene (as described in dependent claims 30-32,62-64,81-83)

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB 03/02558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0187392 A	22-11-2001	US 6390291 B1	21-05-2002
		AU 6160501 A	26-11-2001
		EP 1284772 A2	26-02-2003
		WO 0187392 A2	22-11-2001
		US 2003089624 A1	15-05-2003
		US 6352152 B1	05-03-2002
		US 6315112 B1	13-11-2001
		US 2002048552 A1	25-04-2002
WO 0198175 A	27-12-2001	US 6352152 B1	05-03-2002
		AU 7135801 A	02-01-2002
		WO 0198175 A1	27-12-2001

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
8 Enero 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/002559 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61M 15/00, B65D 81/26, 75/26

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2003/002558

(22) Fecha de Presentación Internacional: 13 Junio 2003 (13.06.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad: 0214667.8 26 Junio 2002 (21.06.2002) GB

(71) Solicitantes para todos los Estados designados excepto US: AVENTIS PHARMA LIMITED (GB/GB); Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): BARKER, Frank, Colin (GB/GB); C/o Aventis Pharma Limited, Londres, Road Holmes Chapel, Cheshire CW4 8BE (GB).

(74) Agente: JONES, Stephen, Anthony: Adamson Jones, Broadway Business Centre, 32a Sloney Street, Nottingham NG1 1LI (GB).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaración bajo la Regla 4.17:

de relación de inventores (Regla 4.17(iv)) solo para US. AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente
Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: MÉTODO Y EMPAQUE PARA RECIPIENTES PRESURIZADOS

(57) Extracto: Un método para mantener el volumen encerrado de un empaque sellado a cerca de la presión ambiental, donde el empaque contiene un recipiente presurizado que comprende una droga, y un HFA (hidrofluoroalcano) propulsor seleccionado a partir del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227 o una mezcla de él, donde el método comprende los pasos de (1) colocar una cantidad efectiva de un material adsorbente HFA y dicho recipiente presurizado, dentro de un empaque sellable; (2) sellar el empaque en forma tal que el recipiente presurizado y el adsorbente están en un volumen cerrado dentro del empaque a una presión igual a cerca de la presión ambiental; y (3) adsorber cualquier escape del propulsor HFA dentro del material adsorbente HFA en forma tal de mantener el volumen cerrado a cerca de la presión ambiental.

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre
"METODO Y ENVASADO PARA CONTENEDORES PRESURIZADOS"

Solicitada por:

AVENTIS PHARMA LIMITED, residente en 50
Kings Hill Avenue, West Malling ME19 4AH,
REINO UNIDO

METODO Y ENVASADO PARA CONTENEDORES PRESURIZADOS

Campo del Invento

El presente invento se refiere a un método y un envase para envasado de contenedores presurizados adecuados para almacenamiento durante tiempos prolongados. En particular, el presente invento se refiere a un envase y método de envasado que utiliza un material adsorbente de HFA (hidrofluoroalcano) tal como un tamiz molecular, para absorber o adsorber gases propelentes que gradualmente se fugan de contenedores presurizados, con lo que se evita que el gas propelente infle el envase.

Antecedentes del Invento

Los contenedores presurizados, tales como los inhaladores, pueden tener que ser envasados en envases impermeables para evitar el ingreso de humedad atmosférica. La utilización de tales envases impermeables puede causar la acumulación de gases propelentes que gradualmente se fugan del envase presurizado y pueden conducir eventualmente a la falla de los sellos del envase. Este problema se hace más prominente cuando los propelentes de clorofluorocarbono tradicionales son reemplazados por propelentes de hidrofluoroalcano (HFA) (tales como HFA-134a y HFA-227) por razones ambientales.

Las patentes de los Estados Unidos de América Nos. 6.179.118 B1, 6.119.853 y 6.352.152 encaran estos problemas utilizando un envase flexible que es "impermeable a humedad y permeable a propelente". Si bien esto parece ser un buen método, se ha tenido mucha dificultad en fabricar un material envolvente flexible que sea impermeable a humedad y permeable al propelente de modo que el envase resultante funciona de manera similar a "una válvula unidireccional virtual". Presumiblemente, la fabricación de tales materiales envolventes flexibles

es técnicamente mucho más compleja y de mayor costo que lo que parece en la lectura de las patentes arriba mencionadas. Por lo tanto, existe una necesidad de contar con una manera más simple y más comprensible para resolver el problema de llenado en el envasado de contenedores presurizados.

Asimismo, la posibilidad de que los envases revelados en las patentes de los Estados Unidos de América Nos. 6.179.118 B1, 6.119.853 y 6.352.152, eviten la acumulación de gas en los envases, parecería estar limitada por la permeabilidad del material envolvente al propelente y el régimen en el que el propelente es desprendido del contenedor.

Por lo tanto, existe una necesidad de contar con un producto de medicamento mejorado que comprenda un envase que sea impermeable, o sustancialmente impermeable al egreso de gas de HFA desde el envase, y que sea aun capaz de mantener el volumen encerrado del envase cerrado a aproximadamente presión ambiente cuando se produce cualquier pérdida de propelente de gas de HFA.

Sumario del Invento

Un objetivo primordial del presente invento consiste en proporcionar un nuevo envase para Inhaladores presurizados, que reduzca o elimine los problemas de llenado normalmente asociados con métodos de envasado convencionales. Otro objetivo del presente invento consiste en proporcionar un método más simple para resolver el problema de inflado de los métodos de acuerdo a la técnica anterior. Otro objetivo del presente invento consiste en proporcionar un nuevo envase para Inhaladores presurizados que reduzca o elimine el egreso de propelente de gas de HFA desde el envase, normalmente asociados con métodos de envasado convencionales. Otro objetivo más del presente invento consiste en proporcionar un método para mantener el volumen encerrado de una envase cerrado a aproximada presión ambiente, en el que el

envase contiene pérdidas provenientes de un contenedor presurizado que comprende un propelente de HFA (hidrofluoroalcano).

Se considera que el mecanismo mediante el cual el material adsorbente de HFA evita que el envase infle es atrapando los gases propelentes que gradualmente se fugan del contenedor presurizado.

Las diversas peculiaridades novedosas que caracterizan el invento son señaladas en particular en las reivindicaciones anexas y que forman una parte de la presente revelación. Para una mejor comprensión del invento, sus ventajas operativas, y objetivos específicos logrados por su utilización, se debe hacer referencia a los dibujos y la siguiente descripción en que las realizaciones preferidas del invento son ilustradas y descritas.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es un gráfico que resume un estudio que muestra que el tamiz molecular es un eficaz adsorbente de HFA para atrapar un gas propelente del aire, por lo que se evita el inflado del envase.

La Figura 2 muestra el régimen de absorción de humedad por los tamices moleculares durante la primera hora de exposición a la atmósfera.

La Figura 3 muestra el régimen de absorción de humedad por los mismos tamices moleculares utilizados en la Figura 2 durante un período de exposición de 12 horas.

Las Figuras 4 y 5 muestran que la capacidad de los tamices moleculares para adsorber gases propelentes es reducida y los tamices son pre-expuestos a humedad durante diferentes intervalos de tiempo.

La Figura 6 muestra un envase de Inhalador (contenedor presurizado) de dosis medida típico de acuerdo al presente invento.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

(1) En una primera realización, el invento proporciona un método para mantener el volumen encerrado de un envase sellado a aproximadamente presión ambiente, en el que el envase contiene un contenedor MDI (inhalador de dosis medida) presurizado, que comprende un medicamento, y un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos; en el que el método comprende las etapas de:

(i) posicionar una cantidad eficaz de material adsorbente de HFA, y dicho contenedor presurizado, dentro de un envase sellable;

(ii) sellar el envase de modo que el contenedor presurizado y el adsorbente estén en un volumen cerrado dentro del envase a una presión igual a aproximadamente la presión ambiente; e

(iii) adsorber cualquier pérdida del propelente de HFA hacia dentro del material adsorbente de HFA de modo de mantener el volumen cerrado a aproximadamente presión ambiente.

(2) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (1), en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes antivirósicos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos y agentes antibacterianos.

(3) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (1) o la realización (2), en la que el contenedor de MDI (inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

(4) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (3), en el que el propelente de HFA es HFA 134a.

(5) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (3), en el que el propelente de HFA es HFA p227.

(6) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (5), en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.

(7) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (5), en el que el material adsorbente de gas de HFA es capaz adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente:

(8) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (7), en el que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.

(9) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (8), en el que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

(10) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (9), en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.

(11) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (9), en la que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos, absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.

(12) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (11), en la que el envase es impermeable a HFA 134a.

(13) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (12), en la que el envase es impermeable a HFA p227 .

(14) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (12), en la que el envase es permeable a HFA p227.

(15) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (14), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,25 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente a temperatura ambiente interior.

(16) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (14), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,15 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(17) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (14), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,10 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(18) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (14), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,05 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(19) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (11) o (14), en el que el envase es permeable a HFA 134a.

(20) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (19), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $4,1 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(21) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (19), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $3,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(22) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (19), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $2,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(23) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (19), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $1,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro

cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(24) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (19), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente 1,0 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(25) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (19), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente 0,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(26) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (25), en el que el envase está hecho con metal, vidrio, o plástico, y seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

(27) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (26), en el que el envase está hecho de plástico.

(28) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (27), en el que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase permeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

(29) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (27), en el que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase impermeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

(30) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (28) o (29), en el que dicho laminado flexible tiene tres capas, poliéster/aluminio/polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

(31) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a la realización (28) o (29), en el que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

(32) En otra realización, el invento proporciona un método de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (1) a (31), en el que el envase sellado es sellado herméticamente por sellado con calor, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alta temperatura de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos, o compresión.

(33) En otra realización, el invento proporciona una utilización de un material adsorbente de HFA para mantener la presión de un volumen cerrado dentro de un envase sellado a aproximadamente presión ambiente, en el que el envase sellado comprende:

(i) un contenedor de MDI (inhalador de dosis medidas) presurizado que comprende un medicamento, un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos;

(ii) una cantidad eficaz de un material adsorbente de HFA;

en el que el contenedor de MDI presurizado y el material adsorbente de HFA están dentro del volumen cerrado del envase sellado.

(34) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (33), en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes

antivirósicos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos y agentes antibacterianos, y antibióticos.

(35) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (33) o (34), en la que el contenedor de MDI (inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

(36) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (35), en la que el propelente de HFA es HFA 134a.

(37) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (35), en la que el propelente de HFA es HFA p227.

(38) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (37); en la que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.

(39) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (37); en la que el material adsorbente de gas HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente.

(40) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (39), en la que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.

(41) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (40), en la que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

(42) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (41), en la que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos, absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.

(43) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (41), en la que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos, absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.

(44) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (43), en la que el envase es impermeable a HFA 134a.

(45) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (42), en la que el envase es impermeable a HFA p227.

(46) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (43), en la que el envase es permeable a HFA p227.

(47) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (46), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente 0,25 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(48) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (46), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente 0,15 cm³ de HFA p227 por metro

cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(49) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (46), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente 0,10 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(50) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (46), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente 0,05 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(51) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (43), en la que el envase es permeable a HFA 134a.

(52) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (51), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente 4,1 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(53) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (51), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente 3,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(54) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (51), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que

es de menos de o igual a aproximadamente $2,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(55) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (51), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente $1,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(56) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (51), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente $1,0 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(57) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (51), en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente $0,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(58) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (57), en la que el envase está hecho de metal, vidrio, o plástico y seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

(59) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (58), en la que el envase está hecho con plástico.

(60) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (59), en la que el plástico es un laminado flexible que tiene una

capa de barrera que proporciona a dicho envase impermeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

(61) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (59) o (60), en la que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase permeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

(62) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (60) o (61), en la que dicho laminado flexible tiene tres capas: poliéster/aluminio/polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

(63) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a la realización (60) o (61), en la que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

(64) En otra realización, el invento proporciona una utilización de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (33) a (63), en la que el envase sellado es sellado herméticamente por sellado en caliente, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alta temperatura de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos o compresión.

(65) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico que comprende:

(i) un contenedor de MDI (inhalador de dosis medidas) presurizado que comprende un medicamento, y un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que consta de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos;

(ii) una cantidad eficaz de material adsorbente de HFA; y

(iii) un envase sellado que tiene un volumen cerrado dentro del cual el envase presurizado y el material adsorbente de HFA están situados,

en la que el envase sellado es impermeable al propelente de HFA y la presión dentro del volumen cerrado del envase es igual a aproximadamente la presión ambiente; y

en la que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA de modo de mantener una presión constante dentro de dicho volumen cerrado, cuando se produce cualquier pérdida de propelente de HFA del envase presurizado.

(66) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (65), en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes antiviróticos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos y antibióticos.

(67) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (65) o (66), en el que el contenedor de MDI (inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

(68) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (67), en el que el propelente de HFA es HFA es HFA 134a.

(69) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (67), en el que el propelente de HFA es HFA es HFA p227.

(70) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (69), en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.

(71) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (69), en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente.

(72) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (71), en el que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.

(73) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (72), en el que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

(74) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (73), en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.

(75) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (73), en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.

(76) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (75), en el que el envase es impermeable a HFA 134a.

(77) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (76), en el que el envase es impermeable a HFA p227.

(78) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (77), en el que el envase está hecho con metal, vidrio, plástico, y es seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

(79) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (71), en el que el envase está hecho con plástico.

(80) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (79), en el que el plástico es una laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase impermeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

(81) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (80), en el que dicho laminado flexible tiene tres capas: poliéster / aluminio / polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

(82) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (80), en el que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

(83) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (65) a (82), en el que el envase sellado es sellado herméticamente por sellado con calor, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alto punto de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos, o compresión.

(84) Un producto farmacéutico que comprende:

(I) un contenedor de MDI (inhalador de dosis medidas) presurizado que comprende un medicamento, y un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos;

- (ii) una cantidad eficaz de un material adsorbente de HFA; e
- (iii) un envase sellado que tiene un volumen cerrado dentro del cual el envase presurizado y el material adsorbente de HFA están situados,

en la que la presión dentro del volumen cerrado del envase es igual a aproximadamente la presión ambiente;

en la que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA de modo de mantener una presión constante dentro de dicho volumen cerrado, cuando se produce cualquier pérdida de propelente de HFA del contenedor presurizado; y

en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente 0,25 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior o una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente 4,1 de HFA 134a cm³ por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(85) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente 0,15 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(86) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente 0,10 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(87) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente $0,05 \text{ cm}^3$ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(88) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $3,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(89) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $2,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(90) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $1,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(91) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $1,0 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(92) Un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (84), en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a

aproximadamente 0,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

(93) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (92), en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes antivirósicos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos y antibióticos.

(94) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (93), en el que el contenedor de MDI (inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

(95) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (94), en el que el propelente de HFA es HFA 134a.

(96) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (94), en el que el propelente de HFA es HFA p227.

(97) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (96), en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.

(98) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (96), en el que el material

adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente.

(99) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (98), en el que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.

(100) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (99), en el que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

(101) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (100), en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.

(102) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (100), en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.

(103) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (102), en el que el envase está hecho con metal, vidrio, o plástico, y seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

(104) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (103), en el que el envase está hecho de plástico

(105) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (104), en el que el plástico es un laminado flexible que

tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase permeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

(106) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (105), en el que dicho laminado flexible tiene tres capas, poliéster/aluminio/polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

(107) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (105), en el que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

(108) En otra realización, el invento proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (84) a (107), en el que el envase sellado es sellado herméticamente por sellado con calor, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alta temperatura de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos, o compresión.

(109) En otra realización, el invento proporciona un laminado flexible de acuerdo a cualquiera de las realizaciones (30), (62), (81), y (106) que comprende poliéster de 12 micrones / hoja delgada de aluminio de 9 micrones / polietileno de 50 micrones.

Se apraia que ciertas peculiaridades del invento, que son, por razones de claridad, descriptas en el contexto de realizaciones separadas, pueden ser también proporcionadas en combinación en una única realización. Asimismo, diversas peculiaridades del invento, que son, por brevedad, descriptas en el contexto de una única realización, pueden ser también proporcionadas separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

La Capacidad de los Adsorbentes de HFA para Atrapar Propelentes

Se ha hallado que los materiales adsorbentes de HFA, especialmente los tamices moleculares, son capaces de remover (atrapando) gases propelentes

provenientes del ambiente local. El presente invento aprovecha esta propiedad de los materiales adsorbentes de HFA y los encierra en un envase flexible impermeable, o sustancialmente impermeable como un medio para evitar que el propelente que escapa infle el envase. Encerrando uno o más materiales adsorbentes de HFA en el envase para absorber o adsorber cualquier propelente que haya escapado, se puede hacer que el material envolvente flexible sea tan impermeable como sea posible para evitar el ingreso de humedad sin preocupación de que el propelente que escapa infle y produzca una falla de los sellos en el envase flexible. Para determinar el tipo correcto y la cantidad de material adsorbente de HFA a ser utilizado en cada envase para un inhalador presurizado que contiene un propelente específico, se ha efectuado la siguiente medición y se ha determinado que aproximadamente 4 gramos de un sachet de tamices moleculares de 10 Å pueden remover (adsorber) aproximadamente 230 ml de propelente HFA-227.

Se utilizan dos métodos para medir la capacidad de absorción de los tapices. El método de Medición Inicial utiliza envases envueltos que contienen producto activo para obtener datos aproximados sobre la cantidad de propelente que sería absorbido. El método de Medición Precisa se basa en los resultados obtenidos del método de Medición Inicial pero utiliza envases llenados solamente con propelente para la finalidad de eliminar cualquier efecto posible de los compuestos activos (es decir, medicamentos).

Para el método de Medición Inicial, una cantidad de envases de muestra (envases flexibles que contienen un inhalador presurizado que contiene propelente HFA-227 y el tamiz molecular a ser ensayado) son obtenidos y verificados para determinar la integridad del sello ensayando en el ensayador de pérdida Qualitek. Los envases fueron orientados con la válvula del inhalador presurizado en la parte superior. Con mínima alteración, la orientación de los

envases fue invertida (con la válvula dirigida hacia abajo) y el aerosol fue disparado en una cantidad predeterminada de disparos y se registró el tiempo que tardaba para desinflar cada uno de los envases. La razón por estas precauciones consiste en minimizar el producto activo expelido con propelente, que puede revestir los tamices y posiblemente reducir su capacidad de absorción. Después los envases son abiertos y los tamices son examinados para determinar la presencia del producto activo sobre sus superficies. La presencia del producto activo podría indicar que la inversión no ha evitado que el producto activo sea expelido y consecuentemente podría haber afectado el régimen de absorción. Los resultados de la Medición Inicial son como siguen:

Todos los envases con hasta 15 disparos efectuados vuelven a su tamaño original dentro de los 10 minutos, mientras que los envases con 20 disparos efectuados muestran pequeño inflado después de 15 minutos. El examen de los tamices utilizados mostró evidencia de deposición del producto sobre el interior de la bolsa y sobre el exterior del sachet adsorbente si bien nada podía ser visto sobre la superficie del adsorbente mismo. Esto fue considerado como una buena guía para la capacidad adsorbente antes de que se efectuara el método más preciso.

Para el método de Medición Precisa, se siguen las siguientes etapas:

1. Se obtiene una cantidad de inhaladores presurizados (latas de aerosol) llenas solo con Propelente HFA-227. Los inhaladores son numerados y sus pesos son registrados.
2. Se obtiene una cantidad de envases flexibles con un extremo abierto. Los mismos son también numerados.
3. Cada lata de aerosol es a su vez colocada dentro de un actuador e insertada dentro del envase flexible.

4. Una cantidad predeterminada de tamices moleculares es transferida de una bolsa de polietileno no usada a una bolsa más pequeña de mini-agarre. Utilizando pinzas para evitar la transferencia de humedad, los tamices son pesados e insertados uno por vez dentro de cada uno de los envases.
5. Cada uno de los envases, que ahora contienen una lata de aerosol y tamices moleculares, es inmediatamente sellado por calor utilizando un sellador de calor AstraPack que ha sido adaptado para producir sellos eficaces con este material de envase particular. Esta etapa es repetida para la totalidad de los envases.
6. Los primeros cinco envases quedan como sellados. Esto es para la finalidad de evaluar el efecto de captación de humedad del actuador y/o aire en el envase, lo que puede servir como la línea de base para todas las otras mediciones.
7. Los envases remanentes son divididos en conjuntos de cinco envases. Las latas de un conjunto son disparadas en una cantidad predeterminada de disparos. La cantidad máxima de disparos es determinada en base a la información obtenida del método de Medición Inicial. A los conjuntos con más de 10 disparos se les da tiempo para que desinflen antes de continuar con el próximo disparo. Todos los conjuntos de envases son almacenados durante un mínimo de 24 horas para permitir que se produzca la absorción máxima de propelente.
8. Los envases son después ensayados para determinar pérdidas utilizando un ensayador de pérdidas Qualitek para asegurar que todos los envases hayan sido sellados adecuadamente y por lo tanto que los datos obtenidos sean relevantes. Se descartan los resultados de los envases que no cumplen el ensayo de pérdidas.

9. Cada envase es abierto por vez y el tamiz y la lata son pesados nuevamente. El tamiz es pesado primero para evitar aumento de peso debido a absorción de humedad atmosférica.
10. Se obtiene la pérdida de peso de cada lata y la ganancia de peso del tamiz y se calcula el promedio para cada conjunto. Los datos son después graficados en un gráfico para mostrar el régimen de ganancia de peso de los tamices y la cantidad de disparos (y por lo tanto el volumen de gas) que se requiere para alcanzar máximo nivel de absorción. De manera similar, se grafican los datos sobre la pérdida de peso promedio de las latas para mostrar la transferencia equivalente de propelente de las latas a los tamices hasta que se alcanza la absorción inicial para los tamices (ver la Figura 1).

Como se muestra en la Figura 1, la comparación de la ganancia de peso por el tamiz molecular contra el volumen de gas indica un estable aumento en peso hasta que aproximadamente 25 disparos (iguales a 230 ml) de propelente han sido absorbidos. Esto se hace corresponder con la pérdida de peso de las latas que subió mientras que el peso de los tamices quedó estable. De este modo, se deduce que aproximadamente un sachet de 4 gramos de tamiz molecular de 10 Angstrom puede remover (adsorber) aproximadamente 230 ml de propelente HFA-227.

Por supuesto, la capacidad de material adsorbente HFA para absorber el propelente puede variar bajo condiciones de línea de producción reales debido a que el material adsorbente de HFA puede ser pre-expuesto a la atmósfera durante un cierto periodo de tiempo y absorber humedad atmosférica. La absorción de humedad limita la eventual capacidad del material adsorbente de HFA para absorber gases propelentes. Por lo tanto, esto debe tenerse en cuenta en la práctica del invento. En la realización específica aquí revelada, primero se

determina el régimen a que el material adsorbente de HFA absorbe humedad atmosférica bajo condiciones próximas a las condiciones de la línea de producción reales (ver las Figuras 2 y 3), después se examina el efecto de la duración de exposición atmosférica en la eventual capacidad de adsorción de propelente bajo condiciones de producción típicas (ver las Figuras 4 y 5). Los datos que se obtienen en este estudio son utilizados para determinar una tolerancia de tiempo para procedimientos de producción normales, mientras que aun se asegura siempre que la cantidad objetivada original de propelente pueda ser adsorbida.

Según se indica en las Figuras 2 y 3, la absorción de humedad durante la primera hora de exposición puede alcanzar el 20% de la absorción de humedad máxima a 20°C/45% HR (humedad relativa) y 34% a 25°C/60% HR. También se examinó la diferencia en absorción de humedad entre los tamices en las posiciones superiores e inferiores de un envase a granel y se halló que los tamices moleculares directamente expuestos a la atmósfera absorberán humedad mucho más rápidamente que los protegidos por virtud de estar en una posición más baja en el envase. Esto soporta la consideración de que los tamices en un formato de bobina mantendrán su eficacia durante más tiempo. Estos datos ayudarán a determinar los correctos procedimiento de manejo de tamices moleculares en el entorno de producción.

En las Figura 4 y 5, los tamices moleculares son expuestos a las condiciones de producción durante el período de tiempo prescrito y después son envasados inmediatamente utilizando un secador de calor Astrapack. Se dejan los envases resultantes durante 10 minutos para permitir que los sellos enfríen y después los aerosoles (llenos con propelente solamente) son accionados 5 veces de modo que los envases expandan. Los envases se dejan durante otros 10 minutos para permitir que adsorba el propelente. El procedimiento de

accionamiento es repetido hasta que cada tamiz alcance su capacidad de adsorción máxima. Al final de un período de 24 horas (un período para asegurar adsorción máxima del propelente), cada envase es abierto y los tamices son pesados inmediatamente. La Figura 4 muestra que la cantidad (en gramos) de propelente adsorbido por 4 gramos de tamices moleculares es reducida a continuación de la exposición a humedad durante los períodos de tiempo diferentes indicados. La Figura 5 muestra el porcentaje de adsorción de propelente por gramo de tamices moleculares durante los mismos períodos de tiempo que en la Figura 4. La meta en este caso particular consiste en adsorber 100 ml de propelente HFA-227 (equivalente a 0,76 g) utilizando una bolsa que contiene 4 gramos de tamices moleculares. Los datos que se muestran en la Figura 4 y en la Figura 5 indican que esta meta puede ser lograda aun si los tamices son expuestos a la humedad atmosférica normal en la línea de producción durante 30 minutos.

Los resultados del estudio arriba indicado demuestran que la inclusión de un adsorbente de HFA dentro del envase impermeable, o sustancialmente impermeable, es una solución simple, práctica y eficaz para el problema de inflado de envases para contenedores presurizados. En particular, los tamices moleculares son materiales adsorbentes de HFA eficaces contra el inflado de envases cuando se utiliza en la práctica del presente invento.

Si bien hay diversos tipos de materiales adsorbentes de HFA disponibles y su eficacia contra cualquier propelente dado puede variar considerablemente, debe entenderse que los expertos en la materia pueden fácilmente adoptar algunos métodos de evaluación convencionales, tales como el estudio arriba descrito, para determinar el tipo y la cantidad de material adsorbente de HFA que es eficaz para reducir el inflado de envases causado por un propelente particular que pierde del contenedor presurizado encerrado en el envase.

Los Propelentes

Los propelentes para utilización en el invento son líquidos inertes farmacológicamente con puntos de ebullición de aproximadamente temperatura ambiente interior (25°C) a aproximadamente -25°C, que por si solos o en combinación ejercen una presión de vapor alta a temperatura ambiente interior. Cuando se activa la disposición de MDI, la presión de vapor alta del propelente en el MDI fuerza una cantidad medida de formulación de medicamento hacia fuera a través de la válvula de medición cuando el propelente vaporiza muy rápidamente dispersando las partículas de medicamento. Los propelentes utilizados en el presente invento son preferente hidrofluorocarbonos o hidrofluoroalcanos tales como el HFA-134a y el HFA-227.

Medicamentos

El término "medicamento" según es utilizado en la presente solicitud está destinado a abarcar los medicamentos activos farmacéuticamente disponibles utilizados terapéuticamente y además abarca medicamentos eficaces terapéuticamente desarrollados en el futuro que pueden ser administrados por la ruta intrapulmonar. Los medicamentos pueden ser seleccionados de, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, dilitazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, quetotifen o nedocromilo; antiinfectivos por ejemplo cefalosporinas, penicilinas, estreptomycinas, sulfonamidas, tetraciclina, pentamidina, e Inhibidores de Neuraminidasa, tal como zanamivir (Relenza®) disponible de la compañía GlaxiSmithkline; y Ribavirin (Virazole®) fabricado por la compañía ICN Pharmaceuticals, Inc. ; antihistaminas, por ejemplo mnetapifileno; antitusivos, por ejemplo, noscapina; beta-adrenérgicos que incluyen broncodilatadores tales como salbutamol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, Isoprenalina, fenilefrina, fenilpropanolamina, reproterol,

rimiterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina, o (-)-4-amino-3,5-dicloro-
 .alfa.-[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]m etil]bencenometanol, epinefrina
 (Primatene), formoterol (Foradil), isoproterenol (Isuprel), isoetarina (Bronkosol),
 metaproterenol (Alupent, Metraprel), albuterol (Proventil, Ventolin), terbutalina
 (Bricanil, Bretina), bitolterol (Toranalato), pirbuterol (Maxair), salmeterol
 (Serevent), combinación de salmeterol + fluticasona (Advair Diskus), y
 combinación de albuterol + atrovent (Combivent); bloqueantes de canal de sodio
 tales como amilorida, anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropium, atropina u
 oxitropium; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; y
 proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagon; medicamentos
 anti-inflamatorios utilizados en conexión con el tratamiento de enfermedades
 respiratorias que incluyen esteroides tales como NASACORT AQ® (triamcinolona
 acetónida), AZMACORT AQ® (triamcinolona acetónida) flunisolida, fluticasona,
 budesonida, triamcinolona acetónida, beclometasona (Venceril, Beclovent),
 budesonida (Pulmicort) dexametasona, flunisolida (Aerobid), fluticasona (Flovent),
 combinación de salmeterol + fluticasona (Advair Diskus), y triamcinolona
 (Azmecort), e inhibidores de desprendimiento de Mediator tal como Intal®
 (cromolin sodio), y nedocromil sodio (Tilade); inhibidores de leucotrina (LT)
 péptido intestinal vasoactivo (VIP), antagonistas de taquikina, antagonistas de
 bradiquina, antagonistas de endotelina, furosemida heparina, moléculas de anti-
 adhesión, moduladores de citoquina, endonucleasas biológicamente activas,
 compuestos de DNase de recombinante humano (rh), alfa-antitripsina y
 cromoglicato disodio (DSCG); y surfactantes pulmonares tales como
 composiciones que contengan lípidos según descrito en TONGE y otros,
 publicación WO 99/09955; surfactantes pulmonares según descrito en Devendra
 y otros, Respir Res 2002, 3:19; Infasurf® disponible de ONY; Curosurf®
 disponible de Dey Laboratories; Exosurf® de la compañía Glaxo Wellcome,

Survanta disponible de Abbot; surfactante pulmonar Surfaxin® disponible de DiscoverY Laboratories.

El presente invento está destinado a abarcar los ácidos libres, bases libres, sales, amlinas y diversas formas de hidratos incluyendo formas de semi-hidratos de tales medicamentos y está particularmente dirigida a formulaciones aceptadas farmacéuticamente de tales medicamentos que sean formulados en combinación con materiales excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en general por los expertos en la materia, preferentemente sin otros aditivos tales como preservantes.

Las formulaciones de medicamentos preferidas no incluyen componentes adicionales tales como preservantes que tienen un significativo efecto en la formulación general. De este modo, las formulaciones preferidas consisten esencialmente de un medicamento farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo agua y/o etanol). Sin embargo, si un medicamento es líquido sin un excipiente la formulación puede consistir esencialmente del medicamento que tiene una viscosidad suficientemente baja que puede ser aerosolizado utilizando un dispositivo de administración del presente invento.

Formulaciones de Medicamentos

Las formulaciones de medicamentos para utilización en el invento pueden ser libres o sustancialmente libres de excipientes de formulación, por ejemplo, surfactantes y co-solventes, etc. Tales formulaciones de medicamentos son ventajosas ya que las mismas pueden ser sustancialmente insípidas e inodoras, menos irritantes y menos tóxicas que formulaciones que contienen excipientes. De este modo, una formulación de medicamento preferida consiste esencialmente de un medicamento, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

opcionalmente en combinación con uno o más agentes farmacológicamente activos y un propelente de hidrofluorocarbono.—

Opcionalmente, las formulaciones de aerosol de acuerdo al invento pueden comprender además uno o más co-solventes. Un co-solvente polar tal como alcoholes alifáticos C_{2-6} y polioles, por ejemplo, glicerol, etanol, isopropanol y propilen glicol, preferentemente etanol, puede ser incluido en la formulación del medicamento en la cantidad deseada, ya sea como el único excipiente o en adición a otros excipientes, tales como surfactantes. Adecuadamente, la formulación de medicamentos puede contener 0,01 a 5% en peso en base al propelente de un co-solvente polar, por ejemplo, etanol, preferentemente 0,1 a 5% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 1% en peso.

Opcionalmente, las formulaciones de aerosol de acuerdo al invento pueden comprender además uno o más surfactantes. Los surfactantes deben ser fisiológicamente aceptables para administración por inhalación. Dentro de esta categoría se incluyen surfactantes tal como ácido oleico, tioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monolaureato de sorbitano, polioxietileno (20) monolaureato de sorbitano, polioxietileno (20) monooleato de sorbitano, lecitina natural, polioxietileno oleilo (2) éter, polioxietileno estearilo (2) éter, polioxietileno de laurilo (4) éter, copolímeros de bloque de oxietileno y oxipropileno, lecitina sintética, dioleato de dietilen glicol, oleato de tetrahidrofurfurilo, oleato de etilo, isopropil miristato, gliceril monooleato, gliceril monoestearato, gliceril monoricinoleato, cetil alcohol, estearil alcohol, polietilen glicol 400, cloruro de cetil piridinio, cloruro de benzalconio, aceite de oliva, gliceril monolaureato, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y aceite de semilla de girasol. Los surfactantes preferidos son la lecitina, el ácido oleico y el trioleato de sorbitan. La cantidad de surfactante empleado es convenientemente en la gama de 0,0001% a

50% en peso en relación con el medicamento, en particular en relación de 0,05 a 5% en peso.

Opcionalmente, las formulaciones de aerosol de acuerdo al invento pueden comprender además uno o más estabilizadores. El estabilizador es seleccionado del grupo que consiste de glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, treonina, isovalina, fenilalanina, tirosina, serina, histidina, triptofan, prolina, hidroxiprolina, arginina, ornitina, asparagina, citrulina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, N-acetil-L-cisteína, fenilalanina, trans-4-hidroxi-L-prolina, tirosina, L-aspartil-L-fenilalanina metiléster y una mezcla de cualquiera de los precedentes.

Opcionalmente, las formulaciones de aerosol de acuerdo al invento pueden comprender además uno o más antioxidantes. El antioxidante puede ser seleccionado del grupo que consiste de tocoferol, deteroxima mesilato, metil parabeno, etil parabeno y ácido ascórbico y mezclas de los mismos. Un antioxidante preferido es el tocoferol.

El Envase

De acuerdo a una realización del presente invento que se muestra en la Figura 6, el producto farmacéutico tiene un envase flexible 10 impermeable, o sustancialmente impermeable, en el que un contenedor 20 presurizado de dosis medidas, un dispositivo de Inhalación 30 y un tamiz molecular 40 contenido en un sachet 50 están sellados en un volumen cerrado 60.

El envase flexible es convencional y su fabricación es bien conocida por los expertos en la materia. En general, el envase es construido a partir de bobinas planas de laminado, que son plegadas o formadas de otra manera de acuerdo a la tecnología del equipamiento de envasado produciendo un envase por medio de sellado y cortado. En esta realización el envase es construido a partir de una bobina plana de material flexible que es torcida alrededor formando un tubo largo

y un sello 14 es formado por calentamiento (soldadura) de los bordes del tubo entre sí. Los sellos cruzados 12 son formados por una barra de calentamiento recta que sujeta con efecto engrampante el tubo de laminado antes y después del contenido del envase (es decir, inhalador y el sachet adsorbente). También corta el tubo continuo en envases individuales. Como un resultado, hay un sello continuo largo 14 en el medio del envase y los sellos cruzados 12 en ambos extremos.

Otros tipos de envases pueden incluir más o menos sellos de acuerdo a la forma deseada del contenedor, que pueden ser sellos planos o crimpeados, y pueden incluir escuadras de refuerzo. Los sellos pueden ser formados por calentamiento (soldadura) o por medio de la utilización de materiales sensibles a la presión. En otra realización los laminados flexibles pueden ser formados utilizando calor, presión y/o vacío formando "blisters" o cavidades para contener el producto y los cuales son después selladas por calor.

Si bien se prefiere un envase flexible, otros tipos de cierres o contenedores pueden ser adecuados, ya sea flexibles o inflexibles, siempre que el cierre elegido sea impermeable, o sustancialmente impermeable, al ingreso de humedad. En general, cuando el envase o cierre es impermeable, o sustancialmente impermeable, a humedad, es también impermeable, o sustancialmente impermeable, al propelente que gradualmente pierde hacia fuera del contenedor presurizado encerrado. Esto puede gradualmente aumentar una presión dentro del envase o cierre, lo que es inconveniente. En este contexto, "sustancialmente impermeable" al propelente significa que el nivel de propelente en el volumen cerrado del envase o cierre elevará si no se toma una medida, tal como la inclusión de un material adsorbente de HFA, para reducirlo. O en otras palabras, el régimen de egreso del gas propelente permitido por el envase o cierre es más bajo que el egreso mediante el cual es perdido hacia dentro del volumen del

envase o cierre desde el contenedor presurizado. Preferentemente, un envase sustancialmente Impermeable de acuerdo al presente invento tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente $0,25 \text{ cm}^3$ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior, o una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $4,1 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior. Asimismo, en este contexto, "impermeable" al propelente significa impenetrable por el gas propelente de HFA utilizado en el invento.

Material Flexible para Producir Envases

Un material flexible preferido para producir el envase es un laminado, si bien otros materiales pueden ser también satisfactoriamente empleados. Las limitaciones principales son que el material del envase debe ser sustancialmente impermeable a humedad de la atmósfera, e impermeable o sustancialmente impermeable al propelente de HFA utilizado.

El laminado utilizado en la producción envases consiste generalmente en varias capas de materiales ya sea co-extruidos o unidos entre sí para formar una película aparentemente única de "laminado". Como un ejemplo, un laminado adecuado puede tener tres capas laminadas adhesivamente entre sí: una capa interna, una capa de barrera y una capa externa. Por ejemplo, la compañía Pharmaflex Ltd., parte de Alcan Inc. (Cramlington, Nortumberland, Inglaterra) suministra una película laminada que tiene tres capas: poliéster de 12 micrones / hoja delgada de aluminio de 9 micrones / polietileno de 50 micrones (catálogo de producto LMP-F BRI/72/H1). Asimismo, otro laminado que podría ser utilizado en el invento comprende poliéster (16,9 gramos $\times \text{m}^2$ /12 micrones, orientado y

revestido con acrílico/polietileno de baja densidad (20 gramos x m², coloreado blanco utilizando dióxido de titanio)/hoja delgada de aluminio (14,3 gramos x m²/9 micrones)/copolímero de polietileno (5 gramos x m²/polietileno de baja densidad (13 gramos x m²/polietileno de baja densidad lineal (37 gramos x m²/40 micrones).

La capa interna está dispuesta sobre la superficie interna del envase (es decir, el lado en contacto con el dispositivo inhalador) y es normalmente una capa termoplástica y sellable por calor. Un material común para la capa interna es polietileno, pero también se pueden utilizar otros materiales poliolefinicos o cicloolefinicos. Además, materiales especializados tales como ionómeros se utilizan frecuentemente para producir la capa interna, por ejemplo, el ionómero bajo la designación comercial Surlyn. Las propiedades que distinguen a estas resinas de ionómeros de otros polímeros de poliolefinas sellados por calor son alta claridad, alta resistencia al impacto, bajo oscurecimiento en la laminación, resistencia al rasgado, resistencia en estado sólido, e impermeabilidad a la humedad.

La capa de barrera está dispuesta entre la capa interna y la capa externa (es decir, está intercalada entre la capa interna y la capa externa) y proporciona impermeabilidad, o sustancial impermeabilidad, al envase. Para la capa de barrera comúnmente se utiliza hoja delgada de aluminio, si bien cualquier otro metal capaz de ser laminado en hojas delgadas puede ser también utilizado satisfactoriamente. Un espesor típico para la capa de hoja delgada de aluminio es de aproximadamente de 8 o 9 micrones. Alternativamente, la capa de barrera puede ser de películas metalizadas, compuestas por estaño, hierro, cinc, magnesio u otros metales revestidos por deposición por vacío o por deposición electrónica sobre una lámina polimérica.

La capa externa está dispuesta sobre la superficie de la capa de barrera, en el lado opuesto a la capa interna. La capa externa normalmente proporciona soporte, resistencia al impacto, protección para la capa de barrera y general solidez para el envase. Un material comúnmente utilizado para la capa externa es poliéster, si bien otros materiales, tales como papel, pueden ser también utilizados.

Se pueden utilizar adhesivos para unir las respectivas capas de materiales entre sí. Las capas adhesivas son típicamente de un espesor sustancialmente más pequeño en relación al espesor del sustrato, las capas sellables por calor y/o las capas protectoras que unen.

La cantidad, tamaño y la forma de las capas no están limitadas a la de las capas que se muestran en los dibujos. Cualquier cantidad de capas con áreas relativas de cualquier tamaño y espesor predeterminado pueden ser utilizadas siempre que el envase flexible forme un volumen cerrado que sustancialmente evite el ingreso de vapor de agua y materias en partículas dentro del volumen encerrado mientras son impermeables, o sustancialmente impermeables a cualquier pérdida de HFA desde el dispositivo MDI. El tamaño, la forma y la cantidad de capas en el envase es típicamente una función del tamaño y contenido del contenedor presurizado que incluye un medicamento y un propelente de HFA.

Ejemplo de espesores preferidos para las tres capas incluyen una capa externa de 1 a 40, preferentemente de 4 a 30, más preferentemente de 10 a 23 micrones, y de mayor preferencia 12 micrones; una capa de barrera de 1 a 100, preferentemente 3 a 70, más preferentemente 5 a 50 micrones, de mayor preferencia 6 a 20 micrones y de máxima preferencia 9 micrones. Para la capa interna, los ejemplos de espesores preferidos incluyen espesores de 1 a 100,

preferentemente de 5 a 70, más preferentemente de 10 a 60, de mayor preferencia 20 a 55 micrones, y de máxima preferencia 50 micrones.

Los ejemplos de realizaciones preferidas incluyen una película de poliéster como la capa externa que tiene un espesor comprendido entre 12 y 23 micrones. La película de poliéster está laminada a una hoja delgada de aluminio como la capa de sustrato que tiene un espesor comprendido entre 6 y 20 micrones. La hoja delgada de aluminio está laminada a una película interna tal como una película de polietileno que tiene un espesor comprendido entre 20 y 50 micrones.

Realizaciones alternativas preferidas incluyen película de poliéster metalizada con aluminio laminada a una capa interna según arriba indicado. Otra realización incluye una película de poliéster revestida conjuntamente con óxido de silicio laminada a una capa interna según arriba señalado. En otra realización más, una película de poliéster como una capa externa que tiene un espesor comprendido entre 12 y 30 micrones es laminada a una capa de sustrato de hoja delgada de aluminio que tiene un espesor comprendido entre 6 y 20 micrones, estando la hoja delgada de aluminio laminada a una película de poliéster de 12 a 30 micrones que está laminada a una capa interna según arriba señalado. En otra realización, una película de polipropileno como una capa externa que tiene un espesor comprendido entre 15 y 30 micrones está laminada a una capa de barrera de hoja delgada de aluminio que tiene un espesor comprendido entre 6 y 20 micrones, y la hoja delgada de aluminio está laminada a una capa interna según arriba señalado. Los laminados del presente invento pueden ser laminados adhesivamente o laminados por extrusión.

El laminado puede ser formado con cualquier material arriba descrito y de cualquier espesor según arriba descrito, siempre que el laminado final sea impermeable, o sustancialmente impermeable, a HFA 134 a o HFA p227.

La permeabilidad, o sustancial impermeabilidad del laminado puede ser ensayada por una diversidad de técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, tres piezas de discos de diámetro de 75 mm son estampadas por matriz del material de laminado. El espesor de los discos laminados son después medidos y registrados. Las muestras son después colocadas en cámaras de ensayo y sometidas a vacío a una temperatura de 23°C durante por lo menos tres horas. Una vez que el vacío total ha estabilizado aproximadamente a 345 kPa (50 lb/pulg²) del propelente de HFA p227 es aplicado a la mitad superior de la muestra de disco, siendo ésta la presión de salida para el cilindro a temperatura de laboratorio, mientras que el lado inferior está todavía bajo vacío. Un ensayo similar puede ser efectuado utilizando 207 kPa (30 lb/pulg²) de propelente HFA 134a aplicado a la mitad superior de la muestra de disco.

Adsorbente de HFA y Sustancias Gaseosas

"Adsorbente de HFA" significa una sustancia que tiene la capacidad para condensar o retener moléculas de HFA sobre su superficie o en su estructura interna, una actividad a la que a menudo se hace referencia como "adsorción" o "absorción". Ejemplos de materiales adsorbentes de HFA son seleccionados del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, incluyendo, montmorillonita y arcilla de bentonita, y otras arcillas activadas conocidos, por ejemplo las arcillas suministradas por la compañía Colln Stewart Minchem Ltd, de Cheshire, Reino Unido), alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos. Preferentemente, tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

El presente invento no está limitado a ningún adsorbente de HFA específico ni sustancias gaseosas específicas. Si bien hay muchos adsorbentes de HFA diferentes y hay diversos tipos de gases propelentes, se considera que cualquier gas propelente puede ser en principio atrapado por un adsorbente de HFA correctamente elegido. Siguiendo la información revelada en la presente

solicitud, los expertos en la materia podrán elegir un correcto adsorbente de HFA para un gas propelente dado. Los expertos en la materia pueden efectuar una elección inicial en base a su conocimiento y experiencia (por ejemplo, ponderando los factores tales como el peso molecular de la sustancia gaseosa y el tamaño de poros de un adsorbente de HFA como también las cargas electrónicas que lleva) y después efectuar ensayos (tales como los revelados en la presente solicitud o algunos otros métodos) para determinar la eficacia real del adsorbente de HFA elegido contra un gas propelente dado. Puede ser necesario repetir el procedimiento hasta que se halle un adsorbente de HFA correcto.

Según arriba descripto, se ha hallado que los tamices moleculares con un tamaño de poros de aproximadamente 10 Angstroms constituyen un material adsorbente de HFA eficaz. La inclusión de aproximadamente 4 gramos de un sachet del tamiz molecular suministrado por la compañía AtoFina (de Solihull, Inglaterra) bajo la designación Siliporite, por ejemplo, es hallada suficiente por envase para evitar inflado. Información técnica más detallada referente a tamices moleculares y sus otros usos industriales pueden ser hallados en el artículo de Hajdu — "Tamices Moleculares: Material Unico de Control de Olor-Sabor" D. Hajdu, T.J.Dangieri y S.R.Dunne, TAPPI Polim., Conf. de Revestimiento de Laminaciones (1999), Vol. 2, páginas 655-662, que se incorpora a la presente solicitud a título de referencia.

El Sachet Adsorbente de HFA

Si bien no es necesario tener un sachet para contener el adsorbente de HFA dentro del envase, esto es por lo general preferido. Los sachets adsorbentes de HFA son comercialmente disponibles de muchos proveedores, incluyendo Sud-Chemle (de Middleswich, Inglaterra). El sachet, con un aspecto similar a una "bolsita de té", es en general fabricado a partir de fibras sintéticas, tales como fibras de poliamida o de poliéster o mezclas de los mismos. Materiales

comercialmente disponibles adecuados para producir sachets adsorbentes de HFA, incluye, por ejemplo GDT-II de la compañía San-ei Corporation (Osaka, Japón) y Tyvek de Perfecseal (Londonderry, Irlanda del Norte, Reino Unido). Sin embargo, un sachet adecuado puede tener otras formas o aspectos convenientes y puede estar hecho a partir de otros materiales permeables. El material de tamiz molecular contenido dentro del sachet es comercialmente disponible de varios fabricantes. Por ejemplo, la compañía AtoFina (de Solihull, Inglaterra) comercializa un tamiz molecular bajo la designación comercial de Siliporta.

El Contenedor Presurizado

El contenedor presurizado es preferentemente un contenedor MDI. El término "MDI" o "Inhalador de dosis medida" significa una unidad que comprende una lata y un dispositivo de medición de medicamento. Ejemplos de contenedores presurizados para utilización en Inhaladores de dosis medida se revelan en los documentos WO 96/32151, WO 96/32345, WO 96/32150, WO 96/32089, y las Patentes de los Estados Unidos de América 6.293.278, 6.253.762, y 6.149.892.

Comúnmente la lata y la tapa del MDI pueden ser hechos de aluminio o una aleación de aluminio, si bien otros metales no afectados por la formulación de medicamentos, tales como acero inoxidable, una aleación de cobre u hojalata, pueden ser utilizados. Una lata de MDI puede ser también fabricada a partir de vidrio o material plástico. Sin embargo, preferentemente, las latas de MDI empleadas en el presente invento son hechas con aluminio o una aleación de aluminio. Ventajosamente, latas de MDI de aluminio o aleación de aluminio reforzadas pueden ser empleadas. Tales latas de MDI reforzadas son capaces de soportar revestimientos y condiciones de curado particularmente solicitantes, por ejemplo, en particular altas temperaturas, que pueden ser requeridos para ciertos polímeros de fluorocarbono.

Latas de MDI reforzadas que tienen una reducida tendencia a malformarse bajo altas temperaturas incluyen latas de MDI que comprenden paredes laterales y una base de espesor aumentado y latas de MDI que comprenden una base sustancialmente elipsoidal (lo que aumenta el ángulo entre las paredes laterales y la base de la lata), en lugar de la base semiesférica de las latas de MDI estándar. Las latas de MDI que tienen una base elipsoidal ofrecen la ventaja adicional de facilitar el procedimiento de revestimiento.

Las latas de MDI del presente invento incluyen latas de MDI suministradas por la compañía Presspart de Blackburn, Lancashire, Reino Unido, o por la compañía Neotechnic de Clitheroe, Lancashire, Reino Unido. Las latas de MDI típicamente tienen un diámetro en el cuello de 20 milímetros, si bien cualquier diámetro del cuello adecuado puede ser utilizado y puede variar en altura de 30 milímetros a 60 milímetros.

Si bien se han descrito y señalado peculiaridades fundamentales novedosas del invento según aplicadas a una realización preferida del mismo, se comprenderá que diversas omisiones y sustituciones y cambios en la forma y detalle de los envases y métodos ilustrados, pueden ser efectuados por los expertos en la materia sin apartarse del espíritu del invento. Por ejemplo, se indica expresamente que todas las combinaciones de esos elementos y/o etapas de métodos que efectúan sustancialmente la misma función en sustancialmente la misma manera para lograr los mismos resultados están dentro del alcance del invento.

El invento no está limitado a las realizaciones arriba descritas que son presentadas como ejemplos solamente, pero que pueden ser modificadas de diversas maneras dentro del alcance de la protección definida por las reivindicaciones de patente anexas.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un método para mantener el volumen encerrado de un envase sellado a aproximadamente presión ambiente, en el que el envase contiene un contenedor MDI (Inhalador de dosis medida) presurizado, que comprende un medicamento, y un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos; en el que el método comprende las etapas de:

(i) posicionar una cantidad eficaz de material adsorbente de HFA, y dicho contenedor presurizado dentro de un envase sellable;

(ii) sellar el envase de modo que el contenedor presurizado y el adsorbente estén en un volumen cerrado dentro del envase a una presión igual a aproximadamente la presión ambiente; e

(iii) adsorber cualquier pérdida del propelente de HFA hacia dentro del material adsorbente de HFA de modo de mantener el volumen cerrado a aproximadamente presión ambiente.

2. El método de acuerdo a la reivindicación 1, en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes antivirósicos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos, y antibióticos.

3. El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en la que el contenedor de MDI (inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

4. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el propelente de HFA es HFA 134a.
5. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el propelente de HFA es HFA p227.
6. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.
7. El método de a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el material adsorbente de gas de HFA es capaz adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente.
8. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.
9. El método de acuerdo a la reivindicación 8, en el que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).
10. El método de acuerdo a la reivindicación 9. en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.
11. El método de acuerdo a la reivindicación 9. en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.
12. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el envase es impermeable a HFA 134a.
13. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el envase es impermeable a HFA p227.

14. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el envase es permeable a HFA p227.

15. El método de acuerdo a la reivindicación 14, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,25 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente a temperatura ambiente interior.

16. El método de acuerdo a la reivindicación 14, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,15 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

17. El método de acuerdo a la reivindicación 14, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,10 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

18. El método de acuerdo a la reivindicación 14, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor que o igual a aproximadamente $0,05 \text{ cm}^3$ de HFA por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

19. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 14, en el que el envase es permeable a HFA 134a.

20. El método de acuerdo a la reivindicación 19, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $4,1 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a

una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

21. El método de acuerdo a la reivindicación 19, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $3,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

22. El método de acuerdo a la reivindicación 19, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $2,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

23. El método de acuerdo a la reivindicación 19, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $1,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

24. El método de acuerdo a la reivindicación 19, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $1,0 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

25. El método de acuerdo a la reivindicación 19, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es menor que o igual a aproximadamente $0,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

26. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que el envase está hecho con metal, vidrio, o plástico, y seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

27. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que el envase está hecho de plástico.

28. El método de acuerdo a la reivindicación 27, en el que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase permeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

29. El método de acuerdo a la reivindicación 27, en el que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase impermeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

30. El método de acuerdo a la reivindicación 28 o 29, en el que dicho laminado flexible tiene tres capas, poliéster/aluminio/polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

31. El método de acuerdo a la reivindicación 28 o 29, en el que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

32. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que el envase sellado es sellado herméticamente por sellado con calor, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alta temperatura de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos, o compresión.

33. Utilización de un material adsorbente de HFA para mantener la presión de un volumen cerrado dentro de un envase sellado a aproximadamente presión ambiente, en el que el envase sellado comprende:

(i) un contenedor de MDI (inhalador de dosis medidas) presurizado que comprende un medicamento, un propelente de HFA (hidrofluoroalcano)

seleccionado del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos;

(ii) una cantidad eficaz de un material adsorbente de HFA;

en el que el contenedor de MDI presurizado y el material adsorbente de HFA están dentro del volumen cerrado del envase sellado.

34. La utilización de acuerdo a la reivindicación 33, en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes antivirósicos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos y antibióticos.

35. La utilización de acuerdo a la reivindicación 33 o 34, en la que el contenedor de MDI (Inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

36. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en la que el propelente de HFA es HFA 134a.

37. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en la que el propelente de HFA es HFA p227.

38. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, en la que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.

39. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, en la que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente.

40. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 39, en la que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del

grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.

41. La utilización de acuerdo a la reivindicación 40, en la que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

42. La utilización de acuerdo a la reivindicación 41, en la que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos, absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.

43. La utilización de acuerdo a la reivindicación 41, en la que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos, absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.

44. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en la que el envase es impermeable a HFA 134a.

45. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 44, en la que el envase es impermeable a HFA p227.

46. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 44, en la que el envase es permeable a HFA p227.

47. La utilización de acuerdo a la reivindicación 46, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente 0,25 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

48. La utilización de acuerdo a la reivindicación 46, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente 0,15 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

49. La utilización de acuerdo a la reivindicación 46, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente

0,10 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

50. La utilización de acuerdo a la reivindicación 46, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que es menor de o igual a aproximadamente 0,05 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

51. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en la que el envase es permeable a HFA 134a.

52. La utilización de acuerdo a la reivindicación 51, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente 4,1 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

53. La utilización de acuerdo a la reivindicación 51, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente 3,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

54. La utilización de acuerdo a la reivindicación 51, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente 2,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

55. La utilización de acuerdo a la reivindicación 51, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a

aproximadamente 1,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

56. La utilización de acuerdo a la reivindicación 51, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente 1,0 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

57. La utilización de acuerdo a la reivindicación 51, en la que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que es de menos de o igual a aproximadamente 0.5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

58. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 57, en la que el envase está hecho de metal, vidrio, o plástico y seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

59. La utilización de acuerdo a la reivindicación 58, en la que el envase está hecho con plástico.

60. La utilización de acuerdo a la reivindicación 59, en la que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase impermeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

61. La utilización de acuerdo a la reivindicación 59 o 60, en la que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase permeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

62. La utilización de acuerdo a la reivindicación 60 o 61, en la que dicho laminado flexible tiene tres capas: poliéster/aluminio/polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

63. La utilización de acuerdo a la reivindicación 60 o 61, en la que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

64. La utilización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 63, en la que el envase sellado es sellado herméticamente por sellado en caliente, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alta temperatura de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos o compresión.

65. Un producto farmacéutico que comprende:

(i) un contenedor de MDI (Inhalador de dosis medidas) presurizado que comprende un medicamento, y un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que conste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos;

(ii) una cantidad eficaz de material adsorbente de HFA; y

(iii) un envase sellado que tiene un volumen cerrado dentro del cual el envase presurizado y el material adsorbente de HFA están situados,

en la que el envase sellado es Impermeable al propelente de HFA y la presión dentro del volumen cerrado del envase es igual a aproximadamente la presión ambiente; y

en la que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA de modo de mantener una presión constante dentro de dicho volumen cerrado, cuando se produce cualquier pérdida de propelente de HFA del envase presurizado.

66. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 65, en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores,

antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes antivirósicos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos y antibióticos.

67. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 65 o 66, en el que el contenedor de MDI (inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

68. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 67, en el que el propelente de HFA es HFA es HFA 134a.

69. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 67, en el que el propelente de HFA es HFA es HFA p227.

70. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.

71. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente.

72. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 71, en el que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.

73. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 72, en el que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

74. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 73, en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.

75. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 73, en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.

76. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 75, en el que el envase es impermeable a HFA 134a.

77. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 76, en el que el envase es impermeable a HFA p227.

78. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 77, en el que el envase está hecho con metal, vidrio, plástico, y es seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

79. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 78, en el que el envase está hecho con plástico.

80. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 79, en el que el plástico es una laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase impermeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

81. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 80, en el que dicho laminado flexible tiene tres capas: poliéster / aluminio / polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

82. El producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 80, en el que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

83. El producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 65 a 82, en el que el envase sellado es sellado herméticamente

por sellado con calor, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alto punto de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos, o compresión.

84. Un producto farmacéutico que comprende:

(i) un contenedor de MDI (Inhalador de dosis medidas) presurizado que comprende un medicamento, y un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos;

(ii) una cantidad eficaz de un material adsorbente de HFA; e

(iii) un envase sellado que tiene un volumen cerrado dentro del cual el envase presurizado y el material adsorbente de HFA están situados,

en la que la presión dentro del volumen cerrado del envase es igual a aproximadamente la presión ambiente;

en la que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA de modo de mantener una presión constante dentro de dicho volumen cerrado, cuando se produce cualquier pérdida de propelente de HFA del contenedor presurizado; y

en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente $0,25 \text{ cm}^3$ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior o una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $4,1$ de HFA 134a cm^3 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

85. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente $0,15 \text{ cm}^3$ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a

una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

86. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente 0,10 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

87. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA p227 que menor de o igual a aproximadamente 0,05 cm³ de HFA p227 por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

88. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente 3,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado de envase por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

89. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente 2,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

90. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente 1,5 cm³ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

91. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $1,0 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

92. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 84, en el que el envase tiene una permeabilidad a HFA 134a que menor de o igual a aproximadamente $0,5 \text{ cm}^3$ de HFA 134a por metro cuadrado por día a una presión de aproximadamente 100 kPa (1 bar) y aproximadamente temperatura ambiente interior.

93. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 92, en el que el medicamento es seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, antihistaminas, surfactantes pulmonares, agentes antivirósicos, corticosteroides, antiinflamatorios, anticolinérgicos y antibióticos.

94. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 93, en el que el contenedor de MDI (Inhalador de dosis premedida) presurizados comprende además uno o más excipientes seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, preservantes, saborizantes, antioxidantes, agentes anti-agregantes y co-solventes.

95. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 94, en el que el propelente de HFA es HFA 134a.

96. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 94, en el que el propelente de HFA es HFA p227.

97. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 96, en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 25% del peso del adsorbente.

98. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 96, en el que el material adsorbente de HFA es capaz de adsorber el propelente de HFA hasta aproximadamente 20% del peso del adsorbente.

99. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 98, en el que el material adsorbente de HFA comprende material seleccionado del grupo que consiste de tamices moleculares, arcillas activadas, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y mezclas de los mismos.

100. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 99, en el que el material adsorbente de HFA es tamices moleculares de 10 Å (Angstrom).

101. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 100, en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA p227.

102. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 100, en el que los tamices moleculares, en una cantidad de aproximadamente 4 gramos absorben aproximadamente 230 ml de HFA 134a.

103. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 102, en el que el envase está hecho con metal, vidrio, o plástico, y seleccionado del grupo que consiste de botellas, bolsas, cajas cilíndricas, y contenedores de forma irregular.

104. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 103, en el que el envase está hecho de plástico

105. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 104, en el que el plástico es un laminado flexible que tiene una capa de barrera que proporciona a dicho envase permeabilidad a HFA 134a y/o HFA p227.

106. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 105, en el que dicho laminado flexible tiene tres capas, poliéster/aluminio/polietileno, en la que la capa de aluminio está entre la capa de poliéster y la capa de polietileno.

107. Un producto farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 105, en el que dicha capa de barrera está hecha con hoja delgada de aluminio.

108. Un producto farmacéutico de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 107, en el que el envase sellado es sellado herméticamente por sellado con calor, encolado, soldadura, soldadura con material de aporte de alta temperatura de fusión, cierres o elementos de sujeción mecánicos, o compresión.

p.: AVENTIS PHARMA LIMITED

RESUMEN

Un método para mantener el volumen encerrado de un envase sellado a aproximadamente presión ambiente, en el que el envase contiene un contenedor presurizado que comprende un medicamento, y un propelente de HFA (hidrofluoroalcano) seleccionado del grupo que consiste de HFA 134a y HFA p227, o una mezcla de los mismos; en el que el método comprende las etapas de (1) posicionar una cantidad eficaz de material adsorbente de HFA, y dicho contenedor presurizado, dentro de un envase sellable; (2) sellar el envase de modo que el contenedor presurizado y el adsorbente estén en un volumen cerrado dentro del envase a una presión igual a aproximadamente la presión ambiente; y (3) adsorber cualquier pérdida del propelente de HFA hacia dentro del material adsorbente de HFA de modo de mantener el volumen encerrado a aproximadamente presión ambiente.

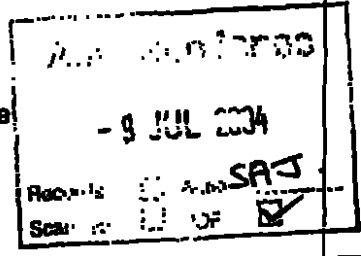
PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

JONES, Stephen A.
ADAMSON JONES
Broadway Business Centre
32a Stoney Street
Nottingham NG1 1LL
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 07.07.2004		
Applicant's or agent's file reference 40519/PWO		
IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/GB 03/02558	International filing date (day/month/year) 13.06.2003	Priority date (day/month/year) 26.06.2002
Applicant AVENTIS PHARMA LIMITED et al.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Schmidbauer, A Tel. +49 89 2369-6222	
--	---	---

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 40519/PWO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/GB 03/02558	International filing date (day/month/year) 13.06.2003	Priority date (day/month/year) 26.06.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61M15/00		
Applicant AVENTIS PHARMA LIMITED et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 69.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 25.11.2003	Date of completion of this report 07.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Valfort, C Telephone No. +49 89 2399-2352 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB 03/02558**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-30 as originally filed

Claims, Numbers

1-108 as originally filed

Drawings, Sheets

1/8-8/8 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of International preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the International preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the International application in written form.
- ☐ filed together with the International application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB 03/02558**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).
- (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 6-7,10-25,36-39,42-57,70-71,74-77,84-108
- because:
- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 6-7,10-25,36-39,42-57,70-71,74-77,84-108
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	33-37,40-41,58-64
	No: Claims	1-5,8,9,26-32,65-69,72,73,78-83
Inventive step (IS)	Yes: Claims	33-37,40-41,58-64
	No: Claims	1-5,8,9,26-32,65-69,72,73,78-83
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-5,8,9,26-37,40-41,58-69,72,73,78-83
	No: Claims	

2. Citations and explanations

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/GB 03/02558**

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB 03/02558

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0187392
D2: WO-A-0198175

Re Item III

1. No international report is available for claims 6-7, 10-25, 38-39, 42-57, 70-71, 74-77, 84-108, therefore no IPER will be drafted for said claims (Rule 70 PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2. D1 discloses pages 23,24 a method showing how to enclose a MDI in a laminate pouch in order to avoid moisture ingress within the package and poor storage conditions for the MDI product. In said embodiment, as explained page 23 lines 17-18, no one-way valve system is present, i.e. the pouch is not designed to permit diffusion of the HFA to the atmosphere as in the other embodiments. The desiccant used in said example is the same as the ones listed in claims 8,9,72,73,99,100 which give examples of the HFA adsorbent used in the invention. It is therefore believed that the example shown in D1 will absorb moisture, but also the propellant escaping from the MDI, as the desiccant material used is the same. The medicaments (see D1, page 7, 1st paragraph), propellant (D1, page 7, second paragraph) as well as the material (page 23 lines 10-19) used for the package are also disclosed in D1 (and D2).
- 2.1 Therefore, the subject-matter of claims 1-5,8,9,26-32,65-69,72,73,78-83 is not considered to be novel in view of the device shown in document D1 (and D2).
3. The fact that the claims 1, 65 and 84 recites that "an effective amount" of said "HFA adsorbent material" is positioned/provided in the package in order to maintain the enclosed volume of the sealed package at about ambient pressure when HFA propellant is leaking from the MDI stored in the package cannot be seen as a clear difference between the subject-matter of said claims and the device disclosed in D1. Indeed, the same pouch (aluminium layer, polyester, adhesive and aluminium, cf. page 23 line 15-

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/GB 03/02558

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

18) is used with the same adsorbing material (calcium sulfate, silica gel, 4A molecular sieves, i.e. the same adsorbent as recited in claims 8 or 72). Broadly reciting that a certain so-called "effective amount" is needed in order maintain the pouch at ambient pressure does not actually teach the skilled person what amount is actually needed in order to achieve the desired result. Moreover, giving a known material e.g. molecular sieves a new name "HFA adsorbent material" does not actually change the properties of the material as such. The use of the material may be novel and inventive, but the material remains the same (see point 4.). Therefore, the method and product claims cannot be seen as novel, or at least lack clarity (Article 6 PCT).

4. It is clear that the desiccant material used in the pouch disclosed in D1, aims at adsorbing the moisture within the package and not HFA propellant. Therefore the use claims 33-37, 40-41, 58-64 appears to meet the criteria of novelty and inventive step (Article 33(2) and (3) PCT), because the feature of providing an HFA adsorbent material in order maintain ambient pressure in a sealed package containing an MDI inhaler is not anticipated by D1 or D2. Indeed there is no hint in D1 or D2 that the desiccant material used could be used for adsorbing HFA propellant leaking from the MDI stored in the pouches. Nevertheless, the feature (ii) of claim 33, i.e. the "effective amount" of HFA adsorbent material needed in order to maintain the pouch at ambient pressure is considered to be unclear (clarity (Article 6 PCT) for the same reasons as given under point 3.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de archivo del solicitante o agente
40519/P/WO

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/GB 03/02558

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 13.06.2003

Fecha de prioridad /día/mes/año) 26.06.2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
A61M15/00

Solicitante

AVENTIS PHARMA LIMITED y otros

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 6 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|------|---|--|
| I | X | Base de la opinión |
| II | | Prioridad |
| III | X | No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial |
| IV | | Falta de unidad de invención |
| V | X | Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración |
| VI | | Algunos documentos citados |
| VII | | Algunos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | | Algunas observaciones sobre la solicitud internacional |
-

Fecha de presentación de la solicitud 25.11.2003

Fecha de completado este reporte 07.07.2004

Nombre y dirección de envío de la Autoridad de examen preliminar internacional
Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 – 0

Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 – 4465

Funcionario autorizado
Valfort, C.
Teléfono No. +49 89 2399-2352

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Enero 2004)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/GB 03/02558

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Se hace referencia a las hojas de reemplazo que ha sido suministradas a la Oficina receptora como respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17));

Descripción, Páginas

1-30 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-108 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/6, 6/6 como se presentaron originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba estaban disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra forma bajo este ítem.

Estos elementos estaban disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

el idioma de una traducción suministrada para el propósito de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)),

el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)),

el idioma de una traducción suministrada para el propósito del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3),

3. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgados en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en la base del listado de secuencias:

contenido en la solicitud internacional en forma escrita

presentado conjuntamente con la solicitud internacional en forma legible por computador,

suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita,

suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador,

Se ha suministrado la declaración de que el listado de secuencias escrito suministrado subsecuentemente no entra más allá de la divulgación en la solicitud internacional como se presentó.

Se ha suministrado la declaración de que la información registrada en forma leíble por computador subsecuentemente es idéntica al listado de secuencias escrito.

- 4. Las correcciones han dado como resultado la cancelación de la descripción, páginas:
las reivindicaciones, Nos.:
los dibujos, hojas:
- 5. Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las correcciones no se hayan hecho, pues han sido consideradas como más allá de las divulgaciones como se presentaron (Regla 70.2(c)).
(Se debe hacer referencia a cualquier hojas de reemplazo que contiene dichas correcciones como bajo el ítem 1 y anexas a este reporte)
- 6. Observaciones adicionales, si es necesario:

III. No establecimiento de opinión con respecto a novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial

- 1. Las preguntas acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra altura inventiva (no es obvia), o es industrialmente aplicable no se han examinado con respecto a:

- la solicitud internacional completa
- X las reivindicaciones Nos. 6-7, 10-25, 38-39, 42-57, 70-71, 74-77, 84-108
debido a
la mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia sujeto que no requiere de un examen preliminar internacional (especificar)
la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar abajo los elementos particulares) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no se puede formar una opinión importante.
- X no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las mencionadas reivindicaciones Nos. 6-7, 10-25, 38-39, 42-57, 70-71, 74-77, 84-108

- 2. No se puede llevar a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a la falta del nucleótido y/o listado de secuencia de aminoácidos para cumplir con el estándar provisto en el anexo C de las instrucciones administrativas:

no se ha suministrado la forma escrita o no cumple con el estándar
la forma leíble por computador no se ha suministrado o no cumple con el estándar

V. Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración			
Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	33-37, 40-41, 58-64
	No:	Reivindicaciones	1-5, 8, 9, 26-32, 65-69, 72, 73, 78-83

Paso inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	33-37, 40-41, 58-64
	No:	Reivindicaciones	1-5, 8, 9, 26-32, 65-69, 72, 73, 78-83
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-5, 8, 9, 26-37, 40-41, 58-69, 72, 73 79-83
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Forma PCT/IPEA/409 (Enero 2004)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA SEPARADA
Solicitud internacional No. PCT/GB 03/02558

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1: WO-A-0187392
D2: WO-A-0198175

Re Item III

- 1. No está disponible el reporte internacional para las reivindicaciones 6-7, 10-25, 38-39, 42-57, 70-71, 74-77, 84-108, consecuentemente, no se reportará IPER para dichas reivindicaciones.**

Re Item V

Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, altura inventiva o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

- 2 D1 divulga en las páginas 23, 24 un método que muestra cómo involucrar un MDI en una bolsa laminada con el fin de evitar el ingreso de humedad dentro del empaque y pobres condiciones de almacenamiento para el producto MDI. En dicha modalidad, como se explicó en la página 23, líneas 17-18, no está presente un sistema de una sola vía, es decir, la bolsa no está diseñada para permitir la difusión del HFA a la atmósfera como en las otras modalidades. El secante usado en dicho ejemplo es el mismo listado en las reivindicaciones 8, 9, 72, 73, 99, 100 las cuales dan ejemplos del adsorbente HFA usado en la invención. Se considera consecuentemente que el ejemplo mostrado en D1 absorberá humedad, pero además el propulsor que se escapa del MDI, como el material secante es el mismo. Los medicamentos (ver D1, página 7, primer párrafo), propulsor (D1, página 7, segundo párrafo) así como el material (página 23 líneas 10-19) usado para el empaque también se divulga en D1 (y D2).**
- 2.1 Consecuentemente, la materia sujeto de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 26-32, 65-69, 72, 73, 78-83 no se considera novedosa en vista del dispositivo mostrado en el documento D1 (y D2).**
- 3. El hecho de que las reivindicaciones 1, 65 y 84 citen que “una cantidad efectiva” de dicho “material adsorbente HFA” se posiciona/ provee en el**

empaques con el fin de mantener el volumen encerrado del empaque sellado a cerca de la presión ambiental cuando el propulsor HFA se escapa del MDI almacenado en el empaque no puede considerarse como una clara diferencia entre la materia sujeta de dichas reivindicaciones y el dispositivo divulgado en D1, en efecto, la misma bolsa (capa de aluminio, poliéster, adhesivo y aluminio, cf, página 23 línea 15-18) se usa con el mismo material adsorbente (sulfato de calcio, gel de sílice, tamiz molecular 4A, es decir el mismo adsorbente citado en las reivindicaciones 8 o 72). Citando ampliamente que una cierta denominada "cantidad efectiva" se requiere con el fin de mantener la bolsa a presión ambiental no enseña a la persona experta que cantidad se necesita actualmente con el fin de lograr el resultado deseado. Más aún, dando a un material conocido por ejemplo de tamiz molecular un nuevo nombre "Material adsorbente HFA" no cambia actualmente las propiedades del material como tal. El uso del material puede ser novedoso e inventivo, pero el material sigue siendo el mismo (ver punto 4). Consecuentemente, las reivindicaciones del método y el producto no puede considerarse novedosas, o por lo menos no tienen claridad (Artículo 6 PCT).

4. . Está claro que el material secante usado en la bolsa divulgada en D1, lleva a adsorber la humedad dentro del empaque y no el propulsor HFA. Consecuentemente, las reivindicaciones de uso 33-37, 40-41- 58-64 parecen no cumplir con los criterios de novedad y altura inventiva (Artículo 33(2) y (3) PCT), debido a que la característica de proporcionar un material adsorbente HFA con el fin de mantener la presión ambiental en un empaque sellado que contiene un inhalador de MDI no está anticipado por D1 o D2. De hecho no hay impedimento en D1 o D2 en que el material secante usado pueda usarse en adsorber propulsor HFA que se escapa del MDI almacenado en las bolsas. Sin embargo, la característica (ii) de la reivindicación 33, es decir, la "cantidad efectiva" de material adsorbente HFA necesaria con el fin de mantener la bolsa a presión ambiental se considera no clara (Claridad (Artículo 6 PCT) por las mismas razones dadas bajo el punto 3.

PATENT COOPERATION TREATY

Adamson Jones

PCT 8 SEP 2003

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OF TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

JONES, Stephen, Anthony
Adamson Jones
Broadway Business Centre
32a Stoney Street
Nottingham NG1 1LL
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 03 September 2003 (03.09.03)	
Applicant's or agent's file reference 40/519/P/WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB03/02558	International filing date (day/month/year) 13 June 2003 (13.06.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 26 June 2002 (26.06.02)
Applicant AVENTIS PHARMA LIMITED et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
26 June 2002 (26.06.02)	0214667.8	GB	28 July 2003 (28.07.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.85	Authorized officer Sita COPPOLINO Telephone No. (41-22) 338 8451
--	--

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04126321 00000000 Folios: 114
Fecha (AND): 2004-12-23 16:11:03
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION 	()	() 
MODELO DE UTILIDAD	()	() 
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	() 
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	() 
- Descripción de la invención.	()	() 
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	() 
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	() 

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

2020
Bogotá, D.C.,

D ctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA LIMITED

Oficio N° 12149

ASUNTO:	Radicación N°	04-128321
	Solicitud internacional	PCT/GB2003/002558
	Fecha inicio fase nacional	26/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 18 FEB. 2005

202030

Carretera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Código Postal: 3341221-3-6
Fax: 281 34 25 e-mail: info@sc.gov.co
Superintendencia de Industria y Comercio