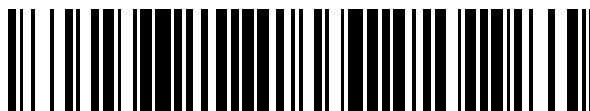


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 329 375**

51 Int. Cl.:

B65D 51/24 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2004** **PCT/EP2004/014726**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2005** **WO05063591**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2004** **E 04804316 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **23.08.2017** **EP 1701890**

54 Título: **Método y dispositivo para llenar por primera vez la cámara de dosificación de un inhalador**

30 Prioridad:

29.12.2003 DE 10361735

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

19.12.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**GESER, JOHANNES;
BOECK, GEORG y
SPALLEK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 329 375 T7

DESCRIPCIÓN

Método y dispositivo para llenar por primera vez la cámara de dosificación de un inhalador

5 La presente invención se refiere a inhaladores para fines médicos de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 8, los cuales aplican una cantidad predeterminada de un líquido preferentemente farmacéutico durante un periodo de tiempo más largo como una "suave" niebla de aerosol para la inhalación ("inhalador soft mist™" o abreviadamente SMI). De un aparato de este tipo se trata, por ejemplo, en el caso de un inhalador tipo Respimat®, el cual se describe con más detalle en el documento WO 97/12687. En este tipo, el inhalador se equipa con una
10 cantidad mayor del cartucho que contiene formulación de sustancia activa. La presente invención se refiere también a un perfeccionamiento del sistema Respimat®, en el cual el equipamiento del aparato con el cartucho se mejora con respecto a una primera inserción pulverizadora rápida, de acuerdo con las características citadas en el preámbulo de la reivindicación 1.

15 Estado de la técnica

Los inhaladores manuales del tipo Respimat® o inhaladores del tipo inhaladores Respimat® Soft® Mist™ (SMI), en los cuales se pulveriza una pequeña cantidad de una formulación acuosa sin ayuda de gases propulsores en el intervalo de pocos microlitros en una nube de aerosol, constituyen uno de los últimos desarrollos innovadores en el
20 ámbito de la nebulización médica. Debido a su forma similar a un cilindro y un tamaño portátil de menos de 9 a 15 cm de longitud y de 2 a 4 cm de ancho, este dispositivo puede ser llevado en todo momento por los pacientes, de manera que con ello está disponible también para el uso diario regular de manera cómoda para los pacientes, independientemente del lugar.

25 Los fundamentos técnicos de estos inhaladores se desvelan, por ejemplo, en el documento WO 91/14468 o el documento WO 97/12687, ahí particularmente las Figuras 6a y 6b. En estos inhaladores, la cantidad a nebulizar de la formulación medicamentosa líquida se comprime mediante una presión elevada de hasta 50 MPa (500 bar) mediante una microtobera con preferencia de dos salidas de tobera y a este respecto se transforma en el aerosol respirable. En el marco de la presente descripción de la invención se hace referencia íntegramente de manera
30 explícita a las referencias citadas. El principio del Respimat® tiene su fundamento a este respecto en dos unidades constructivamente separadas: por un lado, el inhalador, el cual contiene toda la mecánica para la producción del aerosol y, por otro lado, un cartucho constructivamente separado, el cual contiene la formulación medicamentosa.

35 Para el uso, el cartucho se encaja en una cánula formada en el inhalador. A través de estas cánulas, el líquido se transporta del cartucho a una cámara de presión y dosificación, y desde allí se comprime con el empleo de presión a través de una microtobera. El cartucho consta de un depósito lleno con el líquido y una tapa de cierre para el mismo.

En esencia, un pulverizador del tipo Respimat® consiste en una parte superior de carcasa del lado de la cabeza, una parte inferior de carcasa, la cual está colocada de forma que puede girar respecto a la parte superior de carcasa y
40 define el lado del cuerpo, una carcasa de bomba, la tobera, un mecanismo de tensión de bloqueo, una carcasa de muelle, un muelle y el depósito de reserva.

La carcasa de bomba se encuentra en la parte superior de carcasa. En el extremo del lado de la cabeza de la carcasa de bomba se encuentra el cuerpo de tobera con la tobera o la disposición de la tobera. Debajo se encuentra
45 una cámara de presión, la cual puede ser parte de un tubo central en forma de un taladro cilíndrico. Debajo de la cámara de presión se encuentra el extremo superior de una cánula en forma de émbolo hueco, la cual penetra en el tubo central y allí puede moverse en un recorrido de un lado a otro axialmente. El émbolo hueco está unido fuera del tubo central firmemente con una brida de desviación. La brida de desviación se asienta sobre el extremo del lado de la cabeza de un muelle (muelle en espiral) y se mueve con este. El muelle en espiral se encuentra en una carcasa de muelle, que está montada en la parte superior de carcasa de forma giratoria mediante un cojinete rotativo y puede ser tensado y destensado mediante un mecanismo de tensión de bloqueo. Todos los elementos de construcción mencionados en este párrafo se encuentran en la parte superior de carcasa. El émbolo hueco alcanza con ello con su extremo inferior del lado del fondo el espacio hueco interior definido por el muelle en espiral. Este espacio hueco está abierto hacia abajo. Hacia arriba, puede estar limitado por la brida de desviación. El cartucho
50 medicamentoso se introduce desde el extremo del lado de fondo en este espacio hueco del muelle en espiral y se encaja en la cánula. La parte inferior de carcasa se encaja entonces en dirección axial en la carcasa de muelle. El sistema formado por émbolo hueco, tubo central, cámara a presión y tobera constituye un sistema para la conducción de un líquido. Los puntos de unión entre las piezas constructivas individuales son estancos hacia el exterior. El sistema de conducción de líquido posee solamente dos aberturas, la abertura inferior del émbolo hueco y el orificio de tobera. Una de las aberturas sirve para la recepción del líquido; la otra, la abertura de la tobera, para la salida del mismo.
55 60

Como toberas se emplean toberas especiales, como se describen por ejemplo en el documento WO 94/07607 o el documento WO 99/16 530. Las dos se toman explícitamente como referencia.

65

La tobera en el cuerpo de tobera está con preferencia microestructurada, es decir, está fabricada mediante microtécnica. Los cuerpos de tobera microestructurados se desvelan, por ejemplo, en el documento WO 94/07607; a este documento se hace referencia en el presente documento en el contenido, en particular a la Figura 1 y su descripción.

El cuerpo de tobera se compone, por ejemplo, de dos placas de vidrio y/o silicio, unidas firmemente entre sí, de las cuales por lo menos una placa presenta uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de admisión de tobera con el lado de salida de tobera. En el lado de salida de tobera está por lo menos un orificio redondo o no redondo de 2 a 10 micrómetros de profundidad y de 5 a 15 micrómetros de ancho, ascendiendo la profundidad con preferencia a de 4,5 a 6,5 micrómetros y la longitud a de 7 a 9 micrómetros.

En el caso de varios orificios de tobera, con preferencia son dos, las direcciones de radiación de las toberas en el cuerpo de tobera discurren paralelas entre sí o están inclinadas una contra otra en dirección al orificio de tobera. En un cuerpo de tobera con por lo menos dos orificios de tobera en el lado de salida, las direcciones de radiación pueden estar inclinadas mutuamente con un ángulo de 20 a 180°, con preferencia con un ángulo de 60 a 150°, y en particular con preferencia de 80 a 100°.

Los orificios de tobera están colocados con preferencia a una distancia de 10 a 200 micrómetros, con más preferencia a una distancia de 10 a 100 micrómetros, con especial preferencia de 30 a 70 micrómetros. Con la máxima preferencia están separados 50 micrómetros.

Las direcciones de radiación se unen correspondientemente en las inmediaciones de los orificios de tobera.

Para la nebulización, la preparación líquida medicamentosa incide en el cuerpo de tobera con una presión de entrada de hasta 60 MPa (600 bar), con preferencia 20 a 30 MPa (200 a 300 bar), y finalmente se pulveriza mediante los orificios de tobera en un aerosol inhalable. El tamaño de partícula preferente del aerosol es de hasta 20 micrómetros, con preferencia de 3 a 10 micrómetros.

El émbolo hueco con cuerpo de válvula corresponde a uno de los dispositivos desvelados en el documento WO 97/12687. Penetra parcialmente en el cilindro de la carcasa de bomba y está colocado en el cilindro de forma axialmente desplazable. El cuerpo de válvula está colocado con preferencia en el extremo del émbolo hueco, el cual está dirigido hacia el cuerpo de tobera.

En particular, se hace referencia a las Figuras 1-4, en particular a la Figura 3, y a las partes de descripciones correspondientes a las mismas. El émbolo hueco con cuerpo de válvula ejerce sobre su lado de alta presión, en el momento de soltar el muelle, una presión de 5 a 60 MPa (alrededor de 50 a 600 bar), con preferencia de 10 a 60 MPa (alrededor de 100 a 600 bar) sobre el fluido, la solución de sustancia activa medida. A este respecto se prefieren volúmenes de 10 a 50 microlitros, con especial preferencia volúmenes de 10 a 20 microlitros, con muy especial preferencia un volumen de 15 microlitros por carrera.

El mecanismo de tensión de bloqueo contiene el muelle, con preferencia un muelle de presión cilíndrico en forma de espiral, como alimentador de energía mecánica. El muelle actúa sobre la brida de desviación como resorte elástico, cuyo movimiento se determina mediante la posición de un miembro de bloqueo. El recorrido de la brida de desviación se limita con precisión mediante un tope superior y un tope inferior. El muelle se tensa con preferencia mediante un mecanismo convertidor de fuerza, por ejemplo un mecanismo movido por un tornillo, a través de un momento de giro externo, el cual se origina al girar la parte superior de carcasa contra la carcasa de muelle en la parte inferior de carcasa. En este caso, la parte superior de carcasa y la brida de desviación contienen un mecanismo de cuña de una o varias entradas.

El miembro de bloqueo con superficies de bloqueo intercaladas está dispuesto en forma anular alrededor de la brida de desviación. Consiste, por ejemplo, en un anillo radialmente deformable de manera elástica, de plástico o de metal. El anillo está dispuesto en un plano en perpendicular al eje de pulverización. Después de tensar el muelle, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se deslizan hacia el recorrido de la brida de desviación e impiden que el muelle se destense. El miembro de bloqueo se libera mediante un pulsador. El pulsador de liberación está unido o acoplado con el miembro de bloqueo. Para liberar el mecanismo de tensión de bloqueo, se desliza el pulsador de liberación en paralelo al plano de anillo, y en concreto con preferencia al interior del pulverizador; a este respecto el anillo deformable se deforma en el plano de anillo. Detalles constructivos del mecanismo de tensión de bloqueo están descritos en el documento WO 97/20590.

La parte inferior de carcasa se desliza en dirección axial sobre la carcasa de muelle y cubre el cojinete, la propulsión del husillo y el depósito de reserva para el fluido.

Al accionar el pulverizador, la parte superior de carcasa gira contra la parte inferior de carcasa y la parte inferior de carcasa arrastra la carcasa de muelle. A ese respecto, el muelle es comprimido y tensado sobre el mecanismo de empuje roscado, y el mecanismo de bloqueo se enclava automáticamente. El ángulo de giro es con preferencia una fracción entera de 360 grados, por ejemplo 180 grados. Al mismo tiempo que la tensión del muelle, la parte de

desviación en la parte superior de carcasa se desliza por un recorrido predeterminado, el émbolo hueco se retrocede dentro del cilindro en la carcasa de bomba, mediante lo cual se aspira una parte del fluido desde el depósito de reserva al interior de la cámara de alta presión delante de la tobera.

5 El proceso de pulverización se inicia mediante una ligera presión del pulsador de liberación. A ese respecto, el mecanismo de bloqueo deja libre el recorrido para la parte de desviación. El muelle tensado empuja el émbolo al interior del cilindro de la carcasa de bomba. El fluido sale de la tobera del pulverizador en forma pulverizada. Otros detalles de construcción se dan a conocer en las solicitudes de las patentes WO 97/12683 y WO 97/20590, el contenido de las cuales se toma como referencia.

10 Por lo que se refiere al depósito de reserva (cartucho), se trata con preferencia de un depósito con una brida o una tapa de cierre mediante la cual el émbolo hueco del inhalador puede ser introducido en el interior. La brida o la tapa de cierre contiene a este respecto un paso de conducción para el émbolo hueco, con por lo menos un punto de sellado, el cual impide que pueda acceder aire del exterior a lo largo del émbolo hueco al interior de depósito o que
15 mediante este recorrido el líquido salga fuera del interior del depósito. La brida o la tapa de cierre pueden ser de manera que puedan estar unidas, con posibilidad de soltarse o no, con la brida de desviación del inhalador. Se prefiere que este depósito esté formado como un depósito expandible, que pueda estar rodeado a este respecto con preferencia por un segundo depósito sólido, rígido, que proteja el primer depósito expandible, entre otras cosas, de sufrir daños. Se describen depósitos apropiados en el documento EP 0775076 o en el documento WO 99/43571.

20 Pero también pueden emplearse otros depósitos apropiados que no sean expandibles. El depósito de reserva constituye antes del encaje en el émbolo hueco un sistema cerrado en sí mismo, en el cual no se encuentra ningún dispositivo para la aplicación con presión.

25 Antes de la primera utilización, el cartucho (depósito) todavía cerrado tiene que encajarse en la cánula del inhalador. Para llenar completamente por primera vez la zona del émbolo hueco hasta la tobera con líquido, el inhalador ya conocido por el estado de la técnica debe tensarse y liberarse varias veces.

30 Descripción de la invención

Es un objetivo de la presente invención crear un inhalador del tipo RespiMat® que después de la primera inserción del cartucho pueda ponerse en funcionamiento el cartucho con mayor rapidez que el aparato conocido por el estado de la técnica.

35 Otro objetivo de la presente invención consiste en acortar los pasos para la primera puesta en marcha de un inhalador del tipo RespiMat®.

Otro objetivo de la presente invención consiste en automatizar los pasos para el primer llenado de un inhalador del tipo RespiMat® con líquido.

40 la Figura 1 muestra un cartucho para un inhalador;

la Figura 2 muestra una forma de realización preferente de una tapa de cierre para el uso en el inhalador;

45 la Figura 3(a) muestra una forma de realización del inhalador;

la Figura 3(b) muestra una forma de realización preferente del inhalador;

50 las Figuras 3c muestran otra forma de realización del inhalador representado en la Figura 3b, en donde los capilares (22) están formados como microcapilares. Las Figuras 3c muestran diferentes ampliaciones;

55 las Figuras 4a y 4b muestran otra forma de realización del inhalador representado en la Figura 3, con una tubuladura de inmersión a partir de 2 o más tubos insertados unos dentro de otros de forma telescópica (15, 15', 15");

las Figuras 5a y 5b muestran una forma de realización del inhalador con una tubuladura de inmersión, la cual está plegada en la zona inferior de manera similar a un acordeón.

60 Descripción detallada de la invención

Según la invención, el objetivo propuesto tiene su fundamento en acelerar y automatizar temporalmente el proceso de llenado del volumen muerto en el inhalador. A este respecto, se entiende como volumen muerto el volumen que se crea en el interior de la cánula por encima del nivel de líquido, en el interior de la válvula, la zona del cilindro situada por encima incluida la cámara de presión y el espacio interior de tobera, deducida la parte del volumen que

ocupa la zona del émbolo hueco. Es decir, no se tiene en cuenta la parte del volumen de la cánula que penetra en el líquido después de completado el paso de encaje del cartucho llenado hasta por lo menos el 90 % en volumen. El sistema compuesto por cánula, cilindro, cámara de presión y tobera recibirá en adelante también el nombre de sistema de conducción de líquido. Por lo tanto, el volumen muerto corresponde al volumen interior del sistema de conducción de líquido con el muelle destensado, deducida la parte que se llena por sí sola por el principio de vasos comunicantes, cuando el cartucho se encaja en la cánula. Igualmente, no está incluido el volumen que va a esparcirse por el pulverizador. Este volumen se denomina volumen de llenado y se genera cuando el muelle del aparato se tensa y el émbolo se mueve fuera del tubo central, no obstante sin abandonarlo. La diferencia entre los dos volúmenes corresponde a este respecto aproximadamente a la cantidad de líquido que debe nebulizarse (volumen de esparcimiento).

En detalle puede describirse el nebulizador preferente como sigue. En una parte superior de carcasa cilíndrica se encuentra una carcasa de bomba. En el extremo de la misma está colocado un apoyo para la tobera de pulverización. En el apoyo se encuentra el cuerpo de tobera y eventualmente uno o varios filtros. La tobera se encuentra en el extremo superior de un tubo cilíndrico, el cual está dispuesto en la carcasa de bomba. El émbolo hueco fijado en una brida de desviación del mecanismo de tensión de bloqueo penetra parcialmente por el extremo inferior del tubo cilíndrico. El émbolo hueco lleva en su extremo un cuerpo de válvula. El émbolo hueco está estanqueizado hacia el exterior mediante una junta. En el interior de la parte superior de carcasa se encuentra un primer tope, en el cual se apoya la brida de desviación cuando el muelle está destensado. En la brida de desviación se encuentra un segundo tope, en el cual se apoya la brida de desviación cuando el muelle está tensado. Después de tensar el muelle, se desliza un miembro de bloqueo entre el segundo tope y un apoyo en la parte superior de carcasa. Un pulsador de liberación está unido con el miembro de bloqueo. La parte superior de carcasa termina en una boca abierta y está cerrada con la tapa de protección encajable.

Una carcasa de muelle cilíndrica con muelle de presión está montada de forma giratoria en la parte superior de carcasa mediante salientes de resorte y cojinetes de giro. La parte inferior de carcasa cilíndrica se desliza por encima de la carcasa de muelle. En el interior de la carcasa de muelle se encuentra el depósito de reserva intercambiable para el fluido que va a pulverizarse. El depósito de reserva está cerrado con un tapón, a través del cual penetra el émbolo hueco en el depósito de reserva, y se sumerge con su extremo en el fluido (reserva de solución de materia activa).

Para solucionar el objetivo de acuerdo con la invención se propone destensar una sobrepresión creada espontáneamente en el recipiente de reserva (depósito), o ya existente en el mismo, con la introducción del recipiente de reserva en el inhalador con el desplazamiento de líquido del depósito por el sistema de conducción de líquido a partir de émbolo hueco, cilindro, cámara de presión y tobera, de manera que el volumen muerto del sistema de conducción de líquido se llena con el líquido y la tobera está unida a la reserva de líquido exento de aire.

Según la invención, la sobrepresión debe ser suficiente para, por una parte, llenar con líquido el volumen muerto más que completamente. Por otra parte, la presión debe ser solamente lo suficientemente alta para que con preferencia menos de 100 microlitros abandonen el inhalador a través de la tobera debido a la distensión. A este respecto, es importante que por lo menos una mitad y media veces más se presione el líquido a través del sistema de conducción de líquido que el que corresponde al volumen muerto del sistema de conducción de líquido. Con ello, se compensan las tolerancias, lo cual puede tener lugar debido a la elasticidad del recipiente de reserva.

En una primera forma de realización de la invención, la sobrepresión en el depósito se produce espontáneamente mediante el encaje del depósito en el embudo hueco del inhalador destensado. A este respecto, la zona de la cánula del inhalador, el cual penetra en el depósito, está configurada de distinta manera que la forma de realización conocida por el estado actual de la técnica. Según la invención, la zona de la cánula del inhalador, que penetra en el depósito, debe estar configurada de tal forma que esta zona desplace por lo menos una vez y media más, con preferencia el doble de líquido, que el que corresponde al primer volumen muerto. Este desplazamiento tiene lugar mediante un cuerpo de desplazamiento, el cual se describe a continuación con más detalle. Mediante esta medida se aumenta la presión, originada por el encaje del depósito de reserva en la cánula en el interior del depósito, con la consecuencia de que el líquido se desliza con una presión mayor y con ello más rápidamente por la sobrepresión en el interior del depósito a través de la cánula en dirección de la tobera.

El volumen muerto del sistema de conducción de líquido del sistema conocido asciende aproximadamente a 17 microlitros, el cual se compone aproximadamente de 10 microlitros de volumen muerto en el tubo central con el muelle destensado incluido el espacio muerto de la cámara de presión, 7 microlitros de volumen muerto en los capilares (es decir, la parte del volumen capilar que se encuentra con el cartucho encajado completamente lleno, por encima del nivel del líquido), y aproximadamente 100 nanolitros de espacio muerto de la tobera. Este volumen tiene que desplazarse entonces desde la zona de la cánula, la cual se sumerge en el líquido cuando se encaja el cartucho en la cánula. Con un diámetro externo de la cánula de 1,5 mm y un grosor de pared de 1,1 mm, la parte de la cánula que se sumerge en el líquido debe ascender aproximadamente a 10,8 mm para desplazar un volumen de 18 microlitros.

Sin embargo, se ha comprobado que estas medidas no resuelven el problema puesto que el depósito elástico compensa solo parcialmente la sobrepresión generada.

El objetivo según la invención se soluciona en este ejemplo por completo solamente cuando el volumen de desplazamiento de la parte del émbolo hueco, que penetra en el interior del depósito, es por lo menos de 23 microlitros, con mayor preferencia por lo menos de 34 microlitros.

Para aumentar el volumen de desplazamiento hasta los valores preferentes citados más arriba, permaneciendo iguales el diámetro interior y exterior del émbolo hueco, la longitud del émbolo hueco que penetra en el interior de depósito tiene que aumentarse hasta por lo menos 13,8 mm, con preferencia por lo menos 20,4 mm.

En otra forma de realización se aumenta el diámetro exterior de la cánula manteniéndose iguales el diámetro interior y la profundidad sumergida en el interior de depósito. Para conseguir el objetivo, en este caso el diámetro exterior es por lo menos de 1,7 mm, con preferencia por lo menos de 2 mm. Esta medida tiene la ventaja de que mediante la amplia superficie efectiva del punzón de la cánula, se logra más rápidamente la presión de partida en el interior del depósito, de forma que para aflojar la presión sobre el líquido mediante la cánula en primer lugar se aumenta más que mediante el alargamiento del émbolo.

En otra forma de realización, el émbolo puede alargarse y su diámetro exterior aumentarse. A este respecto, puede también configurarse solamente la zona de los capilares, que está correspondientemente sumergida en el líquido, por ejemplo puede tener un diámetro exterior más grande que el resto de la zona de la cánula.

En todos los casos, la longitud del émbolo hueco, con preferencia de 44,2 mm, debe mantenerse fuera del interior del depósito.

En otra forma de realización, el depósito ya durante el llenado de la formulación medicamentosa está sometido a presión. Esto puede suceder, por ejemplo, de tal modo que el depósito se envasa y se sella a temperaturas bajas, por ejemplo de 4 °C a 10 °C (envasado en frío). Al calentarse hasta temperatura ambiente se genera entonces la correspondiente sobrepresión por la dilatación del líquido.

De nuevo en otra forma de realización, al envasar la formulación medicamentosa en el depósito se genera una sobrepresión envasándose la formulación del medicamento bajo una atmósfera de sobrepresión y dejándose en el interior del depósito una burbuja de aire en la magnitud correspondiente. A continuación se sella el depósito.

En este procedimiento, la burbuja de aire se comprime durante el envasado. Durante la perforación del depósito con la cánula, la burbuja de aire se destensa y presiona el líquido a través de la cánula. De manera correspondiente a las realizaciones anteriores, la diferencia de volumen entre la burbuja de aire comprimida y destensada es con preferencia por lo menos de 23 microlitros, con mayor preferencia por lo menos de 34 microlitros. Con preferencia se deja a este respecto una burbuja de aire de menos de 100 microlitros en el depósito. También en esta forma de realización la cánula del inhalador tiene que sumergirse en el líquido.

Otras particularidades del proceso de envasado pueden extraerse del estado de la técnica mencionado.

Mediante las medidas mencionadas se crea en el interior del depósito una sobrepresión con preferencia de más de 1 mbar, con especial preferencia de más de 500 Pa (5 mbar). La máxima presión creada no debe sobrepasar a este respecto los 5 kPa (50 mbar).

En otra forma de realización, cambia físicamente no el inhalador sino el cartucho adaptado al mismo, es decir, el sistema de reserva para el líquido del depósito y cierre de modo que se configura un equipo de desplazamiento, que durante el encaje del cartucho en la cánula del inhalador se empuja al interior del depósito y a este respecto una parte del líquido se desplaza por el sistema de conducción de líquido. A continuación, se aclaran con más detalle dichas formas de realización mediante las Figuras 1 a 5. Las representaciones no son fieles a una escala y tienen en parte el carácter de un esquema.

Un cartucho típico se describe, por ejemplo, mediante la Figura 1. El cierre (1) presenta un equipo (2) en forma de una tubuladura. La tubuladura puede desplazar eventualmente durante el proceso de cierre una parte del contenido desde el depósito (3). La tubuladura sumergida (2) presenta por su parte un paso o conducción (12) para la cánula (18) del inhalador. La tubuladura (2) está cerrada en primer lugar por la parte del fondo. La tubuladura sumergida (2) desplaza, cuando se coloca la tapa de cierre, líquido desde el depósito y garantiza con ello que el depósito después del cierre está lleno hasta por lo menos el 90 %, con preferencia el 95 % en volumen. La tapa de cierre tiene además un abombamiento (4) circulante situado en el interior (borde rebordado), el cual se enclava en el borde inferior de la tapa de cierre (1) en la posición de cierre por debajo de un anillo cilíndrico (5) que circula en el lado exterior del cuello de depósito. Mientras la tapa de cierre (1) se desplaza, el borde de la tapa de cierre se dilata y el abombamiento (4) se apoya cerrando herméticamente sobre el anillo (5), de tal manera que solamente mediante una o varias aberturas de aireación (6) existe una comunicación del espacio interior de la tapa (7) hacia el exterior. La(s) abertura(s) de aireación está(n) colocada(s), por ejemplo, en la zona exterior del anillo (5). En la posición de cierre,

el espacio intermedio entre la parte plana de la tapa de cierre (1) y el borde superior del cuello de depósito, el cual eventualmente para un mejor cierre hermético está provisto de un nervio (8) circulante, está lleno con un anillo de junta (9), y con ello cierra herméticamente el espacio interior del depósito (3) de manera fiable con respecto al espacio interior de tapa (7), que rodea el anillo de junta (9) y el cuello del depósito (3). El diámetro interior del anillo de junta (9) se selecciona convenientemente de tal manera que se apoya íntimamente en el dispositivo (2). La(s) abertura(s) de aireación (6) puede(n) encontrarse también en otros puntos del lado exterior de tapa, aproximadamente lateralmente en la parte cilíndrica de la tapa. La tubuladura sumergida tiene un fondo (10) que puede atravesarse mediante encaje.

En una forma de realización preferente, el depósito (3) consiste en un depósito exterior, de forma estable, y una bolsa interior (3b) fácilmente deformable, la cual se pliega sobre sí misma durante la extracción de líquido. Los depósitos de este tipo están descritos, por ejemplo, en el documento de patente europeo 532 873, cuyo contenido se toma como referencia. El dispositivo (11) sirve para la fijación de la bolsa interior (3b) deformable en la pared interior del depósito (3a) rígido exterior, la cual está dirigida hacia la bolsa (3b).

La Figura 2 muestra una forma de realización preferente de la tapa de cierre según la invención, en la cual el espacio interior de la tubuladura tiene un conducto guía (12) especial para una cánula para la extracción de líquido. En el presente caso, los orificios de aireación (6) están situados en la parte superior del depósito (3). Los orificios de aireación pueden estar colocados como alternativa también en la tapa de cierre. Eventualmente, el conducto guía (12) puede estar configurado como ajuste a presión para la cánula (18), o en el mismo puede estar colocada una junta anular en forma de O (13).

La Figura 3a muestra una forma de realización de la invención en la que por debajo del conducto guía (12) está configurado un espacio hueco en la tubuladura sumergida (2), en la cual se encuentra un cuerpo de desplazamiento (14) en forma de, por ejemplo, un tapón, cilindro, tapón de corcho, entre otros, el cual al pasar la cánula a través del conducto guía (12), se desplaza por lo menos parcialmente al interior del depósito (3) y con ello ayuda a crear dentro del depósito la sobrepresión deseada. Un cuerpo de desplazamiento de este tipo puede encontrarse en cualquier punto del conducto guía (12). La forma del cuerpo de desplazamiento es con preferencia cilíndrica. El cuerpo de desplazamiento está hecho con preferencia de un plástico, como polietileno, polipropileno, etc. El cuerpo de desplazamiento puede presentar en el lado dirigido al extremo de la cabeza del cierre una entalladura, en la cual puede engranar la cánula.

Se prefiere que el cuerpo de desplazamiento esté formado como un punzón, el cual solamente en parte puede sobresalir del conducto guía (12). En este caso por lo menos una parte de la pared del cuerpo de desplazamiento (14) y la pared del conducto guía (12) tienen que interaccionar de manera estanca a líquido. Para que el cuerpo de desplazamiento (14) no pueda abandonar el conducto guía (12), pueden estar configurados en el extremo superior del cuerpo de desplazamiento (14) medios de parada por ejemplo en forma de un borde circulante, que interaccionan con medios de parada, por ejemplo también un borde circulante, en el extremo inferior del conducto guía (12). De esta manera se impide que el líquido se precipite en el espacio que antes estaba lleno por el cuerpo de desplazamiento (14), de modo que de esta manera no es posible ninguna compensación de la presión. Como alternativa a esto, pueden estar configurados en el cuerpo de desplazamiento (14) canales de guía, los cuales interaccionan con medios complementarios en el conducto guía, no estando ya configurados los canales de guía en el lado de la cabeza en el cuerpo de desplazamiento (14). Otros medios de parada para un sistema de este tipo están descritos, entre otros, en la Figura 4 o en el estado de la técnica.

En una forma de realización preferente, el cuerpo de desplazamiento puede presentar un taladro (19) (Figura 3b), en el cual engrana la cánula con arrastre de fuerza. De esta manera se impide que el cuerpo de desplazamiento pueda caer en el depósito después de abandonar el conducto guía (12). Con preferencia, el taladro presenta un ajuste a presión o estrechamiento (21), en el cual engrana la cánula. El taladro está dispuesto de tal forma, que la cánula (18) está en contacto con el líquido del depósito. Para ello el taladro puede ser recorrido linealmente. En una variación de esta forma de realización, el taladro no es recorrible para la recepción de la cánula en arrastre de fuerza, y está formado de tal manera que los capilares pueden ser empujados solo parcialmente hacia el taladro. Por ello se forma debajo de los capilares un espacio hueco (20). Para ello puede estar formado por ejemplo en el taladro un estrechamiento (21), el cual impide un nuevo avance de los capilares. El cuerpo de desplazamiento presenta entonces otros capilares (22), que conducen desde el exterior del cuerpo de desplazamiento hasta el espacio hueco.

Si estos otros capilares del cuerpo de desplazamiento están formados como microcapilares, se transporta continuamente líquido desde fuera hacia el espacio hueco, mediante lo cual se garantiza que la cánula del inhalador también en el transcurso del vaciado del depósito está siempre alimentada con líquido. Una forma de realización de este tipo no está representada a escala exacta en las Figuras 3c y 3d.

Se prefiere que el cuerpo de desplazamiento en esta variante esté formado como un medio de alimentación de líquido, poroso de poros abiertos, de una sola pieza, atravesado por capilares. Es decir, el cuerpo de desplazamiento cumple al mismo tiempo el objetivo de actuar como una esponja, que conduce el líquido en su interior. A este respecto, el cuerpo de desplazamiento puede ser un cuerpo de forma estable con una pared permeable al líquido, lleno de polvo sinterizado o no sinterizado, o un tejido, o un tejido de punto, o un tejido sin tejer

o un tampón de fibras. Puede estar compuesto también por plástico, cerámica, vidrio, metal o por una sustancia natural.

Las Figuras 4a y 4b muestran otra forma de realización, en la cual la tubuladura sumergida está compuesta por lo menos por dos o más tubos que se encajan telescópicamente uno dentro del otro (15, 15', 15"). Cada uno de los tubos interiores presenta en su extremo superior unos medios de parada que salen hacia fuera (16), que interactúan con los correspondientes medios de parada dispuestos hacia dentro en el extremo inferior (17) de cada tubo exterior y de esta forma impiden que un tubo interior se deslice completamente a través de un tubo exterior. Los medios de parada son con preferencia unas aristas. Con preferencia los tubos de forma cilíndrica individuales se asientan herméticamente unos contra otros. El fondo del tubo más interior está en primer lugar cerrado, de forma que la cánula (18) desliza los tubos todavía colocados uno dentro de otro (Figura 4a), durante el encaje del depósito, de manera que se separan antes de perforar el fondo (22) (Figura 4b). De esta manera se prolonga la tubuladura sumergida durante el deslizamiento del depósito sobre la cánula (18) y actúa así de por sí como cuerpo de desplazamiento, lo cual crea en el interior de depósito lleno de líquido una sobrepresión.

El diámetro interior del tubo más interior puede estar construido como ajuste a presión para el tubo, o existe en este caso, por ejemplo, un anillo de junta en forma de O para cerrar herméticamente la cánula (18) de fuera hacia dentro.

En la forma de realización equivalente según las Figuras 5a y 5b, la zona inferior de la tubuladura sumergida (19) se pliega sobre sí misma como un acordeón (fuelle de pliegues) (Figura 5a). El conducto guía (12) alcanza a este respecto desde la zona de cabeza de la tapa de cierre hasta delante del extremo plegado de la tubuladura sumergida. La zona del fondo de la tubuladura sumergida está formada, como en todas las formas de realización, de tal modo que puede ser perforada por la cánula. En esta forma de realización se necesita más fuerza para perforar la zona del fondo que para estirar entre sí los pliegues de la zona de plegado. Si la cánula (18) se introduce por el conducto guía (12), antes de la penetración de la zona de fondo se pliega la zona de plegado de tal modo que la tubuladura sumergida aumentada de nuevo actúa como cuerpo de desplazamiento, que crea en el interior del depósito una sobrepresión (Figura 5b). Puesto que la sobrepresión es solamente pequeña, existe poco peligro de que la sobrepresión se compense mediante la compresión del fuelle extendido en lugar de mediante el desplazamiento del líquido por el sistema de conducción de líquido. Este peligro puede contrarrestarse adicionalmente por el material elegido.

En las variantes según las Figuras 4 y 5 se regula la presión necesaria para la penetración, por ejemplo mediante el grosor de la zona de fondo.

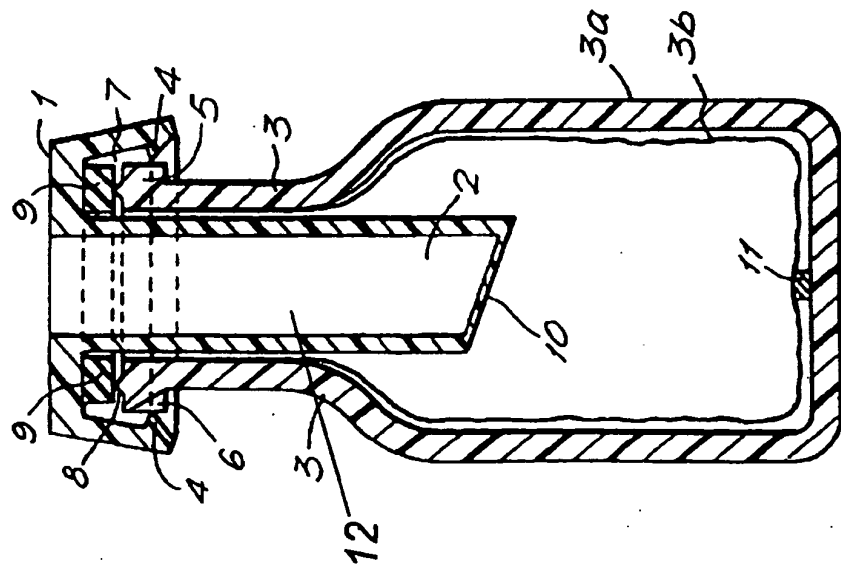
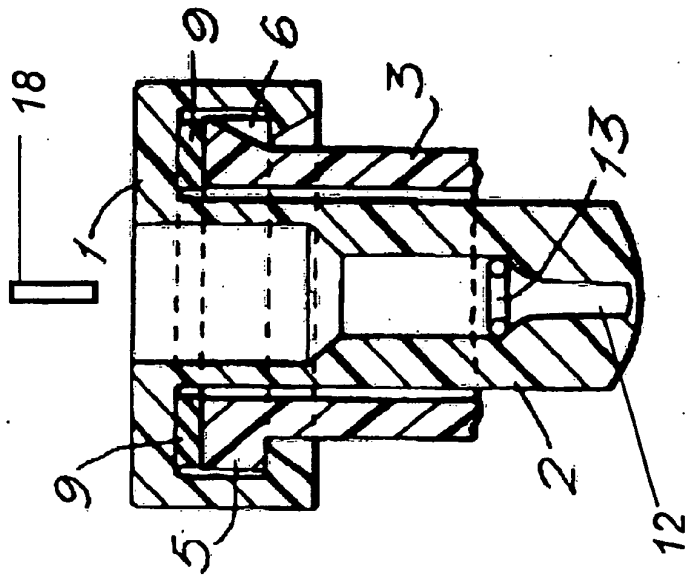
Otras particularidades sobre cómo pueden construirse en principio la tapa de cierre o el depósito pueden deducirse del documento EP 0775076.

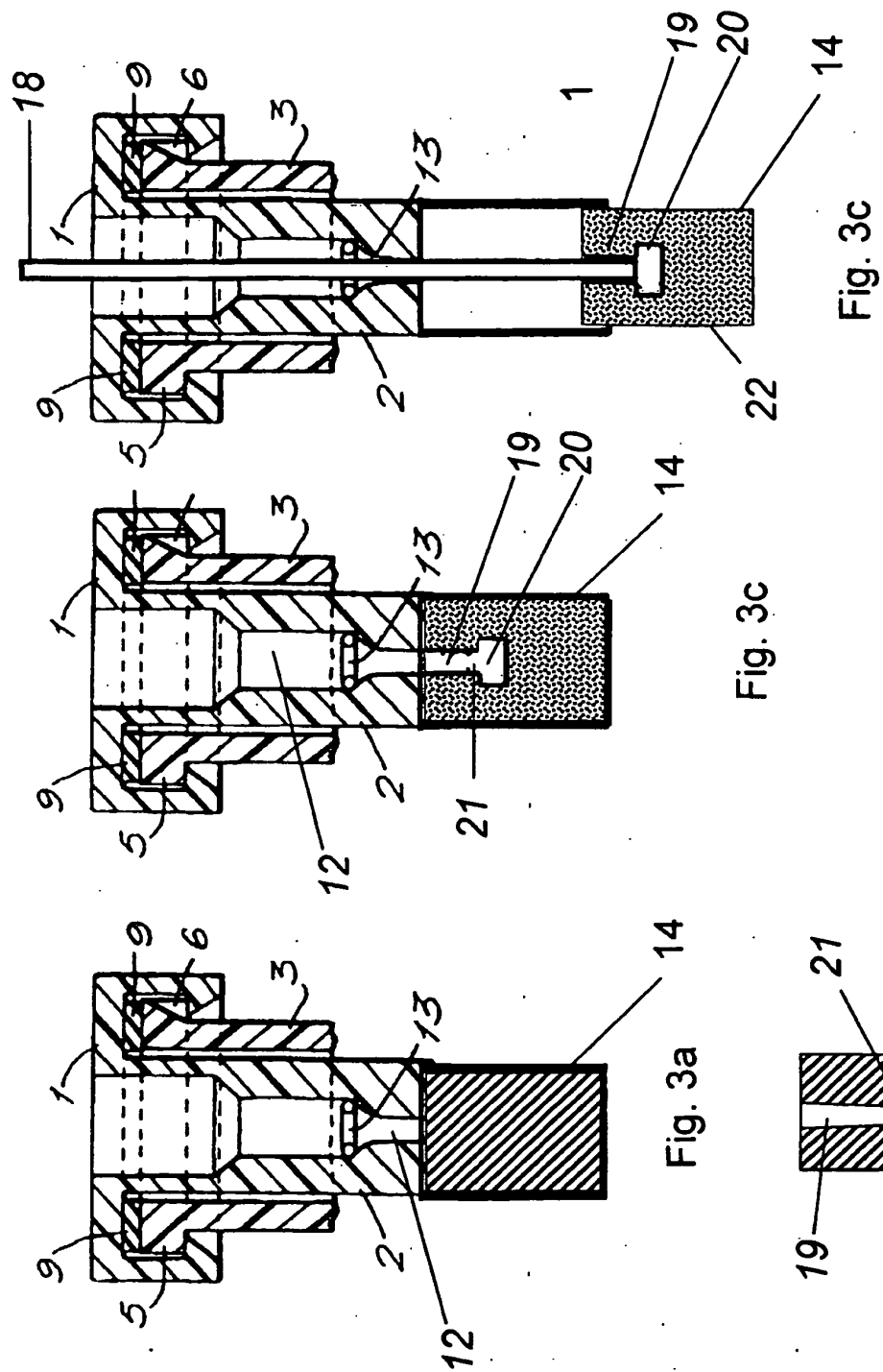
Las formas de realización de la invención descritas por último pueden estar configuradas de manera análoga en una brida que se asienta sobre un depósito como sistema de cierre de acuerdo con el documento EP 1058657.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la aplicación por primera vez de un sistema hermético en sí en forma tubular que puede conducir un líquido con dos extremos abiertos con un líquido medicamentoso, en donde el sistema forma parte de un inhalador desprovisto de medio propulsor, caracterizado por que en el extremo inferior en forma tubular del sistema se encaja manualmente un depósito, que contiene una formulación medicamentosa líquida, de manera hermética a presión, de tal manera que el extremo en forma tubular penetra en el líquido y una sobrepresión presente al principio o al final del proceso de encaje en el depósito de por lo menos 100 Pa (1 mbar) comprime a través del sistema una parte del líquido medicamentoso con la creación de la sobrepresión de tal forma que el sistema está lleno completamente con líquido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que con el proceso de encaje se comprime por lo menos una vez y media tanto líquido a través del sistema como el que corresponde al volumen del sistema.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la sobrepresión en el depósito se genera mediante el envasado en frío de la formulación medicamentosa líquida a una temperatura de menos de 10 °C con el consiguiente sellado hermético a presión del depósito y el encaje del depósito en el extremo inferior del émbolo hueco a una temperatura de más de 10 °C.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la sobrepresión en el depósito se genera mediante el envasado de la formulación medicamentosa líquida a una sobrepresión de por lo menos 1 kPa (10 mbar) con la inclusión de una burbuja de aire residual de un volumen de por lo menos 0,1 ml hasta un máximo de 0,5 ml y el encaje del depósito en el extremo inferior del émbolo hueco a presión normal.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el sistema presenta por lo menos un émbolo hueco con un extremo inferior en forma tubular y un extremo superior, un taladro de cilindro, en cuya zona inferior puede moverse de un lado a otro entre dos posiciones la zona superior del émbolo hueco, y una tobera de salida, la cual está colocada en el extremo superior del taladro de cilindro.
6. Procedimiento según la reivindicación 1 o 5, caracterizado por que el volumen en la parte del sistema que se encuentra después de la inmersión del extremo en forma tubular por encima del nivel del líquido no asciende a más de 25 microlitros, y la sobrepresión durante el encaje del cartucho en el extremo en forma tubular se genera de tal modo que el extremo en forma tubular del sistema penetra en el líquido del interior de depósito en tal medida que desplaza un volumen de por lo menos 25 microlitros, con más preferencia de por lo menos 34 microlitros.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que el extremo en forma tubular se forma por la zona inferior del émbolo hueco según la reivindicación 5.
8. Cierre para un depósito lleno con líquido, el cual en la posición de cierre presenta una tubuladura (2) que penetra en el depósito o se asienta en el depósito, cuyo extremo del lado de la cabeza señala de manera que se aleja del depósito y cuyo extremo del lado del fondo está orientado hacia el interior de depósito y en la tubuladura (2) está formado un conducto guía (12) en forma tubular que empieza por la zona de cabeza, caracterizado por que la tubuladura (2) presenta un equipo que en caso de acción de una fuerza externa desplaza una parte del líquido en el depósito, así como el conducto guía (12) tiene en su extremo una zona ensanchada, con preferencia en forma de una cámara, la cual puede abrirse a lo largo de la dirección del conducto guía (12) hacia el depósito y en la cual se encuentra un cuerpo de desplazamiento, el cual puede empujarse en dirección del interior de depósito por lo menos parcialmente desde la cámara.
9. Cierre según la reivindicación 8, caracterizado por que el cuerpo de desplazamiento presenta un taladro, el cual está formado empezando por el extremo del lado de la cabeza del cuerpo de desplazamiento, orientado en una línea recta con el conducto guía (12).
10. Cierre según la reivindicación 9, caracterizado por que el taladro es recorrible y opcionalmente presenta un estrechamiento.
11. Cierre según la reivindicación 9, caracterizado por que el taladro no es recorrible y presenta un estrechamiento por debajo del cual está formado un espacio hueco cerrado por el lado del fondo.
12. Cierre según la reivindicación 11, caracterizado por que el cuerpo de desplazamiento está formado como medio de alimentación para líquido, de una pieza, poroso de poro abierto, atravesado por capilares.
13. Cierre según la reivindicación 12, caracterizado por que el cuerpo de desplazamiento es un cuerpo de forma estable con una pared permeable al líquido, lleno con polvo sinterizado o no sinterizado, o un tejido, o un tejido de punto o un tejido sin tejer, o un tampón de fibras.

14. Cierre según la reivindicación 12, caracterizado por que el medio de alimentación para líquido en el cuerpo de desplazamiento se compone de plástico, cerámica, vidrio, metal o una sustancia natural.
- 5 15. Cierre según una de las reivindicaciones 8 a 14, caracterizado por que en el cuerpo de desplazamiento (14) y en el conducto guía (12) están colocados en cada caso medios de parada, que impiden que el cuerpo de desplazamiento (14) pueda abandonar completamente el conducto guía (12).
- 10 16. Cierre según una de las reivindicaciones 8 a 15, caracterizado por que la pared del cuerpo de desplazamiento (14) y la pared del conducto guía (12) interaccionan de forma hermética a líquido.
- 15 17. Cierre según la reivindicación 8, caracterizado por que la tubuladura presenta por el lado del fondo por lo menos dos tubos encajados el uno en el otro en forma telescópica, de los cuales por lo menos la zona hueca del tubo más interior está alineada en línea directa con el conducto guía (12).
- 20 18. Cierre según la reivindicación 17, caracterizado por que el diámetro exterior de la zona superior de cada uno de los tubos interiores es mayor que el diámetro interior de la zona inferior del tubo exterior que lo rodea.
- 25 19. Cierre según una de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizado por que el diámetro más interior del tubo más interior está formado como un ajuste a presión para una cánula.
- 30 20. Cierre según la reivindicación 17, caracterizado por que por lo menos la pared del lado del fondo de la tubuladura está formada como un fuelle de pliegues de un material elástico.
- 35 21. Cierre según una de las reivindicaciones precedentes 8 a 20, caracterizado por que la tubuladura (2) es una tubuladura sumergida (2) no hermética, la cual durante el empuje del cierre (1) hacia el cuello de depósito (3) desplaza una parte del contenido del depósito.
- 40 22. Cierre según la reivindicación 21, caracterizado por que una o varias abertura(s) de aireación (6) está(n) dispuestas en el lado exterior del cierre (1) de tal modo que durante el cierre del depósito hasta el enclavamiento del borde rebordado (4) circundante situado en el interior en el borde inferior del cierre, en la posición de cierre, establece (establecen) por lo menos una unión entre el espacio interior del cierre (7), formado por el cierre y el cuello de depósito, y el lado exterior.
- 45 23. Cierre según una de las reivindicaciones precedentes 8 a 20, caracterizado por que la tubuladura (2) forma parte de una brida, la cual se asienta sobre un depósito.
24. Sistema de cierre según una de las reivindicaciones 8 a 23 y un depósito lleno con líquido, cuya única unión con respecto al ambiente exterior está cerrada mediante el cierre.
25. Uso de un sistema según la reivindicación 24 como sistema de reserva para una formulación líquida medicamentosa en un inhalador, el cual presenta una cánula (18), la cual está unida en uno de sus extremos con una tobera y en el otro extremo el sistema puede encajarse de manera hermética a presión y a líquido.
26. Uso de un sistema según la reivindicación 25, caracterizado por que la cánula (18) está formada de manera complementaria al conducto guía (12), de tal modo que la cánula (18) puede atravesar completa o parcialmente el conducto guía (12) y/o puede interaccionar en arrastre de fuerza con la pared del conducto guía (12).





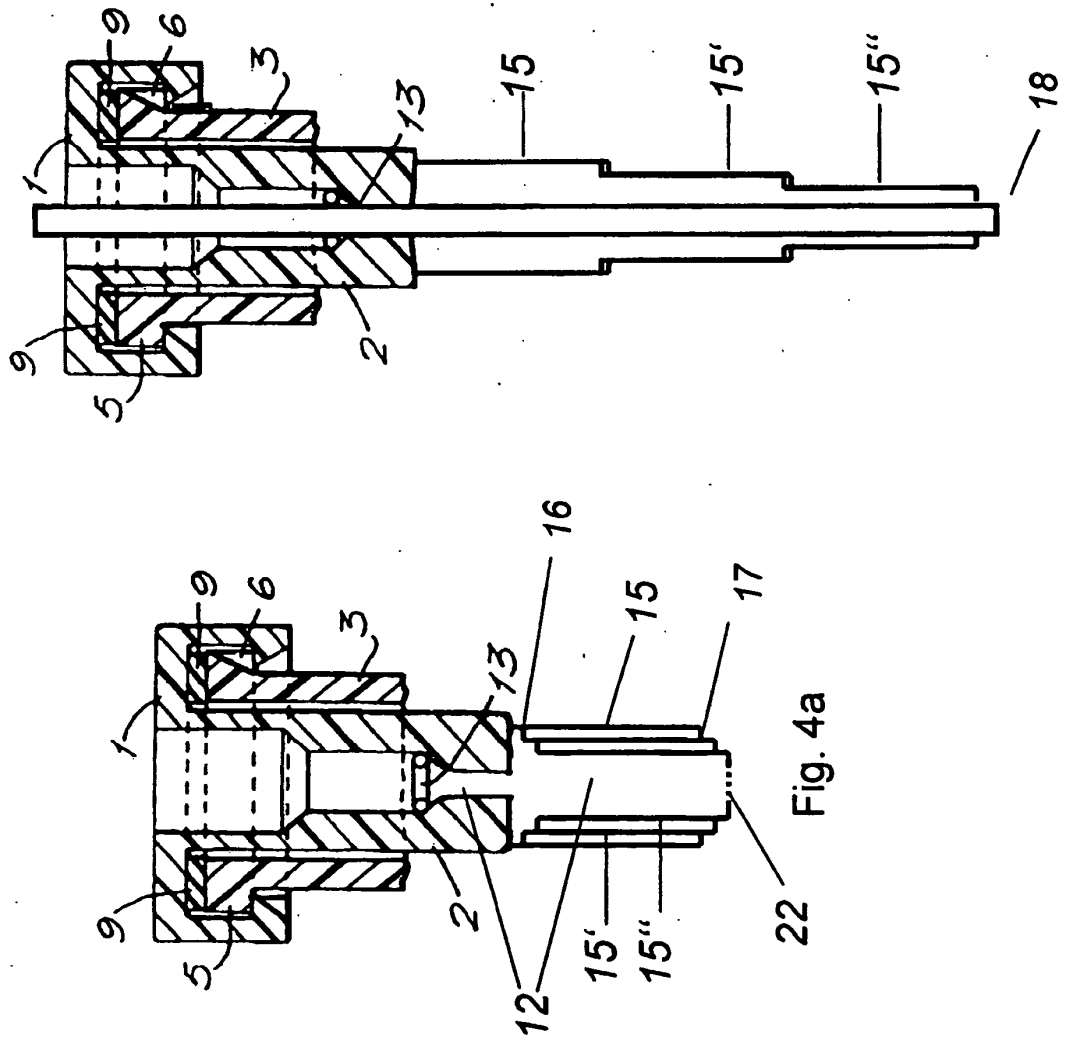


Fig. 4b

Fig. 4a

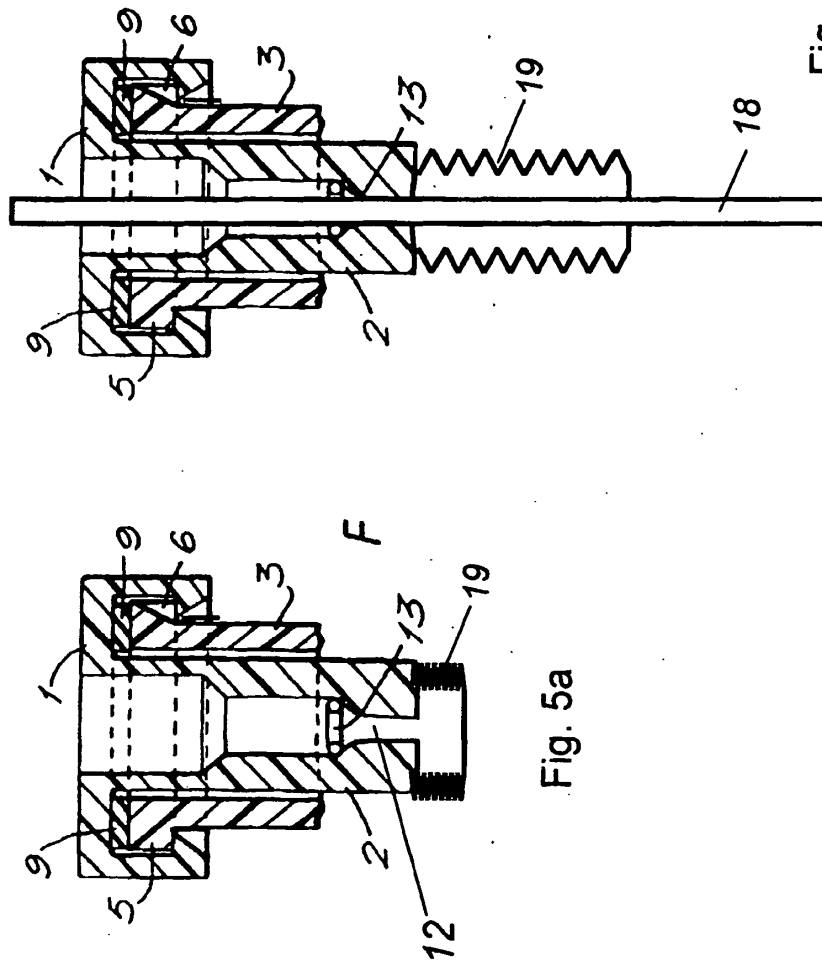


Fig. 5a

Fig. 5b