

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 936 861**

(51) Int. Cl.:

**G01N 15/06** (2006.01)  
**G01N 15/00** (2006.01)  
**A61M 15/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2018 PCT/EP2018/051036**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2018 WO18130727**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2018 E 18701295 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2022 EP 3568181**

---

(54) Título: **Inhalador**

(30) Prioridad:

**16.01.2017 GB 201700727**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.03.2023**

(73) Titular/es:

**NORTON (WATERFORD) LIMITED (100.0%)**  
Unit 301 IDA Industrial Park, Cork Road  
Waterford, IE

(72) Inventor/es:

**BUCK, DANIEL, R**

(74) Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 936 861 T3**

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Inhalador

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un inhalador de polvo seco. En particular, la presente invención se refiere a un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende un adaptador de flujo de aire. La invención también se refiere a métodos para tratar enfermedades o trastornos respiratorios.

10 Antecedentes de la invención

En el tratamiento de problemas respiratorios, incluidos el asma y la EPOC, un problema es que los pacientes tienen diferentes niveles de gravedad de la enfermedad. Esta gravedad varía entre pacientes y dentro de un mismo paciente en diferentes días (días buenos y días malos). Los pacientes más graves tienen dificultad para producir una tasa de flujo alta cuando inhalan, mientras que los pacientes menos graves pueden siempre tener un caudal alto cuando inhalan. En la actualidad, existe un enfoque único para el desarrollo de inhaladores. El mismo dispositivo se usa para administrar medicamentos a todos los pacientes, ya sean graves o leves. Para tratar a los pacientes graves, se aumenta la cantidad de agente activo. Esto no aborda las variaciones en el caudal de volumen de inhalación entre una población de pacientes y el efecto que tiene sobre la administración de fracción de partículas finas.

20 Los desaglomeradores para inhaladores de polvo seco accionados por la respiración se describen en el documento WO 01/97889.

25 El documento EP 2496294-A describe un tipo de inhalador con una derivación de aire.

El documento WO 2011/054527 A1 describe un adaptador de flujo de aire para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración. El adaptador de flujo de aire comprende un conducto que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en donde el extremo proximal permite comunicación de fluidos desde un puerto de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del conducto, y en donde el adaptador de flujo de aire comprende además medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire.

35 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de reducir la dependencia del caudal de los inhaladores de polvo seco accionados por la respiración y, en particular, la dependencia del caudal de la dosis administrada del medicamento que administran. En particular, existe la necesidad de garantizar que diferentes grupos de pacientes reciban sustancialmente la misma dosis administrada desde el mismo inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

40 También existe la necesidad de proporcionar inhaladores de polvo seco accionados por la respiración, y en particular aquellos con desaglomeradores, que proporcionen mejores características de dosis administrada. Particularmente, existe la necesidad de inhaladores de polvo seco accionados por la respiración que proporcionen una mejor uniformidad de la dosis administrada.

45 Estos y otros problemas son abordados por el inhalador de acuerdo con la reivindicación independiente. Las modalidades adicionales se describen en las reivindicaciones dependientes.

Resumen de la invención

50 La presente descripción describe un inhalador para la inhalación de medicamento en polvo, por ejemplo, polvo seco, el inhalador que tiene un cuerpo y al menos un depósito que contiene medicamento en polvo, el cuerpo que tiene una entrada de aire y una salida para la transmisión al paciente del aire que entra en el cuerpo a través de la entrada de aire y medicamento en polvo seco, teniendo la salida un área de sección transversal total para el flujo que es más del 80 % del área de sección transversal total de la entrada de aire de acuerdo con la reivindicación 1. Esto proporciona 55 sorprendente y ventajosamente una consistencia mejorada de la fracción de partículas finas en el intervalo de los caudales. Esto significa que un paciente grave recibirá una cantidad de medicamento similar a la que administraría un paciente leve. Igualmente, un paciente leve que tenga un mal día, es decir, un caudal de inhalación baja, obtendrá la misma cantidad que un buen día, es decir, un caudal de inhalación alta. Se espera que el área de flujo de salida relativamente grande, incluido el aire de derivación, con relación al área de flujo de entrada disminuya en la administración del fármaco a caudales más bajas. También se espera que la adición de una derivación de flujo de aire 60 cree un suministro de fracción de partículas finas impredecible. Sorprendentemente, sin embargo, la dependencia del caudal se reduce de hecho.

65 El área de sección transversal total de la salida puede ser más del 85 % del área de sección transversal total de la entrada; opcionalmente menos del 125 %, por ejemplo del 90 al 100 %, es aproximadamente el 95 % un ejemplo. Se ha descubierto que las disposiciones dentro de estos valores, especialmente en torno al 95 %, proporcionan una

administración de fracción de partículas finas particularmente bueno en un amplio intervalo de caudales, de 30 a 90 l/min o de 45 a 90 l/min.

5 La salida comprende una salida principal para la transmisión de medicamento en polvo seco arrastrado por el aire, así como también al menos una salida secundaria para la transmisión de un flujo de derivación de aire solo sin medicamento.

Cada salida secundaria puede tener una forma no similar a un anillo o no anular.

10 Cada salida secundaria puede comprender una abertura circular.

Se proporciona una pluralidad de dichas salidas secundarias. En este caso, dichas salidas secundarias están dispuestas en serie configuradas alrededor de la salida principal. La serie puede comprender una rejilla rectangular de cuatro aberturas circulares, aunque se prevén otras disposiciones.

15 La salida principal puede ser sustancialmente circular.

La salida principal puede tener un área de sección transversal de 30 a 50 mm<sup>2</sup>, típicamente de 35 a 45 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 38,50 mm<sup>2</sup> es un ejemplo.

20 El área de sección transversal total de todas dichas salidas secundarias puede ser de 5 a 15 mm<sup>2</sup>, típicamente de 8 a 12 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 10,00 mm<sup>2</sup> es un ejemplo. Opcionalmente, el área de la sección transversal de todas dichas salidas secundarias es aproximadamente del 10 % al 50 % del área de la entrada de aire, típicamente del 15 % al 25 %, es aproximadamente el 20 % un ejemplo.

25 El área de sección transversal total de la entrada de aire puede ser de 40 a 60 mm<sup>2</sup>, típicamente de 45 a 55 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 50,80 mm<sup>2</sup> es un ejemplo.

30 La entrada de aire es generalmente de forma elíptica y puede tener al menos una porción de borde superior o inferior de la misma que es parte de una elipse; la entrada de aire incluye preferentemente al menos un miembro de rejilla que se extiende a través de ella paralelamente a un eje principal de la forma generalmente elíptica de la entrada de aire.

35 El inhalador puede incluir un desaglomerador que tiene una cámara de turbulencia que incluye al menos un puerto de entrada para aire sin medicamento en polvo, así como también una entrada de medicamento para aire con medicamento en polvo, el área de flujo a través del al menos un puerto de entrada combinado con el entrada de medicamento que tiene un área de sección transversal combinada que es menor que el área de sección transversal total de la entrada al cuerpo; preferentemente (a) también menor que el área de sección transversal de la salida y/o (b) aproximadamente de 40 mm<sup>2</sup>.

40 El área de sección transversal combinada puede ser de 3 a 5 veces mayor que el área de sección transversal total de todas dichas salidas secundarias, por ejemplo, aproximadamente 4 veces mayor.

45 La salida se forma en una boquilla del inhalador.

45 El ángulo del cono de una columna de sustancia emitida por el inhalador puede ser inferior a 35 grados. Este ángulo de cono puede ser de más de 25 o más de 30 grados, es aproximadamente 33,5 o 33,52 grados algunos ejemplos. En cualquiera de estos casos, el ángulo del cono se logra con una caída de presión de 4 kPa aplicada en la boquilla del inhalador para hacer que el aire fluya a través de la misma.

50 El área de sección transversal a una distancia de 3 cm de la salida del inhalador de una columna de sustancia emitida por el inhalador puede ser inferior a 6 cm<sup>2</sup>, opcionalmente menos de 5 cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup>. Esta área de sección transversal, en cualquiera de estos casos, puede ser superior a 2 cm<sup>2</sup>, más de 3cm<sup>2</sup> o más de 4 cm<sup>2</sup>. En cualquiera de estos casos, el área de sección transversal se logra en algunos ejemplos con una caída de presión de 4 kPa aplicada en una boquilla del inhalador para hacer que el aire fluya a través de la misma.

60 A una distancia de 3 cm de la salida del inhalador, la relación entre las dimensiones cruzadas máximas y mínimas de una columna de sustancia emitida por el inhalador puede ser inferior a 1,8, opcionalmente inferior a 1,7 o inferior a 1,6, es 1,55 un ejemplo. Esta relación puede ser en cualquiera de estos casos superior a 1,2, superior a 1,3, superior a 1,4 o superior a 1,5. En cualquiera de estos casos, la relación se logra en algunos ejemplos con una caída de presión de 4 kPa aplicada en una boquilla del inhalador para hacer que el aire fluya a través de la misma.

65 La columna de salida puede comprender un patrón de rociado generalmente uniforme de partículas de polvo a través de la columna, aunque el patrón de rociado puede tener un rociado más denso cerca y en el centro de la columna que cerca o en un borde periférico de la columna.

El inhalador puede incluir un medicamento en polvo seco. Esto puede incluir uno o más ingredientes activos que puede comprender una combinación de propionato de fluticasona y salmeterol. El salmeterol puede ser xinafoato de salmeterol. Se contemplan otros ingredientes activos para otras modalidades, como se analiza más abajo.

5 Los puertos primario y secundario se configuran de manera que el suministro de partículas de la Etapa 4 en una prueba del Copley Scientific Next Generation Impactor a caídas de presión de 2 kPa, 4 kPa y 6 kPa varíe entre el mayor peso de partículas y el menor peso de partículas y el mayor peso de partículas es menos del 50 % más que el menor peso, opcionalmente menos del 35 % más o menos del 30 % más, es un ejemplo aproximadamente un 25 % más. El mayor peso puede ser más del 1 %, más del 5 % o más del 10 % más que el menor peso.

10 Los puertos primario y secundario se configuran de manera que el suministro de partículas de la Etapa 5 en una prueba del Copley Scientific Next Generation Impactor a caídas de presión de 2 kPa, 4 kPa y 6 kPa varíe entre el mayor peso de partículas y el menor peso de partículas y el mayor peso de partículas es menos del 20 % más que el menor peso, opcionalmente menos del 17,5 % más o menos del 15 % más, aproximadamente un 14 % más es un ejemplo. El mayor peso puede ser más del 1 %, más del 5 % o más del 10 % más que el menor peso.

15 El inhalador de cualquiera de las descripciones anteriores del presente documento se acciona para tratar una enfermedad o trastorno respiratorio para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más ingredientes activos.

20 El inhalador puede ser un inhalador de polvo seco y la etapa de accionar el inhalador puede comprender inhalar a través del inhalador.

25 La enfermedad o trastorno respiratorio puede ser asma.

30 La enfermedad o trastorno respiratorio puede ser la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35 El uno o más ingredientes activos pueden incluir budesonida y/o fumarato de formoterol.

40 El uno o más ingredientes activos pueden comprender albuterol o sulfato de salbutamol.

45 El uno o más ingredientes activos pueden comprender una combinación de propionato de fluticasona y salmeterol. El salmeterol puede ser xinafoato de salmeterol.

50 El uno o más ingredientes activos se proporcionan en forma de polvo seco. El polvo seco puede incluir una combinación de propionato de fluticasona y salmeterol. El salmeterol puede ser xinafoato de salmeterol. Se usan otros ingredientes activos en otros ejemplos.

#### Breve descripción de las figuras

55 La presente invención se lleva a cabo de varias maneras y una descripción preferida se describirá ahora, a manera de ejemplo, con referencia a las figuras acompañantes, en las cuales:

60 La Figura 1 muestra una vista del extremo distal de un adaptador de flujo de aire usado en un inhalador preferido;

65 La Figura 2 muestra una vista del extremo proximal del adaptador de flujo de aire de la Figura 1;

70 La Figura 3 muestra una modalidad alternativa del adaptador de flujo de aire;

75 La Figura 4 muestra un desaglomerador para uso con el adaptador de flujo de aire de la Figura 2, o modificado en la Figura 3;

80 La Figura 5 muestra el desaglomerador de la Figura 4 que incluye un puerto de derivación de la cámara de turbulencia, es el adaptador de flujo de aire como en la Figura 2;

85 La Figura 6 muestra un inhalador de polvo seco que incluye las partes de las Figuras 4 y 5;

90 La Figura 7 muestra una sección del inhalador de polvo seco de la Figura 6;

95 La Figura 8 muestra la entrada de aire del inhalador de las Figuras 6 y 7;

100 La Figura 9 muestra gráficos comparativos de fracciones de partículas finas para un lote de medicamento en polvo seco, es un gráfico para uso con el inhalador de las Figuras 6 y 7 y el otro igual pero para la omisión de la derivación de aire al omitir las aberturas de flujo de derivación; y

105 La Figura 10 muestra gráficos correspondientes a los de la Figura 9 pero para un segundo lote de medicamento en polvo seco.

110 Las Figuras 11A a 11C muestran gráficos correspondientes a los resultados de la Tabla 1.

115 Las Figuras 12A y 12B muestran los resultados de la prueba del ángulo del cono de la columna.

120 Las Figuras 13A y 13B muestran los resultados de la prueba del patrón de rociado.

#### Descripción detallada

125 La Figura 1 muestra una modalidad de un adaptador de flujo de aire de acuerdo con la presente descripción, en particular muestra un extremo distal 2010 de un adaptador de flujo de aire 200 para uso en un inhalador. El adaptador

de flujo de aire comprende un conducto 2020 con una primera brida circunferencial 206. El conducto 2020 tiene una sección transversal circular; sin embargo, puede tener cualquier forma de sección transversal, por ejemplo, circular, cuadrada o triangular.

- 5 La Figura 2 muestra una vista del extremo proximal 2090 del adaptador de flujo de aire 200. El adaptador de flujo de aire comprende un conducto 2020 con una primera brida circunferencial 2030. El conducto mostrado tiene una sección transversal circular; sin embargo, puede tener cualquier forma de sección transversal, por ejemplo, circular, cuadrada o triangular.
- 10 El adaptador de flujo de aire 200 comprende además medios para permitir que el aire fluya desde el extremo proximal 2090 del adaptador hasta el extremo distal 2010 del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire 200. Los medios para permitir que el aire fluya desde el extremo proximal 2090 del adaptador hasta un extremo distal 2010 del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto 2020 cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal 2010 del adaptador de flujo de aire 200 son en forma de cuatro aberturas 202, 203, 204, 205 en la primera brida circunferencial 2030, que también tiene una salida central circular relativamente grande 201.

En modalidades alternativas puede haber otro número de aberturas, por ejemplo, una, dos, tres, cinco, seis, ocho o más. Las aberturas mostradas tienen una sección transversal circular; sin embargo, pueden tener cualquier forma de sección transversal, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

25 El adaptador de flujo de aire 200, como se muestra en la Figura 2, comprende además una segunda brida circunferencial 208. La segunda brida circunferencial comprende cuatro aberturas 210, 211, 212 (la cuarta no se muestra). Sin embargo, la brida circunferencial puede comprender cualquier número de aberturas, por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, seis u ocho aberturas. Las aberturas mostradas tienen una sección transversal circular; sin embargo, pueden tener cualquier forma de sección transversal, por ejemplo circular, cuadrada o triangular. La segunda brida circunferencial 208 se omite en otras modalidades.

30 Lasbridascircunferencialesprimeraysegundapuedentenercualquierforma;sinembargo,preferentemente,tiennounafomaquelespermitaacoplarseconlaboquillade uninhaladordepolvoseco. Preferentemente, se acoplan de manera que durante el uso el aire no fluya a través de la superficie de acoplamiento.

35 El extremo proximal 2090 del adaptador en el conducto 2020 permite la comunicación de fluidos desde un puerto de salida del desaglomerador 532 hasta el extremo distal del conducto 2010. En particular, el adaptador de flujo de aire 200, como se muestra en la Figura 2, tiene una superficie de acoplamiento 214 para acoplarse con el puerto de salida 532 de un desaglomerador 500 (Figura 5). Preferentemente, se acoplan de manera que durante el uso el aire no fluya a través de la superficie de acoplamiento. Se entiende que en ciertas modalidades, el puerto de salida y el adaptador de flujo de aire pueden ser una estructura unitaria.

40 40 La Figura 3 muestra una vista del extremo proximal 301 de un adaptador de flujo de aire modificado 300. El adaptador de flujo de aire comprende un conducto 302 con una primera brida circunferencial 303. El conducto mostrado tiene una sección transversal circular; sin embargo, puede tener cualquier forma de sección transversal, por ejemplo, circular, cuadrada o triangular.

45 45 El adaptador de flujo de aire 300 comprende además medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire 304, 305, 306 (no se muestra el cuarto). Los medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire tienen la forma de cuatro segundos conductos 304, 305, 306 (el cuarto no se muestra) que van desde la segunda brida circunferencial 308 hasta la primera brida circunferencial 309. Los segundos conductos que se muestran tienen secciones transversales circulares 310, 311, 312 (el cuarto no se muestra); sin embargo, pueden tener cualquier forma de sección transversal, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

55 55 El extremo proximal 309 del conducto 302 es adecuado para realizar una comunicación de fluidos con el puerto de salida de un desaglomerador de un inhalador de polvo seco. En particular, el adaptador de flujo de aire 300 que se muestra en la Figura 3 tiene una superficie de acoplamiento 313 para acoplarse con un puerto de salida de un desaglomerador de un inhalador de polvo seco. Preferentemente, se acoplan de manera que durante el uso el aire no fluya a través de la superficie de acoplamiento. Se entiende que en ciertas modalidades, el puerto de salida y el adaptador de flujo de aire pueden ser una estructura unitaria.

60 60 Los adaptadores de flujo de aire de la presente descripción se moldean a partir de cualquier material polimérico adecuado. Los materiales poliméricos adecuados incluyen polipropileno y acrilonitrilo butadieno estireno (ambos disponibles de BASF).

- La Figura 4 muestra un desaglomerador 500 adecuado para incluir los adaptadores de flujo de aire de las Figuras 1 a 3. El desaglomerador 500 comprende: una pared interna 512 que define una cámara de turbulencia 514 que se extiende a lo largo de un eje A desde un primer extremo 518 hasta un segundo extremo 520; un puerto de suministro de polvo seco 522 en el primer extremo 518 de la cámara de turbulencia 514 para proporcionar una comunicación de fluidos entre un conducto administrado de polvo seco de un inhalador y el primer extremo 518 de la cámara de turbulencia 514; al menos un puerto de entrada 524, 525 en la pared interna 512 de la cámara de turbulencia 514 adyacente al primer extremo 518 de la cámara de turbulencia 514 que proporciona una comunicación de fluidos entre una región exterior al desaglomerador 500 y el primer extremo 518 de la cámara de turbulencia 514; un puerto de salida 532 que proporciona comunicación de fluidos entre el segundo extremo 520 de la cámara de turbulencia 514 y un adaptador de flujo de aire (no mostrado); de manera que una baja presión inducida por la respiración en el extremo distal del adaptador de flujo de aire (no mostrado) hace que el aire fluya hacia la cámara de turbulencia 514 a través del puerto de suministro de polvo seco 522 y el puerto de entrada 524, 525.
- Preferentemente, el al menos un puerto de entrada 524, 525 comprende dos puertos de entrada diametralmente opuestos 524, 525 que se extienden en una dirección sustancialmente transversal al eje A y sustancialmente tangencial a la sección transversal circular de la cámara de turbulencia 514. Como resultado, los flujos de aire, ilustrados por las flechas 2 y 3 en la Figura 4, que ingresan a la cámara de turbulencia 514 a través de los puertos de entrada, al menos inicialmente se dirigen transversalmente con respecto al eje A de la cámara de turbulencia y chocan con el flujo de aire que ingresa a través del puerto de suministro 522 para crear turbulencia. Los flujos de aire combinados, ilustrados por la flecha 4 en la Figura 4, luego chocan con la pared interna 512 de la cámara de turbulencia 514, forman un vórtice y crean turbulencia adicional a medida que se mueven hacia el segundo extremo 520 de la cámara de turbulencia.
- Con referencia a la Figura 4, el desaglomerador 500 incluye paletas 526 en el primer extremo 518 de la cámara de turbulencia 514 que se extienden al menos en parte radialmente hacia fuera desde el eje A de la cámara de turbulencia. Cada una de las paletas 526 tiene una superficie oblicua 528 orientada al menos en parte en una dirección transversal al eje A de la cámara de turbulencia 514. Las paletas 526 tienen un tamaño de manera que al menos una porción de los flujos de aire combinados 4 chocan con las superficies oblicuas 528. Preferentemente, las paletas comprenden cuatro paletas 526, cada una de las cuales se extiende entre un cubo 530 alineado con el eje A y la pared 512 de la cámara de turbulencia 514.
- Como se muestra en la Figura 4, el desaglomerador 500 incluye además un puerto de salida 532 para proporcionar una comunicación de fluidos entre el segundo extremo 520 de la cámara de turbulencia 514 y el adaptador de flujo de aire (no mostrado). Una baja presión inducida por la respiración en el extremo distal del adaptador de flujo de aire (no mostrado) provoca el flujo de aire a través del puerto de suministro 522 y los flujos de aire 2, 3 a través de los puertos de entrada y atrae el flujo de aire combinado 4 a través de la cámara de turbulencia 514. El flujo de aire combinado 4 luego sale de la cámara de turbulencia 514 a través del puerto de salida 532. Preferentemente, el puerto de salida 532 se extiende sustancialmente transversal al eje A, de manera que el flujo de aire 4 chocará con una pared interna del puerto de salida 532 y creará más turbulencia.
- Durante el uso del desaglomerador 500 en combinación con un inhalador de polvo seco activado por la respiración que incluye un conducto administrado de polvo seco y un depósito de polvo seco 800 (Figura 7) para exponer una cantidad predeterminada de polvo seco al conducto administrado, la inhalación del paciente en el extremo distal 2010 del adaptador de flujo de aire 200 hace que los flujos de aire 2 y 3 ingresen a través, respectivamente, del puerto de suministro de polvo seco 522 y los puertos de entrada 524, 525. Aunque no se muestra, el flujo de aire a través del puerto de suministro 522 arrastra el polvo seco hacia la cámara de turbulencia 514. El flujo de aire y el polvo seco arrastrado son dirigidos por el puerto de suministro 522 hacia la cámara de turbulencia en dirección longitudinal, mientras que los flujos de aire 2 y 3 desde los puertos de entrada 524, 525 son dirigidos en dirección transversal, de manera que los flujos de aire chocan y se combinan sustancialmente.
- Una porción del flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado luego chocan con las superficies oblicuas 528 de las paletas 526 causando que las partículas y cualquier aglomerado del polvo seco impacten contra las superficies oblicuas y choquen entre sí. La geometría de la cámara de turbulencia 514 hace que el flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado sigan una trayectoria espiral turbulenta, o vórtice, a través de la cámara de turbulencia. Como se apreciará, las secciones transversales decrecientes de la cámara de turbulencia 514 cambian continuamente la dirección y aumentan la velocidad del flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado. Así, las partículas y cualquier aglomerado del polvo seco impactan constantemente contra la pared 512 de la cámara de turbulencia 514 y chocan entre sí, dando como resultado una acción de trituración o fragmentación mutua entre las partículas y los aglomerados. Además, las partículas y aglomerados desviados de las superficies oblicuas 528 de las paletas 526 provocan más impactos y colisiones. Los impactos y colisiones constantes hacen que los aglomerados se rompan en partículas adicionales y que las partículas se micronicen sustancialmente.
- Al salir de la cámara de turbulencia 514, la dirección del flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado se cambia nuevamente a una dirección transversal con respecto al eje A, a través del puerto de salida 532. El flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado retienen un componente de remolino del flujo, de manera que el flujo de aire

4 y el polvo seco arrastrado giran en espiral a través del puerto de salida 532. Dado que el polvo micronizado y cualquier aglomerado restante mantienen el remolino impartido desde la cámara de turbulencia 514, el flujo de remolino provoca impactos adicionales en el puerto de salida 532 para dar como resultado una mayor descomposición de cualquier aglomerado restante antes de que el paciente lo inhale.

- 5 La Figura 5 muestra el desaglomerador 500 con el adaptador de flujo de aire 200 de acuerdo con la invención. El desaglomerador 500 comprende: el adaptador de flujo de aire 200 que proporciona comunicación de fluidos entre el puerto de salida 530 y una región exterior al desaglomerador. Las aberturas 202, 203, 204, 205, 210, 211, 212 actúan como puertos de derivación de la cámara de turbulencia que permiten que el aire fluya (se muestra con flechas etiquetadas con 5) desde el extremo proximal 2090 del adaptador de flujo de aire hasta el extremo distal 2010 del adaptador de flujo de aire 200 independientemente de la cámara de turbulencia 514 cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire. La baja presión inducida por la respiración en el extremo distal del adaptador de flujo de aire 501 también hace que el aire fluya hacia la cámara de turbulencia 514 a través del puerto de suministro de polvo seco 522 y el al menos un puerto de entrada 524, 525. El flujo de aire combinado (flecha 4) sale del adaptador de flujo de aire 501 a través del conducto 507 (mostrado por la flecha 6). El flujo de aire que se ha desviado de la cámara de turbulencia sale del adaptador de flujo de aire a través de las aberturas 202, 203, 204, 205 en la primera brida circunferencial 206 en un extremo distal 2010 del adaptador de flujo de aire (mostrado por flechas numeradas 5).
- 10 20 Los inhaladores de polvo seco accionados por la respiración adecuados que incluyen los desaglomeradores y los adaptadores de flujo de aire de la presente invención se describen en US6748947 y se venden bajo el nombre comercial SPIROMAX™.
- 15 25 La Figura 6 muestra la apariencia externa de un inhalador de polvo seco 600 accionado por la respiración al que se ajustan el adaptador 200 y el desaglomerador 500.
- 20 La Figura 7 muestra en sección el inhalador de polvo seco 600 que comprende el desaglomerador 500 que incluye un adaptador de flujo de aire 200.
- 25 30 35 Las aberturas 202, 203, 204, 205, 210, 211, 212 en lasbridas circunferenciales primera y segunda 2030, 208 realizan la función de puertos de derivación de la cámara de turbulencia. En consecuencia, en uso, una baja presión activada por la respiración en el extremo distal 2010 del adaptador de flujo de aire 200 hace que el aire fluya a través de las aberturas en lasbridas circunferenciales primera 2030 y segunda 208. La baja presión activada por la respiración en el extremo distal 2010 del adaptador de flujo de aire 200 también hace que el aire arrastre el medicamento y lo administre a la cámara de turbulencia 514 a través del puerto de suministro.
- 40 Las paletas 526 están fijados de manera fija y no giratoria al primer extremo de la cámara de turbulencia y se extienden al menos en parte radialmente hacia fuera desde el eje A de la cámara de turbulencia 514. Las superficies oblicuas 528 son de manera que una porción de los flujos de aire combinados se desvía en una dirección sustancialmente longitudinal hacia el segundo extremo 520 de la cámara de turbulencia 514.
- 45 El inhalador tiene una tapa de boquilla 802 que se puede quitar o girar para mover operativamente una copa dosificadora 804 a través de un enlace (no mostrado) para llenar la copa dosificadora 804 con medicamento en polvo seco del depósito 800 y coloca la copa dosificadora 804 en el conducto administrado de polvo seco que conduce desde una entrada de aire del inhalador 806 (Figuras 6 y 8) al puerto de suministro 522 (Figura 4).
- 50 55 La entrada de aire 806 es elíptica con su eje principal C horizontal cuando un cuerpo principal 808 del inhalador se mantiene vertical durante la inhalación. La entrada de aire 806 tiene un borde superior 810 y un borde inferior 812, ambos conformados para formar parte de una elipse. La entrada de aire 806 tiene un miembro de rejilla central 814 que se extiende a lo largo de su eje mayor C. La entrada de aire 806 tiene un área de sección transversal de 50,80 mm<sup>2</sup>. La entrada ilustrada 806 es la única fuente de flujo de aire hacia la salida. El puerto de suministro 522, los puertos de derivación de aire, los puertos de entrada 524, 525 y el puerto de salida comparten cada uno la misma entrada 806.
- 60 65 Cada uno de los dos puertos de entrada 524, 525 tiene un área de aproximadamente 10 a 20 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 15 o aproximadamente 16 mm<sup>2</sup> es dos ejemplos, por lo que un área total entre ellos de aproximadamente 20 a 40 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 30 o aproximadamente 32 mm<sup>2</sup> es dos ejemplos. El área de sección transversal de la salida circular central 816 del conducto 2020 es de 38,50 mm<sup>2</sup> y cada una de las aberturas de aire de derivación 202, 203, 204, 205 así como también cada una de las cuatro aberturas 210, 211, 212 en la segunda brida circunferencial 208 es de 2,5 mm<sup>2</sup>, haciendo así un área total de salida de 48,50 mm<sup>2</sup>, que es aproximadamente el 95 % del área de la entrada de aire 806. El área de salida es por lo tanto relativamente grande es aproximadamente igual al área de entrada. Además, el área de derivación de 10 mm<sup>2</sup> para las cuatro aberturas 202, 203, 204, 205 en la salida es aproximadamente el 20 % del área de entrada y aproximadamente el 25 % del área de la salida central 816.

Estos arreglos tienen ventajas significativas como se muestra en las Figuras 9 y 10.

En la Figura 9, el Lote IS muestra con diagramas de diamante 900, 902, 904 la fracción de partículas finas (medida mediante el uso de un probador Copley Scientific NGI como se describe en "Copley Scientific - Quality Solutions for Inhaler Testing - 2012 Edition"), es decir, los Grupos 3 o 4 (Etapas 3, 4, 5, 6, 7, MOC) administrados a diferentes caudales de volumen por un inhalador como se muestra pero con las aberturas 202, 203, 204, 205 omitidas, así como también la segunda brida circunferencial 208. El Lote IM muestra con diagramas cuadrados 906, 908, 910, 912 los datos equivalentes para el inhalador 600 actualmente descrito. Es una gran sorpresa que, debido a la introducción del aire de derivación y el área de salida relativamente grande en comparación con el área de entrada del inhalador 600, no haya una caída deficiente en el bajo rendimiento del caudal con el inhalador 600. Por el contrario, el gradiente menos profundo de los diagramas cuadrados 906, 908, 910, 912 en comparación con los diagramas 900, 902, 904 muestra un rendimiento muy mejorado en el sentido de que hay una administración significativamente más constante de fracción de partículas finas en el intervalo de los caudales volumétrico, como lo muestra la línea lineal más plana 916 para los diagramas cuadrados en comparación con la línea más inclinada 91 para los diagramas de diamante. Igualmente, en la Figura 10, con un segundo lote, la línea 920 linealizada para los diagramas cuadrados 922, 924, 926 con el inhalador 600 es significativamente más plana que la línea 928 linealizada para los diagramas de diamante 930, 932, 934 para el inhalador sin derivación de aire.

20 Prueba comparativa:

Las boquillas de inhalador como en las Figuras 6 y 7 (conocido como "dispositivo de alto flujo") se probaron contra boquillas iguales pero por la ausencia de la trayectoria de flujo de derivación a través de las aberturas de derivación 202, 203, 204, 205, 210, 211, 212 (conocido como un dispositivo estándar). Los dispositivos se probaron con el probador Copley Scientific Next Generation Impactor (NGI), como se describe en "Copley Scientific - Quality Solutions for Inhaler Testing - 2012 Edition" mediante el uso de albuterol como ingrediente activo.

Las pruebas NGI A se realizaron con los siguientes tres ajustes de presión mediante el uso del probador NGI:

	Caída de presión	Dispositivos de flujo estándar	Dispositivos de alto flujo
30	2 kPa	1 dispositivo	1 dispositivo
	4 kPa	1 dispositivo	1 dispositivo
	6 kPa	1 dispositivo	1 dispositivo

35 Pruebas NGI A en 3 configuraciones diferentes de caída de presión:

	Caudal	Dispositivos de alto flujo
40	Caudal bajo desde 2 kPa Std. Prueba de flujo anterior	1 dispositivo
	Caudal medio desde 4 kPa Std. Prueba de flujo anterior	1 dispositivo
	Caudal alto desde 6 kPa Std. Prueba de flujo anterior	1 dispositivo

Los materiales usados fueron:

45 Albuterol MDPI 90 mcg/dosis 200 dosis (Sulfato de Salbutamol), 0,65 g de peso de llenado, cebado 50 l/min.

Los dispositivos se desperdiciaron con la misma tasa de flujo al que se realizó la prueba.

Los resultados son como los que se muestran en la Tabla 1 a continuación:

# ES 2 936 861 T3

Tabla 1

Prueba	Número de inhalador	Parámetros (unidades)	2KPa		4KPa		6KPa	
			Inhalador estándar @ 46 L/min	Inhalador de alto flujo@ 65 L/min	Inhalador estándar@ 87 L/min	Inhalador de alto flujo@ 92 L/min	Inhalador estándar@ 84 L/min	Inhalador de alto flujo@ 84 L/min
Impactador de nueva generación		MP / P (mcg)	15,25	5,29	7,81	10,31	5,9706	4,4376
		Pre-Sep (mcg)	37,24	50,27	51,38	35,44	45,6166	48,6/01
		H-lanza 1 (mcg)	0,37	1,19	0,49	1,28	2,56/15	1,4799
		Elapa 2 (mcg)	0,58	1,25	0,82	1,16	2,95	1,1259
		Elapa 3 (mcg)	2,33	4,36	2,56	4,55	7,5856	3,791
		Elapa 4 (mcg)	10,91	11,85	10,57	14,61	13,3816	11,1413
		Elapa 5 (mcg)	17,44	12,28	13,99	15,31	11,38/6	11,386
		Elapa 6 (mcg)	9,58	4,89	5,76	8,75	5,5960	5,3054
		Elapa 7 (mcg)	2,74	1,36	1,59	2,66	2,5954	1,398
		Elana MOC (mcg)	0,70	0,29	0,58	0,72	1,0738	0,3035
Inhaladores 1-3 #22-26		Recuperación total de fármacos (mcg)	97,16	93,04	95,66	94,79	98,7193	89,0387
		Balance de masa (%)	108	103	105	105,00	110	99
		Grupo 1 (MP/P, Pro-Scrip/mcg)	52	56	59	45,00	52	53
		Grupo 2 (Etapa 1,2) (mcg)	1	2	1	2,00		3
		Grupo 3 (Etapa 3,4,5) (mcg)	31	28	27	34,00	32,0	26
		Grupo 4 (Etapa 6,7, MOC) (mcg)	13	7	8	12,00	9,0	7

Como se muestra en la Tabla 1 y también en los gráficos de las Figuras 11A a 11C, los dispositivos de alto flujo, es decir, aquellos con regiones de boquilla con derivación de aire como se describe con referencia a las Figuras 6 y 7 tienen una recuperación significativamente más uniforme de las Etapas 4 y 5 (y otras etapas) por el NGL que los dispositivos estándar, es las Etapas 4 y 5 tamaños de partículas terapéuticas particularmente útiles.

- 5 Para las partículas de la Etapa 4, los dispositivos de flujo alto lograron resultados a 2 kPa, 4 kPa y 6 kPa de 11,85, 13,38 y 14,72 mcg respectivamente, es la cifra más alta solo un 24 % más alta que la más baja, mientras que los dispositivos estándar lograron resultados equivalentes de 10,91, 14,61 y 16,46 mcg, de los cuales la cifra más alta es un 51 % superior a la más baja. Por lo tanto, los dispositivos de flujo alto logran una administración más constante de 10 partículas de la Etapa 4 que los dispositivos estándar en este intervalo de caídas de presión aplicada. Además, para las partículas de la Etapa 5, los dispositivos de alto flujo lograron resultados a 2 kPa, 4 kPa y 6 kPa de 12,28, 11,39 y 10,79 mcg respectivamente, es la cifra más alta solo un 14 % más alta que la más baja, mientras que los dispositivos estándar lograron resultados equivalentes de 17,44, 15,31 y 14,41 mcg, de los cuales la cifra más alta es un 21 % superior a la más baja. Por lo tanto, los dispositivos de flujo alto logran una administración más consistente 15 de partículas de la Etapa 5 que los dispositivos estándar en todo este intervalo de caídas de presión aplicadas.

#### Geometría de la columna y patrón de rociado

- 20 Mediante el uso una cámara de alta velocidad que opera a 500 Hz para capturar imágenes de las partículas de formulación de los mismos tipos de dispositivos estándar y de alto flujo que se mueven a través de la hoja de luz formada por un láser FireFLY proporcionado por Oxford Lasers, con planos de iluminación a lo largo (vertical) y perpendicular (también vertical) a la dirección del flujo de salida esperado (es decir, perpendicular a la salida de la boquilla/brida circunferencial 206), el software de aplicación, Oxford Lasers Envision Patternate procesa las imágenes captadas, para proporcionar datos detallados sobre la geometría de la columna y el patrón de rociado del dispositivo. 25 El software se adquiere en Oxford Lasers.

La tasa de flujo de aire respectivo a cada tipo de dispositivo fue cuando se aplicó una caída de presión de 4 kPa a la boquilla respectiva, es los caudales resultantes de esto alrededor de 60 l/min para dispositivos estándar y alrededor de 30 85 l/min para dispositivos de alto flujo.

- 30 Los resultados se muestran en las Figuras 12A, 12B, 13A y 13B y en las Tablas 2 a 5 más abajo. Ventajosamente, los dispositivos de alto flujo de la presente descripción tienen un ángulo de cono de columna más estrecho a 33,52 grados en promedio que los 35,72 grados de los inhaladores estándar; la columna también sale más recta de las boquillas de 35 los dispositivos de alto flujo, ventajosamente en un ángulo medido de 97,73 grados en promedio (desde el plano de salida de la boquilla), en lugar de 104,96 grados con los dispositivos estándar. El patrón de rociado también a una distancia de 3 cm de la salida de la boquilla tenía un área de patrón de rociado más pequeña en promedio a 4,51 cm<sup>2</sup> en lugar de 6,16 cm<sup>2</sup> con los dispositivos estándar. Además, la relación en el mismo plano de 3 cm de la dimensión transversal máxima a la mínima de la columna fue para dispositivos de alto flujo en promedio 1,55, que es menor que el 1,87 demostrado por los dispositivos estándar, por lo que el patrón de rociado es ventajosamente más compacto o 40 más redondo y probable que sea más efectivo. Como se muestra en estas figuras, el patrón de rociado tiene un rociado más denso cerca y en el centro de la columna que cerca o en el borde periférico de la columna.

Tabla 2. Resultados de la prueba de geometría de rociado para inhalador estándar

	Ángulo de la columna/Orientación (°)	Ángulo de cono (°)	Ancho del cono (cm) a 3 cm de la boquilla	Longitud (cm)
Promedio	104,96	35,72	1,57	10,65
SD	0,71	1,85	0,2	0,66

- 50 Tabla 3. Resultados de la prueba de geometría de rociado para el inhalador de alto flujo

	Ángulo de la columna/Orientación (°)	Ángulo de cono (°)	Ancho del cono (cm) a 3 cm de la boquilla	Longitud (cm)
Promedio	97,73	33,52	1,41	11,18
SD	1,91	1,94	0,08	0,17

Tabla 4. Resultados de la prueba del patrón de rociado para el inhalador estándar

	Longitud del diámetro más corto (cm)	Orientación del diámetro más corto (°)	Longitud del diámetro más largo (cm)	Orientación del diámetro más largo (°)	Relación mín./máx.	Área (cm <sup>2</sup> )
Promedio	2	62,02	3,72	37,08	1,87	6,16
SD	0,22	11,76	0,25	10,25	0,22	0,54

Tabla 5. Resultados de la prueba del patrón de rociado para el inhalador de alto flujo

	Longitud del diámetro más corto (cm)	Orientación del diámetro más corto (°)	Longitud del diámetro más largo (cm)	Orientación del diámetro más largo (°)	Relación mín./máx.	Área (cm <sup>2</sup> )
Promedio	1,93	59,78	2,97	31,03	1,55	4,51
SD	0,21	15,56	0,17	14,98	0,08	0,59

Usualmente, el medicamento en polvo seco usado en el inhalador de polvo seco activado por la respiración comprende un medicamento activo seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos,  $\beta_2$ -agonistas de receptores adrenérgicos, agentes antiinfecciosos, antihistamínicos y combinaciones de los mismos.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y NSAID. Los corticosteroides adecuados que se usan incluyen aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria.

Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, 6a, 9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil) oxi] - 11 -hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1, 4-dieno-17 -ácido carbotioico S- éster fluorometílico, 6a, 9a-difluoro-11-hidroxi-16a-metil-3-oxo-17a-propioniloxi-androsta-1, 4-dieno-17p-ácido carbotioico S- (2-oxo-tetrahidro -furan-3S-yi), ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, 6a, 9c-difluoro-11-hidroxi-16a-metil-17a-[(4-metil-1, 3-tiazol-5-carbonil) oxi] - 3-oxo-androsta-1, 4 -dieno-17, éster S-fluorometílico del ácido 8-carbotioico y 6a, 9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil) oxil-11-hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1, 4-dieno- Éster S-fluorometílico del ácido 17p-carbotioico, con mayor preferencia 6a, 9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil) oxi]-11-hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1, 4-dieno-17 -éster S-fluorometílico del ácido carbotioico.

Los AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de la PDE4 o inhibidores mixtos de la PDE3/PDE4), antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de la síntesis de los leucotrienos, inhibidores de la iNOS, inhibidores de la triptasa y la elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo, antagonistas de quimioquinas) o inhibidores de la síntesis de citoquinas.

Otros (agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ ) adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), salbutamol (por ejemplo, como sulfato o base libre), formoterol (por ejemplo, como fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos.

Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M1 y M2. Los compuestos incluyen el alcaloide de las plantas de belladonna, como se ilustra en atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos normalmente se administran como una sal, es aminas terciarias.

Los anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo, como bromuro), vendido con el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como bromuro), glicopirrolato (por ejemplo, como bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), bromuro de metilo de anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (Patente de Estados Unidos 2,918, 408 ), cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4), y metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9). Véase también clorhidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos descritos en WO01/04118.

Los antihistamínicos adecuados (también denominados antagonistas de los receptores H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1 y son seguros para uso humano. Todos son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de la histamina con los receptores H1. Los ejemplos incluyen etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otros antihistamínicos de primera generación incluyen aquellos que se caracterizan como basados en piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, tienen una relación estructura-actividad similar en el sentido de que retienen el grupo etíleno del núcleo (las alquilaminas) o imitan el grupo amino terciario con piperizina o piperidina.

Los ilustrativos de antagonistas son los siguientes: Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato.

Etilendiaminas: amleato de pirilamina, HCl de tripelennamina y citrato de tripelennamina.

Alquilaminas: clorfeniramina y sus sales como la sal de maleato y acrivastina.

Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl y cetirizina HCl.

5 Piperidinas: Astemizol, levocabastina HCl, loratadina o su análogo descarboetoxi, y clorhidrato de terfenadina y fexofenadina u otra sal farmacéuticamente aceptable.

10 El clorhidrato de azelastina es otro antagonista del receptor H1 que se usa en combinación con un inhibidor de la PDE4.

15 Los antihistamínicos particularmente adecuados incluyen metapirileno y loratadina.

Generalmente, las partículas de medicamento en polvo adecuadas para la administración a la región bronquial o 20 alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico medio de masa de menos de 10 micrómetros, preferentemente menos de 6 micrómetros. Se pueden usar partículas de otros tamaños si se desea el suministro a otras porciones del tracto respiratorio, como la cavidad nasal, la boca o la garganta. El medicamento se administra como fármaco puro, pero de manera más adecuada, se prefiere que los medicamentos se administren junto con excipientes (vehículos) que sean adecuados para la inhalación. Los excipientes adecuados incluyen excipientes orgánicos como polisacáridos (por ejemplo, almidón, celulosa y similares), lactosa, glucosa, manitol, aminoácidos y maltodextrinas, y excipientes inorgánicos como carbonato cálcico o cloruro de sodio. La lactosa es un excipiente preferido.

25 Las partículas de medicamento en polvo y/o excipiente se pueden producir mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante micronización, molienda o tamizado.

Adicionalmente, los polvos de medicamentos y/o excipientes pueden diseñarse con densidades, intervalos de tamaño o características particulares. Las partículas pueden comprender agentes activos, tensioactivos, materiales formadores de paredes u otros componentes considerados convenientes por los expertos en la materia.

## REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (600) para la inhalación de medicamento en polvo, el inhalador (600) que tiene un cuerpo y al menos un depósito (800) que contiene medicamento en polvo, el cuerpo que tiene una entrada de aire (806) y una salida para la transmisión a un paciente de aire que ingresa al cuerpo a través de la entrada de aire (806) y medicamento en polvo, la salida tiene un área de sección transversal total para el flujo que es más del 80 % del área de sección transversal total de la entrada de aire (806) y en la cual la salida comprende una salida principal (201) para la transmisión de medicamento en polvo seco arrastrado por el aire así como también al menos una salida secundaria (202, 203, 204, 205) para la transmisión de un flujo de derivación de aire solo sin medicamento.
2. Un inhalador (600) como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que el área de sección transversal total de la salida es más del 85 % del área de sección transversal total de la entrada (806); opcionalmente menos del 125 %, por ejemplo del 90 al 100 %, es aproximadamente el 95 % un ejemplo.
3. Un inhalador (600) como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la salida principal (201) es sustancialmente circular.
4. Un inhalador (600) como se reivindicó en la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que la salida principal (201) tiene áreas de sección transversal de 30 a 50 mm<sup>2</sup>, típicamente de 35 a 45 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 38,50 mm<sup>2</sup> es un ejemplo.
5. Un inhalador (600) como se reivindicó en la reivindicación 1 o la reivindicación 3 o la reivindicación 4 en el que el área de sección transversal total de todas dichas salidas secundarias (202, 203, 204, 205) es de 5 a 15 mm<sup>2</sup>, típicamente de 8 a 12 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 10,00 mm<sup>2</sup> es un ejemplo.
6. Un inhalador (600) como se reivindicó en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el área de sección transversal total de la entrada (806) es de 40 a 60 mm<sup>2</sup>, típicamente de 45 a 55 mm<sup>2</sup>, aproximadamente 50,80 mm<sup>2</sup> es un ejemplo.
7. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la entrada de aire (806) tiene una forma generalmente elíptica y tiene al menos una porción de borde superior (810) o inferior (812) de la misma que es elíptica; la entrada de aire (806) incluye preferentemente al menos un miembro de rejilla (814) que se extiende a través de este paralelo a un eje principal de la forma generalmente elíptica de la entrada de aire (806).
8. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye un desaglomerador (500) que tiene una cámara de turbulencia (514) que incluye al menos un puerto de entrada (524, 525) para aire sin medicamento en polvo, así como también una entrada de medicamento (522) para aire con medicamento en polvo, el área de flujo a través del al menos un puerto de entrada (524, 525) combinado con la entrada de medicamento (522) que tiene un área de sección transversal combinada que es menor que el área de sección transversal total de la entrada (806) al cuerpo; preferentemente (a) también menor que el área de sección transversal de la salida y/o (b) aproximadamente de 40 mm<sup>2</sup>.
9. Un inhalador (600) como se reivindicó en la reivindicación 8, en el que el área de sección transversal combinada es de 3 a 5 veces mayor que el área de sección transversal total de todas dichas salidas secundarias (202, 203, 204, 205), por ejemplo, aproximadamente 4 veces mayor.
10. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la salida se forma en una boquilla del inhalador (600).
11. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ángulo del cono de una columna de sustancia emitida por el inhalador (600) es inferior a 35 grados.
12. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el área de sección transversal a una distancia de 3 cm de la salida del inhalador (600) de una columna de sustancia emitida por el inhalador (600) es inferior a 6 cm<sup>2</sup>, opcionalmente menos de 5 cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup>.
13. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que a una distancia de 3 cm de la salida del inhalador, la relación entre las dimensiones transversales máximas y mínimas de una columna de sustancia emitida por el inhalador (600) es inferior a 1,8, opcionalmente inferior a 1,7 o menos de 1,6, 1,55 es un ejemplo.
14. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye un medicamento en polvo seco.

15. Un inhalador (600) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando depende de, en el que los puertos primario (201) y secundario (202, 203, 204, 205) están configurados de manera que el suministro de partículas de la Etapa 4 en una prueba del Copley Scientific Next Generation Impactor a caídas de presión de 2 kPa, 4 kPa y 6 kPa varía entre un mayor peso de partículas y un menor peso de partículas y el mayor peso de partículas es inferior al 50 % más que el menor peso, opcionalmente menos del 35 % más o menos del 30 % más, aproximadamente un 25 % más es un ejemplo y/o en el que los puertos primario (201) y secundario (202, 203, 204, 205) están configurados de manera que el suministro de partículas de la Etapa 5 en una prueba Copley Scientific Next Generation Impactor a caídas de presión de 2 kPa, 4 kPa y 6 kPa varía entre el mayor peso de partículas y el menor peso de partículas y el mayor peso de partículas es menos del 20 % más que el menor peso, opcionalmente menos del 17,5 % más o menos del 15 % más, aproximadamente un 14 % más es un ejemplo.
- 5
- 10

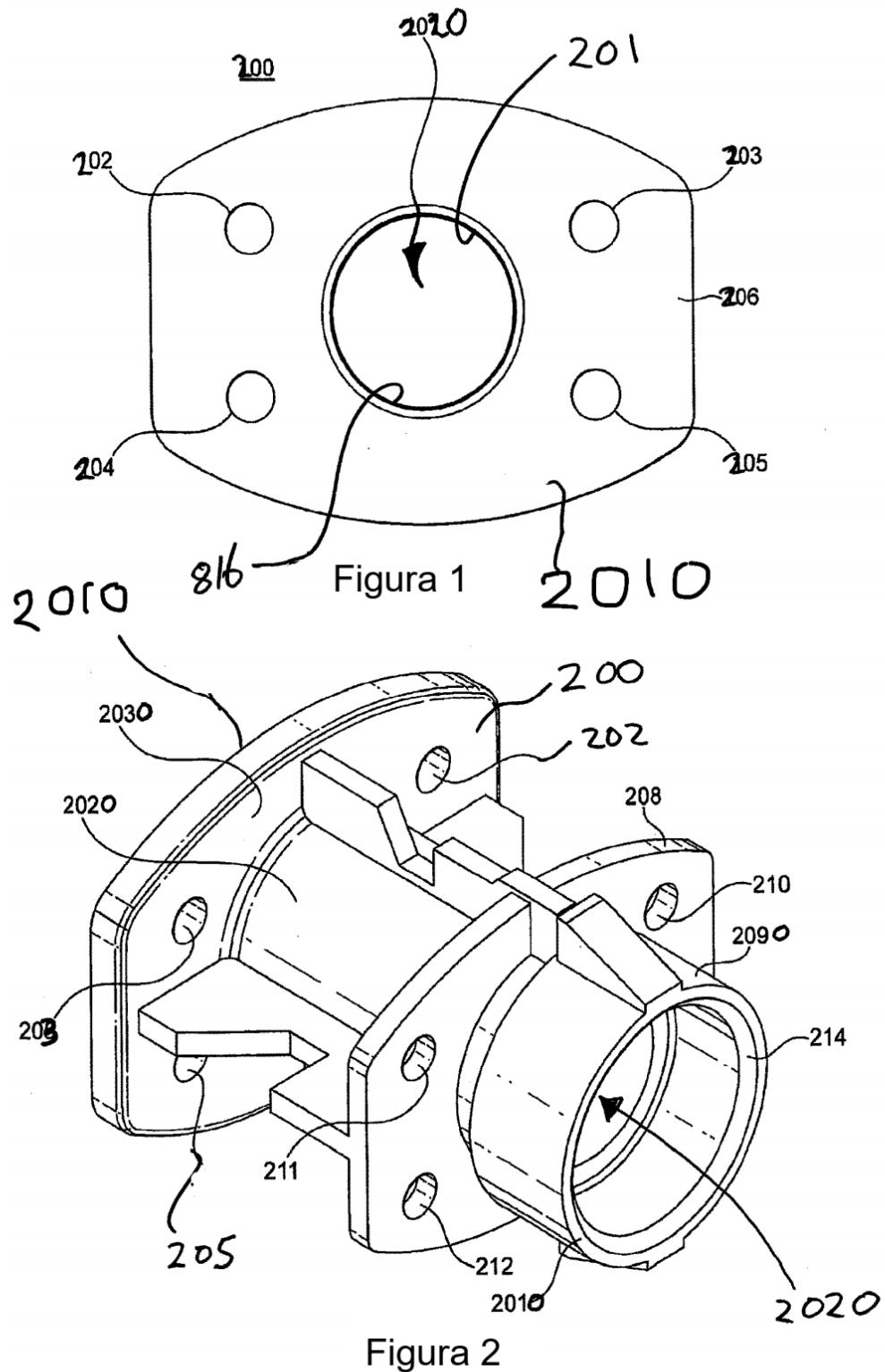


Figura 2

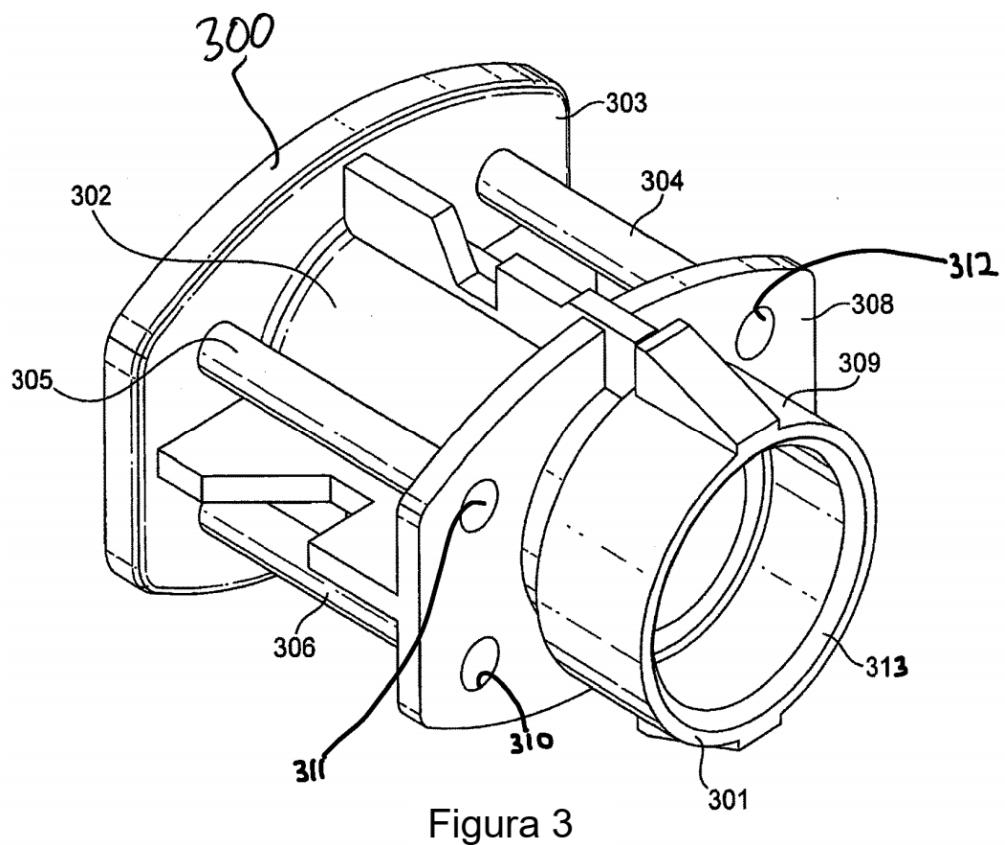


Figura 3

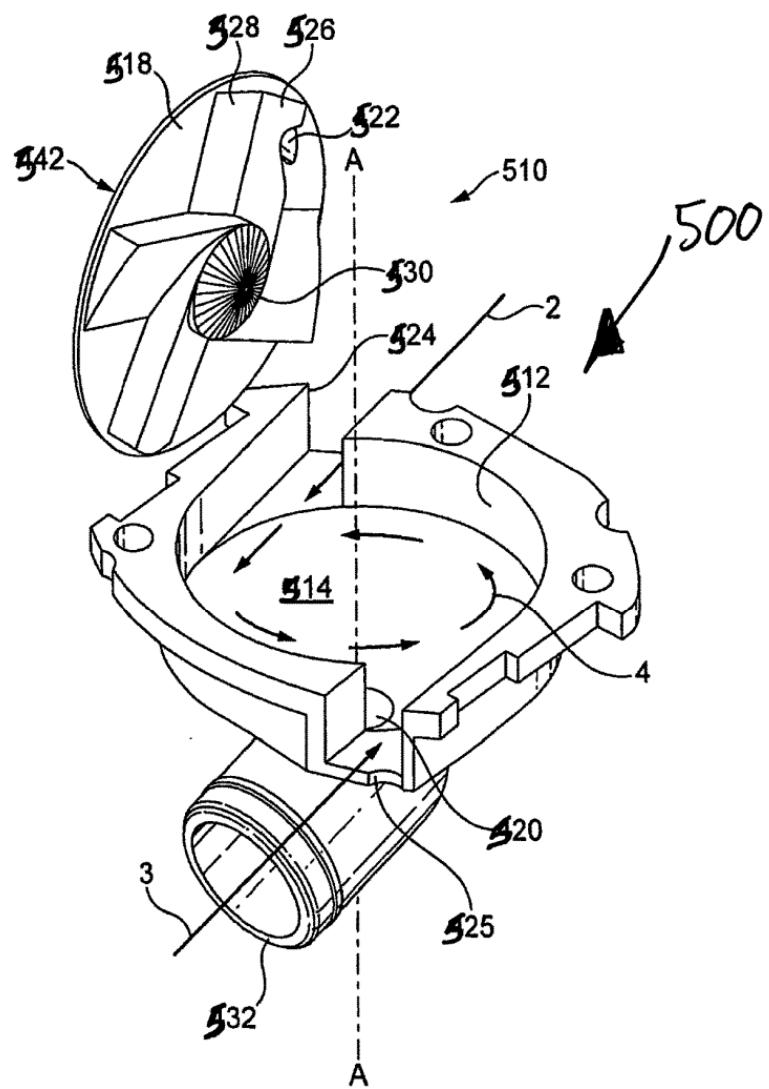
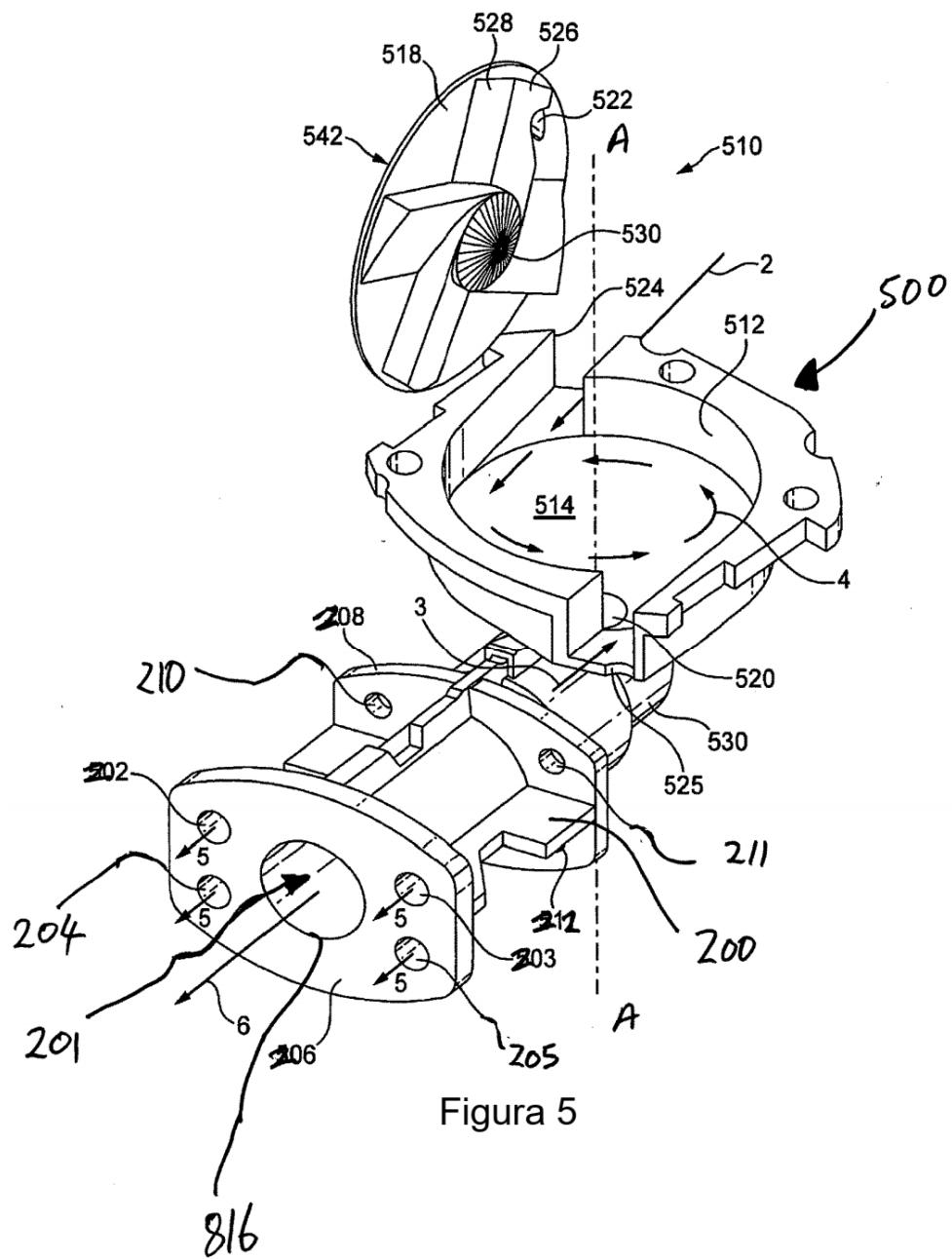


Figura 4



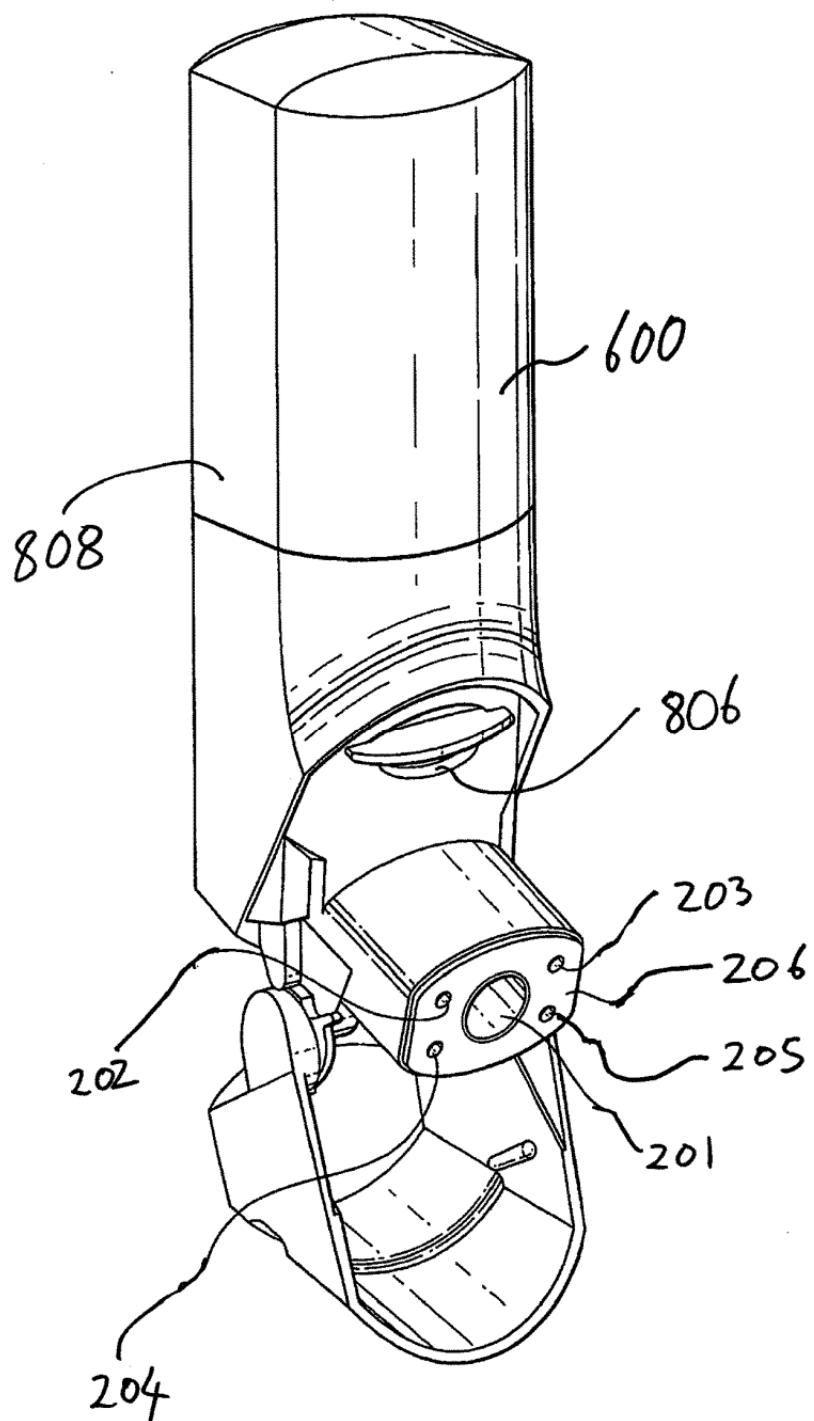
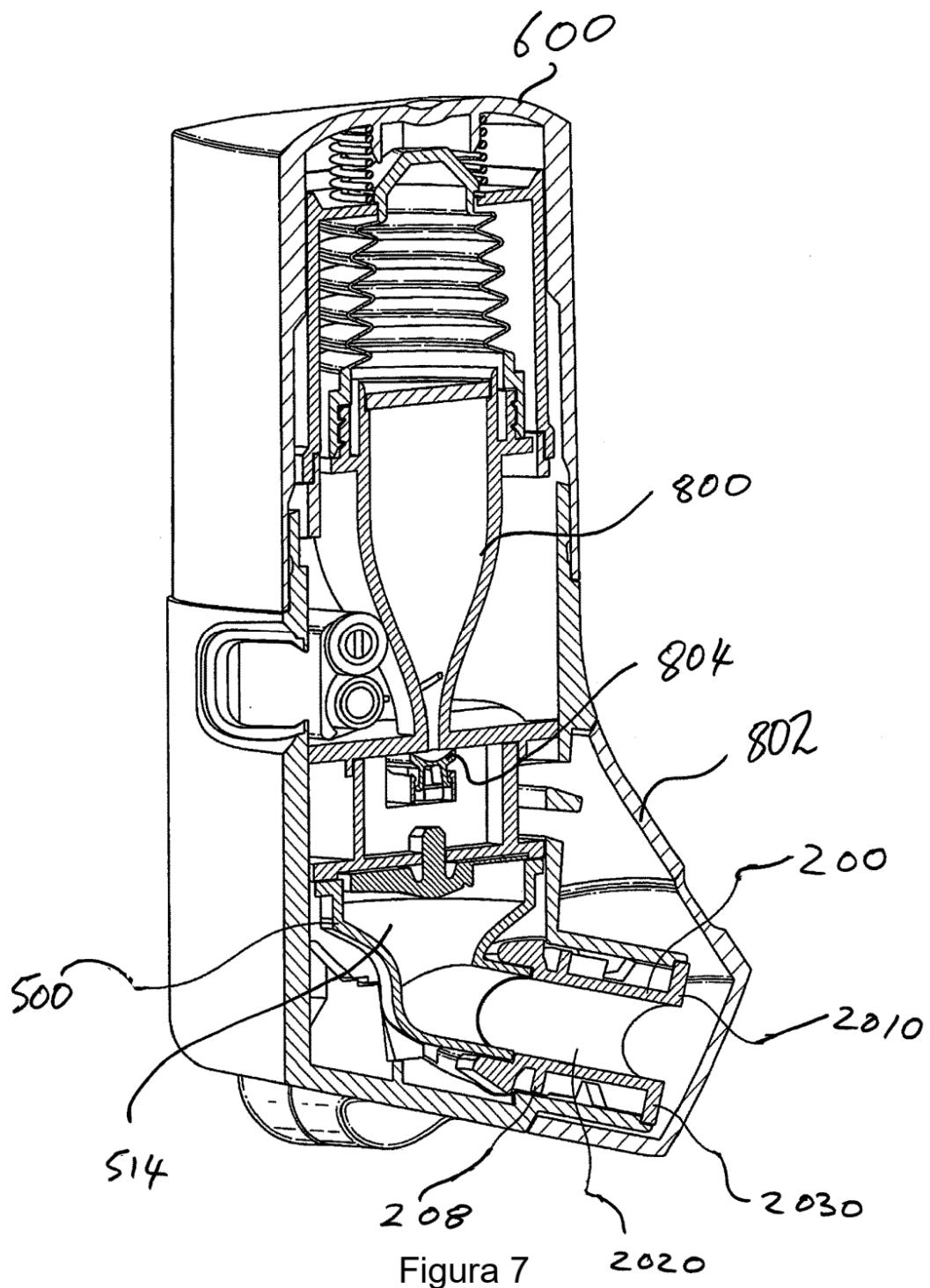
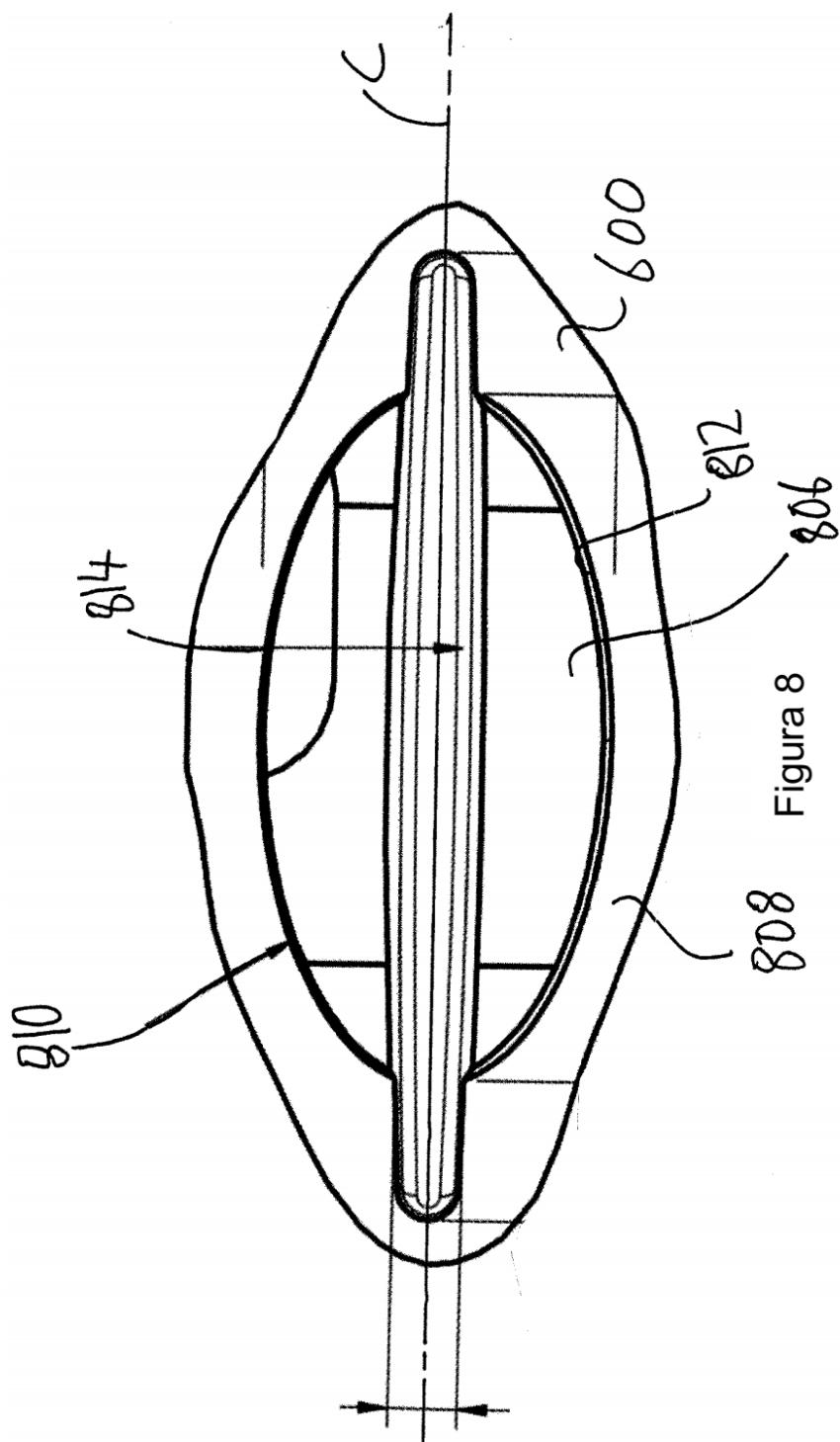


Figura 6





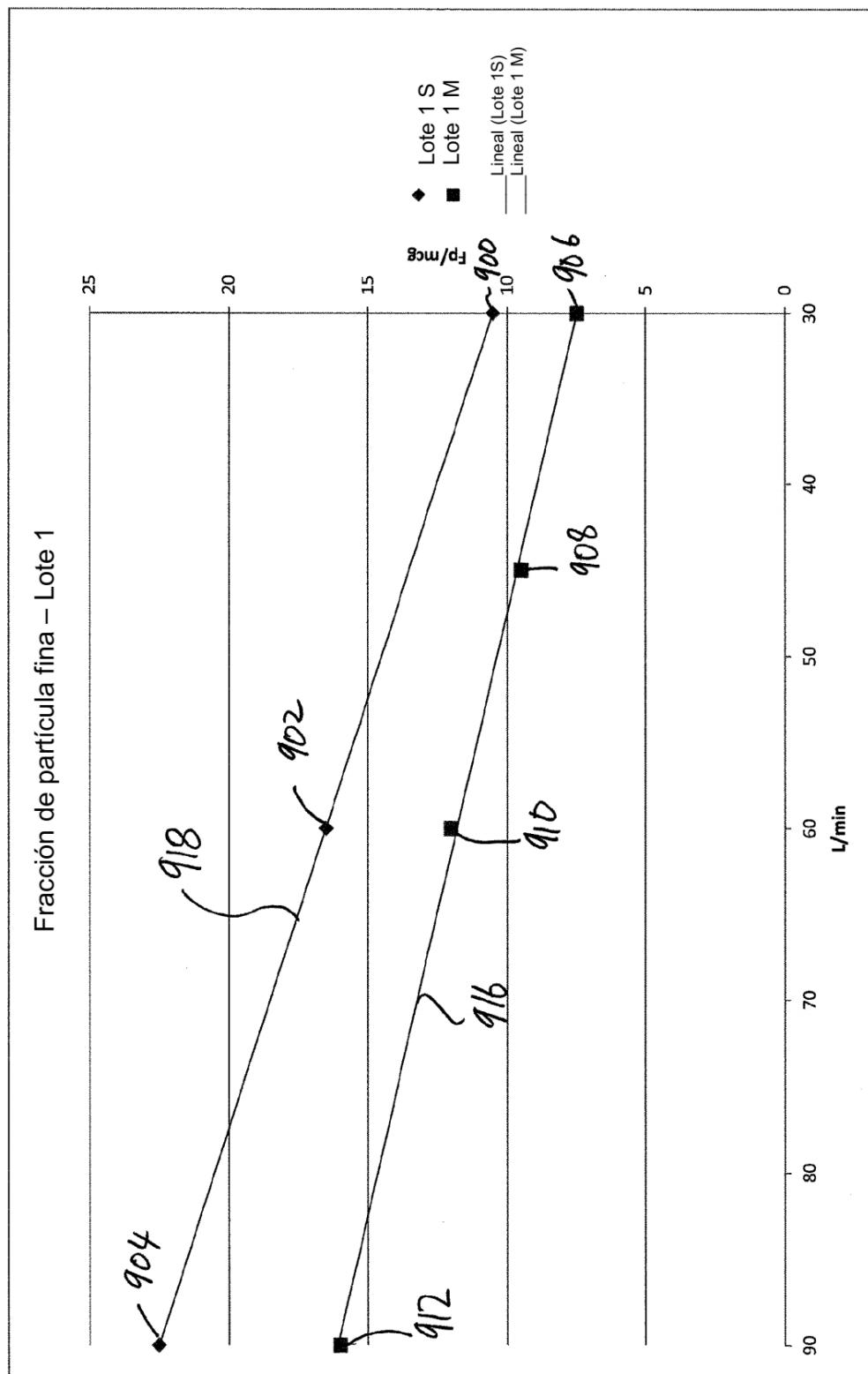


Figura 9

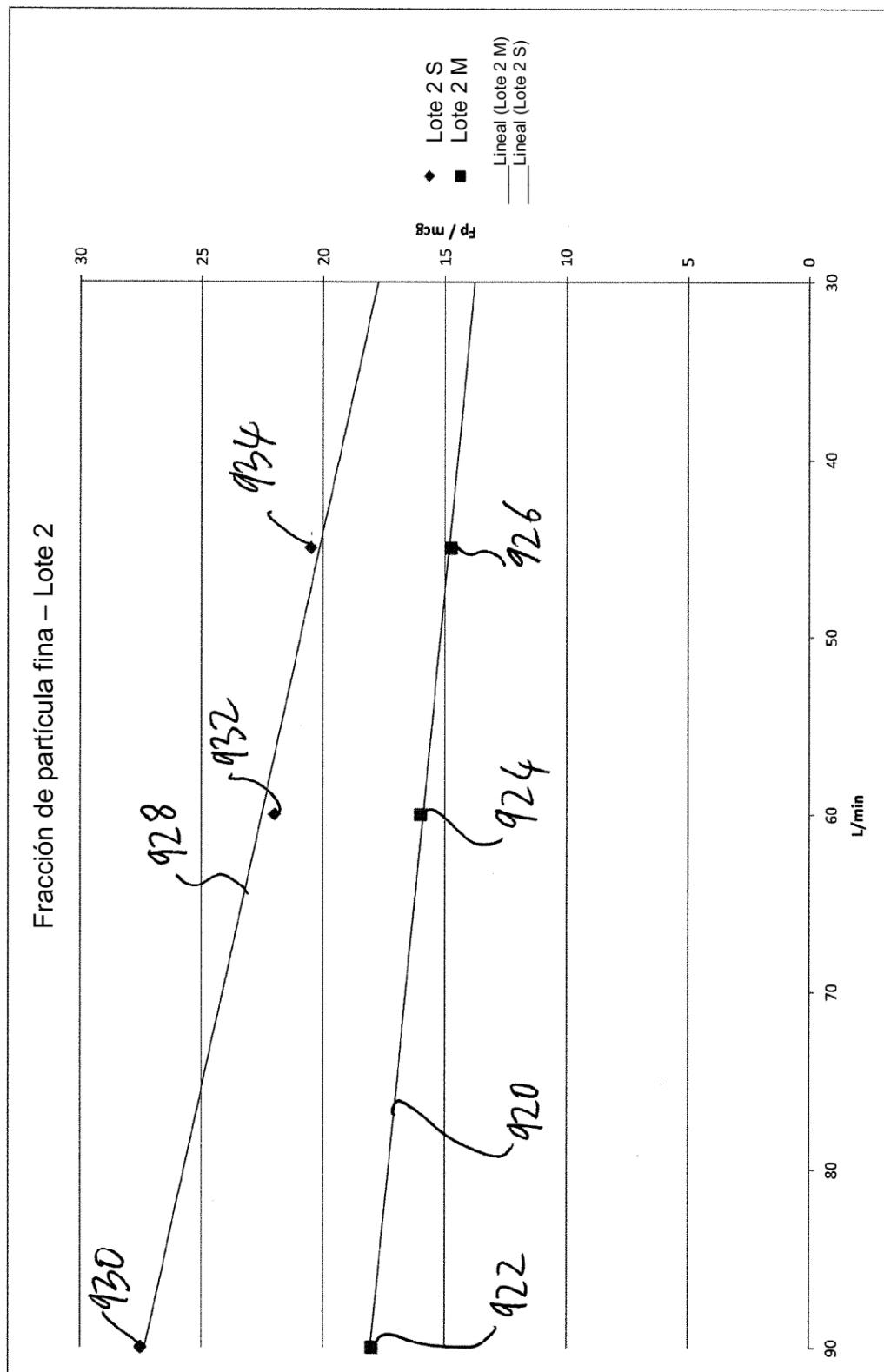


Figura 10

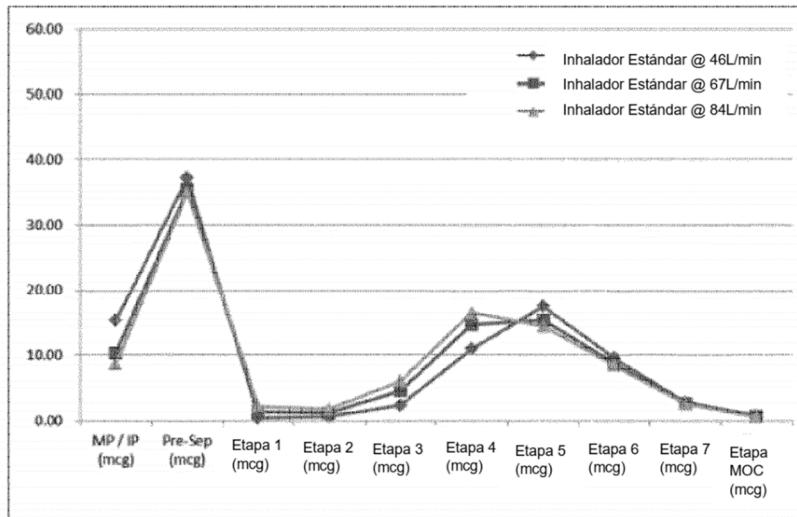


Figura 11 A

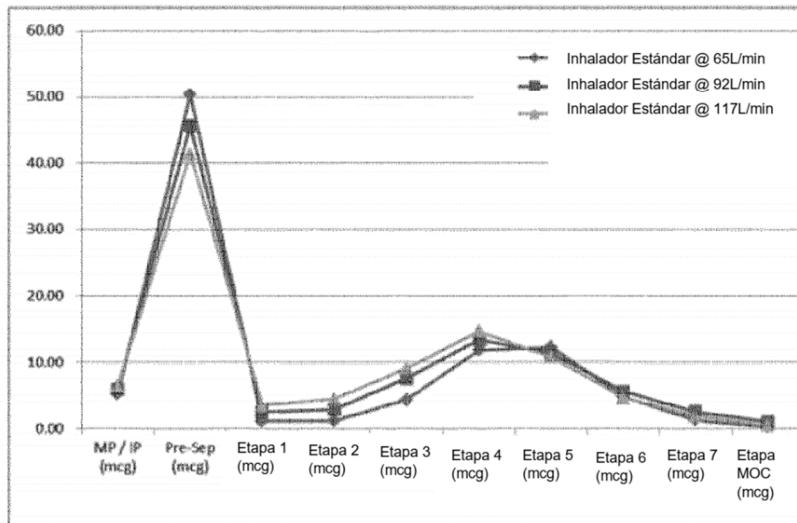


Figura 11 B

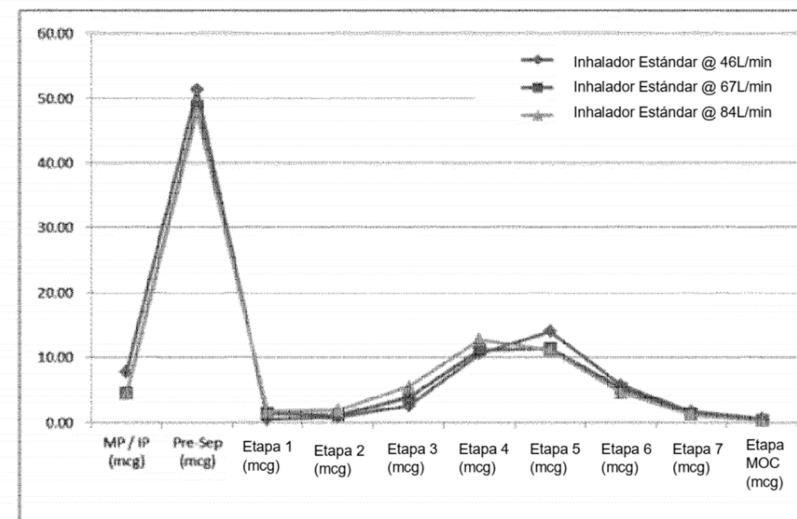


Figura 11 C

### Geometría de la columna – Interior de la boquilla estándar

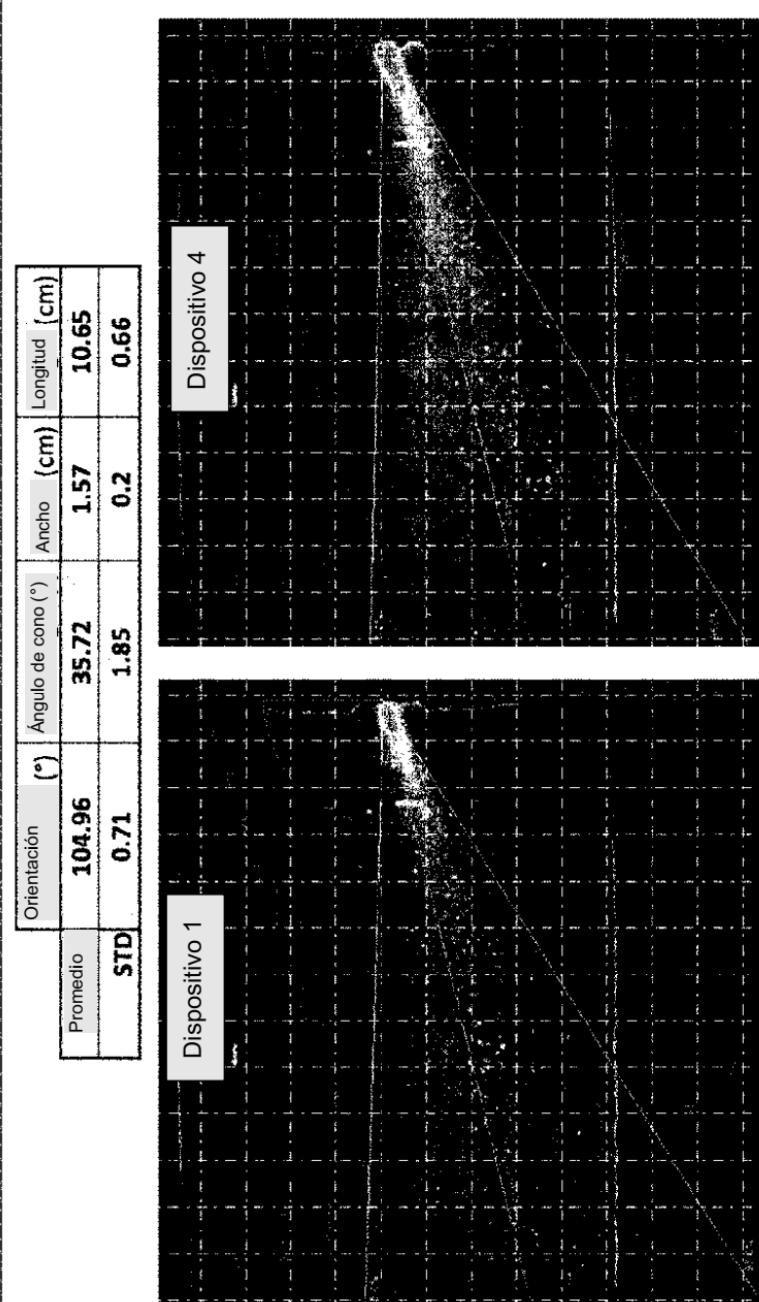


Figura 12 A

## Geometría de la columna –Interior de la boquilla de alto flujo

	Orientación	Ángulo de cono (°)	Ancho (cm)	Longitud (cm)
Promedio	<b>97.73</b>	<b>33.52</b>	<b>1.41</b>	<b>11.18</b>
STD	<b>1.91</b>	<b>1.94</b>	<b>0.08</b>	<b>0.17</b>

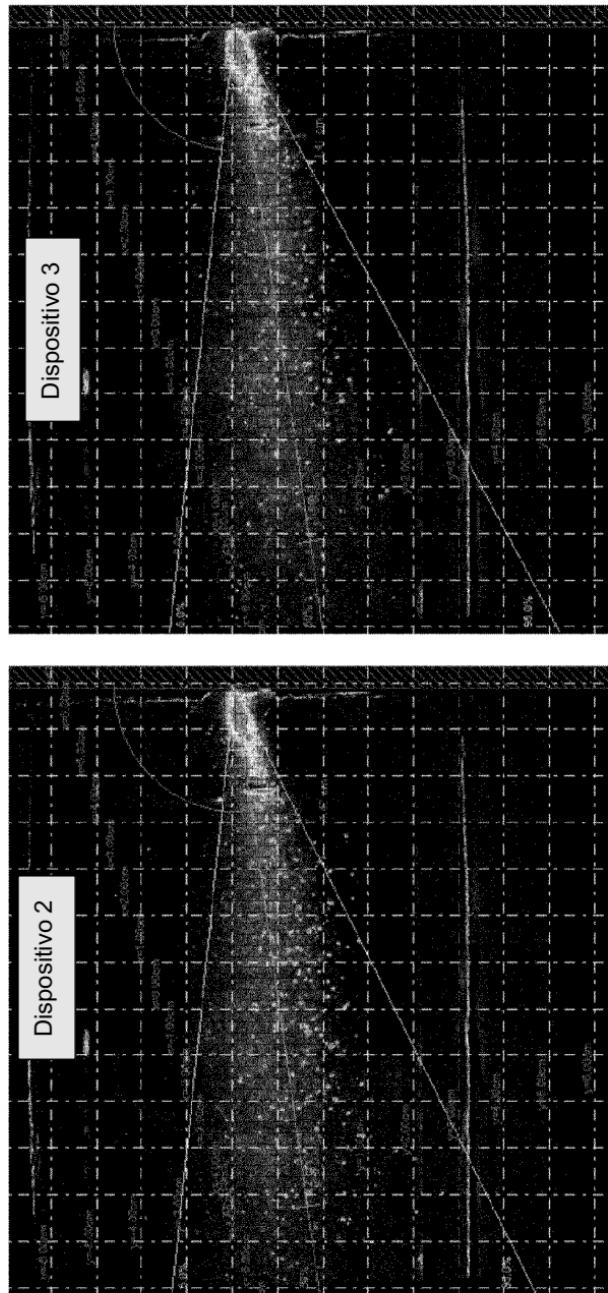


Figura 12 B

## Geometría de la columna – Interior de la boquilla de alto flujo

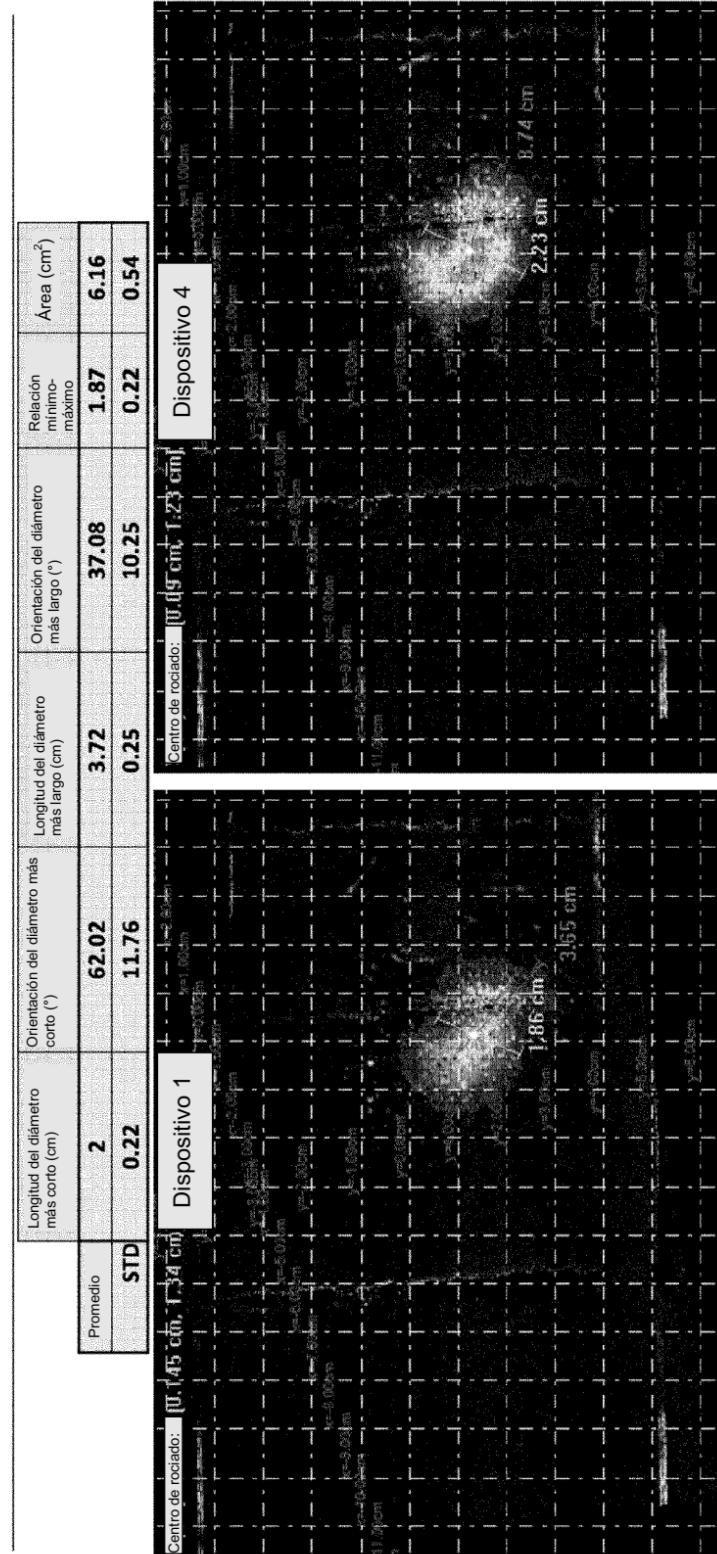


Figura 13 A

**Patrón de rociado (@3cm desde la boquilla) Interior de la boquilla de alto flujo**

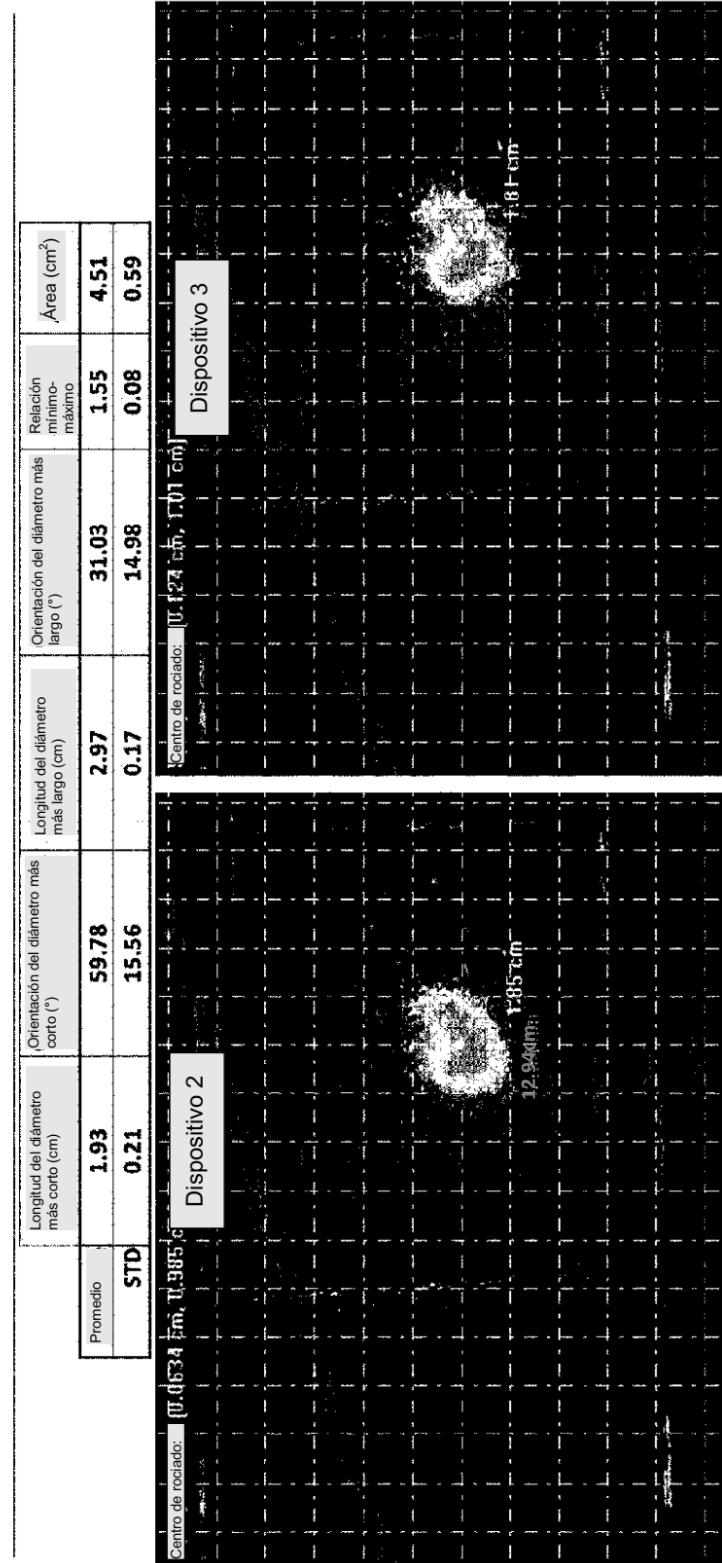


Figura 13 B