

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 919**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2018 PCT/IB2018/056672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019 WO19043639**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2018 E 18783095 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2023 EP 3675941**

54 Título: **Un inhalador para dosis única de polvo seco y un método para ajustar un inhalador para dosis única de polvo seco para administrar un medicamento específico**

30 Prioridad:

**31.08.2017 PL 42271617**

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

**11.12.2023**

73 Titular/es:

**PULINNO SP. Z O.O. (100.0%)  
Bydgoskich Przemyslowcow 6  
85-862 Bydgoszcz, PL**

72 Inventor/es:

**ROSZCZYK, PAWEL;  
SOSNOWSKI, TOMASZ;  
MOSKAL, ARKADIUSZ;  
KLUCZ, EMIL;  
RATAJCZAK, RADOSLAW;  
ZEBROWSKI, PAWEL;  
SIERACKI, FILIP;  
CICHOSZ, ANNA;  
MATULEWICZ, KAROLINA;  
SWIETLIK, DARIA;  
SIEROSLAWSKA, ANNA;  
MROZ, PAULINA;  
SICHEL, JOANNA;  
RYCHLAWSKI, KRZYSZTOF;  
KLUCZ, KRZYSZTOF;  
WIRWICKI, MATEUSZ y  
WISNIEWSKI, WALDEMAR**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 955 919 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

Un inhalador para dosis única de polvo seco y un método para ajustar un inhalador para dosis única de polvo seco para administrar un medicamento específico

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un inhalador de polvo seco de dosis única, especialmente para cápsulas que contienen un medicamento.

La presente invención se refiere además a un inhalador universal para administrar una dosis única de un polvo seco, en donde el inhalador es adaptable para su uso con diferentes polvos secos. La presente invención se refiere además a un método para ajustar un inhalador de polvo seco de dosis única universal dependiendo de las propiedades físicas de dicho polvo.

### Antecedentes de la invención

15 La eficacia de una terapia de inhalación depende de la deposición adecuada de un agente de inhalación en las vías respiratorias del paciente (Sosnowski Tadeusz R., *Aerozole Wziewne i Inhalatory*, Politechnika Warszawska, Warszawa 2012, ISBN 978-83-906658-7-0). Cuanto más pequeñas son las partículas de una sustancia medicinal suspendidas en el aerosol inhalado, más lejos son depositadas. La distribución de las partículas es la siguiente: las partículas con un diámetro inferior a 10  $\mu\text{m}$  se depositan en las vías respiratorias superiores del paciente, las partículas con un diámetro en el intervalo de 5 a 10  $\mu\text{m}$  se depositan en los bronquios, mientras que las partículas con un diámetro en el intervalo de 3 a 4  $\mu\text{m}$  se depositan en los bronquiolos. En los alvéolos se depositan partículas con un diámetro comprendido entre 1 y 2  $\mu\text{m}$ .

20 Dado que el depósito adecuado de una sustancia medicinal en las vías respiratorias de un paciente determina la eficacia de una terapia de inhalación, es importante la selección de una sustancia activa y de su portador para la generación de partículas con parámetros específicos. En el caso de un medicamento del tipo "polvo seco", el factor más importante es obtener una distribución deseada de la fracción de partículas.

25 La eficacia del proceso de descomposición de las partículas de un medicamento depende de las fuerzas creadas como resultado de la inspiración del paciente. Con frecuencia, la fuerza de la inspiración del paciente es demasiado pequeña y el paciente no logra asimilar una dosis adecuada de una sustancia activa. Por lo tanto, se pretende implementar soluciones estructurales, mediante las cuales la fuerza de la inspiración del paciente no tenga que ser demasiado grande, permitiendo una adecuada descomposición de las partículas de un medicamento manteniendo los parámetros adecuados del aerosol resultante. Por tanto, la eficacia de la deposición depende de la cantidad de fracciones de partículas menores de 10  $\mu\text{m}$  contenidas en un polvo médico. Además de una sustancia activa, un polvo contiene también una sustancia que actúa como portador, por ejemplo, la lactosa.

### Técnica anterior

Desde hace muchos años se conocen soluciones estructurales de inhaladores adaptados para administrar agentes medicinales de inhalación utilizando una sustancia medicinal en forma de polvo seco.

35 Por ejemplo, la patente N° US 3991761 publicada en 1976 describe un inhalador para administrar medicamentos en polvo contenidos en una cápsula. El inhalador comprende una parte de cuerpo que tiene una cámara para colocar en su interior una cápsula, dispositivos perforadores en la parte de cuerpo, capaces de perforar una cápsula en la cámara de cápsula, y conductos de entrada de aire que se comunican con la cámara de cápsula y están dispuestos de tal manera que el aire aspirado a través de estos conductos, cuando se inhala aire a través de un conducto de inhalador, que sale de la cámara imparte un movimiento giratorio y de sacudida a una cápsula en la cámara de cápsula. El inhalador consta sustancialmente de dos partes principales, una parte de cuerpo del inhalador y una parte tubular o de boquilla. Estas dos partes están unidas de manera giratoria y trabadas entre sí de manera liberable para permitir el acceso al interior de la parte de cuerpo para colocar una cápsula que contiene la sustancia para inhalación en una posición en la cámara de cápsula. Después de la perforación de la cápsula por los dispositivos perforadores, la inhalación por parte del paciente a través de la parte tubular o de boquilla hace que el polvo sea extraído de la cápsula y arrastrado en el aire inhalado.

40 Las entradas de aire están dispuestas de manera que el aire de entrada pasa tangencialmente a la cámara la cápsula, y la cámara de cápsula tiene un rebaje alargado en la pared inferior de la misma, en cuyo rebaje reposa la cápsula de la cámara cuando el inhalador no está en uso. La entrada de aire se extrae desde el rebaje hacia la cámara de cápsula mediante el aire que pasa a través de la cámara de cápsula desde los pasajes de entrada hasta el pasaje de inhalación al inhalar. La parte de cuerpo y la parte tubular están preferiblemente unidas de manera pivotante entre sí mediante un pasador de pivote, cuyo eje es paralelo al eje de la parte tubular mediante el cual se coloca en un lado de la misma, permitiendo el desacoplamiento o bloqueo mediante un simple movimiento de uno de ellos con respecto al otro alrededor de un eje paralelo al eje de la parte tubular del inhalador. Los dispositivos de perforación comprenden botones pulsadores móviles, cada uno de los cuales tiene un conjunto de púas alargadas dispuestas para entrar en una cápsula en el rebaje dentro de la cámara de cápsula y efectuar la perforación de la misma presionando un botón

pulsador. En la realización preferida, hay dos botones pulsadores de este tipo, cada uno de los cuales se mantiene en una posición normal mediante cuatro muelles independientes, cada uno de los cuales se mantiene en su lugar mediante rebordes en el cuerpo que se acoplan a los hombros cooperantes de cada botón pulsador. Cada uno de los botones pulsadores tiene cuatro púas metálicas alargadas. La perforación de una cápsula en el rebaje alargado en el fondo de la cámara de hilatura de cápsula se efectúa así simplemente presionando uno o ambos botones pulsadores.

La forma del rebaje alargado en la pared inferior de la cápsula es preferiblemente sustancialmente la misma que la de una cápsula de medicación convencional, siendo el rebaje generalmente rectangular con extremos redondeados. Preferiblemente, las púas o clavijas de los dispositivos de perforación son coaxiales con el rebaje de modo que se perfora una cápsula en sus extremos. La cámara de cápsula es preferiblemente circular, de modo que una cápsula perforada gira únicamente por el aire de entrada tangencial al inhalar. El aire de entrada también actúa para sacar la cápsula del rebaje al inhalarla, de modo que el funcionamiento es efectivamente automático. El diámetro de la cámara de cápsula es ligeramente mayor que la longitud de una cápsula de medicamento convencional, de modo que hay un pequeño espacio libre entre la cámara y los extremos de la cápsula cuando gira; produciendo sacudidas de la cápsula cuando golpea contra la pared cilíndrica de la cámara de cápsula, impulsando así el polvo fuera de la cápsula y provocando que se mezcle con el aire de entrada al inhalarlo.

La parte tubular del inhalador consiste esencialmente en un tubo circular que tiene en un extremo una base que tiene un apoyo para colocarlo en el cuerpo del inhalador. La base de la parte tubular forma, cuando las partes del inhalador se ensamblan entre sí, la parte superior de la cámara de cápsula y tiene una superficie ligeramente cóncava para facilitar la rotación de una cápsula. En la abertura del pasaje de inhalación de la parte tubular hay una rejilla, adecuadamente dimensionada para optimizar la relación aire/sustancia en polvo.

La solicitud de patente polaca N° P.412009 describe un inhalador de polvo seco de dosis única. La esencia de esta solución técnica es utilizar para perforar una cápsula dos conjuntos de tres púas de  $0,8 \pm 0,1$  mm de diámetro, con bordes inclinados, dispuestas formando un triángulo equilátero. Las púas en los conjuntos particulares están giradas  $180^\circ$  entre sí. De esta manera, se proporciona la generación de un aerosol de partículas sólidas en el aire, que tiene una fracción de una distribución de tamaño de partícula adecuada.

El documento N° WO 2005/113042 describe un inhalador que comprende una bisagra que permite un montaje articulado de la parte de boquilla en el borde posterior del cuerpo. Esto permite mover la parte de boquilla entre una posición abierta para insertar una cápsula y una posición cerrada para dosificar, alrededor de un eje perpendicular al eje longitudinal del inhalador, por parte del usuario que aplica una fuerza de empuje a la parte de boquilla. El cuerpo del inhalador comprende un par de ranuras axiales opuestas con los ejes de bisagra situados en las mismas, que sobresalen del elemento de bisagra de la parte de boquilla.

Se describen ejemplos de soluciones técnicas similares en las memorias de patente N° GB1122284, EP0005585, EP1603615, EP2865403 y EP2617451. Una característica común de la estructura de estos inhaladores es que cada uno de ellos comprende una primera cámara en la que se coloca una cápsula que contiene una sustancia activa, elementos para perforar la cápsula y pasajes de entrada de aire, una segunda cámara, generalmente ovalada, en la que, durante la inhalación por parte del usuario, una cápsula perforada gira para liberar un medicamento de la cápsula a través de dicha perforación, y una boquilla con una rejilla, que constituye una salida de aire y, al inhalar, un pasaje para transportar el medicamento liberado desde una cápsula perforada en la cámara ovalada.

Documentos de patente WO2014/058208A1 y JP3011898B2 son reconocidos por la presente.

## **Compendio de la invención**

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

La solución que constituye el objeto de la invención también se basa en el tamaño de las partículas de un medicamento. Sin embargo, se proponen otras soluciones estructurales que, por un lado, garantizan una distribución adecuada, la denominada "desagregación" de un medicamento en partículas de menos de  $10 \mu\text{m}$ , y, por otro lado, garantizan la universalidad de la solución, mediante la adaptación de los parámetros estructurales permiten utilizar el dispositivo con diferentes tipos de medicamentos. El sistema de pasaje de aire con parámetros estructurales adaptados permite la administración de diferentes tipos de sustancias activas.

Este objetivo se consigue por medio de un inhalador de polvo seco de dosis única, como está definido en la reivindicación independiente 1. Las realizaciones preferibles de dicho inhalador están definidas en las reivindicaciones dependientes de las mismas.

Otro propósito de la invención es proporcionar una solución técnica universal basada en el principio descrito anteriormente, que será operable dentro de un amplio intervalo de coeficientes de auto-resistencia, al mismo tiempo que garantiza la administración de cualquier medicamento con la distribución de diámetro de partículas requerida, en donde la cantidad de partículas de fracción menores a  $10 \mu\text{m}$  es mayor.

Este objetivo se consigue por medio de un inhalador de polvo seco de dosis única, como está definido en la reivindicación independiente 4, mientras que las realizaciones preferidas del mismo están definidas en las reivindicaciones dependientes de la misma.

- 5 Otro objetivo más es proporcionar un método para ajustar un inhalador universal y un método para dosificar un medicamento específico con tamaños de partículas que estén dentro del alcance requerido y con el coeficiente de autor-resistencia requerido del dispositivo.

Este objetivo se consigue mediante un método para ajustar un inhalador de polvo seco de dosis única, como está definido en la reivindicación independiente 10, mientras que las realizaciones preferidas del mismo están definidas en las reivindicaciones dependientes de la misma.

#### 10 **Breve descripción de las figuras de los dibujos**

La invención se describirá a continuación con más detalle haciendo referencia a las figuras de los dibujos, en las que:

- La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un inhalador de polvo seco de dosis única ensamblado según la invención.
- La Fig. 2 es una vista en perspectiva del inhalador de la Fig. 1 con la tapa retirada.
- La Fig. 3 es una vista en perspectiva del inhalador de la Fig. 1 con la tapa retirada y con un módulo de tubo abierto.
- 15 La Fig. 4 es una vista lateral en perspectiva del inhalador de la figura 3 con la tapa retirada y con un módulo de tubo abierto.
- La Fig. 5 es una vista despiezada del inhalador de la Fig. 1.
- La Fig. 6 es una vista en perspectiva del cuerpo del inhalador de la Fig. 5.
- La Fig. 7 es una vista superior del cuerpo del inhalador de la Fig. 6,
- 20 La Fig. 8 es una vista lateral del cuerpo del inhalador de la Fig. 6,
- La Fig. 9 es una vista lateral del botón pulsador de la Fig. 5,
- La Fig. 10 es una vista frontal del botón pulsador de la Fig. 9,
- La Fig. 11 es una vista superior de la cámara de cápsula de la Fig. 5.
- La Fig. 12 es una vista lateral de la cámara de cápsula de la Fig. 11,
- 25 La Fig. 13 es una vista superior en perspectiva de la tapa superior de la Fig. 5,
- La Fig. 14 es una vista inferior en perspectiva de la tapa superior de la Fig. 13,
- La Fig. 15 es una vista lateral del tubo de la boquilla de la Fig. 5,
- La Fig. 16 es una sección transversal longitudinal del tubo de la boquilla de la Fig. 15,
- La Fig. 17 es una vista lateral de la malla de la boquilla de la Fig. 5,
- 30 La Fig. 18 es una vista lateral de la base de la boquilla de la Fig. 5,
- La Fig. 19 es una vista superior de la base de la boquilla de la Fig. 18,
- La Fig. 20 es una vista inferior de la base de la boquilla de la Fig. 19,
- La Fig. 21 es un segmento de una sección transversal de la base de la boquilla de la Fig. 20 a lo largo de la línea C-C,
- 35 La Fig. 22 es un gráfico de la relación de la corriente de aire con la auto-resistencia del inhalador,
- La Fig. 23 es una gráfica de distribución de tamaños de partículas para un modelo D3 a 40 LPM.
- La Fig. 24 es una gráfica de distribución de tamaños de partículas para un modelo D1 a 60 LPM.
- La Fig. 25 es una gráfica de distribución de tamaños de partículas para un modelo D1 a 70 LPM.
- La Fig. 26 es un gráfico de distribución de tamaños de partículas para Flutixon a 90 LPM.
- 40 La Fig. 27 es un diagrama de un sistema de medición para determinar la auto-resistencia de un inhalador según la invención.

La Fig. 28 es un gráfico de coeficientes de auto-resistencia de las realizaciones examinadas de un inhalador según la invención con los valores de coeficientes de auto-resistencia de inhaladores comerciales seleccionados situados en el mismo.

5 La Fig. 29 muestra gráficos que presentan el impacto del tamaño de la malla de la boquilla en el coeficiente de auto-resistencia del inhalador  $R_D$ ,

La Fig. 30 es una presentación gráfica del ajuste de un inhalador según la presente invención cuando en el inhalador original se obtiene una distribución de tamaño de partícula más pequeña de un medicamento.

La Fig. 31 es una presentación gráfica de la selección de un inhalador según la presente invención cuando en el inhalador original se obtiene una distribución de tamaño de partícula mayor de un medicamento.

## 10 Descripción detallada de la invención

15 La solución técnica según la invención también se basa en el tamaño de las partículas de una sustancia activa, sin embargo se proponen diferentes soluciones estructurales que, por un lado, garantizan una rotura adecuada, la llamada "desagregación" de un medicamento en partículas que tengan un diámetro inferior a  $10 \mu\text{m}$  y, por otro lado, proporcionar una universalidad de la solución tal que la adaptación de los parámetros de diseño permita que el dispositivo se utilice con diferentes tipos de medicamentos. El sistema de pasaje de aire con parámetros de diseño adaptados permite la administración de diferentes tipos de sustancias activas.

20 La separación de partículas de una sustancia medicinal del portador se produce como resultado de una colisión de partículas aún homogéneas de los agregados del portador del medicamento con otras partículas: i) en la propia cápsula mediante la generación de presión negativa durante la inspiración del paciente, que aumenta también en la propia cápsula como resultado de la perforación de la cubierta de la cápsula; ii) con las paredes de la cámara en la que la cápsula con un medicamento entra bajo presión al salir de la cámara básica, en donde, como resultado de la rotación, una fuerza centrífuga descompone las partículas liberadas de la cápsula; iii) con los filamentos de la malla que separan el espacio en el que gira la cápsula con un medicamento, y el tubo de salida en la boquilla del dispositivo; iv) formando las paredes del tubo un conducto de salida para el aire inhalado; v) formando las paredes de la constricción del tubo un pasaje de salida para el aire inhalado.

25 El primer parámetro de las características del dispositivo es su coeficiente de auto-resistencia  $R_D$  ( $\text{hPa}^{0.5} \text{ min/dm}^3$ ) utilizado para clasificar los dispositivos de inhalación como dispositivos de baja ( $R_D < 0,07 \text{ hPa}^{0.5} \text{ min/dm}^3$ ), media ( $R_D$  entre  $0,07$  y  $0,1 \text{ hPa}^{0.5} \text{ min/dm}^3$ ) y de alta resistencia ( $R_D > 0,1 \text{ hPa}^{0.5} \text{ min/dm}^3$ ).

30 La solución propuesta en forma de un sistema de conducto de aire que tiene parámetros estructurales adaptados permite adaptar el dispositivo a las posibilidades y necesidades del paciente, por lo que es posible que el dispositivo se encuentre dentro de los intervalos de resistencia bajo, medio o alto.

Otro parámetro importante para un dispositivo de inhalación es la distribución del tamaño de las partículas de aerosol antes mencionada.

35 La esencia de la invención es la forma y el área de la sección transversal de los conductos de entrada de aire, los elementos estructurales de una boquilla modular con una constricción interna, una cámara de rotación de la cápsula y una rejilla con parámetros estructurales en un inhalador de polvo seco de dosis única, adaptado para diferentes tipos de polvo seco que contiene un medicamento, en particular, los componentes particulares de la boquilla modular 21 están interconectados por medio de un sistema de pestillo que garantiza la durabilidad de las conexiones. El elemento de soporte estructural de todo el sistema es el cuerpo 1, en el que los elementos de soporte son 4 pilares 2 rematados con pestillos 3 que proporcionan una conexión permanente con la tapa superior 15 por medio de un sistema de puntos de pestillo especiales 18 en la tapa 15. El cuerpo 1, mediante un sistema especial de nervaduras 5, es un soporte para una cámara de cápsula transparente 11. Comprende una cámara de cápsula 14, en la que una cápsula es perforada mediante púas 10 móviles en orificios guía 13, permitiendo que sea liberado un polvo del recubrimiento de la cápsula durante el proceso de inhalación.

45 Otra característica importante de la invención es el sistema de conducto de aire en la boquilla modular 21. Las soluciones estructurales basadas en la posibilidad de utilizar diferentes anchuras de los conductos de entrada 25 y diferentes diámetros internos  $S_1$  del tubo 21C por medio de las constricciones internas 27, que disminuyen el diámetro pasante  $S_2$ , permiten adaptar el dispositivo a las necesidades de un usuario específico, al que se le puede recomendar una terapia específica aplicando este método.

50 La solución aquí descrita se basa en un sistema de dos botones pulsadores opuestos 7 montados en el dispositivo, que comprende: unos salientes inferior 9 y superior 8, coincidentes con el sistema de guías inferiores 16 en el cuerpo 1 y guías superiores 19 en la tapa 15, así como muelles 23 que permiten presionar los botones pulsadores 7 después de la introducción de una púa 10 a través de un orificio guía 13 en la cámara de cápsula transparente 11 en la cámara de cápsula 14. El inhalador asegura una perforación precisa de una cápsula, aumentando la efectividad de la terapia y la posibilidad de utilizar el dispositivo múltiples veces.

El inhalador según la invención garantiza una alta eficiencia de funcionamiento del sistema de conducto de aire mediante conexiones estancas entre los elementos particulares y toda la estructura, así como mediante la precisión de los procesos preparatorios llevados a cabo dentro del inhalador antes de la etapa de inhalación adecuada, como la perforación de una cápsula.

- 5 La perforación precisa del recubrimiento de una cápsula mediante púas de forma especial que se pueden mover a través de los orificios guía permite la administración adecuada de una terapia y garantiza un proceso eficiente de fragmentación de las partículas en fracciones adecuadas.

- 10 Es debido a la naturaleza de una dolencia o a la posibilidad de respirar con más fuerza, que los productores aplican diferentes soluciones estructurales que satisfacen necesidades particulares. Desafortunadamente, estas soluciones sólo son capaces de tratar un medicamento, lo que, por ejemplo, en el caso de la aplicación de un dispositivo de baja resistencia, no produce resultados adecuados. Por lo tanto, la práctica muestra que los dispositivos de inhalación se seleccionan de acuerdo con un medicamento específico. Si un paciente tiene que tomar varios medicamentos diferentes con diferente eficacia, el fabricante produce dispositivos separados para cada medicamento. La modularidad del dispositivo descrito y sus parámetros ajustables permiten utilizar un único dispositivo dentro del intervalo de resistencia media y alta para diferentes tipos de tratamiento. Esta opinión se basa en un análisis de valores de  $R_D$  de la matriz de soluciones estructurales (Tabla 1) relativos a los valores  $R_D$  disponibles en el mercado de inhaladores comerciales de diferente resistividad (Tabla 2).

Tabla 1. La matriz de valores de coeficiente  $R_D$  obtenidos para un sistema de conducto de aire que tiene parámetros estructurales ajustables.

Los valores del coeficiente $R_D$ para módulos estructurales particulares.						
Módulos de conducto de entrada de aire 21B	Relación altura-anchura		Módulos de tubo 21C con diferentes diámetros internos			
			A	B	C	D
	Altura	Anchura	0% de cobertura	33% de cobertura	66% de cobertura	85% de cobertura
1	1	0.85	0.0777	0.0743	0.0751	0.1074
2	1	0.50	0.0901	0.0901	0.0917	0.1286
3	1	0.25	0.1106	0.1268	0.1254	0.1630

- 20 Desde el punto de vista del paciente, en el proceso de diseño de la estructura, es necesario tener en cuenta el llamado alcance de la cooperación del paciente con un inhalador, como se muestra en la Fig. 22, que presenta el alcance de la cooperación del paciente con un inhalador de polvo seco (inhaladores DPI).

- 25 En el proceso de diseño de un sistema de conducto de aire que tiene parámetros estructurales ajustables, se tuvo en cuenta que en el caso de inhaladores de alta resistencia, rara vez es posible o no es posible que un paciente enfermo inhale con una fuerza que genere un flujo de 100 L/min. El conjunto de datos comparativos (Tabla 2) contiene información sobre los valores de flujo máximo necesarios para llegar a un efecto terapéutico adecuado.

Tabla 2. Comparación de valores  $R_D$  obtenidos por un sistema de conducto de aire que tiene parámetros estructurales ajustables con relación a los inhaladores ofrecidos por la competencia

Denominación de inhalador	$R_D$ [hPa <sup>0,5</sup> min/dm <sup>3</sup> ]	Desviación estándar	$Q_{std}$ [L/min]
A1	<b>0.0777</b>	0.0009	81.4
A2	<b>0.0901</b> <sup>1</sup>	0.0020	<b>70.2</b>
A3	<b>0.1106</b> <sup>2</sup>	0.0041	<b>57.2</b>
B1	<b>0.0743</b>	0.0012	85.2
B2	<b>0.0901</b> <sup>3</sup>	0.0017	<b>70.2</b>
B3	<b>0.1268</b>	0.0007	49.9
C1	<b>0.0751</b>	0.0026	84.3
C2	<b>0.0917</b>	0.0016	69.0
C3	<b>0.1254</b>	0.0034	50.4
D1	<b>0.1074</b> <sup>4</sup>	0.0072	<b>58.9</b>
D2	<b>0.1286</b>	0.0022	49.2
D3	<b>0.1630</b> <sup>5</sup>	0.0017	<b>38.8</b>

Inhalador comercial (referencial)	$R_D$ [hPa <sup>0,5</sup> min/dm <sup>3</sup> ]	Desviación respecto a una referencia
<sup>1</sup> Dysk	0.085	6.0%
<sup>2</sup> Turbuhaler	0.111	0.4%
<sup>3</sup> Dysk	0.085	6.0%
<sup>4</sup> Turbuhaler	0.111	3.2%
<sup>5</sup> Easyhaler	0.158	3.1%
<sup>5</sup> Handihaler*	0.175*	6.9%

5 Debido a su modularidad y a la aplicación de diferentes elementos estructurales, la solución descrita permite seleccionar un tratamiento adecuado y un medicamento con parámetros adecuados, que, por un lado, mediante soluciones estructurales adecuadas, serán sometidos a una "desagregación", es decir, se separará de las partículas portadoras y, por otro lado, se descompondrá en fracciones más pequeñas de un medicamento.

10 Ya en una cápsula tiene lugar un proceso de "desagregación" después de su perforación por medio de las púas 10 en la cámara de cápsula 14 en el cristal 11. Al inhalar, manteniendo la boquilla 21C en la boca, el paciente aspira el aire que fluye al inhalador a través de un sistema de al menos dos conductos de entrada de aire 25, que, en la solución

descrita, se caracterizan por tener una altura fija "H" y ser capaces de ajustar un parámetro de anchura "W" adecuado. La aplicación de una relación adecuada entre el parámetro altura y la anchura influye en las características de auto-resistencia del dispositivo, como lo muestran los datos (Tabla 1). El aire que fluye a través de los conductos 25 genera una presión negativa que extrae una cápsula de la cámara de cápsula 14 situada en el cristal 11. La cápsula entra en la cámara de rotación 26 en la base de la boquilla 21B, donde colisiona de manera giratoria con las paredes de la cámara, como resultado de lo cual, el polvo liberado de la cápsula choca contra las paredes de la cámara y con las otras partículas que giran en la cámara. Posteriormente, el aerosol que se está formando fluye hacia el tubo de boquilla 21C a través de la malla 21A situada en la base de boquilla 21B, separando el espacio de la cámara de rotación 26 del tubo de boquilla 21C, en donde las partículas se descomponen aún más por los filamentos de la malla 21A. Como resultado del movimiento de rotación, las partículas que flotan dentro del diámetro circular del canal de tubo se someten a un fraccionamiento adicional al chocar entre sí y, al pasar a través de la constricción interno 27, se descomponen aún más como resultado de una mayor velocidad del aerosol y su mayor rotación después de pasar a través de la constricción interna 27. Los resultados de las mediciones en la Tabla 1: un cambio significativo en los valores de  $R_D$  es posible en caso de una constricción significativa del canal en el tubo de boquilla 21C. El efecto final del proceso de inhalación es la liberación de un aerosol que contiene un medicamento a través del tubo de boquilla 21C, a través de la boca y hacia las vías respiratorias superiores y, dependiendo del contenido de fracciones menores de 10  $\mu\text{m}$ , hasta las partes más alejadas de las vías respiratorias inferiores.

Una comparación de la distribución del tamaño de las partículas de aerosol emitidas en los pocos módulos de inhalador seleccionados presentados en este documento con el inhalador Fantasmio original (la dispersión se aplicó a Flutixon, las mediciones se realizaron utilizando el método de difracción en un espectrómetro Spraytec). Se aplicaron flujos de aire  $Q_{\text{std}}$  correspondientes (con una precisión de  $\pm 5\%$ ) a la disminución de presión estándar de 4 kPa en cada uno de los módulos inhaladores probados.

Los resultados obtenidos para los módulos D1 - 38 % (Fig. 23), D3 - 29,5 % (Fig. 24), A2 - 31,2 % (Fig. 25) en comparación con el 34,5 % para el inhalador Fantasmio (Fig. 26), muestran que no existen diferencias en cuanto al proceso de desagregación de un polvo medicinal. Un análisis de la proporción de partículas pequeñas en una fracción de partículas menores de 10  $\mu\text{m}$  ha confirmado que en el caso de los módulos presentados la desagregación fue similar o incluso mejor que en el caso de Fantasmio, y alcanzó los siguientes valores: D1 - 69 %, D3 - 65 %, A1 - 72 %, Fantasmio - 65 % (partículas < 4,7  $\mu\text{m}$ ). Los resultados confirman la validez de la aplicación de un sistema de conducto de aire con parámetros estructurales adaptados posibles como resultado de la aplicación de la modularidad de la boquilla 21. La modularidad se consigue utilizando una base adecuada 21B que tiene una relación específica de altura "H" respecto a la anchura. "W", montándola mediante un pestillo 24, que se une a la tapa 15 y permite la sustitución de todo el módulo 21. En la base 21B así montada se encuentra una malla 21A y un tubo de boquilla 21C, que se une a puntos de pestillo en la base por medio de pestillos especiales 29. En el tubo de boquilla 21C se coloca una tapa 22 que protege la boquilla de la contaminación.

En otras palabras, con respecto a esto, lo que se describe anteriormente, un inhalador de polvo seco de dosis única se muestra generalmente en la Fig. 5. El inhalador según la presente invención comprende un cuerpo 1 que comprende cuatro pilares de soporte 2 dispuestos cerca del borde de dicho cuerpo sustancialmente en un plano rectangular, como se muestra en la Fig. 7, y sobresaliendo en una dirección opuesta a la parte inferior de dicho cuerpo 1. Los extremos de los pilares de soporte 4 comprenden pestillos 3. El cuerpo 1 del inhalador comprende un sistema de nervaduras de cuerpo dispuesto en su interior. El sistema de nervaduras del cuerpo comprende dos pares de nervaduras sustancialmente paralelas, en donde un par de nervaduras 4 sustancialmente paralelas es sustancialmente perpendicular al otro par de nervaduras 5 sustancialmente paralelas, como se muestra en las Figs. 6 y 7. Tal disposición de las nervaduras 4, 5 forma un asiento en la parte central del cuerpo 1, que contiene una cámara de cápsula 14 adaptada para recibir una cápsula con un medicamento. Además, el cuerpo de inhalador comprende dos guías 6 para guiar los botones pulsadores 7 para perforar la cápsula. Como se muestra en las Figs. 6 y 7, el cuerpo 1 comprende dos guías opuestas 6 dispuestas en los lados del cuerpo 1 y definidas respectivamente en los lados por nervaduras 4 sustancialmente paralelas y que terminan con una nervadura 5.

El inhalador según la invención comprende un elemento de cámara 11. El elemento de cámara 11 comprende una plataforma sustancialmente plana en un lado de la cual hay una cámara de cápsula 14 en comunicación con una abertura que atraviesa la plataforma del elemento de cámara 11 para permitir acceder a la cámara 14 para colocar en ella una cápsula que contiene un medicamento. Además, el elemento de cámara 11 comprende paredes laterales que sobresalen de la plataforma del elemento de cámara 11 y rodean la cámara de cápsula 14, como se muestra en las Figs. 11 y 12. La cámara de cápsula 14 sobresale del elemento de cámara y tiene una forma alargada, como se muestra en la Fig. 11. La cámara de cápsula 14 es ligeramente más grande que la cápsula que está destinada a ser colocada en dicha cámara 14. En los lados opuestos de la cámara de cápsula 14 hay orificios guía 13 para guiar las púas 10 de los botones pulsadores. Los orificios de guía 13 están dispuestos en los lados opuestos de la cámara de cápsula 14 a lo largo del eje longitudinal de dicha cámara 14, como se muestra en la Fig. 11, y discurren a través de las paredes laterales del elemento de cámara 11. La cámara de cápsula 14 y el lado de las paredes del elemento de cámara 11 están hechos de un material transparente para proporcionar acceso visual a la cámara de cápsula 14. La transparencia de las paredes del elemento de cámara 11 y de la cámara de cápsula 14 no son esenciales para la invención. En otra realización del inhalador, las paredes laterales del elemento de cámara 11 y/o de la cámara de cápsula 14 no son transparentes. La abertura de la cámara de cápsula 14 se abre a la cavidad 13 dispuesta en la plataforma del elemento de cámara 11 opuesta a la cámara de cápsula, como se muestra en las Figs. 11 y 12. El

elemento de cámara 11 comprende también dos rebajes alargados 12, sustancialmente paralelos, dispuestos en los lados de la cavidad 30 alrededor de la abertura de acceso de la cámara de cápsula 14, como se muestra en las Figs. 11 y 12. Dichos rebajes 12 se utilizan para acoplarse con la tapa superior 15. Como se muestra en las Figs. 1 a 4, particularmente en la Fig. 5, el elemento de cámara 11 está dispuesto en el cuerpo 1 del inhalador, de manera que la cámara de cápsula 14 está situada en el asiento del cuerpo 1 entre las nervaduras 4 y 5, en donde dos de las paredes opuestas del elemento de cámara 11 están situadas entre los pilares 3 en la parte delantera y trasera del cuerpo 1, mientras que los orificios de guía 13 en las otras dos paredes laterales están vueltos hacia las guías 6 del cuerpo 1.

El inhalador según la presente invención comprende una tapa superior 15 para cerrar el cuerpo 1 del inhalador. La tapa superior 15 comprende, sustancialmente en su centro, una abertura de acceso a la cámara de cápsula 14, como se muestra en la Fig. 13. El tamaño y la alineación de la abertura de acceso a la cámara 14 de la tapa superior 15 corresponden con la cavidad 13 en el elemento de cámara 11, como se muestra en la Fig. 3. En la parte inferior de la tapa superior 15 hay salientes alargados 20 sustancialmente paralelos que se extienden en los lados opuestos de la abertura de acceso a la cámara de cápsula 14, como se muestra en la Fig. 14. La forma y la disposición de los salientes 20 corresponden con la forma y la disposición de los rebajes 12 del elemento de cámara 11. La tapa superior 15 comprende también guías 19 para guiar el botón pulsador 7 durante la perforación de una cápsula en la cámara de cápsula 14. La tapa superior 15 comprende dos guías alargadas 19 dispuestas una frente a otra en los lados de dicha tapa 15, como se muestra en la Fig. 14. Además, la tapa superior comprende puntos de pestillo 18 de la tapa superior 15. Como se muestra en la Fig. 14, la tapa superior 15 comprende puntos de pestillo 18 en forma de cuatro aberturas dispuestas de manera que se corresponden con los pestillos 3 en los pilares 2 del cuerpo 1. La tapa superior 15 comprende una ranura de bisagra 16 dispuesta transversalmente a lo largo del lado de la tapa 15, como se muestra en Fig. 14. La ranura de bisagra 16 es un elemento para la formación de una conexión de bisagra con la base de boquilla 21C del inhalador. En el lado opuesto de la ranura de bisagra 16 hay un pestillo 17 dispuesto en la superficie superior de la tapa superior 15, como se muestra en la Fig. 13. Como se muestra en las Fig. 1 a 4, la tapa superior está situada sobre el cuerpo 1 de manera que el elemento de cámara quede inmovilizado entre el cuerpo y la tapa superior 15. La tapa superior 15 está situada sobre el elemento de cámara 11 y se acopla con el cuerpo 1 mediante el acoplamiento de los pestillos 3 con las aberturas en los puntos de pestillo 18 de la tapa superior 15. Los salientes 20 de la tapa superior 15 están situados en los rebajes 12 del elemento de cámara 11 para una mejor inmovilización del elemento de cámara 11 en el cuerpo 1 y para definir el espacio de cámara situado por encima de la cavidad 30 del elemento de cámara 11 dentro del perímetro de la cámara superior 15. Las guías 6 del cuerpo 1 y las guías 19 de la tapa superior están dispuestas opuestas entre sí, formando dos pares de una guía superior y una guía inferior, respectivamente, para cada uno de los botones pulsadores 7.

El inhalador según la presente invención comprende botones pulsadores 7 para perforar una cápsula en la cámara de cápsula 14. Como se muestra en las Fig. 9 y 10, el botón pulsador 7 comprende un plano redondeado con un borde, por medio del cual el botón pulsador 7 descansa sobre el cuerpo 1 del inhalador. Cerca de dicho borde y en los lados opuestos del lado interno del botón pulsador 7, hay un saliente inferior 9 y un saliente superior 8, respectivamente, como se muestra en las Fig. 9 y 10. El saliente inferior del botón pulsador 7 está configurado para moverse en la guía 6 del cuerpo 1, mientras que el saliente superior 8 está configurado para moverse en la guía 19 de la tapa superior 15. Además, el botón pulsador 7 comprende una púa 10 para perforar una cápsula en la cámara de cápsula 14, en donde la púa sobresale desde el interior del botón pulsador 7 cerca del saliente superior, como se muestra en las Figs. 9 y 10. El botón pulsador 7 comprende también un muelle 23 para empujar el botón pulsador 7 hacia atrás después de perforar una cápsula en la cámara de cápsula 14. El inhalador según la presente invención comprende dos botones pulsadores 7 dispuestos en lados opuestos del cuerpo 1, como se muestra en las Figs. 1 a 4, particularmente en la Fig. 5. Cada uno de los botones pulsadores 7 está dispuesto en el cuerpo 1 del inhalador de manera que un botón pulsador 7 descansa por medio de su borde en el interior del cuerpo 1. El saliente superior 8 del botón pulsador 7 está dispuesto en la guía 19 de la tapa superior 15, mientras que el saliente inferior 9 del botón pulsador está dispuesto en la guía 6 del cuerpo. La púa 10 está dispuesta en el orificio guía 13 que se extiende hasta la cámara de cápsula. Entre el botón pulsador 7 y el lado de la cámara de cápsula 14, cerca del orificio guía 13, hay un muelle cargado 23 dispuesto de manera que el botón pulsador 7 es empujado de forma continua alejándose de la cámara de cápsula 14 y descansa por medio de su borde en el cuerpo 1.

Así, como se describió anteriormente, el cuerpo 1, el elemento de cámara 11, la tapa superior 15 y el botón pulsador 7 forman juntos el conjunto de cuerpo. El conjunto de cuerpo de inhalador según la presente invención proporciona una cámara 14 para colocar en su interior una cápsula que contiene un medicamento, en cuya cámara 14 la cápsula es perforada durante el funcionamiento del inhalador. Además, el conjunto de cuerpo de inhalador comprende botones pulsadores 7 con púas 10, proporcionando así medios para perforar una cápsula que contiene un medicamento.

El inhalador según la presente invención comprende una base de boquilla 21B. La base de la boquilla 21B comprende una cámara de rotación 26 con una abertura que discurre hasta el tubo 21C. Como se muestra en la Fig. 19, la abertura de la cámara de rotación 26 está dispuesta sustancialmente en el centro de la base de boquilla 21B. En el lado inferior de la base 21B, el tamaño y la disposición de la cámara de rotación 26 corresponden con la abertura en la tapa superior 15 del cuerpo 1 del inhalador, como resultado de lo cual, durante el funcionamiento del inhalador, la cámara de rotación 26 está en comunicación de flujo con la cámara de cápsula 14. La cámara de rotación 26 de la base 21B se utiliza para extraer un medicamento de una cápsula perforada y para su desagregación. La base de la boquilla 21B comprende conductos de entrada de aire 25 para suministrar aire al inhalador durante su aplicación para inhalar un medicamento. Como se muestra en la Fig. 20, la base de boquilla 21B comprende dos pasajes de entrada de aire 25

dispuestos en sus lados opuestos y tangencialmente a la cámara de rotación 26. Los dos pasajes de entrada de aire 25 comprenden pasajes sustancialmente rectos que se extienden desde los lados opuestos de la base de boquilla 21B y sustancialmente paralelos entre sí, respectivamente, como se muestra en la Fig. 20. El conducto de entrada de aire 25 tiene sustancialmente una sección transversal cuadrilátera, como se muestra en la Fig. 21, y se describe por medio de parámetros que constituyen su altura "H" y anchura "W". Como se describió anteriormente, cambiar al menos una de la altura "H" y la anchura "W" de los conductos de entrada de aire 25 de manera que se cambie la relación entre la altura "H" y la anchura "W", produce un cambio en las características de auto-resistencia del inhalador según la invención, como se describe y muestra en la Tabla 1 anterior. El sistema de conductos de entrada de aire 25 descrito anteriormente es uno de los posibles sistemas de conductos de entrada de aire. También son posibles diferentes sistemas de conductos de entrada de aire. Por ejemplo, dependiendo de las necesidades, se pueden aplicar uno, dos o más conductos de entrada de aire. Además, la disposición de un conducto de entrada de aire/ conductos de entrada de aire es adaptable dependiendo de las necesidades y del número de conductos de entrada de aire aplicados. La geometría de la sección transversal de los conductos de entrada de aire también puede diferir de la descrita anteriormente. Es decir, se pueden utilizar conductos de entrada de aire que tengan una sección transversal seleccionada entre secciones transversales circulares, ovaladas, cuadradas, etc. Independientemente de la forma de un conducto de entrada de aire, la esencia de la invención es un cambio en al menos uno de los parámetros geométricos de un conducto de entrada de aire, dando como resultado un cambio en la sección transversal de dicho conducto, también denominado medición interior del pasaje, lo que da como resultado un cambio en las características de auto-resistencia del inhalador, como se describió anteriormente. Como ya se describió anteriormente, al proporcionar una base de boquilla 21B que tiene una relación específica de altura "H" y anchura "W" de los conductos de entrada de aire, se proporciona un inhalador que tiene un coeficiente de auto-resistencia específico, y proporcionando una pluralidad de las bases de boquilla 21B que tienen una relación específica entre la altura "H" y la anchura "W" de los conductos de entrada de aire, la auto-resistencia del inhalador según la presente invención es ajustable para un medicamento específico. En una realización preferida, se proporciona una pluralidad de bases de boquilla 21B, que comprenden conductos de entrada de aire 25 que tienen la misma altura "H" y diferentes anchuras "W", como se describió anteriormente en detalle. La relación de una de las dimensiones del conducto de entrada de aire 25 con respecto a la otra dimensión del conducto de entrada de aire está en el intervalo de 1:1 a 1:0,10, preferiblemente de 1:0,08 a 1:0,25. En una de las realizaciones preferidas, la relación entre la altura "H" del conducto de entrada de aire 25 y la anchura "W" del conducto de entrada de aire está en el intervalo de 1:1 a 1:0,10, preferiblemente de 1:0,08 a 1:0,25. En otra realización preferida, la relación entre la anchura "W" del conducto de entrada de aire 25 y la altura "H" del conducto de entrada de aire está en el intervalo de 1:1 a 1:0,10, preferiblemente de 1:0,08 a 1:0,25. En el caso de otras geometrías del conducto de entrada de aire, la altura "H" y la anchura "W" corresponden a la dimensión larga y a la dimensión corta, respectivamente, de la forma geométrica de la sección transversal de tal conducto 25. La base de boquilla 21B también comprende un pasador de bisagra 24 en el lado de la base de la boquilla 21B, como se muestra en la Fig. 20, en donde dicho pasador 24 está dispuesto de manera complementaria con la ranura de bisagra 16 de la tapa superior 15 para formar una conexión de bisagra, como se muestra en las Figs. 2 y 3. Además, la base 21B de la boquilla comprende un punto 25 de pestillo de la base de boquilla 21B. Como se muestra en la Fig. 20, la base de la boquilla 21B comprende un punto de pestillo 25 con forma de una abertura en la parte inferior de la base de la boquilla 21B cerca de la cámara de rotación 26 y opuesta al pasador de bisagra 24, en donde la abertura del punto de pestillo 25 está dispuesta de manera que se corresponde con el pestillo 17 de la tapa superior 15 del conjunto de cuerpo.

El inhalador según la invención comprende una malla de boquilla 21A. La malla de boquilla 21A comprende filamentos sobre los cuales se desagrega un medicamento, como se describió anteriormente. Además, la malla de boquilla 21A impide que partículas demasiado grandes de un medicamento no desagregado y partículas del revestimiento de la cápsula entren en las vías respiratorias del paciente. La malla de boquilla 21A está dispuesta en la abertura de la cámara de rotación 26 de la base de boquilla 21B, como se muestra en la Fig. 5. La malla de boquilla 21A comprende puntos de pestillo del tubo de la boquilla 21C, no mostrados en las figuras. La malla de la boquilla 21A comprende puntos de pestillo en forma de dos muescas dispuestas en los lados opuestos del borde de la malla 21A.

El inhalador según la invención comprende un tubo de boquilla 21C. El tubo 21C constituye un elemento de tubería, uno de cuyos extremos está configurado para ser colocado en la boca de un paciente para inhalar un medicamento procedente de un inhalador según la invención. El otro lado del tubo 21C comprende pestillos para acoplarse con la malla 21A. Dentro del tubo 21C hay una constricción del tubo 27, que disminuye el diámetro pasante del tubo 21C para aumentar la desagregación de un medicamento mediante un inhalador según la invención. El tamaño del diámetro pasante del tubo de boquilla 21C se puede ajustar mediante la constricción 27 dependiendo de las necesidades, regulando así la holgura del tubo. El tamaño de la constricción 27 del tubo de boquilla 21C se puede ajustar libremente, de modo que el porcentaje de cobertura del conducto interno del tubo de boquilla 21C esté dentro del intervalo de 0% - 100%. El porcentaje de cobertura del conducto del tubo de boquilla 21C es prácticamente ajustable dentro de un intervalo de 0% - 95%. Como ya se mencionó, el porcentaje de cobertura del conducto del tubo de boquilla 21C es ajustable dentro de un intervalo de 0%-85%. Para un porcentaje de cobertura igual al 0%, la constricción 27 del conducto del tubo de boquilla 21C es igual a cero. En otras palabras, para que la holgura del conducto del tubo de boquilla 21C sea igual al 0% de cobertura, el conducto interno del tubo de boquilla 21C no contiene una constricción. Cambiando el tamaño de la constricción 27 del tubo 21C y, en consecuencia, el porcentaje de cobertura del conducto interno del tubo boquilla 21C, es posible ajustar la desagregación de un medicamento, permitiendo así adaptar un inhalador según la presente invención a las necesidades de un paciente sometido a un tratamiento que implica al

menos un medicamento. Como ya se describió anteriormente, al proporcionar un tubo de boquilla 21C que tiene una constricción específica 27, se proporciona un inhalador que proporciona partículas de una sustancia activa de un medicamento de tamaño menor que 10  $\mu\text{m}$  para un medicamento específico, y al proporcionar una pluralidad de tubos de boquilla 21C que tienen un diámetro interno específico, un inhalador según la presente invención se puede ajustar para medicamentos específicos asegurando la desagregación de partículas de una sustancia activa de un medicamento de tamaño inferior a 10  $\mu\text{m}$ . El tubo de boquilla 21C comprende pestillos 29 para unirse con la malla 21A. Como se muestra en las Figs. 15 y 16, el tubo de boquilla comprende dos pestillos 29 dispuestos en el extremo del tubo, que está situado frente al extremo adaptado para colocarse en la boca de un paciente. Los pestillos 29 del tubo de boquilla 21C están dispuestos de manera que se corresponden con los sitios de pestillo de la malla de boquilla 21A.

La malla 21A se coloca en la abertura de la cámara de rotación 26 de la base de la boquilla 21B, con cuya malla 21A se une el tubo de la boquilla 21C por medio de los pestillos de tubo 29 y los sitios de pestillo de la malla para crear la boquilla 21 del inhalador de la presente invención.

De este modo, como se describió anteriormente, la base de boquilla 21B, la malla de boquilla 21A y el tubo de boquilla 21C forman juntos el conjunto de boquilla. El conjunto de boquilla del inhalador según la invención proporciona conductos de entrada 25 para suministrar aire al inhalador, una cámara de rotación 25 para liberar un medicamento de una cápsula, desagregarlo y formar un aerosol con el aire suministrado a través de los conductos de entrada 25, así como el tubo 21B para una mayor desagregación de un medicamento en aerosol y para su inhalación por parte de un paciente a través de la boquilla 21.

El conjunto de boquilla descrito anteriormente es una boquilla modular. Esto significa que se produce una serie de bases de boquilla 21B, que tienen diferentes geometrías de conductos de entrada de aire 25, constituyendo una matriz genérica con una medida interior cada vez más pequeña de los conductos de entrada de aire 25, como se describió anteriormente. En otras palabras, se produce una serie de bases de boquilla 21B, que tienen relaciones iguales entre la anchura "W" de los conductos de entrada de aire 25 y su altura "H" con una medida interior decreciente de los conductos de entrada de aire 25. Las bases de boquilla particulares 21B en una matriz constituyen módulos de la base de boquilla. Por separado, se produce una serie de tubos 21C, que tienen diferentes tamaños de constricción 27, constituyendo una matriz genérica con diámetros pasantes decrecientes. Los tubos de boquilla particulares 21C en una serie constituyen módulos del tubo de boquilla. Para ajustar los parámetros de funcionamiento del inhalador según la invención a un medicamento específico, se seleccionan y ensamblan juntos un módulo de base de boquilla adecuado y un módulo de tubo de boquilla adecuado como se describió anteriormente, para llegar a un conjunto de boquilla adecuado para montar en el inhalador, como se describió anteriormente.

En otra realización de la invención, la base de boquilla 21B, la malla de boquilla 21A y el tubo de boquilla 21C, que forman juntos el conjunto de boquilla, están mutuamente integrados. En tal caso, es producida una pluralidad de conjuntos genéricos para diferentes geometrías seleccionadas de los conductos de entrada de aire 25. Esto significa que se produce una matriz genérica de boquillas 21, en donde la medida interior de los conductos de entrada de aire 25 en la base de la boquilla 21C es fija, y el tamaño de la constricción 27 del tubo de la boquilla 21C cambia en la matriz. A continuación, se produce otra matriz genérica, donde la medida interior de los conductos de entrada de aire 25 en la base de la boquilla 21C es fija pero tiene un valor diferente al de la matriz anterior, mientras que en la matriz actual la constricción 27 del tubo de la boquilla 21C cambia. Tales matrices de boquillas 21 se producen para todas las medidas internas requeridas de los conductos de entrada 25 de diferentes tamaños de constricción 27 del tubo de boquilla 21C. En otras palabras, se producen series de boquillas 21 en disposiciones genéricas para los valores requeridos de las relaciones de las anchuras "W" de los conductos de entrada de aire 25 a sus alturas "H" y para los tamaños requeridos de la constricción 27 en el tubo de boquilla 21C. En tal caso, para ajustar los parámetros de trabajo del inhalador según la invención a un medicamento específico, se selecciona una boquilla adecuada 21 como módulo integrado y se monta en el inhalador como un conjunto de boquilla, como se describió anteriormente.

El conjunto de cuerpo está conectado de manera desmontable por bisagra al conjunto de boquilla de modo que el conjunto de boquilla se puede inclinar alejándolo del conjunto de cuerpo desde una posición cerrada a una posición abierta. La ranura de bisagra 16 de la tapa superior 16 está trabada en el pasador de bisagra 24 de la base de la boquilla 21B para formar una conexión de sujeción, una conexión de bisagra, que permite que la base de boquilla 21C se incline rotatoriamente hacia fuera con respecto a la tapa superior 15, como se muestra en Fig. 2 a 4. De esta manera se puede cerrar y abrir el inhalador, es decir, transformado de una configuración cerrada a una configuración abierta, y viceversa. En la configuración cerrada del inhalador, es decir, cuando el inhalador está cerrado, la base de boquilla 21B descansa sobre la tapa superior 15, como se muestra en la Fig. 2, y están interconectados por medio del pestillo 17 de la tapa superior 15 trabado en la abertura del espacio del pestillo 28 en la base de boquilla 21C. En la configuración cerrada, la cámara giratoria 26 está unida a la cámara de cápsula 14. Después de presionar lateralmente el conjunto de boquilla, el pestillo 17 de la tapa superior 15 se desconecta de la abertura del espacio de pestillo 28 en la base de boquilla 21C y la parte superior la tapa 15 gira con respecto a la base 21C por medio de una rotación del pasador de bisagra 24 de la base de boquilla 21C en la ranura de bisagra 16 de la tapa superior 15 y el inhalador es transformado a la configuración abierta. En la configuración abierta del inhalador, es decir, cuando el inhalador está abierto, la base de boquilla 21B se inclina hacia fuera por medio de las bisagras desde la tapa superior 15, como se muestra en la Fig. 3. En la configuración abierta, la cámara de rotación 26 del inhalador es desconectada de la cámara de cápsula 14 para proporcionar acceso a la cámara de cápsula 14 para eliminar posibles residuos de una cápsula

después de la inhalación y/o para introducir una nueva cápsula de inhalación. También se pueden utilizar otros métodos para montar el conjunto de boquilla en el conjunto de cuerpo, tales como proporcionar apertura y cierre del inhalador según la invención. Por ejemplo, la tapa superior 15 y la base de boquilla 21B pueden comprender medios de conexión que permiten que la base de boquilla 21B se deslice sobre la tapa superior 15 y su bloqueo seguro uno  
5 respecto al otro de una manera similar, como se describió anteriormente para la configuración cerrada, y permitir que la base de la boquilla se deslice fuera de la tapa superior 15 para proporcionar acceso a la cámara de cápsula 14 de una manera similar, como se describió anteriormente para la configuración abierta. El cierre del inhalador, es decir, su transformación a la configuración cerrada, se efectúa de manera similar a la descrita anteriormente, pero en orden inverso.

10 El inhalador de la invención comprende una tapa 22 colocada sobre el tubo de boquilla 21C y una base de boquilla 21, como se muestra en la Fig. 1, para asegurar la boquilla 21 cuando el inhalador no está en uso. Para utilizar el inhalador de la invención, se retira la tapa 22 para descubrir el conjunto de boquilla. Después de que ya no se utilice el inhalador según la invención, la tapa 22 se vuelve a colocar en la posición descrita anteriormente.

A continuación se describirá el funcionamiento general del inhalador según la invención, donde su funcionamiento es el mismo para cualquier geometría de los conductos de entrada de aire 25 en la base de boquilla 21B y/o la constricción 27 en el tubo de la boquilla 21C. La tapa 22, si está en su lugar, se retira del inhalador y se abre como se ha descrito anteriormente, si está cerrada. A continuación, se coloca una cápsula que contiene un medicamento en la cámara de cápsula 14 y se cierra el inhalador según la invención, como se describió anteriormente. Se presionan los botones pulsadores 7 dando como resultado que las púas 10 del correspondiente botón pulsador 7 se muevan en los orificios  
15 guía 13 para perforar la cápsula que contiene un medicamento en la cámara de cápsula 14. Después de liberar la presión ejercida sobre los botones pulsadores 7, los muelles 23 hacen que vuelvan a su posición inicial y hacen que las púas 10 se retiren de la cámara de cápsula 14. A continuación, se aspira aire a través del extremo libre del tubo de boquilla 21C, de manera que se genera una presión negativa en el inhalador haciendo que el aire sea succionado dentro del inhalador a través de los conductos de entrada de aire 25 en la base de boquilla 21B. Un paciente inhala  
20 aire a través de la boquilla 21 para inhalar un medicamento de una cápsula o mediante un dispositivo de prueba para probar las propiedades del inhalador según la invención. La presión negativa generada en el inhalador según la invención hace que una cápsula perforada sea arrastrada desde la cámara de cápsula 15 del elemento de cámara 11 hasta la cámara de rotación 26 de la base de boquilla 21B. Simultáneamente, el aire aspirado en el inhalador según la invención por los conductos de entrada de aire 25 de la base de boquilla es hecho girar intensamente en la cámara de rotación 26. La rotación intensiva del aire hace que la cápsula colisione giratoriamente contra las paredes de la  
25 cámara de rotación 26 para liberar de la misma un medicamento y provocar su desagregación como resultado de que las partículas del medicamento colisionan entre sí, contra los restos de cápsula y contra las paredes de la cámara de rotación 26 en la corriente de aire giratoria, dando como resultado una disminución en el tamaño de las partículas del medicamento. Esto produce la formación de un aerosol de partículas del medicamento suspendidas en el aire aspirado por el inhalador a través de los conductos de entrada de aire 26. A continuación, el aerosol pasa al tubo de boquilla 21C a través de la malla de la boquilla 21A, en donde sus filamentos producen una desagregación potencialmente mayor del medicamento en aerosol y, en consecuencia, la reducción del tamaño de las partículas del medicamento. Al pasar a través del tubo de boquilla 21C con la constricción 27, el aerosol está sometido en él a una fuerte perturbación del flujo. Como resultado de dicha perturbación, las partículas del medicamento chocan múltiples veces  
30 entre sí y contra las paredes dentro del tubo 21C, en particular, contra la constricción 27 en la trayectoria del flujo, si la hubiera, provocando una desagregación aún mayor de las partículas del medicamento, por tanto del tamaño de sus partículas suspendidas en el aire. Después de pasar a través de la constricción 27, el aerosol del medicamento sale del tubo de boquilla 21C del inhalador según la invención. Cuando un paciente inhala aire a través del inhalador, el aerosol del medicamento se introduce en las vías respiratorias del paciente. En el caso de que se inhale aire a través del inhalador mediante un dispositivo de prueba, el aerosol inhalado a través del tubo 21C se somete a prueba para  
35 determinar las características del inhalador con las geometrías preestablecidas de los componentes del inhalador según la invención y para determinar la distribución del tamaño de partícula del medicamento probado. A continuación, se abre el inhalador de la invención, como se describió anteriormente, y los residuos de la inhalación, si los hay, se eliminan de la cámara de cápsula 14 y de la cámara de rotación 26. El inhalador está entonces listo para otra inhalación, como se describió anteriormente. Si ya no se va a utilizar el inhalador, se cierra, como se describió anteriormente, y se coloca la tapa 22 sobre el conjunto de boquilla.

Los inventores han probado el inhalador según la invención para determinar la auto-resistencia del inhalador mientras proporciona un aerosol con partículas de sustancia activa menores de 10  $\mu\text{m}$ .

Las pruebas del inhalador según la invención en la primera serie para los modelos de la primera versión se han descrito  
40 detalladamente anteriormente. Estos modelos fueron fabricados en resina mediante impresión 3D. Para resumir la descripción detallada anterior, se proporciona una serie de módulos 1, 2, 3 de bases de boquilla 21C que tienen una relación entre la anchura "W" y la altura "H" de 1:0,85, 1:0,50 y 1:0,25 respectivamente, y una serie de A, B, C, D tubos de boquilla 21B que tienen los tamaños de la constricción 27 dando como resultado un diámetro interno del 0% de cobertura (sin constricción), 33% de cobertura, 66% de cobertura y 85% de cobertura, respectivamente, como se muestra en la Tabla 1 anterior. El inhalador ha sido probado en términos de valores de coeficiente  $R_D$  para los módulos  
45 particulares para todas las combinaciones de los módulos de base 21B y los módulos de tubo 21C, y los resultados se muestran en la Tabla 1 anterior. Posteriormente, como se describió anteriormente, se probaron combinaciones seleccionadas de la base de boquilla 21B y el tubo de boquilla 21C para determinar la desagregación del medicamento

5 probado. Los resultados de las pruebas para combinaciones particulares de la base de boquilla 21B y el tubo de boquilla 21C del inhalador según la invención se presentan en los gráficos de las Figs. 23 a 26, como se expuso anteriormente en detalle. En los gráficos mencionados anteriormente, se observan dos máximos para combinaciones específicas de la base de boquilla 21B y del tubo de boquilla 21C en la distribución del tamaño de partículas, a saber, uno por debajo de 10  $\mu\text{m}$  y otro por encima de 30  $\mu\text{m}$ , con un mínimo de 10 a 30  $\mu\text{m}$  entre ellos. La distribución del tamaño de partículas por debajo de 10  $\mu\text{m}$  describe la distribución de partículas de un medicamento de una fracción que contiene principalmente el principio activo y, a medida que aumenta el tamaño de las partículas, aumenta la cantidad del principio activo. La distribución del tamaño de partículas por encima de 30  $\mu\text{m}$  describe la distribución de partículas de un medicamento que contiene principalmente un portador y, a medida que aumenta el tamaño de las partículas, aumenta la cantidad de portador. Un análisis cualitativo de las fracciones para los distintos tamaños de partículas muestra que una fracción de partículas de un medicamento con un máximo de menos de 10  $\mu\text{m}$  o menor contiene prácticamente solo partículas de sustancia activa de un medicamento, mientras que una fracción de partículas de un medicamento con un máximo de menos de 20  $\mu\text{m}$  y mayor contiene solo partículas de portador de un medicamento, mientras que el intervalo de 10 a 30  $\mu\text{m}$  contiene partículas tanto del principio activo como del portador del medicamento probado. El medicamento analizado contenía Flutixon como principio activo y lactosa como portador.

15 Los inventores han probado el inhalador de la invención también en la segunda serie para la primera y la segunda versión para diferentes combinaciones de las geometrías de los componentes del inhalador según la invención en términos de su auto-resistencia. Los modelos de prueba de la segunda versión se fabricaron de resina mediante una impresora 3D, uno de ellos de ABS mediante tecnología de inyección.

20 Los inhaladores de la invención han sido probados utilizando el sistema de medición mostrado en la Fig. 27. La resistencia de los inhaladores se midió utilizando el método estándar, mediante el cual se midió la caída de presión en el inhalador  $\Delta P$  utilizando un manómetro digital de TESTO, Alemania, en función de una corriente volumétrica de aire Q medida con un caudalímetro anemométrico de TSI Inc., EE. UU., aspirado por el inhalador mediante una bomba de vacío de alta eficiencia de Vacuubrand, Alemania.

25 Las pruebas se llevaron a cabo utilizando boquillas inhaladoras integradas 21 que tenían las geometrías especificadas en las Tablas 3 y 4 siguientes para versiones particulares. Los datos que se muestran en la Tabla 3 constituyen datos de origen para los inhaladores de primera versión, en base a los cuales se prepararon los datos que se muestran en la Tabla 1 anterior.

Tabla 3. Geometrías de elementos particulares de la boquilla del inhalador versión 1 para probar la boquilla 21.

Pasaje de entrada de aire 25 en la base de boquilla 21C (altura "H", anchura "W")	Tamaño de malla de boquilla 21A	Constricción 27 dentro del tubo 21C (diámetro, medida interior)
K01 (5,0 milímetros, 4,23 milímetros)	S01 (1x1mm)	A01 (11,0 mm, 11,0 mm)*
K02 (5,0 milímetros, 2,54 milímetros)		A02 (11,0 mm, 8,8 mm)
K03 (5,0 milímetros, 1,27 milímetros)		A03 (11,0 milímetros, 6,6 milímetros)
		A04 (11,0mm, 4,4mm)
* el tamaño del cuello de botella 27 del tubo de boquilla 21C es igual a 0		

30

Tabla 4. Geometrías de elementos particulares de la boquilla del inhalador versión 2 para probar la boquilla 21.

Pasaje de entrada de aire 25 en la base de boquilla 21C (altura "H", anchura "W")	Tamaño de malla de boquilla 21A	Constricción 27 dentro del tubo 21C (diámetro, medida interior)
K01 (8,5 mm, 4,23 mm)	S01 (1x1mm)	A01 (11,0 mm, 11,0 mm)*
K02 (8,5 mm, 2,54 mm)		A02 (11,0 mm, 8,8 mm)
K03 (8,5 mm, 1,27 mm)		A03 (11,0mm, 6,6mm)
		A04 (11,0mm, 4,4mm)

## ES 2 955 919 T3

Pasaje de entrada de aire 25 en la base de boquilla 21C (altura "H", anchura "W")	Tamaño de malla de boquilla 21A	Constricción 27 dentro del tubo 21C (diámetro, medida interior)
* el tamaño de la constricción 27 del tubo de boquilla 21C es igual a 0		

El inhalador de la invención se probó en términos de boquillas integradas 21 en las variantes geométricas, como se presenta en T 5 más adelante, en donde las características geométricas de la boquilla 21 se muestran por medio de los códigos de las Tablas 3 y 4 anteriores para la primera y la segunda versión del inhalador, respectivamente.

- 5      Tabla 5. Variantes de diseño de los modelos de las boquillas 21 ensayadas de los inhaladores según la invención.

Nº de la variante geométrica de la boquilla 21	Características geométricas de la boquilla 21.
1	K01 - A01
2	K01 - A02
3	K01 - A03
4	K01 - A04
5	K02 - A01
6	K02 - A02
7	K02 - A03
8	K02 - A04
9	K03 - A01
10	K03 - A02
11	K03 - A03
12	K03 - A04
13*	K01 - A01
* Una variante fabricada en ABS y sólo para la segunda versión.	

Los inhaladores que comprenden variantes de la boquilla 21 se han probado por medio del sistema de medición descrito anteriormente para determinar la auto-resistencia del inhalador para las variantes particulares de la boquilla 21 en la segunda versión. Los resultados en conjunto de las mediciones para variantes particulares de la primera y segunda versiones se presentan en la Tabla 6 siguiente.

10

Tabla 6. Valores medios de coeficientes de auto-resistencia de inhaladores con diferentes variantes geométricas de la boquilla 21.

Nº de la variante geométrica de la boquilla 21	Valor medio de los coeficientes de resistencia interna $R_D$ [hPa <sup>0.5</sup> min/L] Versión 1	Valor medio de los coeficientes de resistencia interna $R_D$ [hPa <sup>0.5</sup> min/L] Versión 2
1	0.0695	0.0629

Nº de la variante geométrica de la boquilla 21	Valor medio de los coeficientes de resistencia interna $R_D$ [hPa <sup>0,5</sup> min/L] Versión 1	Valor medio de los coeficientes de resistencia interna $R_D$ [hPa <sup>0,5</sup> min/L] Versión 2
2	0.0705	0.0705
3	0.0782	0.0782
4	0.1332	0.1332
5	0.0775	0.0775
6	0.0890	0.0890
7	0.0902	0.0902
8	0.1691	0.1691
9	0.0919	0.0919
10	0.0981	0.0981
11	0.1146	0.1146
12	0.1512	0.1570
13	-	0.0491

5 La Fig. 28 es una representación gráfica de los resultados de la Tabla 6 y solo para la segunda versión, donde a modo de comparación, el gráfico contiene los intervalos de los valores nominales  $\pm 15\%$  de la resistencia interna de inhaladores comerciales seleccionados Turbuhaler (TBH), D (Disc) y Aerolizer (AERO). Además, la Tabla 7 siguiente muestra la resistencia de inhaladores de polvo seco seleccionados, incluida la indicación de la fuente de datos.

Tabla 7. Resistencia de inhaladores de polvo seco comerciales seleccionados.

	Resistencia interna nominal $R_D$ [hPa <sup>0,5</sup> min/L]	Intervalo permitido de valores de resistencia interna según las recomendaciones de la EMA
Breezhaler	0,054 <sup>1</sup>	0,046 - 0,062
Aerolizer	0,058 <sup>2</sup> - 0,060 <sup>1</sup>	0,049 - 0,069
Dysk	0,076 <sup>2,3</sup> - 0,085 <sup>1</sup>	0,065 - 0,098
Novolizer	0,085 <sup>1,2</sup>	0,072 - 0,098
Genuar	0,098 <sup>1</sup>	0,083 - 0,113
Turbuhaler (Symbicort)	0,111 <sup>1</sup>	0,094 - 0,128
Turbuhaler (Pulmicort)	0,123 <sup>1</sup> - 0,130 <sup>2</sup>	0,105 - 0,150

	Resistencia interna nominal $R_D$ [hPa <sup>0,5</sup> mín/L]	Intervalo permitido de valores de resistencia interna según las recomendaciones de la EMA
Easyhaler	0,158 <sup>1</sup>	0,134 - 0,182
Handihaler	00,183 <sup>1,4</sup>	0,156 - 0,955
1. Kruger P., Ehrlein B., Zier M., Greguletz R. (2014). Resistencia al flujo inspiratorio de los inhaladores de polvo seco (DPI) comercializados. Eur Respir J 44 Suplemento 58, 4635.		
2. Sosnowski T.R., Gradoń L. 2004. "Badanie oporów aerodynamicznych inhalatorów proszkowych". Inz. Chem. Proces. 25, 1619-1625.		
3. Hejduk A., Urbańska A., Osiński A., Lukaszewicz P., Domański M., Sosnowski T.R. (2018). "Technical challenges in obtaining an optimized powder/DPI combination for inhalation delivery of a bi-component generic drug". J. Drug Deliv. Sci. Technol. 44, 406-414.		
4. Sosnowski T.R. (2017). Investigación propia.		

Los resultados de las pruebas de un inhalador según la invención que comprende variantes de boquilla 21 muestran que es operable dentro de todo el intervalo de auto-resistencia de los inhaladores. En otras palabras, como se explicó anteriormente, tales parámetros geométricos de un inhalador según la invención se pueden seleccionar para permitirle operar dentro de un alcance que varía desde un inhalador de baja resistencia hasta uno de alta resistencia. Sin embargo, los resultados de las pruebas indican que la resistencia baja y media del inhalador es la más fácil de conseguir. Esta gama ofrece la mayor selección de métodos para conseguir este objetivo estrechando los conductos de entrada de aire 25 en la base de boquilla 21B y/o disminuyendo el diámetro interno del tubo de boquilla 21C. Sin embargo, una constricción local 27 del tubo de boquilla 21C contribuye a una mejor desagregación de las partículas emitidas por el inhalador y, en consecuencia, a llegar a una mayor cantidad de fracciones inferiores a 10 µm que entran en la boca del paciente.

Los inventores también han analizado la influencia del tamaño de las aberturas de la malla de boquilla 21A sobre el coeficiente de auto-resistencia del inhalador según la invención, en donde las geometrías de los componentes de la boquilla 21 eran como se presentan en la Tabla 8. La figura 29 muestra resultados de pruebas para inhaladores según la invención, que comprenden mallas de boquilla 21A con diferentes tamaños de aberturas. Como se muestra en la Fig. 29, se han probado cuatro series de boquillas que tienen las siguientes geometrías, panel A - K01-A01, panel B - K02-A02, panel C - K03-A01 y panel D - K03-A04, respectivamente, para la malla 21A S01, S02, S03. Como se muestra, la disminución de las aberturas de malla produce una cierta disminución en la resistencia, pero solo en el caso de un tubo de boquilla 21B simple o ligeramente estrecho. Para un tubo de boquilla 21C que tiene una constricción grande A04, un aumento en el tamaño de las aberturas de la malla de boquilla 21A puede disminuir o aumentar la auto-resistencia del inhalador, como se observa para S03 y S02, respectivamente.

Tabla 8. Geometrías de elementos particulares de la boquilla del inhalador versión 2 para probar la boquilla 21.

Conducto de entrada de aire 25 en la base de boquilla 21C (altura "H", anchura "W")	Tamaño de malla de boquilla 21A	Constricción 27 dentro del tubo 21C (diámetro, medida interior)
K01 (8,5 mm, 4,23 mm)	S01 (1x1mm)	A01 (11,0 mm, 11,0 mm)
K02 (8,5 mm, 2,54 mm)	S02 (2x1mm)	A02 (11,0 mm, 8,8 mm)
K03 (8,5 mm, 1,27 mm)	S03 (1,5x1,5 mm)	A04 (11,0mm, 4,4mm)

Como se describió anteriormente, los resultados de las pruebas en la primera serie confirman que el inhalador propuesto según la invención, que tiene una geometría variable de la boquilla 21, se caracteriza por una amplia gama de resistencia interna permitiendo generar la resistencia de los inhaladores de polvo seco comerciales típicos. Se

puede generar una mayor resistencia interna proporcionando conductos de entrada de aire 25 de una base de boquilla 21B que tenga una sección transversal reducida y un tubo de boquilla 21C que tenga una gran constricción 27.

Por tanto, la presente invención da a conocer un inhalador de polvo seco de única dosis universal que, dependiendo de la geometría de los componentes de la boquilla 21, se puede utilizar dentro de un amplio intervalo de coeficiente de auto-resistencia, también denominado en el presente documento resistencia específica, resistencia interna, resistividad o simplemente resistencia del inhalador, desde inhaladores de alta resistencia hasta inhaladores de resistencia media y hasta inhaladores de baja resistencia. Además, independientemente de la resistencia interna de un inhalador determinado, garantiza la desagregación de las partículas de un medicamento, en donde es adecuada una cantidad de partículas de medicamento inferiores a 10  $\mu\text{m}$ .

Por lo tanto, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco de dosis única, que se puede ajustar para su aplicación con cualquier medicamento. De este modo, no hay necesidad de producir una pluralidad de inhaladores, cada uno de ellos dedicado a un medicamento diferente. Además, proporcionar módulos reemplazables de un conjunto de boquilla que tenga diferentes geometrías o de un conjunto de boquilla integrado que tenga diferentes geometrías permite utilizar un único inhalador para inhalar diferentes medicamentos sin tener que tener una pluralidad de inhaladores específicos.

Como se describió anteriormente en detalle, un inhalador de polvo seco puede funcionar dentro de todo el intervalo útil de resistividad de los inhaladores de polvo seco conocidos. A continuación se describirá un método para seleccionar un conjunto de boquilla para un inhalador según la invención para un medicamento de referencia.

Por medicamento de referencia se entiende en este caso un medicamento con una composición específica, para el cual se ha determinado mediante modelos una determinada distribución granulométrica, en particular para las partículas de sustancia activa, siendo dicha distribución potencialmente la más beneficiosa desde el punto de vista terapéutico, es decir es decir, el llamado producto original, o un medicamento que tiene una composición específica y una distribución de partículas específica, en particular, distribución de partículas de sustancia activa, en el que se ha probado dicha distribución de partículas para determinar sus propiedades terapéuticas y se le ha concedido una autorización de comercialización.

En la primera etapa, se selecciona un conjunto de boquilla, ya sea integrado o módulos de boquilla, como se describió anteriormente, que comprende pasajes de entrada de aire 25 de la base de boquilla 21B y un tubo de boquilla 21C que tiene una geometría específica, caracterizada por un coeficiente de auto-resistencia específico  $R_D$  y que posteriormente constituirá un inhalador de referencia en el proceso de selección de un inhalador adecuado. Dicho inhalador de referencia es sometido a pruebas para determinar la distribución del tamaño de partículas de un medicamento en un aerosol de dicho medicamento, generado usando un inhalador de referencia y, si es necesario, deposición de fracciones particulares del medicamento en las vías respiratorias de un paciente.

En la segunda etapa, los resultados de la prueba se comparan con los datos de un medicamento de referencia para determinar si los valores de tamaño de partícula obtenidos son correctos en relación con el medicamento de referencia. Si los resultados de la prueba para el inhalador de referencia son incorrectos, se determina si los valores del tamaño de partícula obtenidos para el inhalador de referencia son mayores o menores que los del medicamento de referencia.

En tal caso, en la tercera etapa, se selecciona un conjunto de boquilla diferente, que comprende conductos de entrada de aire 25 y un tubo de boquilla 21C que tiene geometrías específicas diferentes. Si las partículas de un medicamento en aerosol son más grandes que las del medicamento de referencia, entonces se selecciona un conjunto de boquilla que comprenda conductos de entrada de aire 25 de la base de boquilla 21B y un tubo de boquilla 21C, de modo que el coeficiente de auto-resistencia  $R_{D1}$  del siguiente inhalador sea mayor que la auto-resistencia  $R_D$  del inhalador de referencia. Si las partículas de un medicamento en aerosol fuesen más pequeñas que las del medicamento de referencia, entonces se selecciona un conjunto de boquilla que comprende conductos de entrada de aire 25 de la base de boquilla 25 y un tubo de boquilla 21C de modo que el coeficiente de auto-resistencia  $R_{D1}$  del siguiente inhalador sea menor que la auto-resistencia  $R_D$  del inhalador de referencia. El método descrito anteriormente para seleccionar el siguiente inhalador se muestra ilustrativamente en las Figs. 30 y 31, respectivamente.

Cuando entre un inhalador de referencia y otro inhalador que tiene un coeficiente de auto-resistencia  $R_{D1}$  menor o mayor existe la posibilidad de seleccionar un conjunto de boquilla que tenga parámetros geométricos que, en teoría, pueden producir resultados de distribución del tamaño de partículas similares a los del medicamento de referencia y garantizar una mejor deposición de fracciones particulares en las vías respiratorias de un paciente, entonces se deben realizar pruebas para el inhalador que comprende un conjunto de boquilla que tiene dichos parámetros. Si los resultados de la prueba son similares a los del medicamento de referencia, se debe concluir que tal inhalador con el conjunto de boquilla que tiene parámetros geométricos de los conductos de entrada de aire 25 de la base de boquilla y del tubo de boquilla 21C es el inhalador con el conjunto de boquilla objetivo que se dedicará a una formulación específica.

Como se describió anteriormente, el método de la invención permite de este modo ajustar un inhalador para un medicamento permitiendo obtener un aerosol del medicamento que tenga una distribución de partículas deseada, en particular, una distribución de partículas de sustancia activa, preferiblemente menor que 10  $\mu\text{m}$ . El uso del inhalador

según la invención elimina la necesidad de proporcionar una pluralidad de inhaladores separados dedicados a medicamentos específicos que se deben administrar en forma de un aerosol que contiene partículas caracterizadas por una distribución de tamaño de partícula específica de un medicamento, especialmente de una sustancia activa.

5 El inhalador de la invención está descrito en el presente documento para inhalar un medicamento en forma de cápsula. Sin embargo, el inhalador de la invención se puede utilizar para inhalar un medicamento en forma de una porción colocada en la cámara de cápsula 14. En tal caso, el inhalador no comprende los botones pulsadores para perforar una cápsula.

10 Por el término "medicamento", tal como se utiliza en el presente documento, se entiende una composición farmacéutica, también denominada medicina, que contiene al menos una sustancia activa y sustancias adicionales y auxiliares adecuadas para la composición para inhalación en forma de polvo seco, especialmente un portador. La presente invención no se refiere directamente a un medicamento, por lo tanto, la cuestión de una composición medicinal utilizada en el inhalador de la invención no se ha expuesto con detalle en el presente documento.

15 Las características indicadas en las realizaciones de la invención descritas anteriormente, especialmente las preferidas, se pueden combinar o reemplazar de cualquier manera y en cualquier combinación determinada, por lo que todas las nuevas conexiones o combinaciones posibles se consideran completamente expuestas en la descripción de la presente invención, siempre que no contengan características mutuamente contradictorias.

20 La invención se describió anteriormente mediante realizaciones preferidas únicamente a modo de ejemplo. Con base en la divulgación anterior, un especialista en el campo reconocerá que son posibles modificaciones, variantes o equivalentes que entran dentro de la intención inventiva de la presente invención sin exceder el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**Números de referencia:**

- 1 cuerpo de inhalador
- 2 pilar de soporte
- 3 pestillo
- 25 4 nervadura de cuerpo
- 5 nervadura de cuerpo
- 6 guía inferior del cuerpo
- 7 botón pulsador del inhalador
- 8 saliente superior del botón pulsador
- 30 9 saliente inferior del botón pulsador
- 10 púas
- 11 elemento de cámara
- 12 rebaje
- 13 orificio guía para las púas 10
- 35 14 cámara de cápsula
- 15 tapa superior del inhalador
- 16 ranura de bisagra de la tapa superior
- 17 pestillo de la tapa superior
- 18 punto de pestillo de la tapa superior.
- 40 19 guía superior en la tapa superior de la cámara
- 20 saliente de la tapa superior
- 21 boquilla modular del inhalador
- 21A malla de boquilla del inhalador

## ES 2 955 919 T3

	21B	base de boquilla del inhalador
	21C	tubo de boquilla del inhalador
	22	tapa del módulo de tubo
	23	muelle para empujar hacia atrás los botones pulsadores.
5	24	pestillo
	25	pasaje de entrada de aire para inhalación
	26	cámara de rotación del inhalador
	27	constricción de tubo de la boquilla
	28	punto de pestillo de la base de la boquilla
10	29	pestillos de tubo
	30	rebaje del elemento de cámara
	S1	diámetro interno del tubo de boquilla
	S2	diámetro pasante del tubo de boquilla.
	H	altura del conducto de entrada de aire
15	W	anchura del conducto de entrada de aire

## REIVINDICACIONES

1. Un inhalador de polvo seco de dosis única, que comprende  
 un conjunto de base que comprende una cámara (14) configurada para recibir un medicamento; y  
 un conjunto de boquilla que comprende  
 5 conductos de entrada de aire (25) para suministrar aire al inhalador,  
 una cámara de rotación (26) para generar un aerosol del medicamento, en donde la cámara de rotación (26) está en comunicación de aire con los conductos de entrada de aire (25),  
 un tubo (21C) que comprende un conducto interno en comunicación de aire con la cámara de rotación (26) para descargar el aerosol del medicamento y administrar dicho aerosol a un paciente;
- 10 en donde el conjunto de base y el conjunto de boquilla están configurados de tal manera que el inhalador es capaz de asumir una configuración abierta, en la que se proporciona acceso a la cámara (14) del conjunto de base para insertar en ella el medicamento, y una configuración cerrada, en la que la cámara (14) del conjunto de base está en comunicación de aire con la cámara de rotación (26) del conjunto de boquilla para transferir el medicamento desde la cámara (14) a la cámara de rotación (26) para formar fuera de ella el aerosol del medicamento,  
 15 caracterizado por que  
 al menos uno de los conductos de entrada de aire (25) y el tubo (21C) del conjunto de boquilla es seleccionable, y por que los conductos de entrada de aire (25) tienen una relación de una de las dimensiones transversales (H, W) respecto a la otra de las dimensiones transversales (H, W), medida en una sección transversal de dicho conducto de entrada de aire (25), que está dentro del intervalo de 1:1 a 1:0,10 y el tubo (21C) comprende una constricción (27) dispuesta en el conducto interno del tubo de manera que la cobertura del conducto está en el intervalo de 0% a 95%.
2. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la cámara (14) es una cámara de cápsula adaptada para recibir un medicamento en forma de cápsula y por que también comprende medios para perforar una cápsula en la cámara de cápsula.  
 25
3. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que los conductos de entrada de aire (25) tienen una relación de una de las dimensiones transversales (H, W) respecto a la otra de las dimensiones transversales (H, W) en el intervalo de 1:0,85 a 1:0,25.
4. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la cobertura del conducto interno del tubo (21C) está en el intervalo del 0% al 85%.  
 30
5. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el conjunto de boquilla es un módulo integrado reemplazable del conjunto de boquilla.
6. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el conjunto de boquilla comprende un módulo reemplazable de los conductos de entrada de aire y un módulo de tubo reemplazable.
7. Un método para ajustar un inhalador de polvo seco de dosis única para administrar un medicamento específico, caracterizado por que, dicho método comprende  
 35 proporcionar un medicamento de referencia que tiene una distribución de partículas deseada de un medicamento,  
 proporcionar un medicamento para ser administrado mediante un inhalador,  
 proporcionar un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende un conjunto de boquilla que tiene las geometrías deseadas del conducto de entrada de aire (25) y el tubo (21C) del conjunto de boquilla, para el cual el coeficiente de auto-resistencia ( $R_D$ ) tiene un valor específico,  
 40 generar un aerosol del medicamento por medio del inhalador y analizar dicho aerosol para determinar la distribución del tamaño de partículas del medicamento,  
 45 si las partículas del medicamento en un aerosol generado por el inhalador son más grandes que las del medicamento de referencia, se selecciona otro conjunto de boquilla que comprenda conductos de entrada de aire (25) de la base de boquilla (21B) y un tubo de boquilla (21C) de manera que el coeficiente de auto-resistencia ( $R_D$ ) del inhalador con otro conjunto de boquilla sea mayor que la auto-resistencia ( $R_D$ ) del inhalador con el conjunto de boquilla anterior,

- 5 sin embargo, si las partículas del medicamento en un aerosol generado por el inhalador son más pequeñas que las del medicamento de referencia, se selecciona otro conjunto de boquilla que comprenda conductos de entrada de aire (25) de la base de boquilla (21B) y un tubo de boquilla (21C) tal que el coeficiente de auto-resistencia ( $R_D$ ) del inhalador con otro conjunto de boquilla sea mayor que la auto-resistencia ( $R_D$ ) del inhalador con el conjunto de boquilla anterior,
- y nuevamente, se genera un aerosol por medio del inhalador con otro conjunto de boquilla y se analiza el aerosol generado para determinar la distribución del tamaño de partículas del medicamento,
- 10 repitiéndose las etapas anteriores hasta que la distribución de partículas del medicamento en un aerosol generado por el inhalador con el conjunto de boquilla que tiene una geometría seleccionada de los conductos de entrada de aire (25) de la base de boquilla (21B) y el tubo de boquilla (21C) corresponda con la distribución de partículas del medicamento de referencia dentro del intervalo de  $\pm 15\%$  del valor deseado de distribución del tamaño de partículas, y el inhalador con dicho conjunto de boquilla se considera el inhalador dedicado al medicamento, a menos que el inhalador con el primer conjunto de boquilla seleccionado cumpla con la condición anterior.
- 15 8. Un método para ajustar un inhalador de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que un cambio en la geometría de los conductos de entrada de aire (25) de la base de boquilla (21B) y/o del tubo de boquilla (21C) se efectúa reemplazando el conjunto de boquilla integrado.
- 20 9. Un método para ajustar un inhalador de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que un cambio en la geometría de los conductos de entrada de aire (25) de la base de boquilla (21B) y/o del tubo de boquilla (21C) se efectúa reemplazando al menos uno del módulo de conducto de entrada de aire y el módulo de tubo.

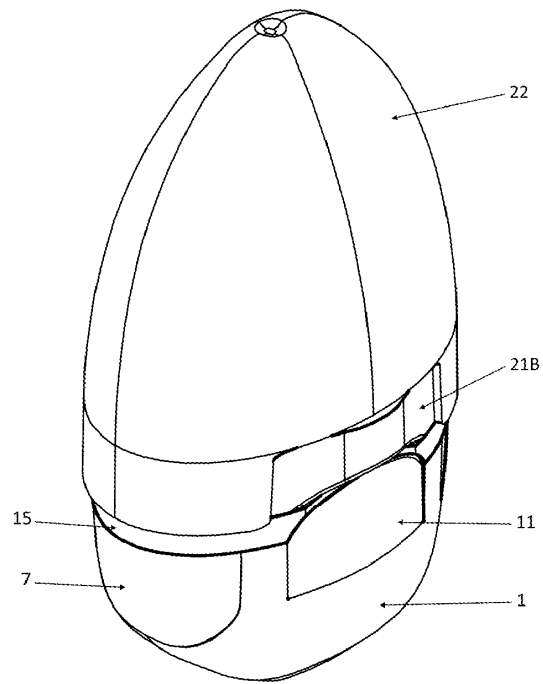


Fig. 1

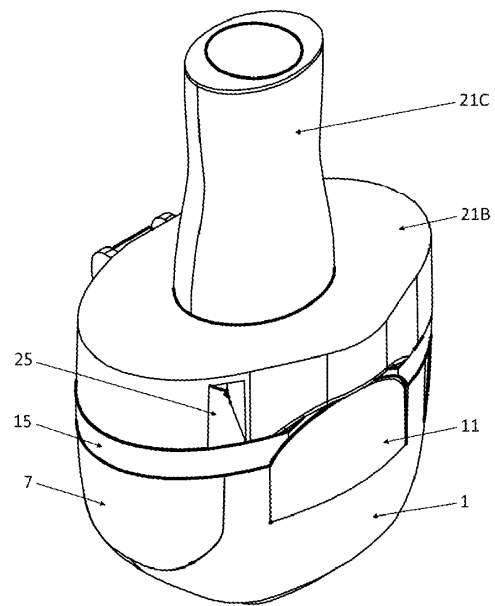


Fig. 2

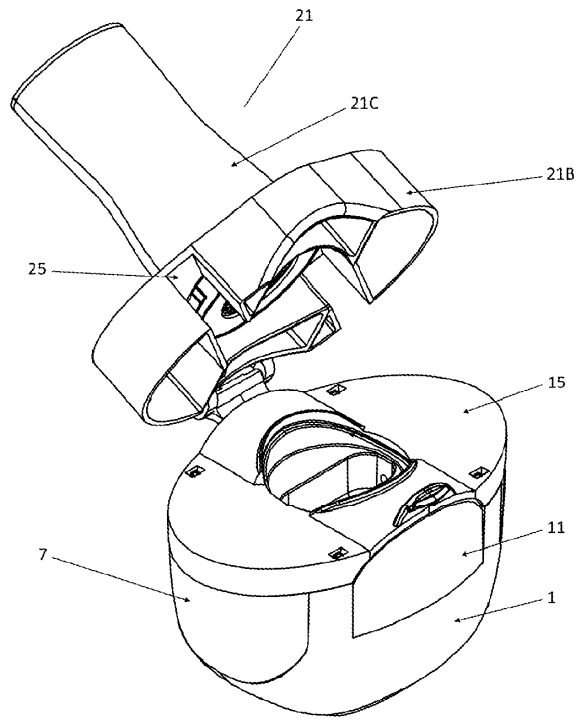


Fig. 3

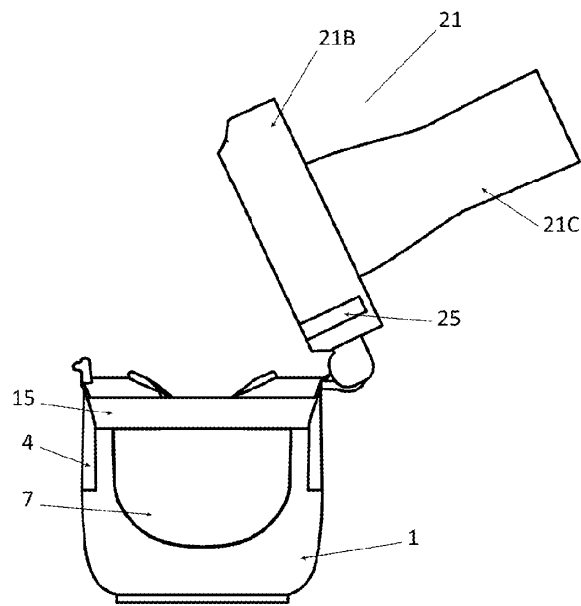


Fig. 4

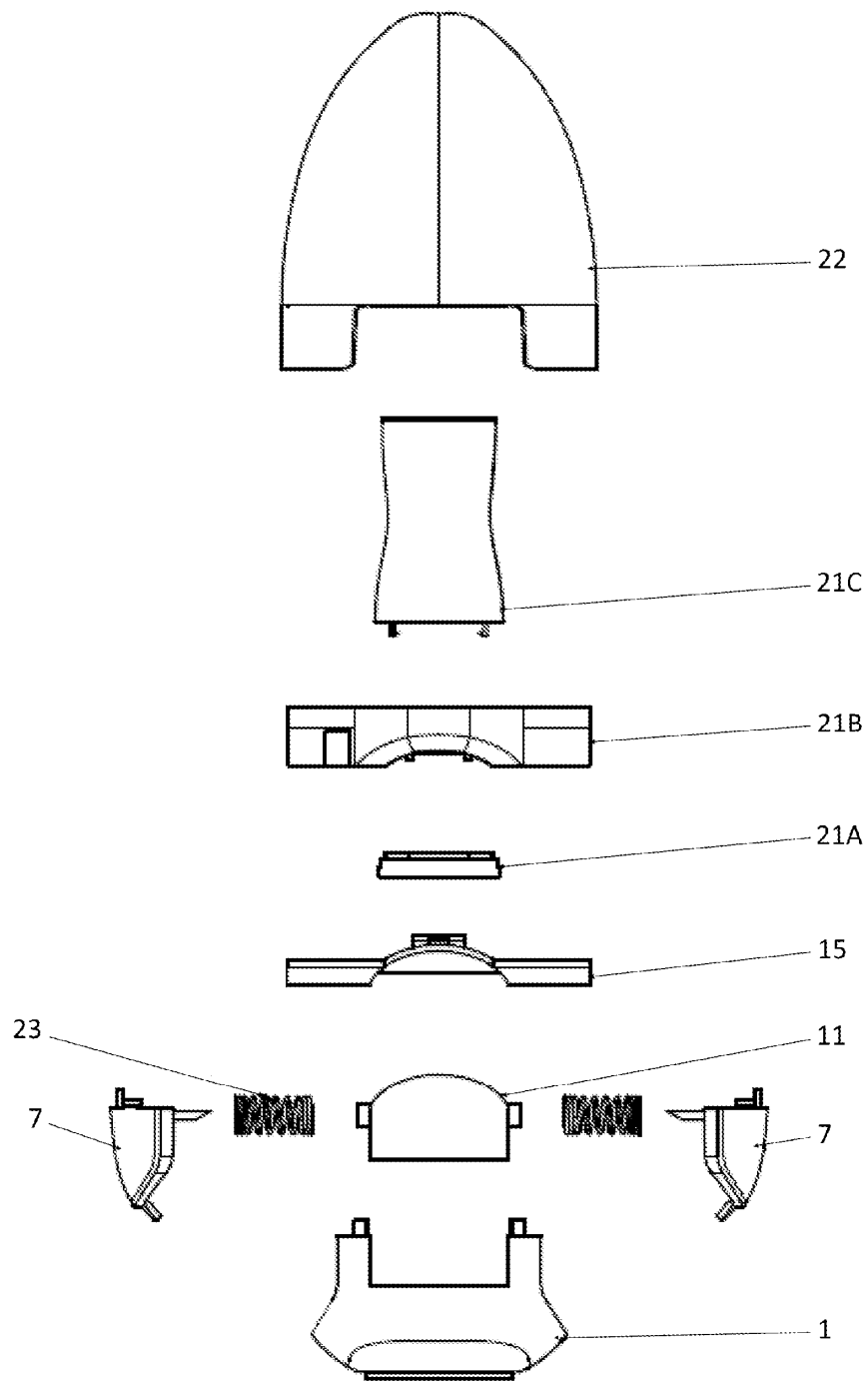


Fig. 5

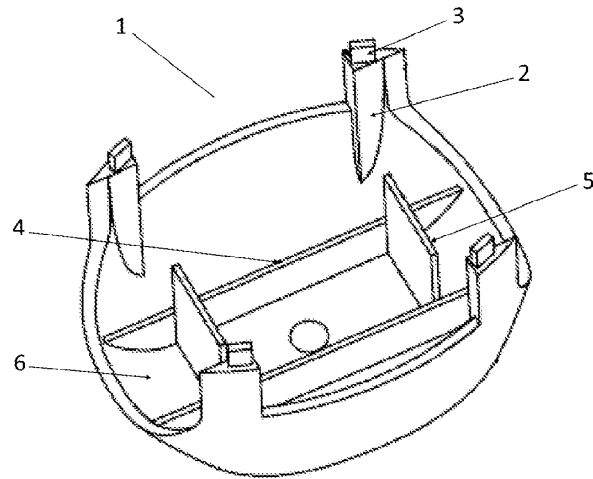


Fig. 6

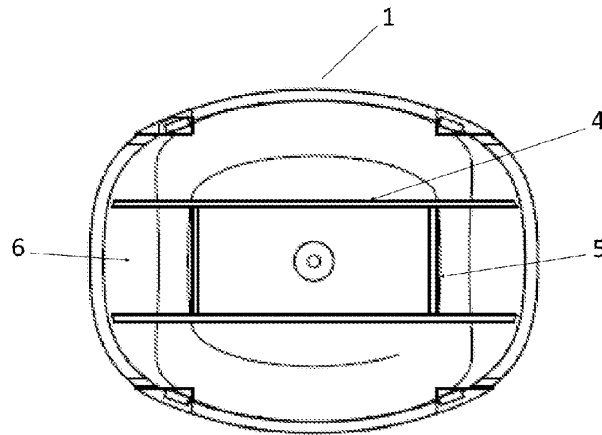


Fig. 7

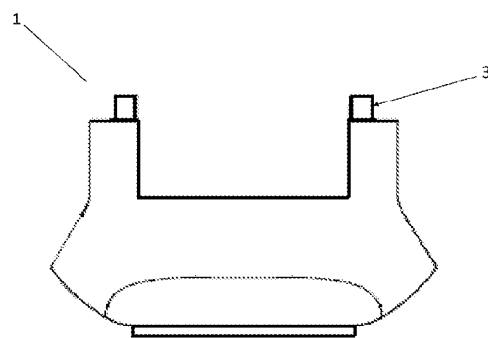


Fig. 8

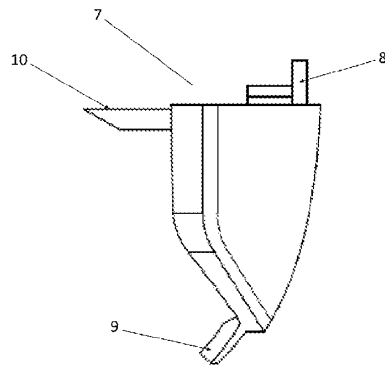


Fig. 9

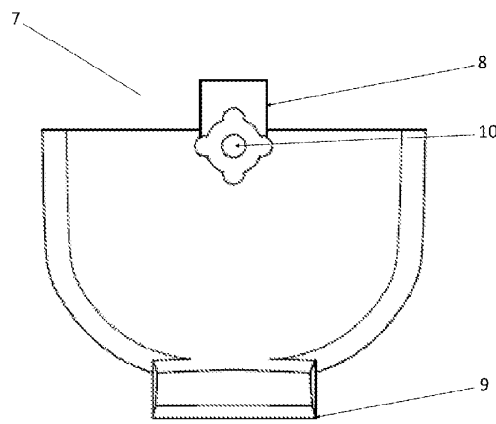


Fig. 10

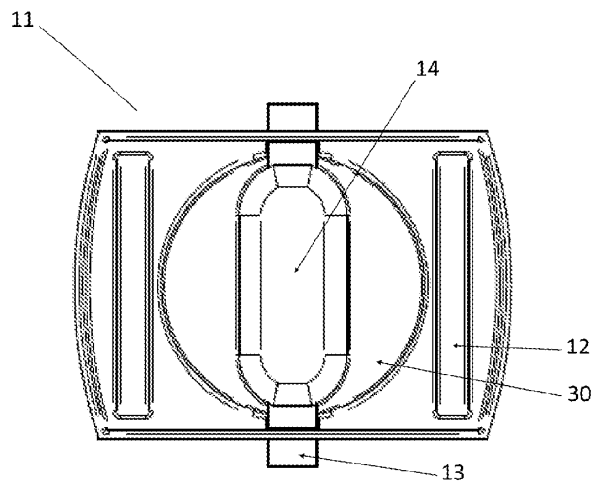


Fig. 11

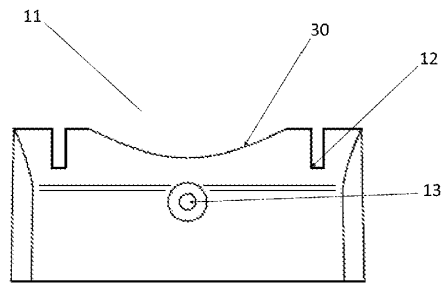


Fig. 12

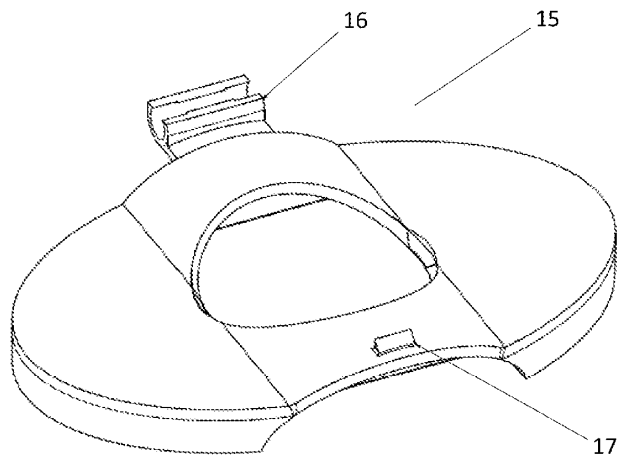


Fig. 13

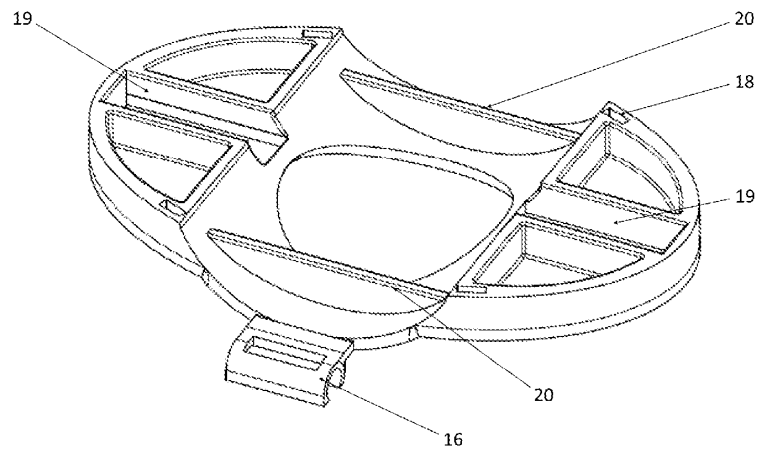


Fig. 14

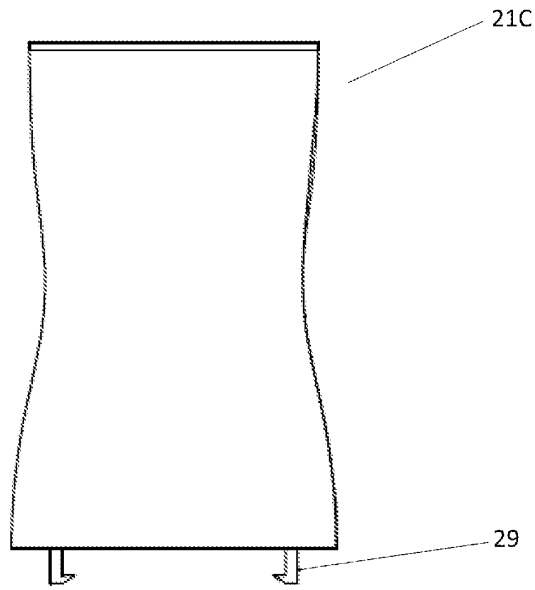


Fig. 15

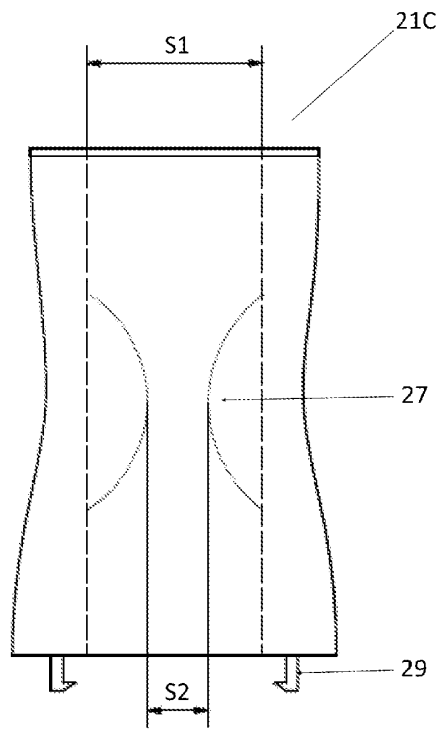


Fig. 16

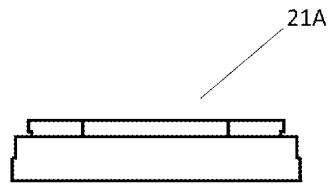


Fig. 17

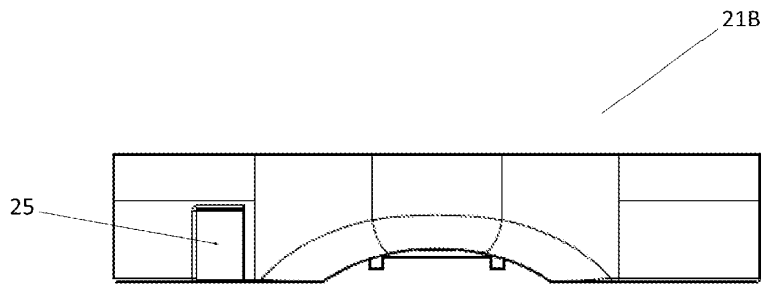


Fig. 18

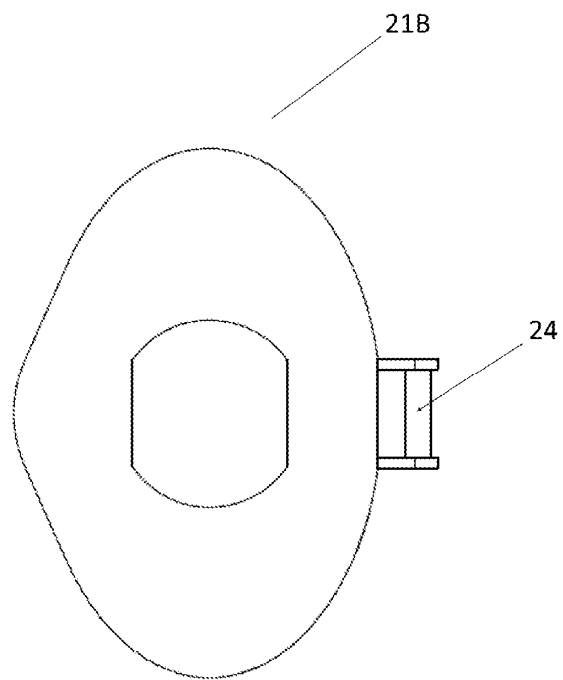


Fig. 19

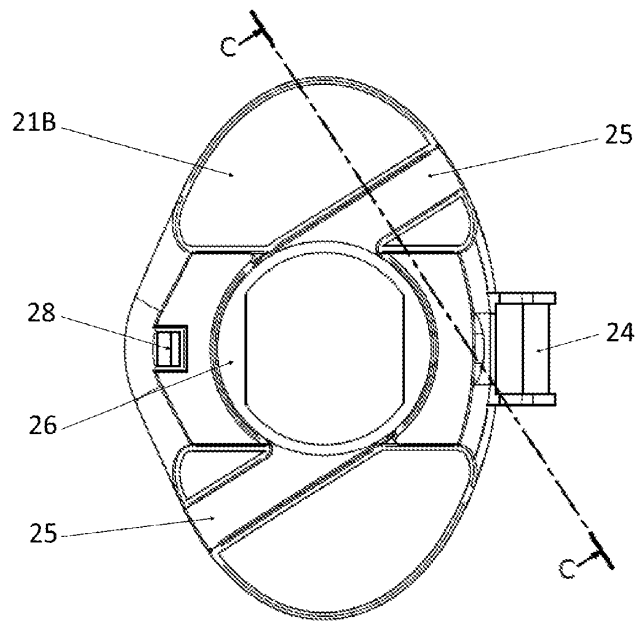


Fig. 20

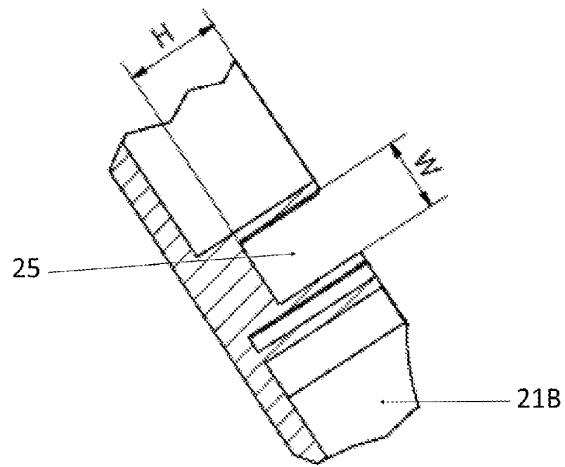


Fig. 21

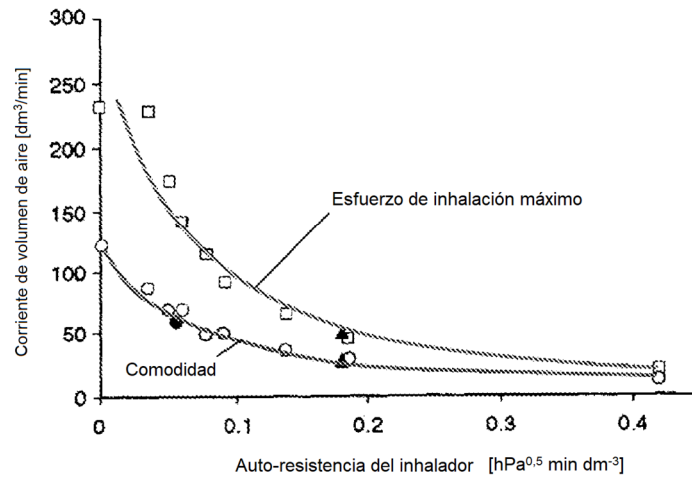


Fig. 22

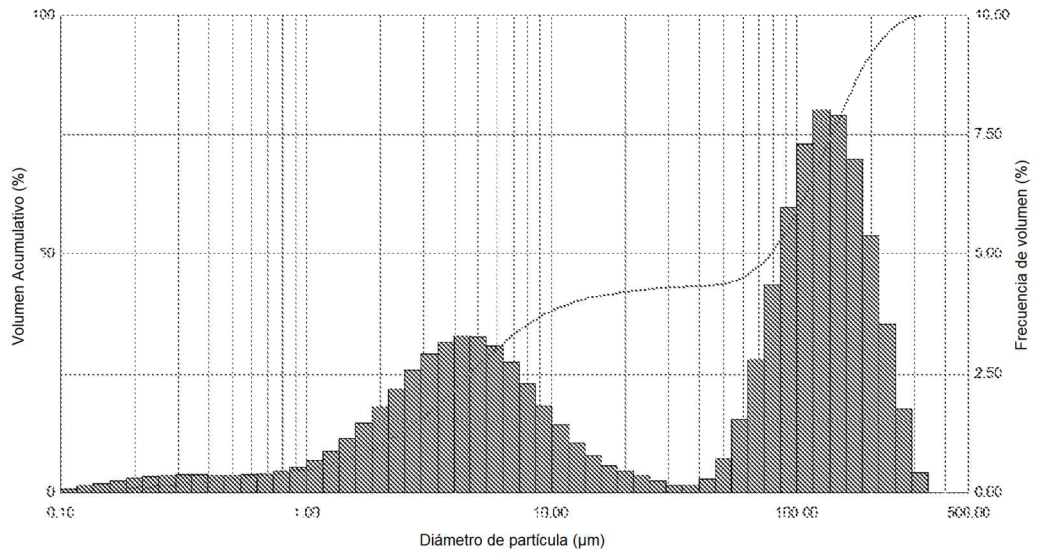


Fig. 23

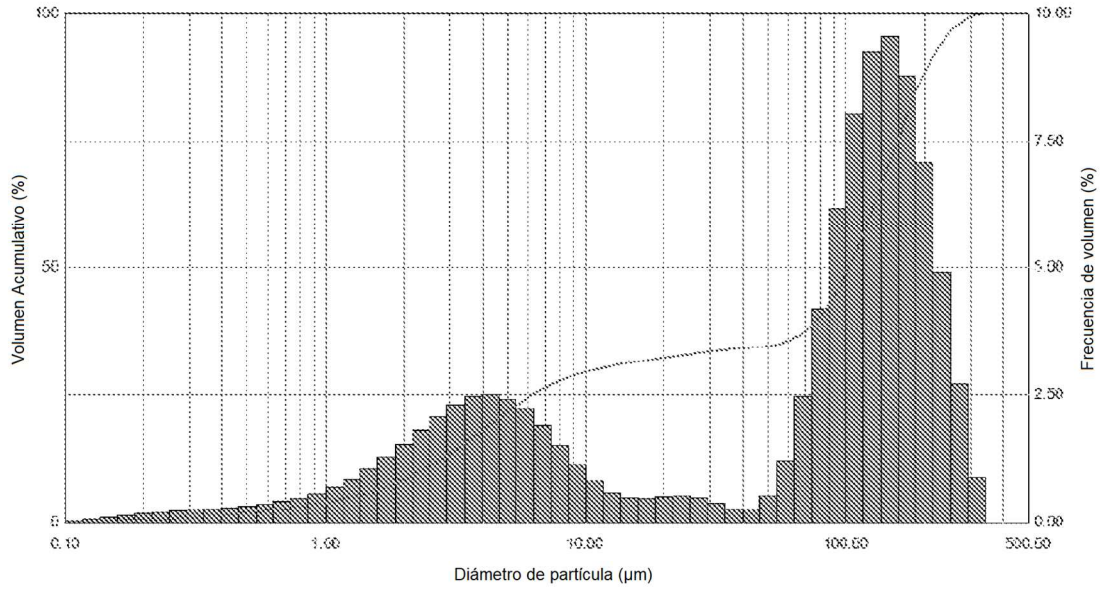


Fig. 24

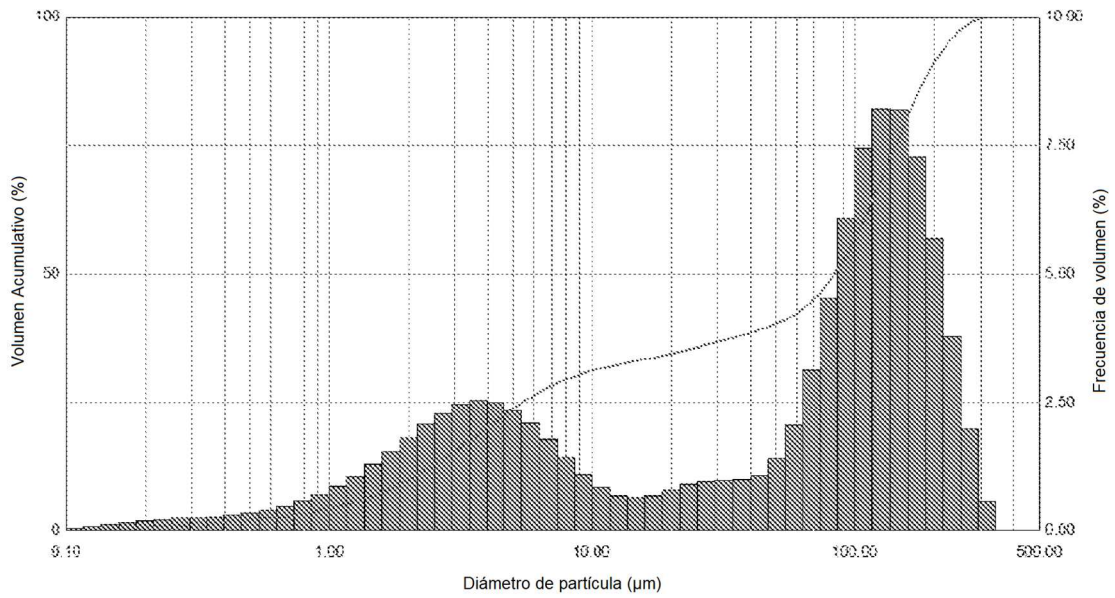


Fig. 25

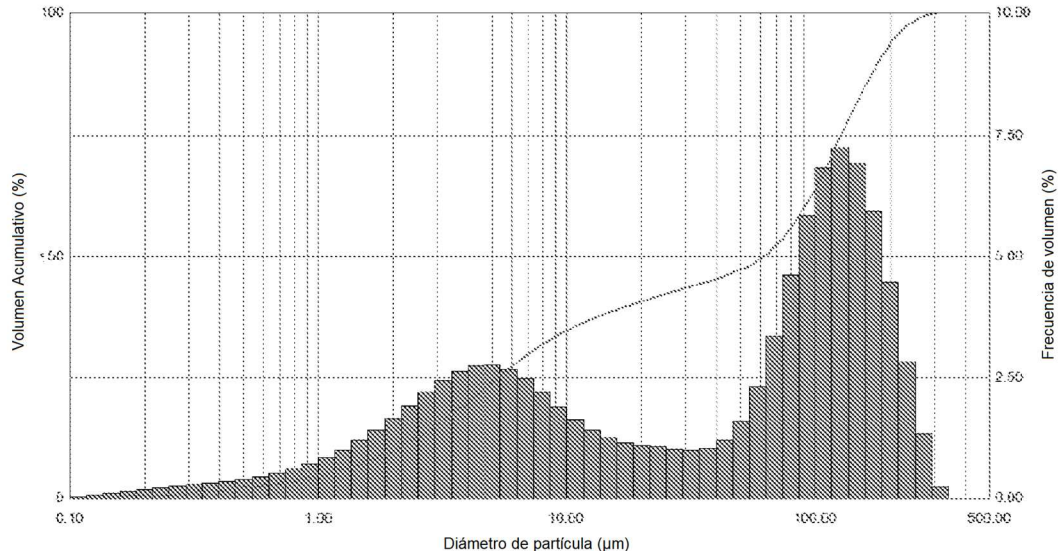


Fig. 26

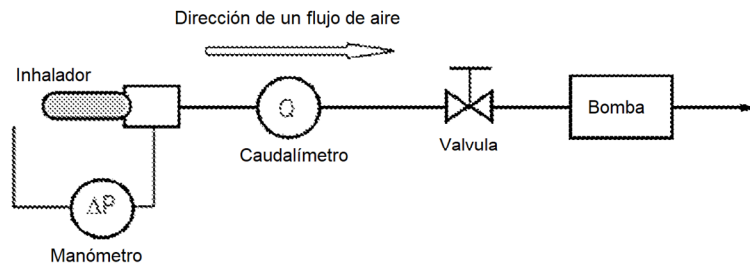


Fig. 27

*Coefficiente de auto-resistencia de las realizaciones ensayadas que contienen rangos de valor (valores nominales  $\pm 15\%$ ) de la resistencia de inhaladores comerciales seleccionados: turbuhaler (TBH), D (Disc) y Aerolizer (AERO)*

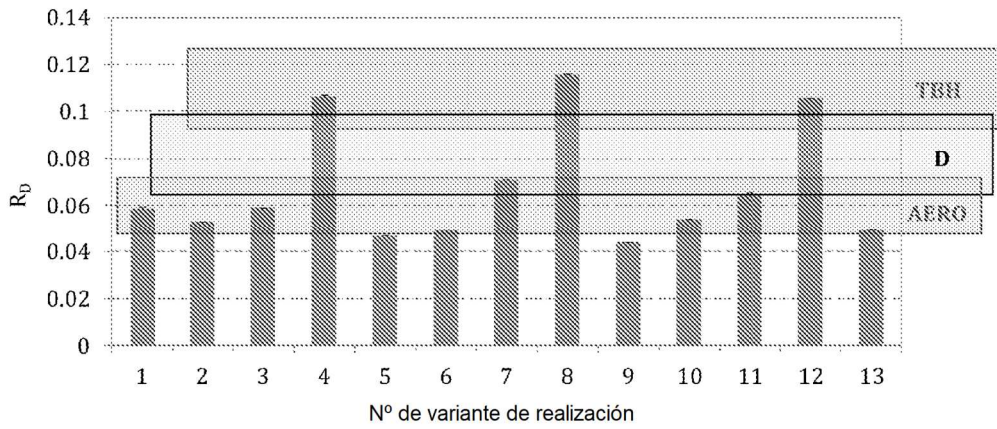


Fig. 28

Influencia del tamaño de las aberturas de malla sobre el coeficiente de auto-resistencia del inhalador,  $R_D$ : 1, 2 y 3 son variantes de realización S01, S01 y S03, respectivamente. Panel A para el conjunto A01-K01, panel B - para el conjunto A02-K02, panel C para el conjunto A01-K03 y el panel D - para el conjunto A04-K03.

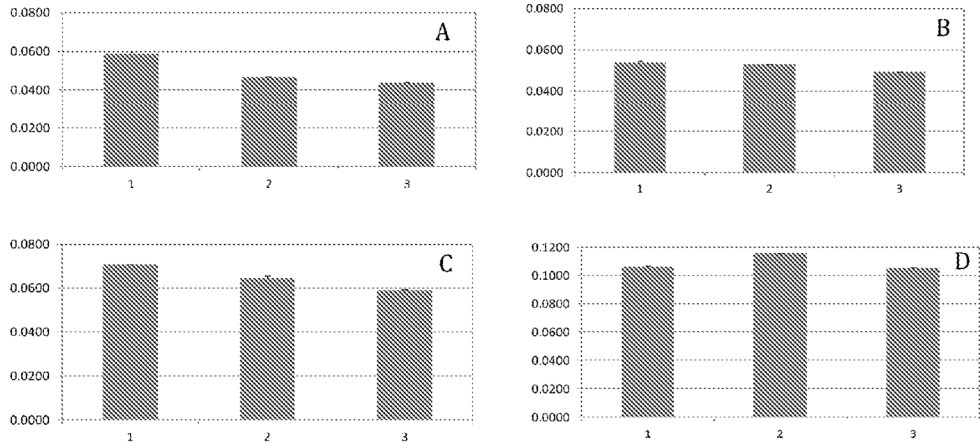


Fig. 29

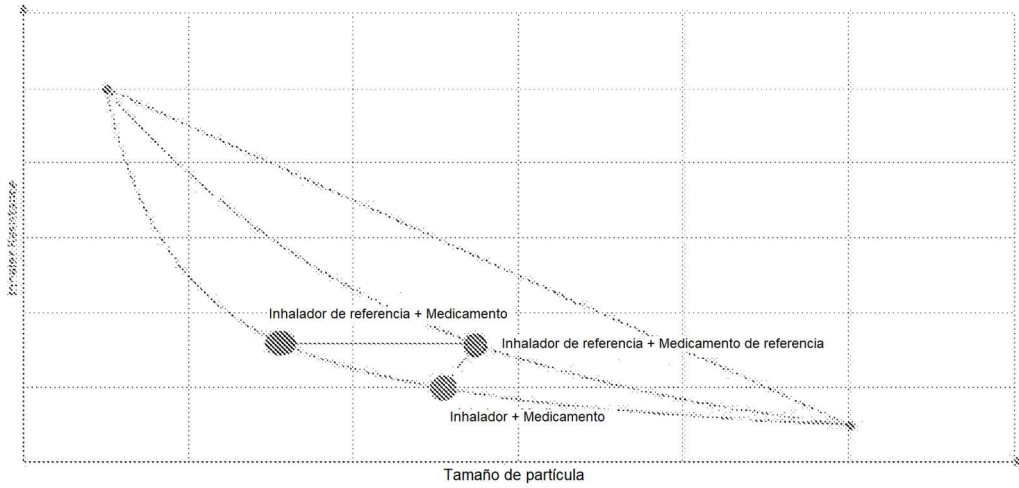


Fig. 30

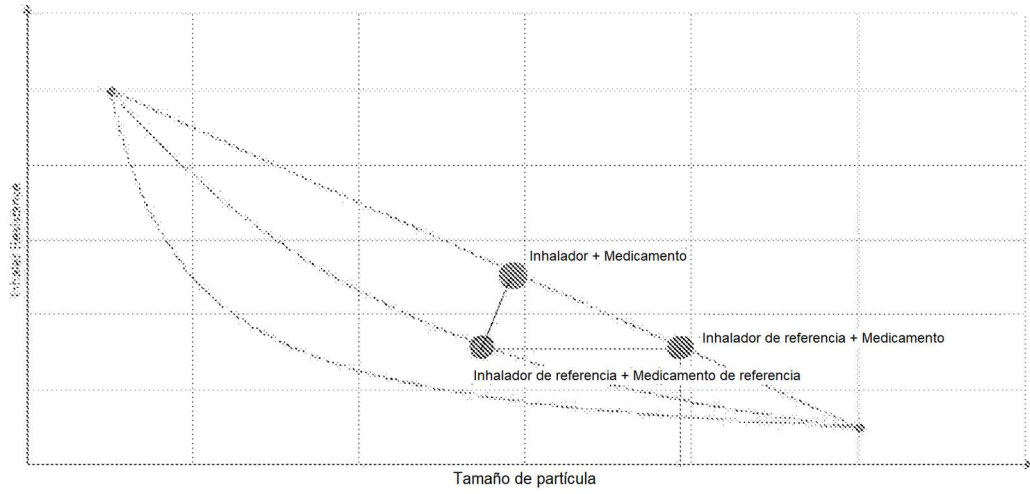


Fig. 31