

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 268**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2019** **E 22182913 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024** **EP 4098301**

54 Título: **Inhalador accionado por la respiración**

30 Prioridad:

26.01.2018 GB 201801309

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

19.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WALSH, DECLAN;
PRENDERGAST, PAUL;
BUCK, DANIEL;
KENT, TREVOR y
THOMPSON, NIALL**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 973 268 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhalador accionado por la respiración

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un inhalador de dosis medida y, en particular, a un inhalador de dosis medida accionado por la respiración. La invención proporciona además un puerto de la válvula y un diafragma para una unidad de retención de fuerza neumática de un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, una válvula de mariposa para el sistema de disparo del cartucho de un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, así como métodos para fabricar y ensamblar los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Se conocen inhaladores para administrar medicamentos a un paciente por inhalación. Dichos dispositivos incluyen inhaladores de dosis medida (tanto del tipo presurizado como de polvo seco). Los inhaladores de dosis medida normalmente comprenden una cámara que contiene el medicamento y una carcasa de accionador que tiene una salida de administración del medicamento en forma de una boquilla o pieza nasal.

15 La cámara que contiene el medicamento puede ser un cartucho presurizado que contiene una mezcla de medicamento activo y propulsor. Dichos cartuchos normalmente se forman a partir de una copa de aluminio de embutición profunda que tiene una tapa ondulada que lleva un ensamblaje de válvula dosificadora. El ensamblaje de la válvula dosificadora está provisto de un vástago de válvula sobresaliente que, en uso, se inserta como un ajuste apretado a presión en un bloque de vástago en la carcasa del accionador.

20 Los inhaladores de dosis medida pueden ser del tipo de funcionamiento manual o del tipo accionado por la respiración. Para el tipo de operación manual, el paciente se autoadministra el medicamento presionando manualmente el extremo cerrado del cartucho en la carcasa del accionador para provocar el movimiento del cartucho en relación con el vástago de la válvula (que está fijo en el bloque del vástago de la carcasa del accionador). Este movimiento es suficiente para accionar el ensamblaje de la válvula dosificadora del cartucho, lo que da como resultado que el contenido presurizado de una cámara dosificadora se ventile a través del vástago, a través del bloque del vástago y su orificio de salida, y hacer que el medicamento salga de la boquilla o de la pieza nasal como una neblina de aerosol. Simultáneamente con esta acción, el paciente inhala a través de la boquilla o la pieza nasal, arrastrando la neblina de aerosol en la corriente de aire inhalado. El paciente entonces libera la fuerza de depresión sobre el cartucho que, bajo la acción de un resorte de válvula interno, se mueve hacia arriba con respecto al vástago de la válvula, volviendo a su posición de reposo.

25 Un desarrollo más reciente es el denominado inhalador de dosis medida accionado por la respiración, que sirve para desplazar automáticamente el cartucho con respecto a su vástago de válvula y liberar el contenido de la cámara dosificadora del cartucho en respuesta a la inhalación del paciente. El propósito general de tales inhaladores es aliviar las dificultades en la coordinación de la activación del ensamblaje de válvula dosificadora con la inhalación del paciente, y proporcionar una cantidad máxima de medicamento para que entre en los pulmones del paciente.

30 Un inhalador conocido accionado por la respiración, divulgado en WO9209323A1 y WO0193933A2, tiene un cartucho presurizado y una válvula dosificadora para controlar la eyección de sustancias inhalables del cartucho. El cartucho es accionable por una unidad de sujeción forzada que tiene una carcasa de tapa acoplable a una carcasa principal del inhalador. En uso, la tapa de la boquilla se abre para preparar el inhalador para la inhalación y luego, después de la inhalación, la tapa de la boquilla se cierra para restablecer la unidad de retención de fuerza, es decir, devolverla a una configuración de reposo. La unidad de retención de fuerza mantiene la fuerza para accionar el cartucho hasta que se requiera. También se reconocen los documentos US2008/173301A1 y US2005/066961A1.

35 La unidad de retención de fuerza comprende un resorte de compresión, una tapa inferior que se acopla con el cartucho, un diafragma unido a una superficie superior de la tapa inferior y una válvula de mariposa montada de forma pivotante para sellar selectivamente un puerto de la válvula ubicado en el diafragma.

40 En uso, cuando se abre la tapa de la boquilla, la tapa inferior es forzada hacia abajo bajo la acción del resorte de compresión. Luego, a medida que la tapa inferior se mueve hacia abajo, el volumen encerrado entre el diafragma y la tapa inferior aumenta en una cantidad lineal, y mientras el puerto de la válvula permanece cerrado, esto crea una diferencia de presión en el volumen encerrado.

45 El desplazamiento del diferencial entre la presión en el volumen cerrado y la presión atmosférica da como resultado la acción de resistencia de la tapa inferior del resorte de compresión. El movimiento hacia abajo de la tapa inferior continúa hasta que la fuerza se equilibra entre la fuerza del resorte de compresión y las fuerzas opuestas de la diferencia de presión y la válvula dosificadora. Esta es una configuración preparada.

50 La geometría del mecanismo está dispuesta de manera que el equilibrio se produzca antes de que se haya accionado la válvula.

El flujo de aire a través de una paleta en la válvula de mariposa durante la inhalación hace que la válvula gire, sacando el sello de la válvula de mariposa de su posición de reposo y abriendo un canal de válvula en el diafragma. El paso posterior de aire al volumen entre el diafragma y la tapa inferior permite que el volumen alcance la presión atmosférica. El desequilibrio resultante de las fuerzas que actúan sobre la tapa inferior y el cartucho produce el movimiento hacia abajo del cartucho y la activación de la válvula dosificadora de aerosol: liberando una dosis medida a través de la boquilla dispensadora y dentro de la boquilla.

Haciendo referencia a las figuras 1 y 2 se muestra un ensamblaje de diafragma conocido 640 para usar con un inhalador accionado por la respiración.

El diafragma 640 flexible moldeado incluye una sección 641 rígida en forma de disco, una sección de pared generalmente cilíndrica flexible, o flexión 645 anular, y una sección de conector más gruesa, o anillo 647 de unión periférico. Una porción central se forma unitariamente con y se extiende radialmente hacia adentro desde la flexión 645 anular. La porción central se proporciona en forma de un disco unido a lo largo de una superficie superior a una superficie inferior de la sección 641 rígida en forma de disco, es decir, superficies sustancialmente transversales al eje central del diafragma 640.

La porción de disco relativamente gruesa se moldea a partir de un material rígido (rigidez relativamente alta) como el acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), que es particularmente resistente a la deformación por flexión.

La porción de flexión relativamente delgada que incluye la porción central, la flexión 645 anular y el anillo 647 de fijación periférico, está moldeada a partir de un material óptimamente flexible (rigidez relativamente baja) como un elastómero termoplástico (TPE), lo que permite un alto rendimiento. El diafragma 640 de múltiples materiales se puede fabricar utilizando un proceso de moldeo de múltiples disparos.

Como se muestra en las figuras 1 y 2, la porción central y la sección 641 similar a un disco rígido definen un saliente 702 central que se extiende hacia arriba para una resistencia adicional. Además, la sección 641 rígida en forma de disco incluye una pared 704 axial exterior que proporciona mayor resistencia al diafragma 640. La porción central incluye paredes axiales que se reciben dentro y se unen a las ranuras axiales de la sección 641 rígida en forma de disco, lo que proporciona superficies de unión sustancialmente paralelas con el eje central del diafragma 640 y aumenta el área de superficie de unión total entre la porción central y la sección 641 rígida en forma de disco.

En uso, el anillo 647 de unión periférico del diafragma 640 se ajusta alrededor de una pared anular de la tapa inferior y se asegura de manera hermética al aire con un anillo de retención por ajuste a presión. El anillo de retención también proporciona un ajuste ceñido para un extremo del resorte de compresión, de manera que el resorte de compresión queda así ubicado y libre para actuar sobre el manguito.

El canal 690 de válvula del diafragma 640 pasa a través de la sección 641 similar a un disco rígido y la porción central del diafragma. El canal 690 de válvula está cerrado por un sello de válvula (no mostrado), que está forzado a cerrarse por un resorte plano. La sección 641 similar a un disco rígido del diafragma incluye protuberancias 712 que se extienden hacia arriba desde allí que reciben y colocan correctamente un resorte plano. La sección 641 similar a un disco rígido del diafragma 640 también incluye un deflector 714 en una superficie superior del mismo para evitar sustancialmente el flujo de aire entre el sello de la válvula y el diafragma.

La sección 641 rígida en forma de disco del diafragma 640 incluye adicionalmente una clave de ubicación de ensamblaje 716 para usar en el ensamblaje correcto del diafragma 640 dentro del ensamblaje del accionador.

Como se ilustra mejor en la figura 3, un puerto de la válvula 301 que comprende un saliente 302 anular define el canal 690 del orificio de la válvula. El saliente 302 comprende dos proyecciones 303, 304 que se extienden radialmente hacia el exterior, cada uno de los cuales define un camino a través del cual pasó el polímero para formar el saliente 302 durante el moldeo por inyección. El saliente 302 comprende una pared 307 lateral circunferencial, una superficie 308 superior que se extiende radialmente, que incluye una superficie 309 de sellado. Las proyecciones 303, 304 que se extienden radialmente hacia afuera están desplazadas circunferencialmente, y sus superficies 305, 306 superiores se cruzan con la pared lateral vertical 307 del saliente 302.

Cuando se usan inhaladores similares a los discutidos anteriormente, se observó que, en ocasiones, los pacientes pueden no recibir una dosis medida al inhalar, es decir, el cartucho no se dispara.

A raíz de estas observaciones, una investigación realizada por los inventores encontró que la dosis de medicamento olvidada puede deberse a la activación involuntaria del inhalador. La investigación encontró que la activación involuntaria puede ocurrir debido a un mal uso no intencional que conduce a una activación accidental, dicho mal uso incluye no usar el inhalador inmediatamente después del cebado.

Más específicamente, los inventores descubrieron que cuando estaban en la posición preparada, la diferencia de presión mantenida por la fuerza de retención se degradaba durante un período de tiempo relativamente corto, lo que permitía que la tapa inferior avanzara en la dirección de disparo del cartucho bajo la acción del resorte de compresión. Esta progresión puede continuar hasta que se dispare el cartucho.

Una vez que el cartucho se ha disparado accidentalmente como resultado de la degradación de la diferencia de presión mantenida por la unidad de retención de fuerza, el inhalador no se disparará en la inhalación subsiguiente y el paciente no recibirá la dosis deseada de medicamento.

5 La presente invención pretende aliviar al menos en cierta medida al menos uno de los problemas del estado de la técnica.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 En consecuencia, en un primer aspecto, la invención proporciona un puerto de la válvula de polímero moldeado por inyección para una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador de dosis medida accionado por la respiración. El puerto de la válvula comprende un saliente anular que define un canal del orificio de la válvula. El puerto de la válvula comprende además dos, tres, cuatro o más proyecciones que se extienden radialmente hacia el exterior que definen un camino a través del cual pasa el polímero para formar el saliente durante el moldeo. Las proyecciones que se extienden radialmente hacia fuera están separados circunferencialmente de manera sustancialmente uniforme. Típicamente se extiende desde una pared exterior circunferencial del saliente anular. Preferiblemente, su uniformidad circunferencial está compensada en menos de unos 5 grados, preferiblemente en menos de unos 2 grados. Típicamente, el saliente tiene un eje longitudinal que pasa a través del puerto del orificio de la válvula, y dos proyecciones que se extienden radialmente y el puerto del orificio de la válvula pueden estar en un plano común coincidente con el eje longitudinal. En una disposición preferida, el saliente comprende dos proyecciones que se extienden radialmente hacia fuera separadas uniformemente circunferencialmente, es decir, con un ángulo central de 20 180 grados +/- 5 grados.

Se ha encontrado que al proporcionar un saliente con proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera como se describe, el acabado superficial del puerto de la válvula, en particular, inmediatamente adyacente al orificio de la válvula, se mejora significativamente, permitiendo que se forme un mejor sello con un sello del puerto de la válvula durante el uso. El sello mejorado reduce significativamente la tasa de degradación de la diferencia de presión dentro de una unidad de retención de fuerza neumática en una configuración preparada, lo que reduce la probabilidad de activación accidental y el inhalador accionado por la respiración que no administra el medicamento al inhalar: mejora el cumplimiento del paciente y los resultados del tratamiento.

30 En un aspecto adicional la invención proporciona un puerto de la válvula de polímero moldeado por inyección para una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador de dosis medida accionado por la respiración. El puerto de la válvula comprende un saliente anular que define un canal del orificio de la válvula. El puerto de la válvula comprende una, dos o más proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera que definen un camino a través del cual pasó el polímero para formar el saliente durante el moldeo, en el que una superficie superior de una o más proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera y una superficie superior del saliente anular están contiguas. Preferiblemente, la superficie superior del saliente anular y la superficie superior de la proyección forman un ángulo de entre 90 grados y 180 grados, preferiblemente un ángulo obtuso, más preferiblemente entre 120 grados y 180 35 grados.

Ventajosamente, se ha encontrado que debido a que las superficies superiores son contiguas durante el moldeo, el polímero fundido fluye a lo largo de una trayectoria de molde que define las proyecciones y no se detiene al entrar en la cámara que define el saliente. A modo de comparación, durante el moldeo del saliente ilustrado en la figura 3, el polímero fundido debe viajar verticalmente a lo largo de una superficie lateral exterior del saliente desde la superficie superior de las proyecciones hasta la superficie superior del saliente, deteniendo el flujo radial. Se ha encontrado que los puertos de la válvula de la disposición inventiva tienen un acabado superficial significativamente mejorado, en particular inmediatamente adyacente al orificio de válvula. Esto facilita un mejor sellado con un sello de puerto de la válvula durante el uso. El sello mejorado reduce significativamente la tasa de degradación de la diferencia de presión dentro de una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador accionado por la respiración en una configuración preparada, lo que reduce la probabilidad de activación accidental y que el inhalador accionado por la respiración no administre el medicamento al inhalar: mejora el cumplimiento del paciente y resultados del tratamiento.

50 En un aspecto adicional la invención proporciona un puerto de la válvula de polímero moldeado por inyección para una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador de dosis medida accionado por respiración, estando ubicado dicho puerto de la válvula en un cuerpo plano y comprendiendo un saliente anular que define un canal de orificio de válvula. El puerto de la válvula comprende además uno o más proyecciones que se extienden radialmente hacia el exterior que definen un camino a través del cual pasa el polímero para formar el saliente durante el moldeo. Una porción del cuerpo plano inmediatamente adyacente al saliente tiene una profundidad que es menor o igual que un espesor mínimo de la proyección que se extiende radialmente hacia afuera. Típicamente, la relación entre la profundidad de la porción inmediatamente adyacente a el saliente y el grosor mínimo de la proyección que se extiende radialmente hacia fuera es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:4. Típicamente, la porción del cuerpo plano inmediatamente adyacente a el saliente encierra circunferencialmente, preferiblemente encierra completamente, el saliente entre uno o más proyecciones que se extienden radialmente.

Típicamente, la porción del cuerpo plano inmediatamente adyacente a el saliente tiene una profundidad de aproximadamente 0.50 mm a aproximadamente 0.70 mm, preferiblemente de aproximadamente 0.55 mm a aproximadamente 0.65 mm. 0.60 mm es un ejemplo. El cuerpo plano es típicamente la porción relativamente rígida en forma de disco del diafragma.

5 Además, o alternativamente, las proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera pueden tener un espesor de aproximadamente 0.54 mm a aproximadamente 0.83 mm, preferiblemente de aproximadamente 0.64 mm a aproximadamente 0.73 mm. 0.68 mm es un ejemplo. Donde hay dos o más proyecciones que se extienden radialmente hacia fuera, normalmente cada uno tiene sustancialmente el mismo grosor. Las proyecciones que se extienden radialmente hacia el exterior se estiran típicamente para ayudar al desmoldeo. En este caso, el espesor se relaciona con el espesor mínimo de la proyección.

10 Ventajosamente, se ha encontrado que un saliente que está rodeada por un estrechamiento (por ejemplo, una porción estrechada del cuerpo plano) concentra el flujo de polímero hacia la superficie superior del saliente durante el moldeo. Esto tiene el efecto de mejorar el acabado superficial del puerto de la válvula inmediatamente adyacente al orificio de la válvula, permitiendo que se forme un mejor sello con un sello del puerto de la válvula durante el uso. El sello mejorado reduce significativamente la tasa de degradación de la diferencia de presión dentro de una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador accionado por la respiración en una configuración preparada, lo que reduce la probabilidad de activación accidental y el inhalador accionado por la respiración que no administra el medicamento al inhalar: mejora el cumplimiento del paciente y resultados del tratamiento.

15 El puerto de la válvula de acuerdo con la presente invención se fabrica mediante moldeo por inyección; sin embargo, se apreciará que también se pueden emplear otros métodos, por ejemplo, fundición por rotación o una técnica de fabricación aditiva: por ejemplo, impresión 3D.

20 En un aspecto la invención proporciona una válvula de mariposa para el sistema de disparo del cartucho de un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, en el que la válvula de mariposa comprende un chasis para montaje pivotante dentro del inhalador, un puerto de válvula de acuerdo con cualquier aspecto precedente, y un sello del puerto de la válvula montado en el chasis configurado para enganchar selectivamente el puerto de la válvula en una relación de sellado, y una paleta para mover el sello del puerto de la válvula en dirección opuesta al puerto de la válvula en respuesta al flujo de aire inducido por inhalación.

25 En un aspecto adicional la invención proporciona un diafragma para una unidad de retención de fuerza neumática en un mecanismo de disparo de un cartucho del inhalador de dosis medida accionado por la respiración que comprende un puerto de la válvula de acuerdo con cualquier aspecto anterior de la invención, o la válvula de mariposa de acuerdo con el aspecto inmediatamente anterior. El diafragma comprende una porción similar a un disco relativamente rígido y una porción de membrana relativamente flexible, y en el que el puerto de la válvula está formado unitariamente con la porción similar a un disco rígido.

30 La porción similar a un disco relativamente rígida, que incluye el puerto de la válvula, está típicamente hecha de un material rígido (rigidez relativamente alta) tal como acrilonitrilo butadieno estireno, que es particularmente resistente a la deformación por flexión. La porción relativamente flexible que puede incluir una porción central, una flexión anular y un anillo de fijación periférico puede moldearse a partir de un material óptimamente flexible (rigidez relativamente baja) tal como un elastómero termoplástico. Se prefiere particularmente un poliuretano termoplástico.

35 El elastómero puede tener una dureza de aproximadamente 80 a 90 Shore A a aproximadamente 35 a 40 Shore D. Preferiblemente, este elastómero tiene una dureza de aproximadamente 89 a aproximadamente 90 Shore A y de aproximadamente 37 a aproximadamente 40 Shore D (por ejemplo, BASF Elastollán® 1185A). Aún más preferiblemente, el elastómero tiene una dureza de alrededor de 89 Shore A y alrededor de 37 Shore D.

40 Además, el elastómero comprende una mezcla de elastómero de poliuretano termoplástico y al menos un agente antiadherente, típicamente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en peso, por ejemplo, Elastollan Konz. 950/1 4% de BASF.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona un molde para moldear por inyección un diafragma para un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, en el que el molde comprende cavidades configuradas para producir un puerto de válvula y/o diafragma, de acuerdo con cualquier aspecto anterior de la invención. Preferiblemente, el molde es metálico, típicamente de acero, y tiene una rugosidad superficial promedio (RA) menor o igual a aproximadamente 0.1 µm, preferiblemente de aproximadamente 0.025 µm a aproximadamente 0.1 µm, preferiblemente al menos en el área correspondiente a la superficie de sellado del puerto de válvula. Típicamente, se utiliza un acabado SPI A3 en la región de la superficie de sellado y un acabado VDI-21 para el resto del diafragma.

50 La invención proporciona además un método para fabricar un diafragma para un inhalador de dosis medida que comprende los pasos de proporcionar un molde de acuerdo con el aspecto inmediatamente anterior e inyectar polímero, o prepolímero fundido, en el molde bajo presión para formar un diafragma de acuerdo con cualquier aspecto anterior de la invención.

Preferiblemente, el moldeo es un proceso de moldeo en dos pasos. Un primer disparo que proporciona una porción similar a un disco relativamente rígida. Un segundo disparo proporciona una porción relativamente flexible.

5 En el primer disparo, típicamente, el polímero fundido, por ejemplo ABS se proporciona a una temperatura de aproximadamente 220°C a aproximadamente 260°C, más preferiblemente de aproximadamente 240°C a aproximadamente 250°C, siendo aproximadamente 245°C un ejemplo. Típicamente, el polímero se inyecta, se empaqueta y se mantiene a una presión de aproximadamente 560 bar a aproximadamente 840 bar, siendo un ejemplo 700 bar. Típicamente, la temperatura del molde es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente de aproximadamente 38°C a aproximadamente 48°C: siendo 43°C un ejemplo.

10 En el segundo disparo, normalmente, el polímero fundido, por ejemplo TPE, se proporciona a una temperatura de aproximadamente 205°C a aproximadamente 220°C, más preferiblemente de aproximadamente 205°C a aproximadamente 215°C, siendo aproximadamente 210°C un ejemplo. Típicamente, el polímero se inyecta, se empaqueta y se mantiene a una presión de aproximadamente 560 bar a aproximadamente 840 bar, siendo un ejemplo 700 bar. Típicamente, la temperatura del molde es de aproximadamente 15°C a aproximadamente 70°C.

15 Tanto para el primer disparo como para el segundo disparo, el tiempo de espera y el tiempo de empaquetado pueden ser de aproximadamente 0.5 segundos cada uno.

El tiempo de inyección para el segundo disparo es típicamente de aproximadamente 0.10 segundos a aproximadamente 0.15 segundos: 0.12 segundos es un ejemplo.

20 El tiempo de inyección para el primer disparo es preferiblemente superior a aproximadamente 0.5 segundos, más preferiblemente de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 1.5 segundos: siendo 1.26 segundos un ejemplo. Aunque se pueden emplear tiempos de inyección cortos de aproximadamente 0.1 segundos a aproximadamente 0.5 segundos, se ha descubierto que un tiempo de inyección relativamente largo para el primer disparo mejora el acabado superficial del diafragma, en particular las líneas de soldadura, en la superficie superior del saliente, particularmente en la superficie de sellado. Durante el moldeo por inyección del puerto de válvula, el polímero pasa a través de las porciones de la cavidad del molde dimensionadas para formar las proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera hacia la porción de la cavidad del molde dimensionada para formar el saliente.

25 La invención proporciona además un inhalador de dosis medida accionado por la respiración que comprende un puerto de la válvula, una válvula de mariposa y/o un diafragma de acuerdo con o fabricado de acuerdo con otros aspectos de la invención.

30 Se apreciará que todos los aspectos y realizaciones aquí descritos pueden combinarse mutatis mutandis. Específicamente, cada uno de los puertos de válvulas divulgados puede tener una superficie de sellado con una rugosidad superficial promedio (RA) de menos de menos de 0.15 μm , preferiblemente menos de aproximadamente 0.1 μm .

Breve descripción de las figuras

35 A continuación se describirán las características preferidas de la presente invención, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Las figuras 1-3 muestran un diafragma multimaterial conocido para un inhalador accionado por la respiración;

La figura 4 muestra un diafragma de múltiples materiales según la invención;

Las figuras 5 a 7 muestran secciones transversales de un puerto de la válvula según la invención;

Las figuras 8-9 muestran un inhalador de dosis medidas accionado por la respiración según la invención;

40 La figura 10 muestra un diafragma alternativo según la invención;

La figura 11 muestra los resultados de la prueba de rugosidad de la superficie de una superficie de sellado conocida del puerto de la válvula;

La figura 12 muestra los resultados de la prueba de rugosidad de la superficie de una superficie de sellado del puerto de la válvula según la invención.

45 La figura 13 muestra los lugares en los que se pueden tomar medidas de rugosidad superficial.

La figura 14 muestra el volumen del saliente y el canal del orificio de la válvula.

Descripción detallada del invento

50 La invención proporciona un puerto de válvula para una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, inhaladores de dosis medida accionados por la respiración y métodos de fabricación y montaje de los mismos.

La figura 8 muestra un inhalador accionado por la respiración que es simplemente un ejemplo de un inhalador de acuerdo con la presente invención. El inhalador incluye una carcasa 12 de unidad de retención de fuerza, un cuerpo 14 principal, una tapa antipolvo de boquilla 16 y una puerta 18 de contador de dosis que tiene una ventana de contador de dosis. En otras realizaciones que comprenden inhaladores nasales, la boquilla 66 se puede reemplazar con una pieza para la nariz.

Como se muestra en la vista despiezada de la figura 8, una cámara 22 de contador de dosis incluye un sistema 24 de contador de dosis cerrado en su interior por la puerta 18 del contador de dosis. El sistema de contador de dosis incluye un pasador 26 de accionamiento y un resorte 28 de retorno. El contador de dosis puede tomar varias formas y puede ser, por ejemplo, como se describe en EP2135199A o EP2514464A.

Como también se muestra en la figura 8, el inhalador 10 incluye una unidad 30 de retención de fuerza que incluye: un filtro 32, carcasa 34 de válvula de mariposa, válvula 36 de mariposa, resorte 38 de válvula de mariposa, resorte 40 de compresión, anillo 42 de retención, diafragma 44 y tapa 46 inferior. El inhalador también incluye un cartucho 50 con una válvula 52 dosificadora y un vástago 54 de válvula; así como un yugo 56 con varillas impulsoras o patas 58 que tienen extremos 59 distales que son activados por respectivas levas 60 en la tapa 16 antipolvo de la boquilla conectada de manera pivotante. El vástago 54 de válvula se puede instalar en un orificio interior de un bloque de vástago de válvula que se comunica con una boquilla (no mostrada) para la eyección de sustancias inhalables a través de un orificio central de una boquilla 66 (figura 8) del cuerpo 14 principal del inhalador.

En las realizaciones, la disposición de las aberturas en la válvula dosificadora de la presente invención es similar a las descritas en US2016/0084385. En particular, la válvula dosificadora de la presente invención puede ser similar a la realización que se muestra en la figura 4 de US2016/0084385, en el que el cuerpo de la válvula incluye al menos una primera abertura (es decir, al menos un primer orificio 100 lateral que está dispuesto en una porción cilíndrica del cuerpo de la válvula) y al menos una segunda abertura (es decir, al menos un segundo orificio 111 lateral que, al igual que con el (los) primer (os) orificio (s), está dispuesto en una porción cilíndrica del cuerpo de la válvula), la (s) segunda (s) abertura (s) están desplazadas axialmente con respecto a la (s) primera (s) abertura (s) a lo largo de un eje longitudinal que se extiende entre un primer axial extremo y un segundo extremo axial del cuerpo de la válvula. La(s) primera(s) abertura(s) y la(s) segunda(s) abertura(s) que están desplazadas axialmente entre sí a lo largo del cuerpo de la válvula permiten que la cámara de dosificación se llene y se vacíe.

La unidad de retención de fuerza 30 funciona sustancialmente como se divulga con referencia a las figuras 1 a 3 de EP1289589A y el yugo 56 y la tapa contra el polvo de la boquilla 16 sustancialmente como se describe en EP2514465A, incluyendo pero sin limitarse a la figura 22 del mismo.

La figura 9 muestra la válvula 36 de mariposa y el diafragma 44 in situ, en una configuración de inhalación del paciente, por lo que en el resorte 38, la superficie superior del saliente 80 y el canal 78 del orificio de la válvula son visibles.

El cartucho 50 es accionable por una unidad 30 de sujeción forzada que tiene una carcasa 12 de tapa acoplable a un cuerpo 14 principal del inhalador. En uso, se abre una tapa 16 de boquilla para cebar el inhalador listo para la inhalación y luego, después de la inhalación, la tapa de boquilla 16 se cierra para restablecer la unidad 30 de retención de fuerza, es decir, devolverla a una configuración de reposo.

Más detalladamente, cuando se abre la tapa 16 de la boquilla, la tapa 46 inferior es forzada hacia abajo bajo la acción del resorte 40 de compresión. Luego, a medida que la tapa 46 inferior se mueve hacia abajo, el volumen cerrado entre el diafragma 44 y la tapa 46 inferior aumenta en una cantidad lineal, y mientras el puerto de la válvula permanece cerrado, esto crea una diferencia de presión en el volumen cerrado.

El desplazamiento del diferencial entre la presión en el volumen cerrado y la presión atmosférica da como resultado que la tapa 46 inferior resista la acción del resorte 40 de compresión. El movimiento hacia abajo de la tapa 46 inferior continúa hasta que la fuerza se equilibra entre la fuerza del resorte 46 de compresión y las fuerzas opuestas de la diferencia de presión y la válvula 52 dosificadora.

La geometría del mecanismo está dispuesta de manera que el equilibrio se produzca antes de que se haya accionado la válvula.

Tras la inhalación, el aire ingresa al inhalador a través de aproximadamente diez entradas 72 de aire formadas en la carcasa 12 de la tapa. El flujo de aire a través de una paleta 74 en la válvula 36 de mariposa durante la inhalación hace que la válvula 36 pivote, moviendo el sello 76 de la válvula de mariposa fuera de su posición de reposo y abriendo un canal de orificio de válvula 78 en el diafragma 44. El paso posterior de aire al volumen entre el diafragma 44 y la tapa 46 inferior permite que el volumen alcance la presión atmosférica. El desequilibrio resultante de las fuerzas que actúan sobre la tapa 46 inferior y el cartucho 50 produce el movimiento hacia abajo (hacia adelante) del cartucho 50 y la activación de la válvula 52 dosificadora de aerosol: liberando una dosis medida a través de la boquilla dispensadora y dentro de la boquilla 66.

La unidad 30 de retención de fuerza se basa en la diferencia de presión descrita para mantener la configuración preparada y liberarla para disparar el cartucho 50 bajo la acción del resorte 40 de compresión. Por lo tanto, la unidad 30 de retención de fuerza se considera neumática en el sentido normal del término.

Haciendo referencia a la figura 4, un diafragma 1000 según la presente invención para uso con el dispensador de medicamentos de las figuras 8 y 9 se muestra.

5 El diafragma 1000 flexible moldeado incluye una sección 1041 rígida en forma de disco, una sección de pared generalmente cilíndrica flexible o flexión 1045 anular y una sección de conector más gruesa o anillo 1047 de unión periférico. Una porción central (no mostrada) está formada unitariamente con y se extiende radialmente hacia adentro desde la flexión 1045 anular. La porción central preferiblemente se proporciona en forma de un disco unido a lo largo de una superficie superior a una superficie inferior de la sección 1041 similar a un disco rígido.

10 La porción de disco relativamente gruesa que incluye la sección similar a un disco 1041 del diafragma 1000, está moldeada a partir de acrilonitrilo butadieno estireno, que es particularmente resistente a la deformación por flexión. La porción de flexión relativamente delgada que incluye la porción central, la flexión 1045 anular y el anillo 1047 de unión periférico, está moldeada de poliuretano termoplástico, lo que permite una flexibilidad de alto rendimiento. El diafragma 1000 multimaterial puede fabricarse mediante un proceso de moldeo de múltiples disparos en el que la sección rígida en forma de disco se moldea en un primer paso, y la segunda porción flexible se moldea en un segundo paso, y al mismo tiempo se une a la primera porción.

15 Como se muestra en la figura 4, la sección 1041 rígida en forma de disco define un saliente 1002 central que se extiende hacia arriba para una resistencia adicional. Además, la sección 1041 rígida en forma de disco incluye una pared 1004 axial exterior que proporciona mayor resistencia al diafragma 1000.

20 El puerto 1095 de la válvula del diafragma 1000 pasa a través de la sección 1041 similar a un disco rígido y la porción central del diafragma. El puerto 1095 de la válvula está cerrado por el sello 76 del puerto de la válvula, que está forzado a cerrarse por un resorte 38 plano, como se muestra en la figura 9. Aunque no se muestra, la sección 1041 rígida en forma de disco del diafragma puede incluir protuberancias que se extienden hacia arriba desde allí y que reciben el resorte 38 plano. La sección 1041 similar a un disco rígido del diafragma 100 también incluye un deflector 1014 en una superficie superior del mismo para evitar sustancialmente el flujo de aire entre el sello 76 del puerto de la válvula y el diafragma.

25 Como se ilustra en la figura 4, el puerto 1095 de la válvula comprende un saliente 1100 anular que se proyecta desde una superficie superior de la porción 1041 rígida en forma de disco del diafragma. Típicamente, el saliente 1100 anular y la porción 1041 rígida en forma de disco son una única estructura unitaria. El saliente 1100 anular comprende una porción 1101 de cuerpo generalmente cilíndrico inferior y una porción 1102 superior en forma de cono truncado. El tronco de cono truncado proporciona la superficie 1103 superior del saliente 1100 anular. La superficie 1103 superior incluye una proyección 1104 anular que rodea la entrada al canal del orificio de la válvula y proporciona la superficie 30 1103 de sellado, que en uso se acopla con el sello del puerto de la válvula en una relación de sellado. Mientras que el saliente 1100 anular ilustrado, incluyendo tanto su porción superior 1102 como su porción 1101 inferior, y las proyecciones 1104 anular, tienen todos una circunferencia circular, se apreciará que también pueden emplearse otras formas de saliente sin apartarse de la invención. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, para los fines de la invención, el uso de cuerpos anulares, circunferenciales, circunferenciales y/o radiales, o similares, no restringe la invención a cuerpos de sección transversal circular. Igualmente, no se excluyen los cuerpos de sección transversal y/o circunferencia sustancialmente circular.

35 Como se ilustra, el puerto 1095 de la válvula comprende además dos proyecciones 1106 y 1107 que se extienden radialmente hacia afuera. Una primera proyección 1106 que se extiende desde la pared 1004 exterior hasta el saliente 1100 anular. La segunda proyección se extiende desde el deflector 1014 hasta el saliente 1100 anular. Durante el moldeo, el polímero fundido, o prepolímero, fluye a lo largo de un camino definido por el molde correspondiente a cada una de las dos proyecciones 1106, 1107 hacia la cavidad del molde del saliente anular. Típicamente, las proyecciones tienen sustancialmente el mismo espesor 'T'. En esta realización ilustrada, 0.64 mm. Las proyecciones 1106 1107 40 ilustradas están separadas circunferencialmente de manera sustancialmente uniforme. Es decir, todas y cada una de las proyecciones están separados de sus proyecciones adyacentes sustancialmente por el mismo ángulo central. Las proyecciones 1106 1107 ilustradas están separados entre sí por un ángulo central de 180 grados. Son diametralmente opuestos. Como se ilustra con referencia a la figura 5 y la figura 6, una línea recta imaginaria Y que corre a lo largo de un eje central de las proyecciones pasa a través del eje longitudinal central X del canal del orificio de la válvula. Esta disposición concentra el flujo de polímero hacia el centro del saliente 1100 durante el moldeo, mejorando el acabado superficial de la superficie 1103 superior y en particular su superficie 1105 de sellado.

45 Como se ilustra mejor en la figura 6, las superficies superiores de la primera 1107 y la segunda proyección 1106 son ambas contiguas a la superficie 1103 superior del saliente 1100 anular. La superficie 1110 superior de la primera proyección 1107 y la superficie 1103 superior del saliente 1100 anular forman un ángulo (α) superior a 90 grados pero inferior a 180 grados. La superficie 1109 superior de la segunda proyección 1106 y la superficie 1103 superior del saliente 1100 anular forman un ángulo (β) de aproximadamente 180 grados: preferiblemente no existe una unión perceptible entre las dos.

55 Como resultado de la unión directa de cada una de las superficies 1109 1110 superiores de las proyecciones 1106, 1107 y la superficie 1103 superior del saliente 1100 anular, durante el moldeo, el polímero fundido puede fluir directamente a lo largo de la superficie del molde desde la superficie superior de proyección hasta la superficie superior

del saliente sin atascarse, mejorando el acabado de la superficie 1103 superior del saliente 1100 anular y en particular la superficie 1105 de sellado.

5 Como se ilustra en la figura 6, una porción del canal del orificio de la válvula forma el tronco de un cono imaginario con un ángulo de vértice θ de 28 grados. Con referencia a la figura 14, el canal 78 del orificio de la válvula tiene un volumen de 1.91 mm³ y el saliente 80 anular tiene un volumen de 12.02 mm³.

10 Como se ilustra mejor en las figuras 5 y 7, el saliente 1100 anular está rodeado por un canal 1111 circunferencial formado en la superficie superior del diafragma 1041 que rodea el saliente 1100 anular. El canal 1111 tiene dos secciones 1112 y 1113, cada una de las cuales se extiende entre las dos proyecciones 1106 y 1107 alrededor de lados opuestos del saliente 1100 anular. Las secciones 1112 y 1113 de canal reducen la profundidad de la porción 1041 relativamente rígida en forma de disco del diafragma inmediatamente adyacente a la protuberancia anular; típicamente, a una profundidad 'D' menor que el espesor 'T' de las proyecciones 1106 y 1107. Esta disposición concentra el flujo de polímero hacia el centro del saliente 1100 anular durante el moldeo, mejorando la suavidad de la superficie 1103 superior y, en particular, la superficie 1105 de sellado.

15 La figura 10 muestra un disco 1041 central de diafragma alternativo según la invención. Como se ilustra, esta realización difiere de la ilustrada en la figura 4 en que una de las proyecciones 1210 que se extienden radialmente hacia afuera del puerto 1095 de la válvula se extiende desde el saliente 1100 anular hasta el saliente 1002 central que se extiende hacia arriba. Al igual que con el puerto 1095 de la válvula que se muestra en la figura 4, esta disposición concentra el flujo de polímero hacia el centro del saliente 1100 anular durante el moldeo, mejorando la suavidad de la superficie 1003 superior y, en particular, la superficie 1005 de sellado.

20 Ventajosamente, se ha descubierto que los diafragmas moldeados por inyección según la invención proporcionan un mayor rendimiento durante la fabricación en comparación con los ilustrados en las figuras 1-3 y un acabado superficial mejorado inmediatamente adyacente al orificio del canal de válvula. En las realizaciones, el rendimiento ha aumentado desde alrededor del 50 % hasta alrededor del 85 %.

25 En realizaciones, el inhalador de dosis medida accionado por la respiración comprende un depósito, particularmente un cartucho presurizado, que comprende un ingrediente farmacéutico activo (API).

Preferiblemente, el ingrediente farmacéutico activo se presenta en una composición farmacéutica que comprende un propulsor, opcionalmente un codisolvente y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Los propelentes preferidos incluyen hidrofluoroalcanos, en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227) o combinaciones de los mismos. El propulsor más particular es HFA134a. La concentración de HFA134a más particular es de aproximadamente 91.8 % p/p a 92.9 % p/p.

HFA134a tiene un punto de ebullición bajo (-26.1°C) y una presión de vapor correspondientemente alta (572 kpa) a 20°C.

35 Los codisolventes particulares se seleccionan de la lista de alcoholes alifáticos (particularmente etanol), gliceroles y glicoles. El codisolvente más particular es el etanol. La concentración de etanol más particular es de alrededor del 8 % p/p.

Se sabe que el etanol es compatible con HFA-134a y aumenta la solubilidad del BDP. El etanol (anhidro) se usa como cosolvente para ayudar a la solubilidad de BDP en HFA134a. Se sabe que una concentración de alrededor del 8 % p/p de etanol proporciona la estabilidad necesaria, evitando la precipitación y logrando el rendimiento correcto del aerosol.

40 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen tensioactivos, particularmente ácido oleico.

Preferiblemente, el ingrediente farmacéutico activo se suspende en el propulsor. Alternativamente, el ingrediente farmacéutico activo se disuelve en el propulsor. El ingrediente farmacéutico activo también puede estar parcialmente suspendido y disuelto en el propulsor.

45 Un ingrediente farmacéutico activo particular se selecciona del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agonistas de receptores adrenérgicos β_2 , agentes anticolinérgicos, antihistamínicos, agonistas de serotonina y combinaciones de los mismos.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y NSAID.

50 Los corticosteroides adecuados que pueden usarse incluyen aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos de corticosteroides adecuados incluyen metilprednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, beclometasona, ésteres de beclometasona tales como p. el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato, budesonida, flunisolida, mometasona, ésteres de mometasona tales como por ejemplo, el éster de furoato, acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida y propionato de butixocort.

Un corticosteroide particular es el dipropionato de beclometasona (BDP).

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

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 adecuados se seleccionan de SABA (agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta), LABA (agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada), ultra-LABA (agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción ultralarga) y combinaciones de los mismos.

10 Los SABA adecuados incluyen bitolterol, fenoterol, isoprenalina, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los LABA adecuados incluyen bambuterol, clenbuterol, formoterol, arformoterol, protokylol, salmeterol y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 Los ultra-LABA adecuados incluyen indacaterol, olodaterol, vilanterol y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 particularmente adecuados incluyen xinafoato de salmeterol, sulfato de salbutamol, base libre de salbutamol, fumarato de formoterol, fenoterol o terbutalina.

Un agonista particular de los receptores adrenérgicos β_2 es el sulfato de salbutamol.

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

25 Los anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo, como bromuro), oxitropio (por ejemplo, como bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como bromuro). Otros anticolinérgicos adecuados de interés son metantelina, bromuro de propantelina, bromuro de metilo de anisotropina, bromuro de clidinio, copirrolato, yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetilo, hexociclo, clorhidrato de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina y metoctramina.

30 Los antihistamínicos adecuados (también denominados antagonistas del receptor H1) incluyen maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de difenilhidramina, dimenhidrinato, maleato de pirilamina, HCl de tripelennamina, citrato de tripelennamina, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, acrivastina, HCl de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, HCl de ciclizina, ciclizina lactato, meclizina HCl, cetirizina HCl, astemizol, levocabastina HCl, loratadina, análogo descarboetoxiloratadina, terfenadina, clorhidrato de fexofenadina, clorhidrato de azelastina.

En una realización particular, el ingrediente farmacéutico activo se selecciona de dipropionato de beclometasona (BDP), sulfato de salbutamol y dihidroergotamina.

35 En una realización particular, el inhalador de dosis medida accionado por la respiración comprende un cartucho presurizado que comprende dipropionato de beclometasona como ingrediente farmacéutico activo, HFA134a como propulsor y etanol como codisolvente.

40 En una realización particular, el inhalador de dosis medida accionado por la respiración comprende un cartucho presurizado que comprende dipropionato de beclometasona como ingrediente farmacéutico activo a aproximadamente 1.0 mg/ml, HFA134a como propulsor a aproximadamente 1090.20 mg/ml y etanol como codisolvente a aproximadamente 94.80 mg. /ml.

45 En una realización particular, el inhalador de dosis medida accionado por la respiración comprende un cartucho presurizado que comprende dipropionato de beclometasona como ingrediente farmacéutico activo a aproximadamente 0.084 % p/p, HFA134a como propulsor a aproximadamente 91.9 % p/p y etanol como codisolvente a aproximadamente 8.0 % p/p.

En una realización particular, el inhalador de dosis medida accionado por la respiración comprende un cartucho presurizado que comprende dipropionato de beclometasona como ingrediente farmacéutico activo a aproximadamente 0.169 % p/p, HFA134a como propulsor a aproximadamente 91.8 % p/p y etanol como codisolvente a aproximadamente 8.0 % p/p.

50 En una realización particular, el inhalador de dosis medida accionado por la respiración comprende un cartucho presurizado que comprende sulfato de albutamol como ingrediente farmacéutico activo, HFA134a como propulsor y etanol como codisolvente.

En una realización particular, el inhalador de dosis medida accionado por la respiración comprende un cartucho presurizado que comprende aproximadamente 0.1098 mg de sulfato de salbutamol como ingrediente farmacéutico activo, aproximadamente 27.8 mg de HFA134a como propulsor y aproximadamente 3.6 mg de etanol como codisolvente.

5 Una realización se refiere a un inhalador de dosis medida accionado por la respiración como se describe en el presente documento que comprende un ingrediente farmacéutico activo.

Una realización se refiere a un inhalador de dosis medida accionado por la respiración como se describe en el presente documento que comprende un ingrediente farmacéutico activo para uso terapéutico.

10 Una realización se refiere a un inhalador de dosis medida accionado por la respiración como se describe en el presente documento que comprende un ingrediente farmacéutico activo para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad respiratoria, particularmente COPD o asma.

15 Esta divulgación también se refiere a un ingrediente farmacéutico activo para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad respiratoria, particularmente COPD o asma, en donde el ingrediente farmacéutico activo se administra a un paciente usando un inhalador de dosis medida accionado por la respiración como se describe en el presente documento.

Además, esta divulgación también se refiere a un método para el tratamiento o prevención de enfermedades respiratorias, particularmente COPD o asma, cuyo método comprende administrar un ingrediente farmacéutico activo a un ser humano o animal usando un inhalador de dosis medida accionado por la respiración como se describe en el presente documento. Sin embargo, los métodos de tratamiento no pertenecen a la presente invención.

20 Una realización se refiere al uso de un inhalador de dosis medida accionado por la respiración como se describe en el presente documento que comprende un ingrediente farmacéutico activo para el tratamiento o prevención de enfermedades respiratorias, particularmente COPD o asma.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos que pretenden no ser limitativos.

Ejemplos

25 Preparación de la muestra

Dos grupos de Easi-Breathe™ Los diafragmas de la unidad de retención de la fuerza del inhalador se prepararon para su uso en los siguientes ejemplos.

Los diafragmas de ambos grupos compartían las siguientes características comunes.

30 Los diafragmas de ambos grupos se moldearon por inyección en un aparato Nestal 120 de 2 disparos con un molde de 8+8 cavidades y un tornillo y cilindro de 25 mm/25 mm. En ambos grupos, la porción rígida en forma de disco se fabricó con ABS Sabic Cylolac™ HMG47MD, y la porción central, la flexión anular y el anillo de unión periférico se moldearon con un elastómero compuesto en un 96 % por BASF Elastollan® 1185A con 4% de aditivo BASF Konz 950/1 como desmoldante.

35 Los primeros diafragmas del grupo "control" (M30579) se fabricaron según las figuras 1 a 3, con los parámetros de moldeo por inyección como se establece en la Tabla 1.

Mientras que los diafragmas del segundo grupo de "prueba" (M24406) se fabricaron de acuerdo con la figura 4, con los parámetros de moldeo por inyección como se establece en la Tabla 2.

Diafragma - M24406			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Tiempo de inyección	.13 seg.	.12 seg.	.14 seg.
mantener la presión	750 bares	675 bares	825 bares
Tiempo de empaque y retención	1.0 seg.	.9 seg.	1.1 seg.
Tiempo de enfriamiento	6.0 seg.	5.4 seg.	6.6 seg.
temperatura del barril	210°C	205°C	215°C

ES 2 973 268 T3

Diafragma - M24406			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Agua de molde (Frente/Cavidades)	75°F	65°F	85°F
Agua de molde (espalda/núcleos)	75°F	65°F	85°F
2.º disparo			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Velocidad de inyección	10 mm/s	9 mm/s	11 mm/s
Presión de empaque y retención	700 bares	630 bares	770 bares
Tiempo de empaque y retención total	1.0 seg.	1.0 seg.	1.0 seg.
Tiempo agradable o tiempo fresco	6.0 seg.	6.0 seg.	6.0 seg.
temperatura del barril	245°C	240°C	250°C

Tabla 1

Diafragma - M30579			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Tiempo de inyección	1.26 seg.	1.13 seg.	1.39 seg.
Presión de retención	10153 psi	8122 psi	12183 psi
	700 bares	560 bares	840 bares
Tiempo de empaque y retención	1.0 seg.	1.0 seg.	1.0 seg.
Tiempo de enfriamiento	6.0 seg	6.0 seg	6.0 seg
Temperatura de fusión.	473°F	463°F	483°F
	245°C	240°C	250°C
Agua de molde (Frente/Cavidades)	110°F	100°F	120°F
	43°C	38°C	48°C
Agua de molde (espalda/núcleos)	110°F	100°F	120°F
	43°C	38°C	48°C

Diafragma - M30579			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
2.º disparo			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Tiempo de inyección	0.12 seg.	0.108 seg.	0.132 seg.
Presión de empaque y retención	10153 psi	8122 psi	12183 psi
	700 bares	560 bares	840 bares
Tiempo de empaque y retención total	1.0 seg.	1.0 seg.	1.0 seg.
Tiempo de enfriamiento	6.0 seg	6.0 seg	6.0 seg
Temperatura de fusión.	410°F	400°F	420°F
	210°C	205°C	215°C

Tabla 2

Rugosidad de la superficie

5 La rugosidad superficial de la superficie de sellado de cada diafragma se analizó utilizando una máquina de interferometría de luz blanca Bruker Contour GT con un aumento de 27.5x. Se escanearon tres áreas en cada superficie de sellado, es decir, las indicadas por la flecha de tres puntas en la figura 13. Cada área de escaneo fue de 230 µm × 172 µm. Las áreas fueron seleccionadas para evitar cualquier línea de soldadura.

Los resultados se resumen en la Tabla 3. Los resultados muestran que los diafragmas de prueba son menos ásperos que los diafragmas de control.

Mediciones de línea de soldadura

10 Usando el Bruker Contour GT, el modo de medición de altura de paso se usó para medir la profundidad de la línea de soldadura de las muestras de diafragma y el modo de medición de ancho de paso y sección transversal se usó para medir el ancho de la línea de soldadura. La ubicación de las medidas se indica en la figura 13 mediante los rectángulos 4 y 5: etiquetados como "Ubicaciones de altura de escalón". Se indica la línea (200) de soldadura. Los resultados de ejemplo se ilustran en las figuras 11 y 12, y se resumen en la Tabla 3.

15 Tabla 3

	Diseño de diafragma de control (n=2)	Diseño de diafragma de prueba (n=2)
Promedio de rugosidad media (RA) / µm	0.162	0.095
Profundidad media de la línea de soldadura / µm	11	13.95

Rendimiento de la unidad de retención de fuerza

20 Por lo demás, se ensamblaron unidades de retención de fuerza (FHU) EasiBreathe™ idénticas que comprendían los diafragmas de control o de prueba mencionados anteriormente. A continuación, se evaluó la capacidad de ambos tipos de FHU para retener una diferencia de presión después del cebado usando una unidad de prueba de fuerza Instron 5564 de acuerdo con el siguiente método. El Instron se equipó con una celda de carga Instron de ±1 kN y se operó con el software Bluehill 2.33.895.

ES 2 973 268 T3

La FHU a probar se aseguró en el Instron, con el Instron sujetando la carcasa de la unidad y la tapa inferior. Luego se usó el Instron para comprimir la FHU hasta que se logró una fuerza de 90N. Luego, el Instron retrocedió 2.6 mm y se registró una primera lectura de fuerza F1. El Instron se mantuvo en la misma posición durante un período de 5 minutos, después de lo cual se tomó una segunda lectura de fuerza, F2.

- 5 Los resultados se resumen en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4

Diseño de diafragma de control (n=10)			
	F1 (N)	F2 (N)	Delta F1-F2 (N)
Media	23.14	27.39	4.25
Mínimo	22.72	24.34	1.48
Máximo	23.63	34.35	11.52

Tabla 5

Diseño de diafragma de prueba (n=10)			
	F1 (N)	F2 (N)	Delta F1-F2 (N)
Media	21.701	22.034	0.333
Mínimo	20.74	21.33	0.18
Máximo	22.2	22.42	0.59

- 10 Como se demostró, las FHU que contenían los diafragmas de prueba según la invención pudieron mantener una diferencia de presión de manera más efectiva durante el período de tiempo asignado.

Diafragma - M24406			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Tiempo de inyección	.13 seg.	.12 seg.	.14 seg.
mantener la presión	750 bares	675 bares	825 bares
Tiempo de empaque y retención	1.0 seg.	.9 seg.	1.1 seg.
Tiempo de enfriamiento	6.0 seg.	5.4 seg.	6.6 seg.
temperatura del barril	210°C	205°C	215°C
Agua de molde (Frente/Cavidades)	75°F	65°F	85°F
Agua de molde (espalda/núcleos)	75°F	65°F	85°F

ES 2 973 268 T3

Diafragma - M24406			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
2.º disparo			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Velocidad de inyección	10 mm/s	9 mm/s	11 mm/s
Presión de empaque y retención	700 bares	630 bares	770 bares
Tiempo de empaque y retención total	1.0 seg.	1.0 seg.	1.0 seg.
Tiempo agradable o tiempo fresco	6.0 seg.	6.0 seg.	6.0 seg.
temperatura del barril	245°C	240°C	250°C

Tabla 1

Diafragma - M30579			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Tiempo de inyección	1.26 seg.	1.13 seg.	1.39 seg.
Presión de retención	10153 psi	8122 psi	12183 psi
	700 bares	560 bares	840 bares
Tiempo de empaque y retención	1.0 seg.	1.0 seg.	1.0 seg.
Tiempo de enfriamiento	6.0 seg	6.0 seg	6.0 seg
Temperatura de fusión.	473°F	463°F	483°F
	245°C	240°C	250°C
Agua de molde (Frente/Cavidades)	110°F	100°F	120°F
	43°C	38°C	48°C
Agua de molde (espalda/núcleos)	110°F	100°F	120°F
	43°C	38°C	48°C
2.º disparo			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Tiempo de inyección	0.12 seg.	0.108 seg.	0.132 seg.

Diafragma - M30579			
Parámetro	Valor de proceso	Valor mínimo	Valor máximo
Presión de empaque y retención	10153 psi	8122 psi	12183 psi
	700 bares	560 bares	840 bares
Tiempo de empaque y retención total	1.0 seg.	1.0 seg.	1.0 seg.
Tiempo de enfriamiento	6.0 seg	6.0 seg	6.0 seg
Temperatura de fusión.	410°F	400°F	420°F
	210°C	205°C	215°C

Tabla 2

Rugosidad de la superficie

La rugosidad superficial de la superficie de sellado de cada diafragma se analizó utilizando una máquina de interferometría de luz blanca Bruker Contour GT con un aumento de 27.5x. Se escanearon tres áreas en cada superficie de sellado, es decir, las indicadas por la flecha de tres puntas en la figura 13. Cada área de escaneo fue de 230 μm × 172 μm. Las áreas fueron seleccionadas para evitar cualquier línea de soldadura.

Los resultados se resumen en la Tabla 3. Los resultados muestran que los diafragmas de prueba son menos ásperos que los diafragmas de control.

Mediciones de línea de soldadura

Usando el Bruker Contour GT, el modo de medición de altura de paso se usó para medir la profundidad de la línea de soldadura de las muestras de diafragma y el modo de medición de ancho de paso y sección transversal se usó para medir el ancho de la línea de soldadura. La ubicación de las medidas se indica en la figura 13 mediante los rectángulos 4 y 5: etiquetados como "Ubicaciones de altura de escalón". Se indica la línea (200) de soldadura. Los resultados de ejemplo se ilustran en las figuras 11 y 12, y se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

	Diseño de diafragma de control (n=2)	Diseño de diafragma de prueba (n=2)
Promedio de rugosidad media (RA) / μm	0.162	0.095
Profundidad media de la línea de soldadura / μm	11	13.95

Rendimiento de la unidad de retención de fuerza

Por lo demás, se ensamblaron unidades de retención de fuerza (FHU) EasiBreathe™ idénticas que comprendían los diafragmas de control o de prueba mencionados anteriormente. A continuación, se evaluó la capacidad de ambos tipos de FHU para retener una diferencia de presión después del cebado usando una unidad de prueba de fuerza Instron 5564 de acuerdo con el siguiente método. El Instron se equipó con una celda de carga Instron de ±1 kN y se operó con el software Bluehill 2.33.895.

La FHU a probar se aseguró en el Instron, con el Instron sujetando la carcasa de la unidad y la tapa inferior. Luego se usó el Instron para comprimir la FHU hasta que se logró una fuerza de 90N. Luego, el Instron retrocedió 2.6 mm y se registró una primera lectura de fuerza F1. El Instron se mantuvo en la misma posición durante un período de 5 minutos, después de lo cual se tomó una segunda lectura de fuerza, F2.

Los resultados se resumen en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4

Diseño de diafragma de control (n=10)			
	F1 (N)	F2 (N)	Delta F1-F2 (N)
Media	23.14	27.39	4.25
Mínimo	22.72	24.34	1.48
Máximo	23.63	34.35	11.52

Tabla 5

Diseño de diafragma de prueba (n=10)			
	F1 (N)	F2 (N)	Delta F1-F2 (N)
Media	21.701	22.034	0.333
Mínimo	20.74	21.33	0.18
Máximo	22.2	22.42	0.59

5 Como se demostró, las FHU que contenían los diafragmas de prueba según la invención pudieron mantener una diferencia de presión de manera más efectiva durante el período de tiempo asignado.

REIVINDICACIONES

1. Un puerto (1095) de válvula de polímero moldeado por inyección para una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador de dosis medida accionado por respiración, comprendiendo dicho puerto de válvula un saliente (1100) anular que define un canal de orificio de válvula, en el que el puerto de válvula comprende además dos o más proyecciones (1106, 1107) que se extienden radialmente hacia afuera que definen un camino a través del cual pasó el polímero para formar el saliente durante el moldeo por inyección, caracterizado porque las proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera están separadas circunferencialmente de manera sustancialmente uniforme, preferiblemente en donde el saliente tiene un eje longitudinal que pasa a través del canal de orificio de válvula, y en el que dos proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera y el canal de orificio de válvula se encuentran en un plano común coincidente con el eje longitudinal.
2. Un puerto (1095) de válvula de polímero moldeado por inyección para una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador de dosis medida accionado por respiración, comprendiendo dicho puerto de válvula un saliente (1100) anular que define un canal de orificio de válvula, en el que el puerto de válvula comprende además una o más proyecciones (1106, 1107) que se extienden radialmente hacia afuera que definen un camino a través del cual pasó el polímero para formar el saliente durante el moldeo por inyección caracterizado porque una superficie (1109, 1110) superior de la una o más proyecciones que se extienden radialmente hacia afuera y una superficie (1103) superior del saliente anular son contiguas, preferiblemente en el que la superficie superior del saliente anular y la superficie superior de la proyección están en un ángulo entre aproximadamente 90 grados y aproximadamente 180 grados, preferiblemente un ángulo obtuso.
3. Un puerto (1095) de válvula de polímero moldeado por inyección para una unidad de retención de fuerza neumática en un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, estando ubicado dicho puerto de válvula en un cuerpo plano y comprendiendo un saliente (1100) anular que define un canal de orificio de válvula, en el que el puerto de válvula comprende además una o más proyecciones (1106, 1107) que se extienden radialmente hacia afuera que definen un camino a través del cual pasó el polímero para formar el saliente durante el moldeo por inyección, caracterizado porque una porción del cuerpo plano inmediatamente adyacente al saliente tiene una profundidad que es menor que o igual a un espesor de la proyección que se extiende radialmente hacia afuera, preferiblemente en el que la porción del cuerpo plano inmediatamente adyacente al saliente rodea circunferencialmente el saliente entre la una o más proyecciones que se extienden radialmente.
4. Una válvula (36) de mariposa para el sistema de disparo de cartucho de un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, en la que la válvula de mariposa comprende un chasis para montaje pivotante dentro del inhalador, un puerto (1095) de válvula de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, y un sello (76) del puerto de válvula montado en el chasis configurado para acoplar selectivamente el puerto de válvula en una relación de sellado, y una paleta (74) para mover el sello del puerto de válvula en dirección alejada del puerto de válvula en respuesta al flujo de aire inducido por inhalación.
5. Un diafragma (1000) para una unidad de retención de fuerza neumática en un mecanismo de disparo de cartucho de un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, comprendiendo el diafragma un puerto (1095) de válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una válvula (36) de mariposa de acuerdo con la reivindicación 4; en el que el diafragma comprende una porción similar (1041) a un disco relativamente rígida y una membrana relativamente flexible, y en el que el puerto de válvula está formado unitariamente con la porción rígida similar a un disco.
6. Un diafragma (1000) de acuerdo con la reivindicación 5, o un puerto (1095) de válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o válvula (36) de mariposa de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el puerto de válvula comprende acrilonitrilo butadieno estireno.
7. Un molde para moldear por inyección un diafragma para un inhalador de dosis medida accionado por la respiración, en el que el molde comprende cavidades configuradas para producir un puerto de válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
8. Un molde de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el molde tiene una rugosidad superficial promedio (RA) en la región de la superficie de sellado del puerto de válvula de menos de 0.1 μm .
9. Un método para fabricar un diafragma para un inhalador de dosis medida que comprende los pasos de proporcionar un molde de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 e inyectar polímero fundido en el molde bajo presión para formar un diafragma de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6.
10. Un inhalador de dosis medida accionado por la respiración que comprende un puerto (1095) de válvula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una válvula (36) de mariposa de acuerdo con la reivindicación 4, y/o un diafragma (1000) de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 o fabricado de acuerdo con la reivindicación 9.

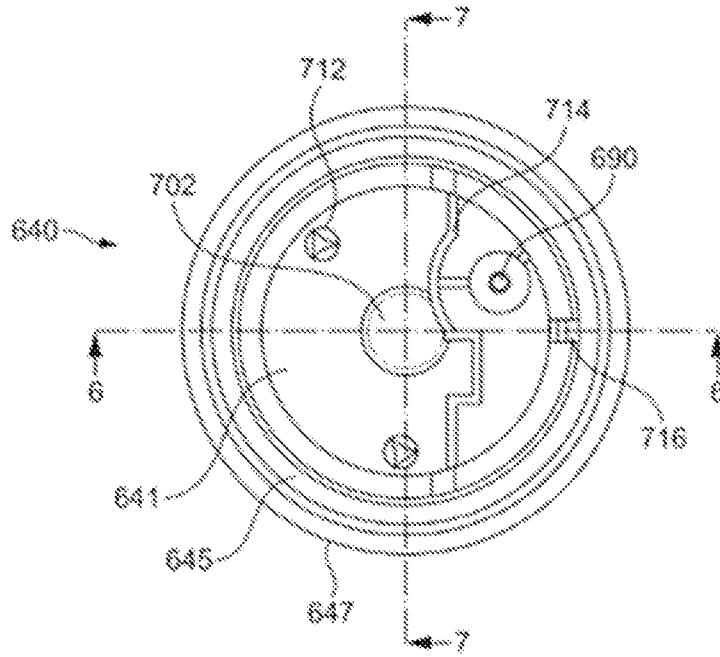


FIG. 1
TÉCNICA ANTERIOR

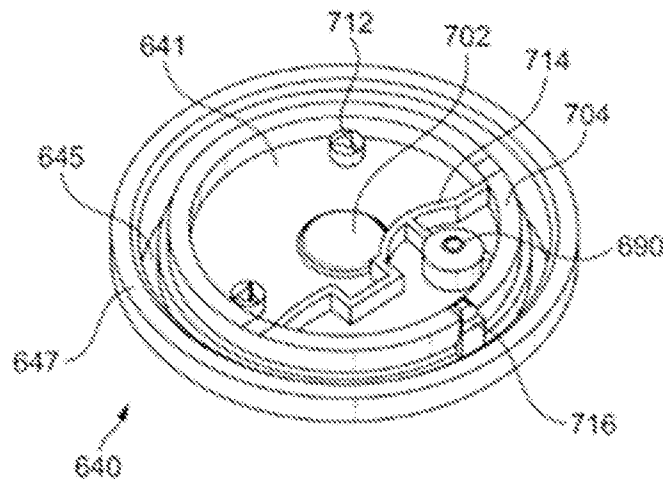


FIG. 2
TÉCNICA ANTERIOR

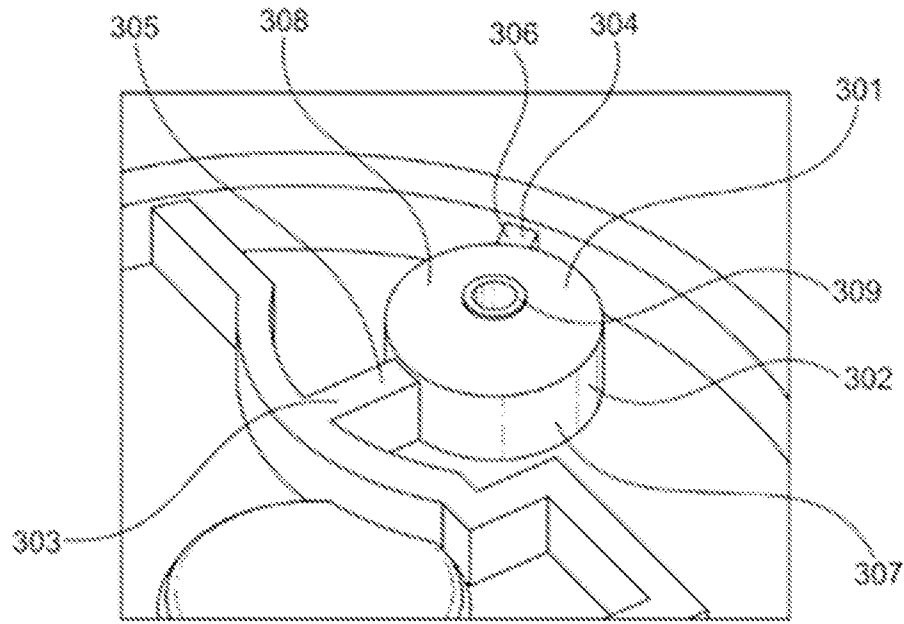


FIG. 3
TÉCNICA ANTERIOR

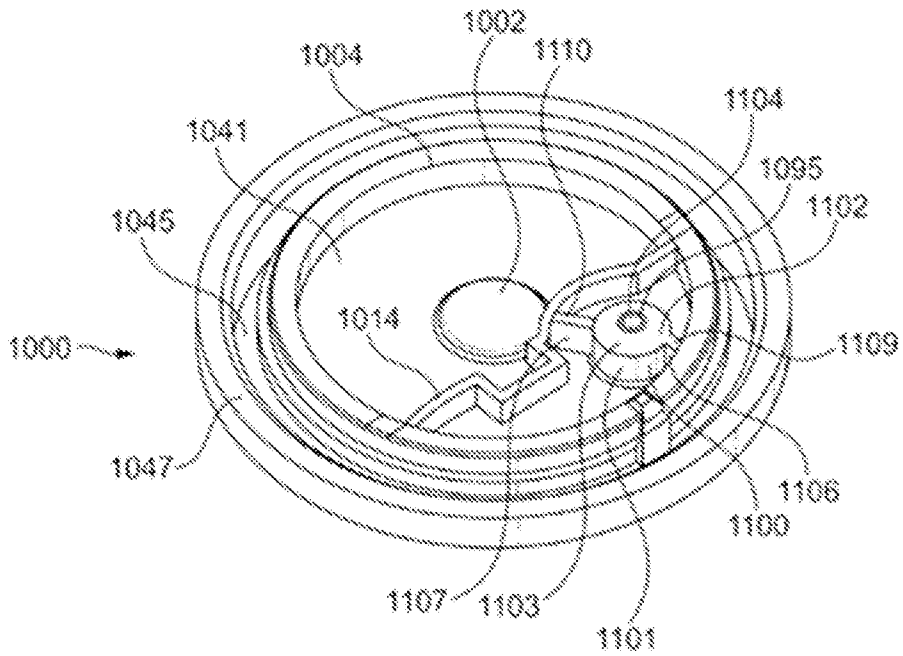


FIG. 4

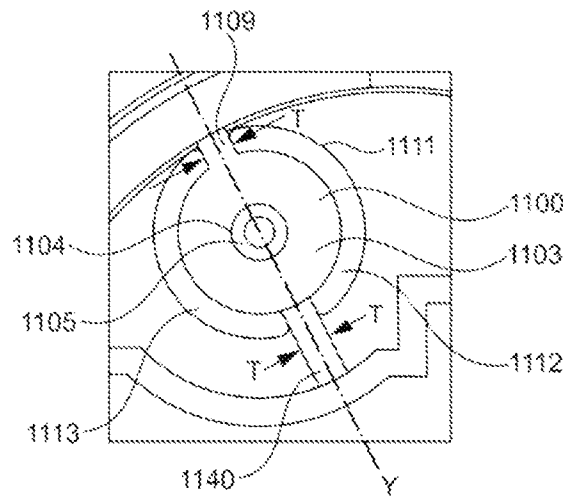


FIG. 5

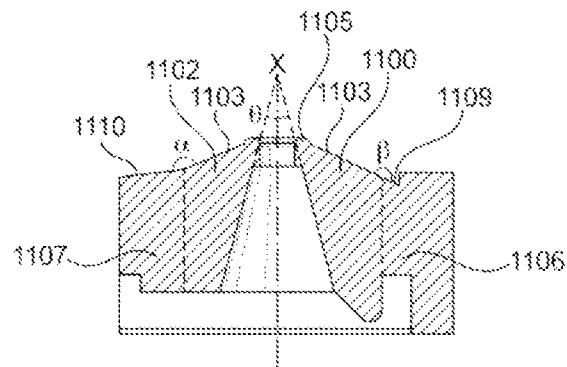


FIG. 6

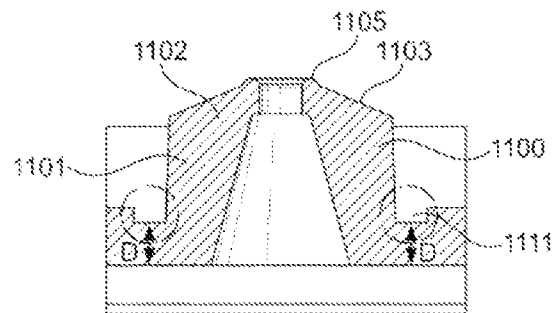


FIG. 7

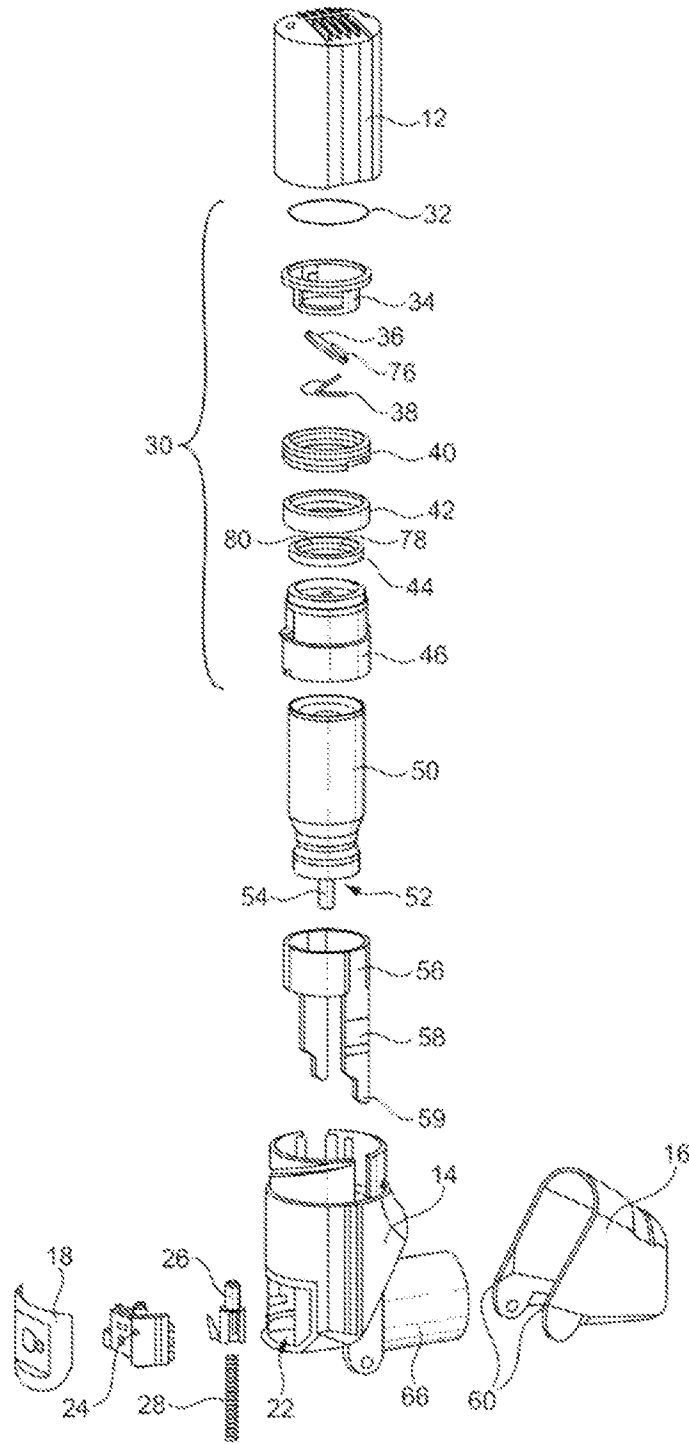


FIG. 8

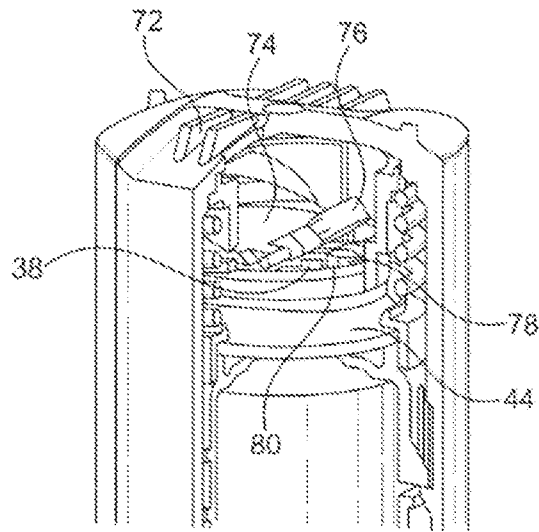


FIG. 9

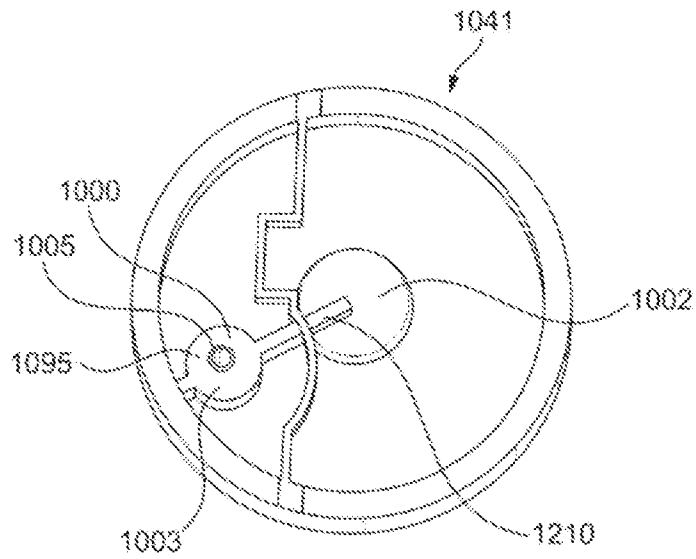


FIG. 10

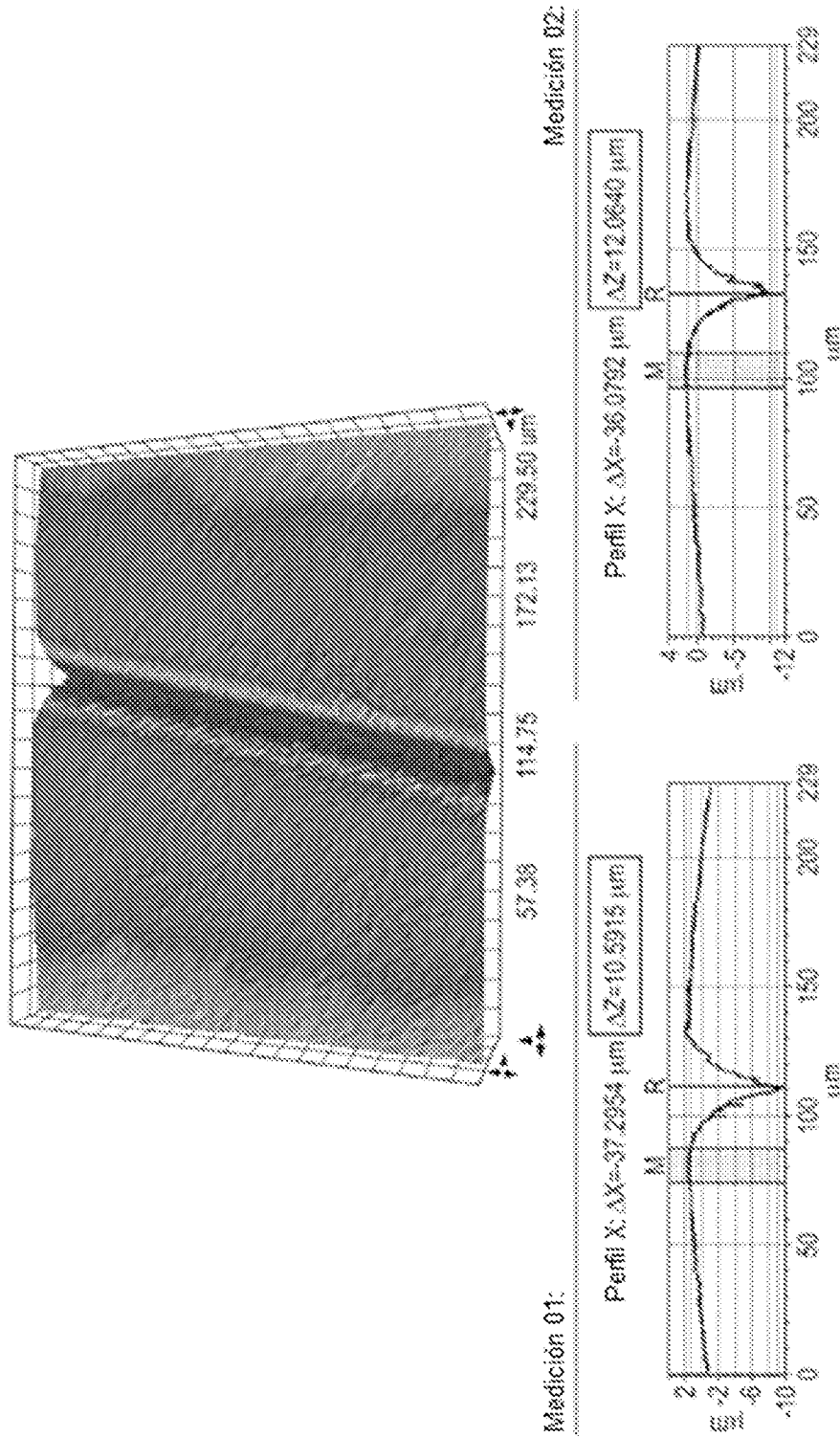


FIG. 11

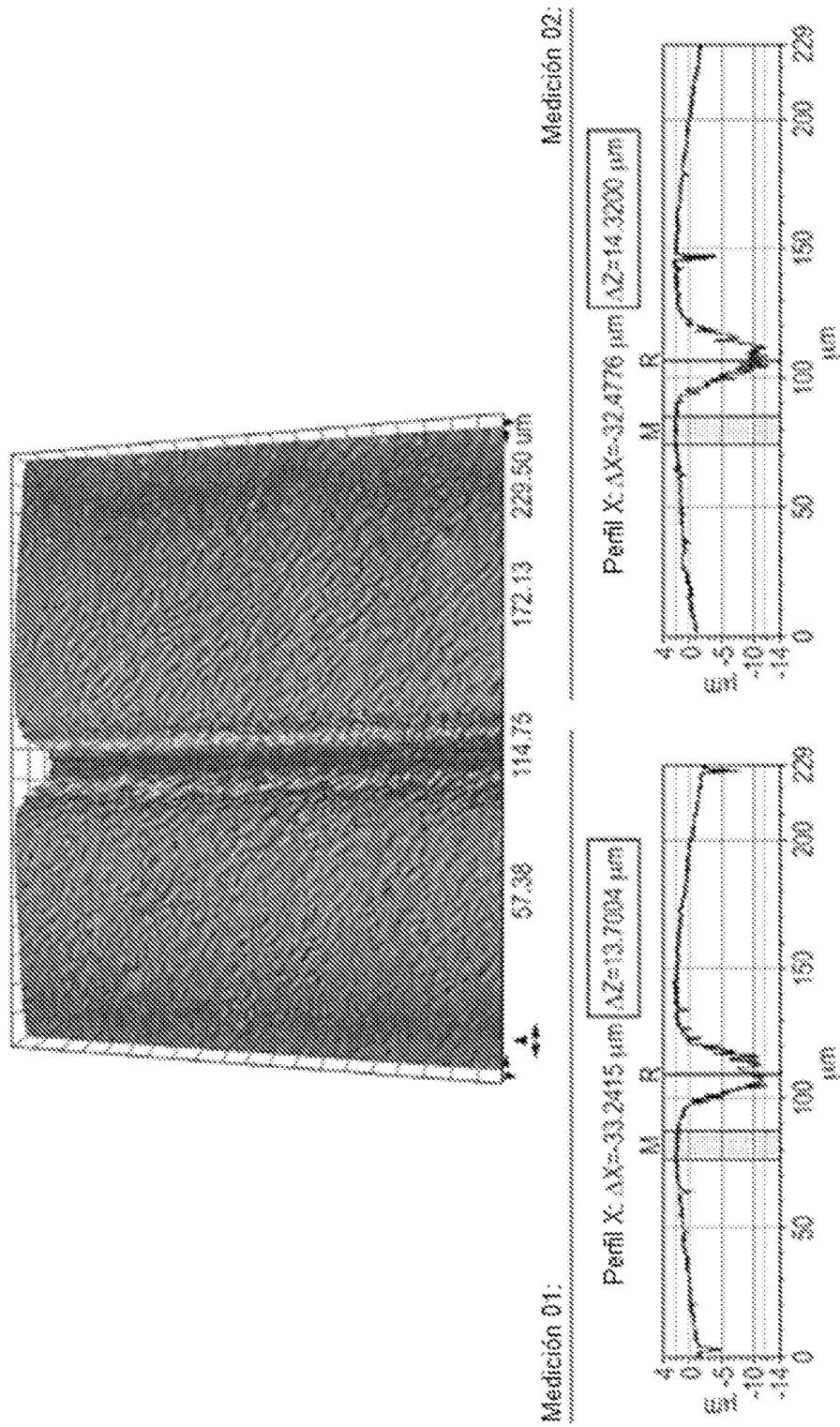


FIG. 12

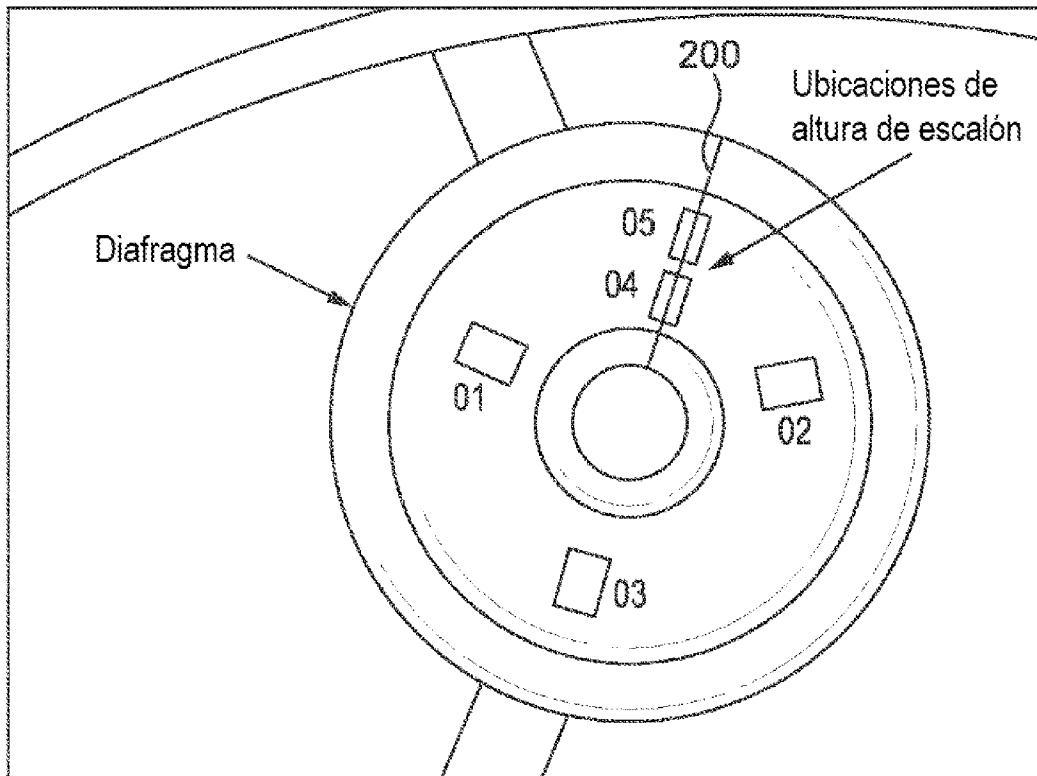


FIG. 13

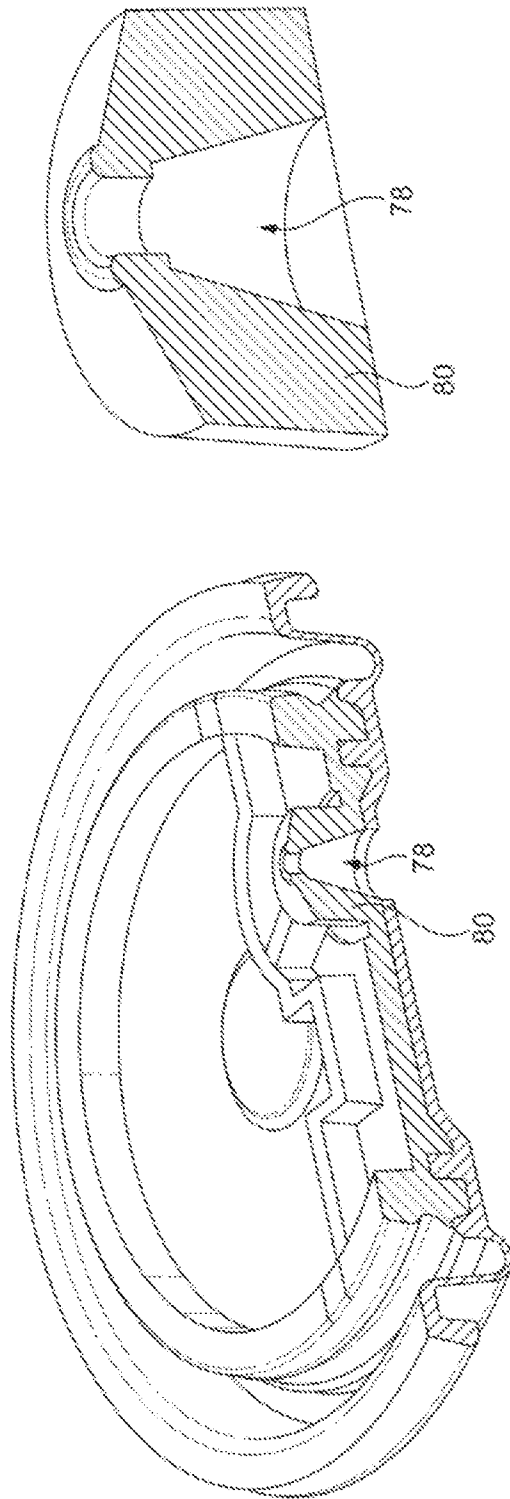


FIG. 14