

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 391**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

**G01N 15/02** (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2018** **E 21174417 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024** **EP 3884977**

54 Título: **Método de ensayo para un inhalador de polvo seco**

30 Prioridad:

**16.01.2017 GB 201700727**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**20.11.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**O'SULLIVAN, DENIS HENRY y**  
**BUCK, DANIEL R**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 988 391 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

Método de ensayo para un inhalador de polvo seco

Esta invención se refiere a un método de prueba para un inhalador de polvo seco (DPI), como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los términos "realización" y "ejemplo" sólo se refieren a la invención cuando también se reivindican como tales.

Los inhaladores de polvo seco (DPIs) representan una clase de inhalador utilizado para administrar formulaciones de medicamentos inhalables. Otras clases de inhaladores son los inhaladores dosificadores presurizados (pMDI) y los nebulizadores.

El propósito de una formulación inhalable es presentar la formulación en forma de un aerosol de partículas que tienen un tamaño de partícula adecuado para la deposición pulmonar, que es típicamente un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de 1-5 micrómetros.

Los pMDIs y nebulizadores son generalmente más eficientes que las formulaciones de polvo seco, ya que los enfoques que utilizan polvos secos tienden a sufrir el inconveniente de que sólo una pequeña porción del ingrediente activo en polvo es realmente inhalada en los pulmones.

A pesar de este inconveniente de menor eficacia, los DPI tienen la ventaja de que la energía necesaria para la atomización de la formulación procede de la propia inhalación del paciente. De este modo, se evitan los problemas de mala coordinación mano-respiración (asincronía) que suelen asociarse a los pMDI convencionales (véase M.L. Levy et al. Prim Care Respir J. 2013, 22, 406-11).

La asincronía se ha observado hasta en el 58% de los pacientes que fallan en la técnica de inhalación, y el uso incorrecto de los inhaladores se asocia a un mal control del asma y a un mayor riesgo de exacerbaciones (ver V. Giraud y N. Roche Eur Respir J. 2002, 19, 246-51; H. Al-Jahdali et al. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2013, 9, 8y A.S. Sundaresan et al. Alergia Asma Proc. 2016, 37, 418).

Esto hace que los DPIs sean un enfoque útil para formular principios activos inhalables.

Sin embargo, además de los inconvenientes conocidos descritos anteriormente en términos de rendimiento potencial y eficiencia de los DPI en comparación con los pMDIs y los nebulizadores, también hay mayores dificultades para probar con precisión el rendimiento de los DPIs en la descarga de los medicamentos en polvo. En particular, los métodos actuales de ensayo de DPIs son muy limitados en cuanto al grado de detalle que son capaces de alcanzar en relación con la dinámica y la geometría del penacho de medicamento en polvo descargado por el inhalador al accionarlo.

La geometría y la dinámica del penacho descargado son un factor importante para evaluar el rendimiento y la eficacia generales de cualquier inhalador. En particular, puede tener un impacto sustancial en la eficacia de la administración del medicamento al usuario.

Los métodos actuales para probar las características del penacho de los inhaladores de polvo seco incluyen, por ejemplo, técnicas de impactación, por ejemplo, un dispositivo de impacto en cascada Anderson (ACI) o un dispositivo de impacto de nueva generación (NGI). Estas técnicas se basan en la aspiración de aire cargado de muestras a través de una serie apilada de etapas de impactación, cada una de las cuales comprende una superficie de recogida diseñada para recoger partículas de un determinado umbral de inercia en la superficie, al tiempo que permite que el resto de las partículas se desplacen a etapas sucesivas a través de una abertura. El aire se acelera progresivamente a medida que pasa por las distintas etapas, de modo que cada superficie de recogida selecciona partículas de inercia (es decir, masa) cada vez menor. Esto permite evaluar una distribución de partículas que tienen una inercia determinada dentro de un penacho descargado. Sin embargo, este método se limita al análisis del tamaño aerodinámico de las partículas dentro del penacho y no ofrece una evaluación de las características geométricas o dinámicas del penacho.

Otros métodos para probar inhaladores de polvo seco incluyen pruebas electrostáticas en las que las partículas de un penacho de polvo seco descargado son capturadas por una placa colectora cargada eléctricamente, permitiendo estimar, por ejemplo, aspectos rudimentarios del tamaño y alcance del penacho. Sin embargo, la precisión que se puede alcanzar con estos métodos es muy limitada y no es posible, por ejemplo, realizar análisis tridimensionales o transversales más detallados.

Los métodos actuales de ensayo de pMDIs y nebulizadores permiten realizar un análisis fotográfico o por difracción láser de gran detalle de la pulverización del medicamento descargado. Sin embargo, estos mismos métodos no son directamente transferibles al análisis de los DPIs debido a las características físicas sustancialmente diferentes de un medicamento en forma de polvo en comparación con una forma aerosolizada.

La ausencia de datos comparables sobre las características del penacho de los inhaladores de polvo seco impide una optimización eficaz de estos dispositivos, ya que es difícil determinar el impacto sobre el comportamiento de descarga de polvo de cualquier ajuste fino de precisión en el diseño del inhalador.

5 Por lo tanto, se necesitan métodos mejorados para probar inhaladores de polvo seco que permitan un análisis más detallado de las características del penacho de polvo de medicamento descargado.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método para probar un inhalador de polvo seco que comprende los pasos de:

proporcionar un inhalador (20) de polvo seco que contenga una formulación de polvo seco;

10 accionar el inhalador para descargar una dosis de la formulación de polvo seco en forma de penacho (24) de polvo seco;

iluminar el penacho con una fuente de radiación (28) electromagnética;

capturar una o más imágenes de un patrón de radiación reflejada o difractada por el penacho (24) iluminado electromagnéticamente; y

15 procesar las imágenes para determinar una o más características geométricas y/o dinámicas del penacho (24) descargado.

La presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 representa esquemáticamente un ejemplo de método de ensayo de acuerdo con la invención para obtener una vista longitudinal de un penacho de polvo descargado;

20 La Fig. 2 representa esquemáticamente otro ejemplo de método de ensayo de acuerdo con la invención para obtener una vista transversal de un penacho de polvo descargado;

La Fig. 3 representa esquemáticamente el extremo distal de un adaptador de flujo de aire de un ejemplo de inhalador ensayado de acuerdo con la presente invención;

La Fig. 4 representa esquemáticamente el extremo proximal de un adaptador de flujo de aire de un ejemplo de inhalador ensayado de acuerdo con la invención;

25 La Fig. 5 representa esquemáticamente otra vista del adaptador de flujo de aire del ejemplo de inhalador ensayado de acuerdo con la invención;

La Fig. 6 representa esquemáticamente un desaglomerador que incluye un puerto de derivación de la cámara de remolino del ejemplo de inhalador ensayado de acuerdo con la invención;

30 La Fig. 7 representa esquemáticamente una vista isométrica del ejemplo de inhalador ensayado de acuerdo con la presente invención;

La Fig. 8 muestra una vista en sección transversal del ejemplo de inhalador ensayado de acuerdo con la invención;

Las Figs. 9-12 muestran una imagen de un penacho de polvo capturado de acuerdo con la invención; y

35 Las Figs. 13-16 muestran una imagen de una sección transversal de un penacho de polvo capturada de acuerdo con la invención.

La invención proporciona un método de comprobación de un inhalador basado en la realización de un análisis óptico de un penacho de medicamento en polvo seco descargado desde el inhalador al accionarlo. Más particularmente, las realizaciones de la invención comprenden iluminar el penacho de polvo seco con una fuente de radiación electromagnética y capturar una o más imágenes de un patrón de radiación reflejada o difractada por el penacho iluminado. Posteriormente, las imágenes se procesan para determinar y/o analizar una o más características geométricas y/o dinámicas del penacho.

40 Las realizaciones de la invención permiten obtener información muy detallada sobre el comportamiento de descarga del inhalador, informando, por ejemplo, de futuras mejoras en el diseño o en la forma de utilizar el inhalador. Así pues, la invención contribuye al objetivo técnico más general de conseguir mejoras en el diseño de los inhaladores y en el rendimiento dinámico de los fluidos.

La invención se basa en la captura de imágenes de un patrón de radiación reflejada o difractada por el penacho iluminado. Esto significa capturar una imagen del patrón de reflexión o difracción emitido por el penacho al ser iluminado por la fuente de radiación electromagnética (EM). La captura de una imagen del patrón de reflexión puede corresponderse simplemente con la captura de una imagen del penacho iluminado.

Por características geométricas se entienden las características relativas a la forma o dimensiones del penacho. Las características geométricas pueden incluir, entre otras, una longitud del penacho, una anchura del penacho, un área de sección transversal del penacho a una distancia determinada a lo largo de su longitud y/o el área de sección transversal en función de la distancia a lo largo de la longitud del penacho, así como la densidad del polvo o la distribución de la concentración a lo largo del volumen del penacho.

Por características dinámicas se entienden las características relativas a la dinámica o mecánica del penacho como sistema físico. Dinámico debe entenderse como sinónimo de dinámico. Las características dinámicas pueden incluir, entre otras, una velocidad de envoltura del penacho (es decir, una velocidad del penacho, tomado en su conjunto), una dirección de movimiento del penacho, una tasa de dispersión del penacho y velocidades de las partículas dentro del penacho.

Las Figs. 1 y 2 representan esquemáticamente la ejecución de respectivos primero y segundo métodos de prueba de ejemplo de acuerdo con la invención.

La Fig. 1 muestra la ejecución de un ejemplo de método de ensayo configurado para capturar y analizar las características de un penacho descargado visto a lo largo de un eje 42 longitudinal del penacho. Un ejemplo de inhalador 20 se acciona para descargar desde una boquilla 22 una dosis de medicamento en forma de penacho 24 de polvo seco. El penacho se representa esquemáticamente en la Fig. 1 mediante un triángulo que representa una forma general de una envoltura exterior del penacho. El eje 42 representa un eje central de la forma de envoltura exterior del penacho, indicando un eje de alineación o direccionalidad orientativa.

Por envoltura exterior se entiende el perfil exterior (es decir, el contorno) del penacho, tomado en su conjunto. El eje central define una línea de direccionalidad del penacho en el sentido de una dirección en la que el penacho de polvo se desplaza en su conjunto. En consecuencia, la forma de envoltura exterior del penacho 24 descargado tiene un eje 42 central que define una orientación angular del penacho descargado, y en el que el método comprende analizar dicha orientación angular del penacho. Así, la presente invención también comprende analizar un área 44 de sección transversal de una forma de envoltura exterior del penacho 24 descargado a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho, y opcionalmente en la que dicha fuente de descarga se define como un extremo distal de una boquilla 22 del inhalador 20.

Tras el accionamiento del inhalador 20 y la descarga del penacho 24 de polvo seco, se controla un láser 28 para dirigir una salida 32 de luz láser (es decir, radiación EM) sobre el penacho 24 de potencia descargada. En el presente ejemplo, la salida de luz láser se genera o procesa ópticamente para proporcionar un haz espacialmente expansivo o divergente (espacialmente extendido en una o ambas dimensiones ortogonales a una dirección de propagación) a través del penacho en forma de una lámina de luz. Una lámina de luz tan extensa puede permitir iluminar una gran región (o incluso la totalidad) del penacho y, en consecuencia, obtener imágenes para su análisis. En ejemplos particulares, el láser 28 puede ser un láser FireFLY.

El láser 28 puede ser un láser de luz visible o puede ser un láser de luz no visible tal como, por ejemplo, un láser infrarrojo, un láser ultravioleta, un láser de rayos X o un láser de rayos gamma. El término también abarca los máseres.

Aunque en el ejemplo particular de la Fig. 1 se proporciona una fuente 28 de luz láser, debe entenderse que en este o en cualquier otro ejemplo, la fuente de luz puede sustituirse por cualquier fuente adecuada de radiación electromagnética. Puede tratarse de una fuente de luz visible o de otra forma de radiación electromagnética, tal como infrarrojos, microondas, ultravioleta, rayos X o rayos gamma, por ejemplo. Por consiguiente, el término imágenes debe interpretarse en sentido amplio, abarcando las imágenes formadas mediante iluminación por radiación de cualquier región del espectro electromagnético.

Simultáneamente con la descarga e iluminación del penacho 24 de polvo seco, una cámara 36 de alta velocidad es controlada para capturar una pluralidad de imágenes en sucesión del patrón de luz láser reflejada o difractada por el penacho iluminado. Las imágenes se capturan preferiblemente como una pluralidad de imágenes en serie. La cámara 36 puede estar configurada para capturar imágenes de forma recurrente a una frecuencia de 500 Hz, por ejemplo. Las imágenes pueden captarse mediante técnicas fotográficas de alta velocidad.

Al capturar una pluralidad de imágenes a intervalos regulares, se pueden derivar detalles sobre la dinámica del penacho, incluyendo por ejemplo la dinámica interna de las partículas dentro del penacho, así como la dinámica del penacho en sí, por ejemplo, velocidad, aceleración, tasa de dispersión.

Una mayor frecuencia en la captura de imágenes conduce a un mayor detalle en el análisis obtenible de la dinámica del penacho. Por lo tanto, suelen ser preferibles las frecuencias más altas. En algunos ejemplos, las imágenes pueden captarse a intervalos regulares con una frecuencia de 300 a 1,000 Hz.

En ejemplos preferidos, las imágenes se capturan a una frecuencia de al menos 500 Hz. Los inventores han descubierto que una frecuencia de captura de imágenes de al menos 500 Hz proporciona un equilibrio

especialmente beneficioso entre un alto nivel de detalle en el análisis dinámico y una demanda no excesivamente alta de los recursos informáticos necesarios para procesar las imágenes.

La cámara 36 puede estar configurada para capturar patrones de difracción generados por la iluminación de las partículas del penacho 24 por la luz 32 láser. En este caso, el método puede ser una forma de técnica de difracción láser, en la que el patrón de difracción generado por el penacho se captura en una imagen y se utiliza para determinar o analizar las propiedades geométricas y/o dinámicas del penacho, incluyendo, por ejemplo, la densidad o la distribución de la concentración.

El eje 40 ilustra una dirección de enfoque de la cámara 36, por ejemplo, el eje que se extiende normalmente con respecto a un plano de formación de imágenes de la cámara. En este ejemplo, configurado para capturar una vista longitudinal del penacho 24 de polvo seco descargado, el eje de enfoque de la cámara está orientado aproximadamente perpendicularmente con respecto al eje de orientación (eje central) 42 del penacho 24.

Aunque en el ejemplo particular de la Fig. 1 se proporciona una cámara de alta velocidad para capturar imágenes, en otros ejemplos puede utilizarse cualquier forma adecuada de dispositivo de captura de imágenes que, por ejemplo, comprenda uno o más elementos sensibles a la banda respectiva del espectro electromagnético utilizada para iluminar el penacho. Puede tratarse, por ejemplo, de una cámara que no sea de alta velocidad o de otra variedad de dispositivo fotosensible. También puede utilizarse, por ejemplo, un dispositivo configurado específicamente para capturar patrones de difracción generados por la iluminación láser de las partículas del penacho.

Tras la captura de las imágenes, éstas se procesan para determinar y analizar una o más características geométricas y/o dinámicas del penacho 24 de polvo seco examinada. Este análisis puede realizarse mediante un software de análisis específico ejecutado en un dispositivo informático adecuado. Otra posibilidad es utilizar un procesador de imágenes específico para procesar las imágenes y obtener los resultados del análisis.

El procesamiento de las imágenes de la vista longitudinal del penacho de polvo capturadas en el método de la Fig. 1 puede permitir típicamente la determinación (para cada imagen) de al menos: la orientación del eje 42 central del penacho (en relación con un eje de referencia dado, tal como un eje de una porción del inhalador 20, o un eje horizontal o vertical absoluto, por ejemplo), el ángulo del cono definido por la envoltura exterior del penacho, la anchura del penacho en diferentes puntos a lo largo de su longitud longitudinal, y una longitud del penacho.

El eje central puede derivarse encontrando una línea que defina un punto medio a lo ancho del patrón de penacho capturado.

El ángulo del cono definido por la envoltura exterior del penacho (la extensión angular del cono) puede derivarse hallando el desplazamiento angular entre dos líneas que definen los límites angulares del penacho. Estas líneas límite angulares pueden elegirse, por ejemplo, de modo que un determinado porcentaje mínimo del área total del penacho o del volumen capturado se encuentre dentro de las líneas, por ejemplo, 90%.

La anchura del penacho puede definirse como una distancia lineal entre estas dos líneas límite.

El método puede comprender la determinación de un ángulo de desviación del eje 42 central del penacho 24 descargado con respecto a un eje de orientación de la boquilla 22, es decir, el eje que se extiende paralelo a un conducto interior definido por las paredes exteriores de la boquilla.

Este ángulo de desviación puede ser un factor relevante en el rendimiento o eficiencia del dispositivo. Por ejemplo, si el ángulo de desviación del penacho 24 es particularmente alto, esto puede significar que el medicamento se está dirigiendo incorrectamente, por ejemplo, hacia la garganta en lugar de directamente a lo largo de las vías respiratorias para su administración a los pulmones. Esta información puede utilizarse, por ejemplo, para perfeccionar el diseño en el futuro o para cambiar el modo en que se utiliza o configura el dispositivo. En consecuencia, el inhalador 20 de polvo seco comprende preferiblemente una boquilla 22, y en el que el método comprende determinar un ángulo de desviación de dicho eje 42 central de una envoltura exterior del penacho 24 descargado con respecto a un eje de orientación de la boquilla.

El procesamiento de las imágenes y la generación de los datos de análisis pueden realizarse simultáneamente con la captura de las imágenes o, alternativamente, pueden realizarse posteriormente.

El procesamiento de las imágenes para obtener así indicaciones o medidas de la(s) característica(s) geométrica(s) o dinámica(s) puede realizarse utilizando cualquier procedimiento adecuado de análisis de imágenes. Esto puede realizarse por ordenador, por ejemplo, mediante un software de análisis de imágenes ejecutado en un ordenador. Alternativamente, de acuerdo con otros ejemplos, puede implementarse mediante un procesador de imágenes adecuado.

El software Oxford Lasers Envision Patternate es un ejemplo de software adecuado que puede utilizarse para extraer información sobre la geometría y la dinámica del penacho a partir de las imágenes capturadas. El software puede adquirirse en Oxford Lasers.

- 5 El software Oxford Lasers EnVision Patternate permite extraer de las imágenes capturadas de al menos las siguientes características: ángulo del cono del penacho, anchura del penacho, altura del penacho, elipticidad del patrón de pulverización, tamaño del patrón de pulverización y duración del evento de pulverización.

El software EnVision realiza la caracterización en una sola imagen o puede combinar una secuencia de imágenes del penacho para formar una imagen compuesta y, a continuación, mide el ángulo del cono, la dirección, la geometría del penacho y otros parámetros definibles por el usuario.

- 10 Otro programa informático que, según algunos ejemplos, puede utilizarse para extraer información sobre la geometría y la dinámica del penacho a partir de las imágenes capturadas es el programa VidPIV de Oxford Lasers. Este software puede adquirirse en Oxford Lasers.

- 15 El software VidPIV de Oxford Lasers permite la extracción, en particular, de información sobre la velocidad del penacho, y permite obtener una velocidad promedio del penacho, así como un mapa completo del vector de velocidad del penacho a lo largo del tiempo.

- 20 El conjunto obtenido de imágenes consecutivas puede procesarse para formar un modelo fluidodinámico computacional del penacho. Esto puede utilizarse para proporcionar información muy detallada sobre una serie de aspectos del comportamiento del penacho a lo largo de la duración del proceso de descarga, incluidos, por ejemplo, aspectos de su geometría, densidad y mecánica en diferentes momentos, así como la forma en que estas propiedades cambian en función del tiempo.

En ejemplos particulares, el inhalador 20 puede accionarse en una cámara de vacío o en una cámara de flujo de aire. Esto puede mejorar la precisión o el detalle de los análisis obtenidos de la geometría o la dinámica del penacho. Al realizar la prueba en el vacío, el penacho no se ve afectado por las condiciones ambientales (fluidos), por ejemplo.

- 25 La Fig. 2 muestra la ejecución de un ejemplo de método de ensayo de la invención, configurado para capturar y analizar las características de un penacho 24 descargado a través de una sección 44 transversal dada a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho. Como en el ejemplo de la Fig. 1, se acciona un inhalador 20 de prueba para descargar una dosis de medicamento en forma de penacho 24 de polvo seco. De nuevo, el penacho se ilustra esquemáticamente con una forma triangular, que representa una forma de envoltura exterior del penacho. El eje 42 representa un eje central de la forma de envoltura, e indica un ángulo general de orientación del penacho 24. Todos los términos deben entenderse tal y como se han definido anteriormente.

- 35 Tras el accionamiento del inhalador 20 y la descarga del penacho 24, se controla un láser 28 para dirigir una fuente de luz 32 láser a través de al menos una región 44 transversal particular del penacho 24 iluminado a una distancia determinada de una fuente de descarga del penacho (en este caso un extremo distal de la boquilla 22). La distancia puede seleccionarse de antemano, normalmente 3 cm o 6 cm. En ejemplos concretos, la distancia puede ser de 3 cm. Los ensayos a esta distancia son habituales en el campo de los ensayos de inhaladores.

- 40 Como en el ejemplo de la Fig. 1, la salida 32 de luz del láser 28 puede generarse o procesarse ópticamente para proporcionar una lámina de luz aproximadamente plana. Esto puede dirigirse (como se muestra en la Fig. 2) radialmente a través de la anchura de una determinada región 44 de sección transversal del penacho 24.

- 45 Simultáneamente con la descarga e iluminación del penacho 24, una cámara 36 de alta velocidad es controlada para capturar una serie de imágenes en rápida sucesión (por ejemplo, a una frecuencia de al menos 500 Hz). El eje 40 indica una dirección de enfoque de la cámara 36. En este ejemplo particular, configurado para capturar una vista o impresión transversal (por ejemplo, como la creada por un patrón de difracción) del penacho 24, el plano de formación de imágenes de la cámara está alineado en paralelo con la dirección de orientación (como se indica por el eje 42 central) del penacho 24 de polvo seco. Esto permite a la cámara capturar el patrón de reflexión o difracción emitido por la sección 44 transversal particular del penacho que está siendo iluminado por el láser 28.

- 50 Como en el ejemplo anterior, se indica el uso de una cámara de alta velocidad para el ejemplo particular ilustrado en la Fig. 2. Sin embargo, esto no es esencial, y en otros ejemplos se puede utilizar cualquier dispositivo adecuado de captura de imágenes o patrones de luz. Por ejemplo, puede utilizarse un dispositivo configurado específicamente para capturar patrones de difracción de acuerdo con uno o más ejemplos.

- 55 Tras la captura de las imágenes, éstas se procesan para determinar y analizar una o más características geométricas y/o dinámicas del penacho 24 de polvo seco. Este análisis puede realizarse mediante un software de análisis específico ejecutado en un dispositivo informático adecuado. Otra posibilidad es utilizar un

procesador de imágenes específico para procesar las imágenes y obtener los resultados del análisis. Más arriba se ha descrito un ejemplo de software adecuado.

El procesamiento de las imágenes de la vista 44 transversal del penacho 24 de polvo capturadas en el método de la Fig. 2 puede permitir típicamente la determinación de (para cada imagen) al menos: un radio de la sección transversal del penacho en cada dirección angular, dimensiones máximas y mínimas de la sección transversal del penacho, un área total de la sección transversal, y una distribución de concentración (o densidad) del polvo a través de la sección 44 transversal.

El área transversal del penacho puede proporcionar una indicación del rendimiento de desaglomeración del inhalador. Por ejemplo, una sección transversal más pequeña puede indicar típicamente una mayor densidad promedio de polvo dentro de dicha sección 44 transversal. Cuando hay una mayor densidad de polvo, suele haber una mayor tasa de colisiones entre partículas que conducen a la ruptura (es decir, a la desaglomeración) de las aglomeraciones del medicamento en polvo. Para obtener los mejores resultados médicos, es preferible que el polvo contenga un alto porcentaje de partículas finas. Por lo tanto, analizando el área transversal, se puede obtener una indicación del rendimiento de la desaglomeración tras la descarga.

El área de la sección transversal también puede ser relevante por otras razones. Por ejemplo, una sección transversal más estrecha puede ser preferible en determinados casos para proporcionar una descarga más direccional del polvo en las vías respiratorias del usuario. Un penacho más ancho o disperso puede, por ejemplo, ser más propenso a extenderse hasta la garganta o la boca del usuario.

La distribución de la concentración del polvo puede proporcionar información relevante para la eficacia médica del dispositivo. Por ejemplo, una mayor concentración de partículas en una región más central puede indicar un penacho más direccionalmente enfocado. Por ejemplo, un penacho con una alta concentración central puede ser menos propenso a una dispersión radial sustancial a medida que se desplaza hacia las vías respiratorias del usuario.

Además, un penacho más concentrado centralmente puede mostrar una mayor acción de desaglomeración tras la descarga del inhalador debido a las mayores interacciones de las partículas.

Por distribución de la concentración de polvo se entiende la distribución de la densidad del polvo a través de la sección 44 transversal dada. No se trata de la densidad del material en sí, sino de la concentración de polvo, es decir, el número de partículas de polvo por unidad de superficie, en función de la posición en la sección transversal en cuestión. La distribución de la concentración puede adoptar la forma de un conjunto de valores de densidad o concentración de polvo en diferentes puntos de la sección 44 transversal de la imagen. Así, la presente invención comprende la determinación de una distribución de concentración de polvo a través de una sección 44 transversal dada del penacho 24 descargado a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho.

De acuerdo con uno o más ejemplos, un número de diferentes secciones 44 transversales pueden visualizarse a diferentes distancias de la boquilla 22, y en estos casos, el procesamiento de las imágenes puede permitir la determinación de las propiedades anteriores para cada una de las secciones transversales visualizadas.

El procesamiento de las imágenes y la generación de los datos de análisis pueden realizarse simultáneamente con la captura de las imágenes o, alternativamente, pueden realizarse posteriormente.

Los métodos para procesar las imágenes con el fin de obtener estas propiedades se han descrito anteriormente.

Cabe señalar que cualquier característica o posible variación descrita en relación con uno de los dos ejemplos (de la Fig. 1 y la Fig. 2) debe entenderse igualmente aplicable al otro de los dos ejemplos. Las características de cada uno pueden combinarse o intercambiarse para proporcionar más ejemplos.

Las ventajas del método de ensayo de la presente invención para proporcionar un análisis instructivo de las características geométricas y dinámicas del penacho de polvo generado pueden hacerse más evidentes mediante el examen de un ejemplo particular de su aplicación.

A continuación, se describirá en detalle un ejemplo de utilización del método, en relación con un ejemplo particular de dispositivo inhalador ensayado de acuerdo con el método. En primer lugar, se expondrán brevemente las características del inhalador probado, antes de describir los resultados de las pruebas. Una descripción más detallada del inhalador particular ensayado puede encontrarse en el documento WO 2011/054527.

El inhalador ensayado es un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende un adaptador de flujo de aire, comprendiendo el adaptador de flujo de aire: un primer conducto que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en el que el extremo proximal permite la comunicación de fluidos desde un puerto de salida del desaglomerador al extremo distal del conducto, y en el que el adaptador de flujo de aire comprende además al menos un segundo conducto para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un

extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire. Además, la relación entre la suma de las áreas transversales del al menos un segundo conducto y el área transversal del primer conducto es tal que, cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50% del flujo de aire resultante pasa a través del al menos un segundo conducto.

El al menos un segundo conducto del adaptador de flujo de aire permite por tanto que el aire desvíe el desaglomerador, alterando así la dinámica del penacho de polvo generado.

La Fig. 3 muestra un extremo distal del adaptador 100 de flujo de aire. El adaptador de flujo de aire comprende un conducto 101 con una primera brida 106 circunferencial.

El adaptador de flujo de aire también comprende medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire. Los medios para permitir así que el aire fluya independientemente del conducto se presentan en forma de cuatro aberturas 102, 103, 104, 105 en la primera brida 106 circunferencial. En realizaciones alternativas puede haber otro número de aberturas.

La Fig. 4 muestra una vista del extremo 201 proximal del adaptador 200 de flujo de aire en un estado parcialmente construido. El adaptador de flujo de aire comprende un conducto 202 con una primera brida 203 circunferencial. El conducto mostrado tiene una sección transversal circular; sin embargo, puede tener cualquier forma de sección transversal.

El adaptador de flujo de aire también comprende medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire. Los medios se presentan en forma de cuatro aberturas 204, 205, 206 (la cuarta no se muestra) en la primera brida 203 circunferencial. También puede haber otro número de aberturas.

El adaptador 200 de flujo de aire mostrado en la Fig. 4 comprende además una segunda brida 208 circunferencial. La segunda pestaña circunferencial también comprende cuatro aberturas 210, 211, 212 (cuarta no mostrada).

El extremo 209 proximal del conducto 202 permite la comunicación de fluidos desde un puerto de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del conducto. En particular, el adaptador 200 de flujo de aire mostrado en la Fig. 4 tiene una superficie 214 de acoplamiento para acoplarse con el puerto de salida de un puerto de salida desaglomerador. Preferiblemente, se acoplan de tal manera que, durante el uso, el aire no fluye a través de la superficie de acoplamiento. En algunas otras realizaciones, el puerto de salida y el adaptador de flujo de aire pueden ser una estructura unitaria.

La Fig. 5 muestra una vista del extremo 301 proximal del adaptador 300 de flujo de aire en un estado completamente construido. En esta figura, pueden verse cuatro segundos conductos 304, 305, 306 (el cuarto no se muestra), que van desde la segunda brida 308 circunferencial a la primera brida 303 circunferencial. Proporcionan medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire.

El adaptador de flujo de aire puede moldearse a partir de cualquier material polimérico adecuado, incluyendo por ejemplo polipropileno y acrilonitrilo butadieno estireno.

La Fig. 6 muestra un desaglomerador 500 acoplado al adaptador 501 de flujo de aire. El desaglomerador 500 comprende: un adaptador 501 de flujo de aire que proporciona comunicación fluida entre el puerto 530 de salida y una región exterior al desaglomerador; una pared 512 interior que define una cámara 514 de remolino que se extiende a lo largo de un eje B desde un primer extremo 518 a un segundo extremo 520; un puerto 522 de administración de polvo seco en el primer extremo 518 de la cámara 514 de remolino para proporcionar comunicación fluida entre un conducto de suministro de polvo seco de un inhalador y el primer extremo 518 de la cámara 514 de remolino; al menos un puerto 524, 525 de entrada en la pared 512 interior de la cámara 514 de remolino adyacente al primer extremo 518 de la cámara 514 de remolino que proporciona comunicación fluida entre una región exterior al desaglomerador y el primer extremo 518 de la cámara de remolino; un puerto 530 de salida que proporciona comunicación fluida entre el segundo extremo 520 y el adaptador 501 de flujo de aire; y al menos un puerto 502, 503, 504, 505 de derivación de cámara de remolino.

El al menos un puerto 502, 503, 504, 505 de derivación de cámara de remolino permite que el aire fluya (mostrado por las flechas etiquetadas 5) desde un extremo proximal del adaptador de flujo de aire a un extremo distal del adaptador 501 de flujo de aire independientemente de la cámara 514 de remolino cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire. La baja presión



inducida por la respiración en el extremo distal del adaptador 501 de flujo de aire también hace que el aire fluya hacia la cámara 514 de remolino a través del puerto 522 de suministro de polvo seco y el al menos un puerto 524, 525 de entrada. El flujo de aire combinado (flecha 4) sale del adaptador 501 de flujo de aire a través del conducto 507 (mostrado por la flecha 6).

El al menos un puerto de derivación de la cámara de remolino mostrado en la Fig. 6 tiene forma de cuatro aberturas 502, 503, 504, 505 en una primera brida 506 circunferencial de un conducto 507 del adaptador 501 de flujo de aire. El adaptador 501 de flujo de aire mostrado en la Fig. 6 comprende además una segunda brida 508 circunferencial opcional que también comprende cuatro aberturas 509, 510, 511 (cuarta no mostrada). Cuando están presentes, en uso, las aberturas 509, 510, 511 (cuarta no mostrada) en la segunda brida 508 circunferencial también forman parte del puerto de derivación de la cámara de remolino.

El adaptador de flujo de aire mostrado en la Fig. 6 es el adaptador de flujo de aire mostrado en la Fig. 5. Los segundos conductos de la Fig. 5 realizan la función de puertos de derivación de la cámara de remolino. De hecho, cualquiera de los adaptadores de flujo de aire descritos en el presente documento, cuando se combina con un desaglomerador como se ha descrito anteriormente, proporciona un puerto de derivación de la cámara de remolino.

La relación entre la suma de las áreas de sección transversal del al menos un puerto de derivación de la cámara de remolino y el área de sección transversal del puerto de salida es tal que, cuando se aplica una presión baja inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire, de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% del flujo de aire resultante se dirige a través de al menos un puerto de derivación de la cámara de remolino.

La Fig. 7 muestra la apariencia externa del inhalador 600 de polvo seco accionado por la respiración probado. El inhalador de polvo seco accionado por la respiración comprende un adaptador 601 de flujo de aire que tiene un conducto 602 y cuatro segundos conductos 603, 604, 605, 606. En este caso, el conducto 602 y los segundos conductos 603, 604, 605, 606 tienen secciones transversales circulares.

La Fig. 8 muestra el inhalador 700 de polvo seco accionado por respiración que comprende el desaglomerador 701 y el adaptador 702 de flujo de aire.

El adaptador 702 de flujo de aire comprende un conducto 703 con una primera brida 704 circunferencial que comprende cuatro aberturas (no mostradas). El adaptador de flujo de aire comprende además una segunda brida 705 circunferencial que también comprende cuatro aberturas (no mostradas). Las aberturas de las bridas circunferenciales primera y segunda desempeñan la función de puertos de derivación de la cámara de remolino (al desempeñar la función del al menos un segundo conducto o conductos). En consecuencia, en uso, una baja presión accionada por la respiración en el extremo 706 distal del adaptador 702 de flujo de aire hace que el aire fluya a través de las aberturas (no mostradas) en las bridas circunferenciales primera 704 y segunda 705. La baja presión accionada por la respiración en el extremo 706 distal del adaptador 702 de flujo de aire también hace que el aire arrastre el medicamento y lo suministre a la cámara 707 de remolino a través de un puerto de suministro.

El inhalador descrito anteriormente (en lo sucesivo denominado "inhalador de alto flujo") se ha probado utilizando una realización del método de prueba de la presente invención. A título comparativo, también se probó un segundo inhalador (en lo sucesivo denominado "inhalador estándar"), similar al primero, salvo que el adaptador de flujo de aire no comprende los cuatro segundos conductos 603, 604, 605, 606 que actúan como conductos de derivación de la cámara de remolino. Por consiguiente, cuando se aplica una presión baja inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire de este segundo inhalador, todo el flujo de aire resultante se dirige a través de la cámara de remolino.

Cada una de las dos variedades de inhalador se probó utilizando cada uno de los dos métodos de ejemplo descritos anteriormente (con referencia respectivamente a las Figs. 1 y 2). En cada caso, dos inhaladores de muestra seleccionados al azar de esa variedad se sometieron a ensayo de acuerdo con el método concreto en cuestión.

Las Figs. 9 y 10 muestran imágenes del patrón de penacho capturadas para cada uno de los dos inhaladores estándar de muestra (es decir, sin los conductos de derivación) ensayados de acuerdo con el ensayo de vista longitudinal ilustrado en la Fig. 1.

En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos en estas dos pruebas. En particular, la tabla detalla los valores medios de una orientación del penacho descargado (es decir, el ángulo de orientación de un eje central del penacho) con respecto a la boquilla del inhalador, así como el ángulo del cono de la forma de envoltura exterior del penacho y la longitud y anchura totales del penacho. La boquilla en este caso estaba orientada con su flujo de salida alineado horizontalmente.

Tabla 1. Resultados de la prueba de vista longitudinal del inhalador estándar

	Orientación (°)	Ángulo del cono (°)	Anchura del cono (cm) a 3 cm de la boquilla	Longitud (cm)
Promedio	104.96	35.72	1.57	10.65
SD	0.71	1.85	0.2	0.66

Los resultados de la prueba revelan algunas características sorprendentes de la geometría del penacho descargado. En particular, puede verse en ambas Figs. 9 y 10 y de los valores de la Tabla 1 que, a pesar de la alineación horizontal de la boquilla, el penacho descargado está orientado con una inclinación hacia abajo. Los inventores esperaban que la prueba revelara que el penacho se emitía aproximadamente en horizontal, y que cualquier caída sólo se correspondía, por ejemplo, con los efectos de la gravedad. Sin embargo, los resultados revelan una declinación significativa de la alineación del penacho. En particular, el ángulo medio de un eje central del penacho con respecto a la vertical resultó ser de 104.96° (cuando 90° habría indicado una alineación horizontal perfecta). Por lo tanto, en este caso hay una desalineación de aproximadamente 15°.

Tal desalineación angular puede tener efectos tangibles sobre la eficacia médica del inhalador en la administración del medicamento en polvo. Por ejemplo, un ángulo de desviación mayor puede conducir a una administración menos eficaz del medicamento en las vías respiratorias del usuario, por ejemplo, permitiendo que parte del polvo se dirija a áreas no deseadas, tales como la garganta o la boca.

Los resultados del inhalador estándar pueden compararse con los obtenidos con el inhalador de alto flujo. Las Figs. 11 y 12 muestran imágenes del patrón del penacho capturadas para cada uno de los dos inhaladores de gran caudal de ejemplo (es decir, con los conductos de derivación) y la Tabla 2 que figura a continuación presenta un resumen de los resultados obtenidos para estas dos pruebas. Se midieron las mismas cantidades que en las pruebas descritas anteriormente para los inhaladores estándar y, de nuevo, la boquilla se orientó con su flujo de salida alineado horizontalmente.

Tabla 2. Resultados de la prueba de vista longitudinal del inhalador de alto flujo

	Orientación (°)	Ángulo del cono (°)	Anchura del cono (cm) a 3 cm de la boquilla	Longitud (cm)
Promedio	97.73	33.52	1.41	11.18
SD	1.91	1.94	0.08	0.17

Es aparente tanto de las imágenes capturadas mostradas en las Figs. 11 y 12 y de los números de la Tabla 2 que las características del penacho para el inhalador de alto flujo son significativamente diferentes a las del inhalador estándar.

En particular, el ángulo de orientación del penacho para el inhalador de alto flujo es más cercano a la horizontal. El ángulo medio del eje central del penacho con respecto a la vertical resultó ser de 97.73°, es decir, que sólo se desvía aproximadamente 8° de la alineación horizontal perfecta. Esto representa una reducción de aproximadamente 7° en el ángulo de desviación del penacho con respecto a la horizontal en comparación con el inhalador estándar.

Esto indica que las diferencias estructurales entre las dos variedades de inhalador tienen un impacto significativo en su rendimiento fluidodinámico. De estas pruebas puede deducirse, en particular, que la presencia de los puertos de derivación del inhalador de alto flujo (descritos anteriormente en relación con las Figs. 3-8) reduce el ángulo de desviación del penacho de polvo descargado con respecto a la alineación horizontal perfecta. Tales resultados, alcanzables mediante los métodos de la presente invención, proporcionan una contribución técnica tangible al objeto técnico general de mejorar el rendimiento fluidodinámico y/o la eficacia médica de los inhaladores.

Otros resultados obtenidos con las pruebas de vista longitudinal son también notables. Puede observarse, por ejemplo, que el ángulo del cono del penacho es menor en el inhalador de alto flujo (con un promedio de 33.52°) que en el inhalador estándar (con un promedio de 35.72°). Esto indica que las diferencias estructurales en el inhalador de alto flujo también conducen a un penacho más estrecho o más focalizado (algo que también se revela más claramente en las pruebas de vista transversal, cuyos resultados se describen más adelante).

Como se señaló anteriormente, un penacho más concentrado o menos disperso puede tener efectos tangibles sobre la eficiencia o el rendimiento del inhalador, por ejemplo, permitiendo una mayor direccionalidad del penacho, permitiendo así una orientación más fácil del medicamento en polvo directamente hacia las vías respiratorias del usuario, y limitando potencialmente el desvío del medicamento hacia la garganta o la boca. Un penacho más concentrado también puede aumentar la denominada acción de desaglomeración posterior a la descarga, en la que la tasa de colisión partícula-partícula dentro del penacho tras la expulsión del inhalador

aumenta debido a la mayor densidad del penacho. Esto conduce a una mayor desaglomeración del polvo, lo que mejora la eficacia médica del medicamento una vez administrado.

La reducción del ángulo del cono también se refleja en los resultados de la anchura del penacho para las respectivas variedades de inhalador, reduciéndose la anchura promedio del penacho de 1.57 cm (para el inhalador estándar) a 1.41 cm (para el inhalador de alto flujo).

Las Figs. 13 y 14 muestran imágenes de patrones de penacho capturadas para cada uno de dos inhaladores estándar de ejemplo (es decir, sin los conductos de derivación) probados de acuerdo con la prueba de vista transversal ilustrada en la Fig. 2. Las imágenes captan una sección transversal del penacho descargado a una distancia de 3 cm de la boquilla del inhalador. En la tabla 3 que figura a continuación se detallan los resultados numéricos de estas pruebas y, en particular, se establecen los valores promedio de una serie de características dimensionales de la sección transversal concreta captada.

Tabla 3. Resultados de la prueba de vista transversal del inhalador estándar

	Longitud del diámetro más corto (cm)	Orientación del diámetro más corto (°)	Longitud del diámetro más largo (cm)	Orientación del diámetro más largo (°)	Relación mín/máx	Área (cm <sup>2</sup> )
Promedio	2	62.02	3.72	37.08	1.87	6.16
SD	0.22	11.76	0.25	10.25	0.22	0.54

Dos resultados particularmente notables son los del área total de la sección transversal (con un valor promedio de 6.16 cm<sup>2</sup>) y la longitud del diámetro más largo de la sección transversal (valor promedio de 3.72 cm).

Estos resultados son notables por comparación con los resultados correspondientes obtenidos para el inhalador de alto flujo. Las Figs. 15 y 16 muestran imágenes de patrones de penacho capturadas para dos inhaladores de alto flujo de ejemplo probados de acuerdo con la prueba de vista transversal de la Fig. 2. Las imágenes corresponden de nuevo a cortes transversales a una distancia de 3 cm de la boquilla del inhalador. En la Tabla 4 se detallan los resultados numéricos medios de las dos pruebas.

Tabla 4. Resultados de la prueba de vista transversal del inhalador de alto flujo

	Longitud del diámetro más corto (cm)	Orientación del diámetro más corto (°)	Longitud del diámetro más largo (cm)	Orientación del diámetro más largo (°)	Relación mín./máx	Área (cm <sup>2</sup> )
Promedio	1.93	59.78	2.97	31.03	1.55	4.51
SD	0.21	15.56	0.17	14.98	0.08	0.59

Puede observarse tanto en las imágenes como en las Tablas 3 y 4 que el área promedio de la sección transversal de los inhaladores de alto flujo es significativamente menor que las áreas correspondientes de los inhaladores estándar. En particular, el área promedio de los penachos del inhalador de alto flujo disminuye a 4.51 cm<sup>2</sup> en comparación con un valor promedio de 6.16 cm<sup>2</sup> para el inhalador estándar. Esta disminución del tamaño de la sección transversal también se refleja en el valor de la longitud del diámetro más largo, que tiene un valor promedio de 2.97 cm para el inhalador de alto flujo frente a 3.72 cm para el inhalador estándar.

El área transversal más pequeña para el inhalador de alto flujo puede indicar un penacho más concentrado o focalizado. Como se señaló anteriormente, esto también puede indicar una mayor direccionalidad del penacho, lo que permite una administración más eficiente del medicamento en polvo a las vías respiratorias del usuario, o puede indicar una mayor acción de desaglomeración posterior a la descarga.

Además de la reducción del área de la sección transversal, otro resultado notable es el de la distribución de la concentración del polvo a través de la sección transversal fotografiada. Esta propiedad se refleja en las imágenes originales a todo color mediante una variación de color a lo largo de la sección transversal de la imagen (información no visible en las versiones en blanco y negro de las imágenes proporcionadas en el presente documento).

Sin embargo, la distribución de color muestra que, para el penacho de inhalador de alto flujo, hay una densidad (o concentración) de polvo significativamente elevada dentro de una región central de la sección transversal del penacho en comparación con regiones más extremas. Esto indica un penacho más centrado o concentrado, con regiones centrales que comprenden una mayor concentración de polvo que las regiones exteriores.

Esto contrasta con el resultado equivalente para el inhalador estándar, donde la distribución del color, aunque indica cierta concentración elevada de polvo en las regiones centrales, revela una distribución comparativamente homogénea de la concentración de polvo en toda la sección transversal representada.

5 Debe tenerse en cuenta que, aunque el ejemplo de método de prueba anterior se describe específicamente en relación con la prueba de dos variedades de inhalador en particular, esto es puramente a modo de ilustración, y no debe entenderse que implica ninguna limitación en el alcance de aplicabilidad del método de prueba a cualquier inhalador de polvo seco alternativo.

10 Puede verse que los métodos de ensayo de ejemplo de la presente invención permiten obtener información técnicamente relevante relativa a las características del penacho de medicamento descargado. Además, los resultados de estas pruebas pueden utilizarse para modificar o perfeccionar el diseño de un inhalador. Al comparar los resultados de dos diseños, puede verse que una característica distintiva particular o una modificación de un diseño produce un efecto ventajoso sobre las características geométricas o dinámicas del penacho. Estos resultados pueden utilizarse en otros procedimientos de diseño para mejorar el diseño.

15 En consecuencia, la presente invención también proporciona un método de diseño de un inhalador 20 de polvo seco, siendo el inhalador operable para descargar una dosis de medicamento en forma de penacho de polvo seco, comprendiendo el método:

proporcionar un primer inhalador de polvo seco de acuerdo con un primer diseño, el diseño destinado a lograr un conjunto particular deseado de características geométricas y/o dinámicas del penacho;

20 probar el inhalador 20 de polvo seco mediante un método de prueba definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y, si es necesario, ajustar el diseño del primer inhalador 20 de polvo seco basándose en los resultados de dichas pruebas para lograr mejor el conjunto deseado de características geométricas y/o dinámicas del penacho.

25 En particular, el método puede comprender el ajuste del diseño para minimizar un ángulo de desviación de un eje 42 central de una forma de envoltura exterior del penacho 24 descargado con respecto a un eje de orientación de una boquilla 22 del inhalador, y opcionalmente en el que la boquilla define una fuente de descarga del penacho. La boquilla puede definir una fuente de descarga del penacho.

30 Como se ha indicado anteriormente, un ángulo de desviación grande puede ser desventajoso desde el punto de vista médico, provocando la administración del polvo en regiones donde no es necesario, tal como la garganta o la boca. Al minimizar este ángulo, pueden mejorarse estas deficiencias en el funcionamiento del dispositivo.

Adicional o alternativamente, el método puede comprender el ajuste del diseño para reducir un área 44 de sección transversal de una forma de envoltura exterior del penacho 24 descargado a una distancia dada desde una fuente de descarga del penacho.

35 Como se señaló anteriormente, la reducción de la sección transversal puede aumentar la acción de desaglomeración dentro del penacho a medida que sale del inhalador. De este modo se consigue una descomposición más fina del polvo y una mayor eficacia médica. La reducción de la sección transversal también puede permitir una mayor direccionalidad en el penacho proyectado, lo que permite una administración más focalizada de la potencia directamente en las vías respiratorias del usuario.

40 El método puede, adicional o alternativamente, comprender el ajuste del diseño para alterar una distribución de concentración del polvo a través de una sección transversal dada del penacho, estando la sección transversal situada a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho. En ejemplos concretos, el diseño puede ajustarse para aumentar la concentración de polvo en una región central de la sección transversal, próxima a un punto central o centroide de la sección transversal.

45 Como se señaló anteriormente, el aumento de la concentración dentro de una región central puede mejorar la eficacia médica, por ejemplo, haciendo que el penacho esté más direccionalmente enfocado, o aumentando la acción de desaglomeración posterior a la descarga dentro del penacho.

50 A modo de ilustración más particular, los resultados de las pruebas de ejemplo presentadas anteriormente con respecto a los inhaladores estándar y de alto flujo podrían utilizarse en métodos de diseño de ejemplo para refinar un diseño de un inhalador de acuerdo con las características distintivas del inhalador de alto flujo que se encontró que conducen a alteraciones ventajosas en las características del penacho del inhalador.

En particular, puede proporcionarse de acuerdo con uno o más aspectos de la invención, un método de diseño de un inhalador de polvo seco en el que el inhalador de polvo seco es un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende un adaptador de flujo de aire, comprendiendo el adaptador de flujo de aire:

un primer conducto que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en el que el extremo proximal permite la comunicación de fluidos desde un puerto de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del primer conducto, y

- 5 al menos un segundo conducto para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el primer conducto cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire,

y en el que el método comprende

probar el inhalador de polvo seco mediante un método de prueba descrito en cualquiera de los ejemplos anteriores; y

- 10 si es necesario, ajustar el diseño mediante el ajuste de una relación de la suma de las áreas de sección transversal del al menos un segundo conducto con respecto al área de sección transversal del primer conducto para alterar así una o más características geométricas y/o dinámicas del penacho de polvo seco descargado desde el inhalador al aplicar una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire.

- 15 El al menos un segundo conducto modifica las propiedades fluidodinámicas del penacho de polvo consecuentemente generada. En particular, es de esperar que al aumentar la proporción de aire que fluye a través del al menos un segundo conducto (es decir, el conducto de derivación), que el ángulo de desviación del penacho de la horizontal puede disminuirse, y también la estrechez y la concentración del penacho puede aumentarse.

- 20 El alcance de este ajuste depende del número de segundos conductos proporcionados y también de sus áreas de sección transversal. En particular, la magnitud del ajuste de las características del penacho puede variarse alterando la relación entre las áreas de sección transversal agregadas del al menos un segundo conducto y el área de sección transversal del primer conducto. Variando esta característica de diseño, se puede sintonizar la característica del penacho.

- 25 En una realización, el primer inhalador 20 de polvo seco es un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende un adaptador 100, 200, 300, 50, 702 de flujo de aire, comprendiendo el adaptador de flujo de aire:

- 30 un primer conducto 101, 202, 302 que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en el que el extremo proximal permite la comunicación de fluidos desde un puerto de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del primer conducto, y

al menos un segundo conducto 304, 305, 306 para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el primer conducto 101, 202, 302 cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire,

- 35 y en el que el método comprende ajustar una relación de la suma de las áreas de sección transversal del al menos un segundo conducto 304, 305, 306 al área de sección transversal del primer conducto 101, 202, 302 con el fin de ajustar variar una o más características geométricas o dinámicas del penacho de polvo seco descargado desde el inhalador 20 al aplicar una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire.

- 40 La presente invención también proporciona un penacho 24 de polvo seco generado por descarga de un inhalador 20 de polvo seco, caracterizado porque:

un ángulo de desviación de un eje 42 central de una forma de envoltura exterior del penacho 24 descargado con respecto a un eje de orientación de una boquilla 22 del inhalador no es superior a 8 grados, y

- 45 un área 44 de sección transversal de una forma de envoltura exterior del penacho 24 descargado a una distancia de 3 cm de una fuente de descarga del penacho no es superior a 5 cm<sup>2</sup>.

- 50 Los expertos en la técnica pueden comprender y llevar a cabo otras variaciones de las realizaciones divulgadas al poner en práctica la invención reivindicada, a partir de un estudio de los dibujos, la divulgación y las reivindicaciones anexas. En las reivindicaciones, la palabra "que comprende" no excluye otros elementos o pasos, y el artículo indefinido "un" o "una" no excluye una pluralidad. El mero hecho de que determinadas medidas se recojan en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no pueda utilizarse ventajosamente una combinación de dichas medidas. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como una limitación del alcance.

# REIVINDICACIONES

1. Un método de diseño de un inhalador (20) de polvo seco, siendo el inhalador operable para descargar una dosis de medicamento en forma de penacho de polvo seco, comprendiendo el método:  
  
5 proporcionar un primer inhalador de polvo seco de acuerdo con un primer diseño, el inhalador de polvo seco que contiene una formulación de polvo seco, y el diseño destinado a lograr un conjunto particular deseado de características geométricas y/o dinámicas del penacho;  
  
probar el inhalador (20) de polvo seco mediante un método de prueba que comprende:  
  
accionar el inhalador para descargar una dosis de la formulación de polvo seco en forma de penacho (24) de polvo seco,  
  
10 iluminar el penacho con una fuente de radiación (28) electromagnética;  
  
capturar, mediante una cámara, una o más imágenes de un patrón de radiación reflejada o difractada por el penacho (24) iluminado electromagnéticamente, y  
  
procesar las imágenes para determinar una o más características geométricas y/o dinámicas del penacho (24) descargado; y  
  
15 si es necesario, ajustar el diseño del primer inhalador (20) de polvo seco basándose en los resultados de dichas pruebas, a fin de lograr mejor el conjunto deseado de características geométricas y/o dinámicas del penacho.
2. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el inhalador (20) se acciona dentro de una cámara de vacío o una cámara de flujo de aire.
3. Un método como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, en el que la fuente de radiación (28)  
20 electromagnética comprende una fuente de luz visible.
4. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente de radiación (28) electromagnética es un láser.
5. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el método de ensayo comprende capturar una pluralidad de imágenes en serie, y opcionalmente en el que las imágenes se capturan  
25 a intervalos regulares a una frecuencia de intervalo de 300 a 1,000 Hz.
6. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que una forma de envoltura exterior del penacho (24) descargado tiene un eje (42) central que define una orientación angular del penacho descargado, y en el que el método de ensayo comprende analizar dicha orientación angular del penacho.
7. Un método como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el inhalador (20) de polvo seco comprende  
30 una boquilla (22), y en el que el método de ensayo comprende determinar un ángulo de desviación de dicho eje (42) central de una envoltura exterior del penacho (24) descargado con respecto a un eje de orientación de la boquilla.
8. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el método de ensayo comprende analizar un área (44) de sección transversal de una forma de envoltura exterior del penacho (24)  
35 descargado a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho, y opcionalmente en el que dicha fuente de descarga se define como un extremo distal de una boquilla (22) del inhalador (20).
9. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el método de ensayo comprende determinar una distribución de concentración de polvo a través de una sección (44) transversal dada del penacho (24) descargado a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho.
- 40 10. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el método comprende ajustar el diseño para minimizar un ángulo de desviación de un eje (42) central de una forma de envoltura exterior del penacho (24) descargado con respecto a un eje de orientación de una boquilla (22) del inhalador, y opcionalmente en el que la boquilla define una fuente de descarga del penacho.
- 45 11. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el método comprende ajustar el diseño para reducir un área (44) de sección transversal de una forma de envoltura exterior del penacho (24) descargado a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho.
12. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el método comprende  
50 ajustar el diseño para alterar la distribución de la concentración de polvo a través de una sección (44) transversal dada del penacho (24), estando la sección transversal situada a una distancia dada de una fuente de descarga del penacho, y opcionalmente en el que el diseño se ajusta para aumentar la concentración de

polvo dentro de una región central de la sección transversal, próxima a un punto central de la sección transversal.

- 5 13. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el primer inhalador (20) de polvo seco es un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende un adaptador (100, 200, 300, 50, 702) de flujo de aire, comprendiendo el adaptador de flujo de aire:
- un primer conducto (101, 202, 302) que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en el que el extremo proximal permite la comunicación de fluidos desde un puerto de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del primer conducto, y
- 10 al menos un segundo conducto (304, 305, 306) para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el primer conducto (101, 202, 302) cuando se aplica una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire,
- 15 y en el que el método comprende ajustar una relación de la suma de las áreas de sección transversal del al menos un segundo conducto (304, 305, 306) al área de sección transversal del primer conducto (101, 202, 302) con el fin de ajustar una o más características geométricas o dinámicas del penacho de polvo seco descargado desde el inhalador (20) tras la aplicación de una baja presión inducida por la respiración al extremo distal del adaptador de flujo de aire.

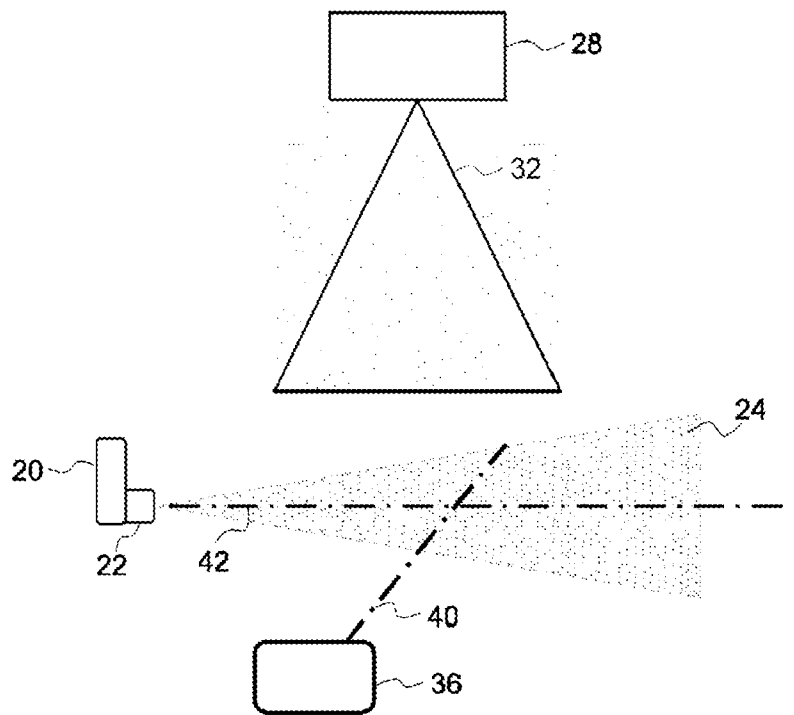


FIG. 1

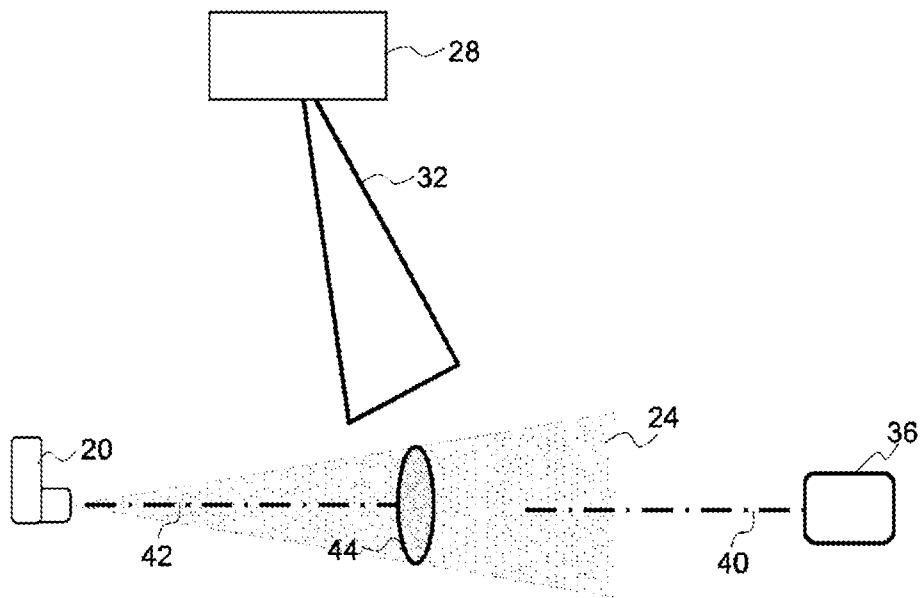


FIG. 2



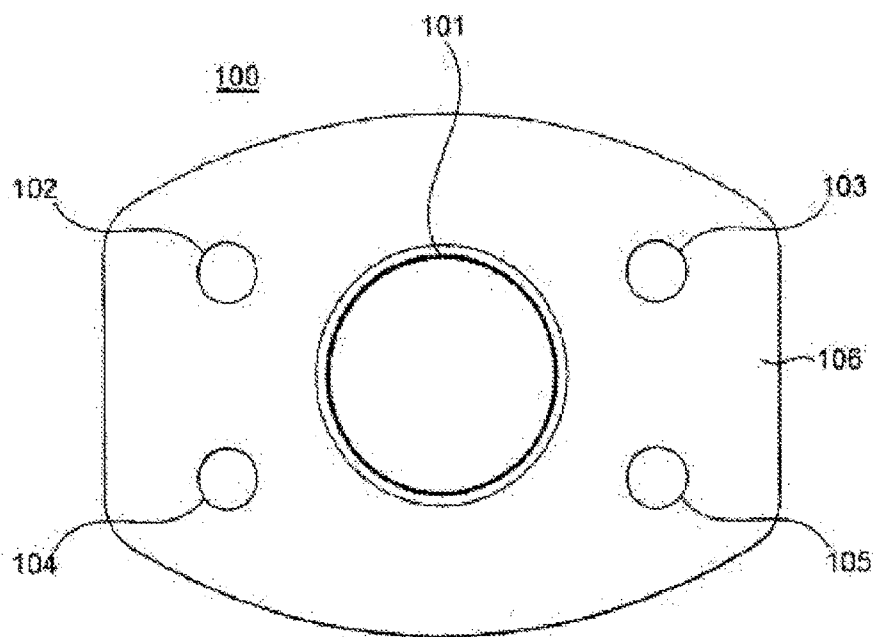


FIG. 3

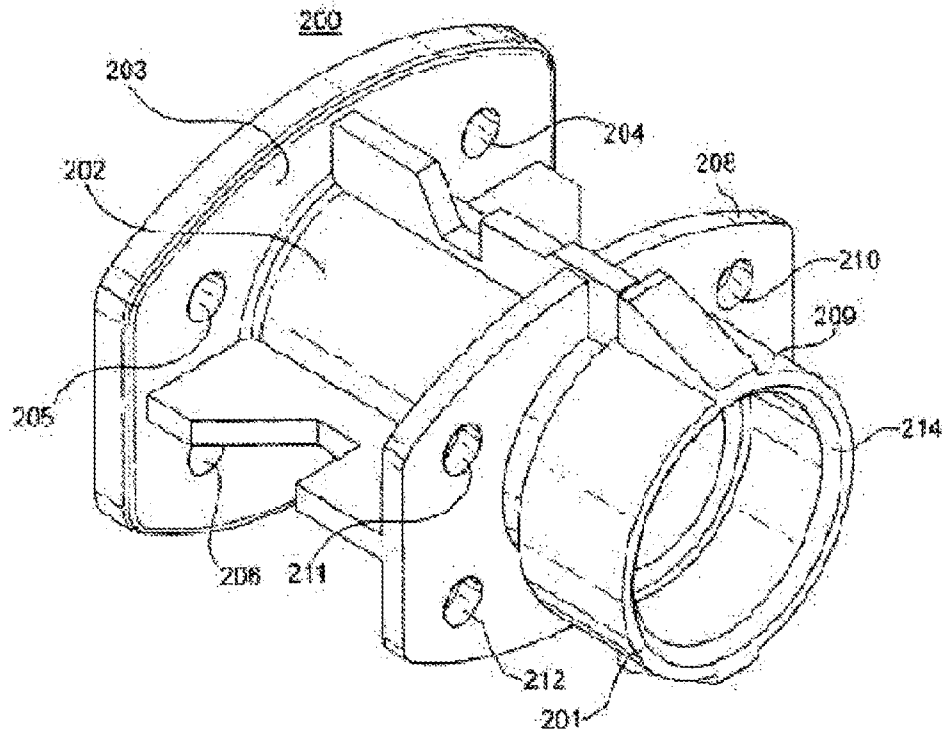


FIG. 4

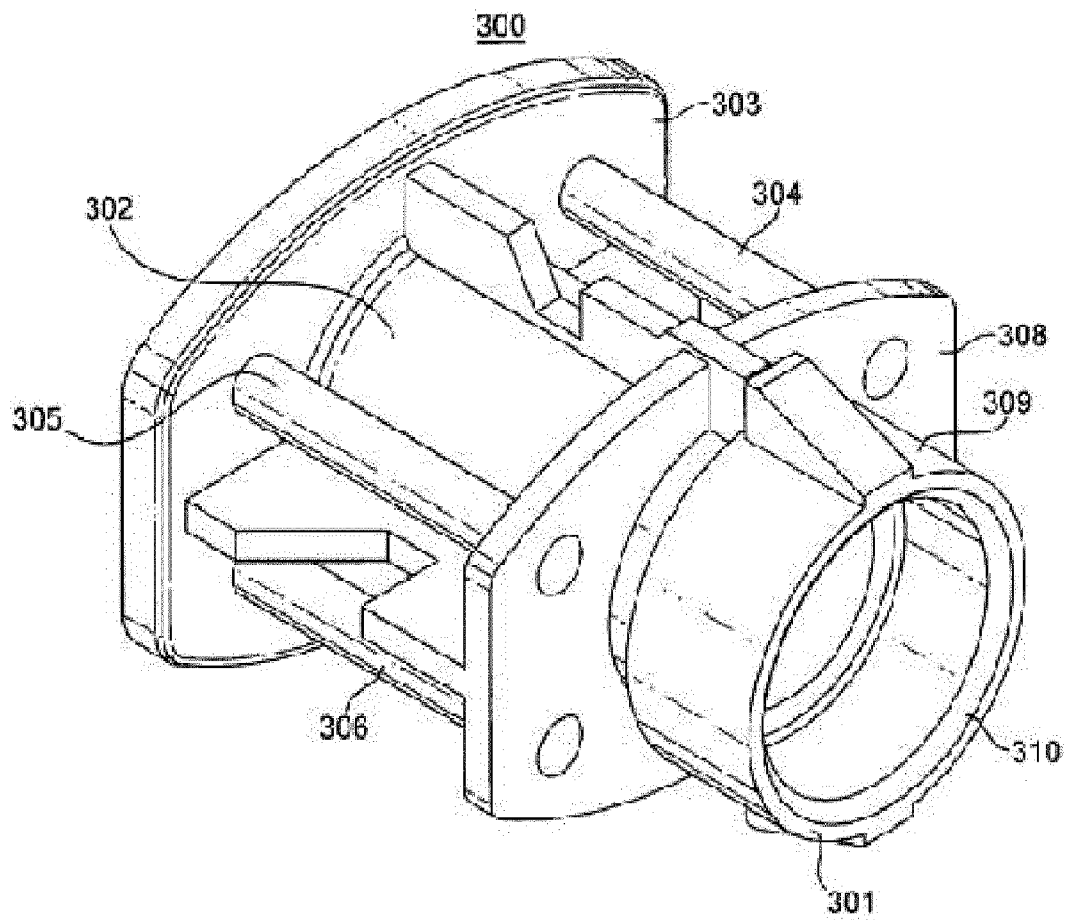


FIG. 5

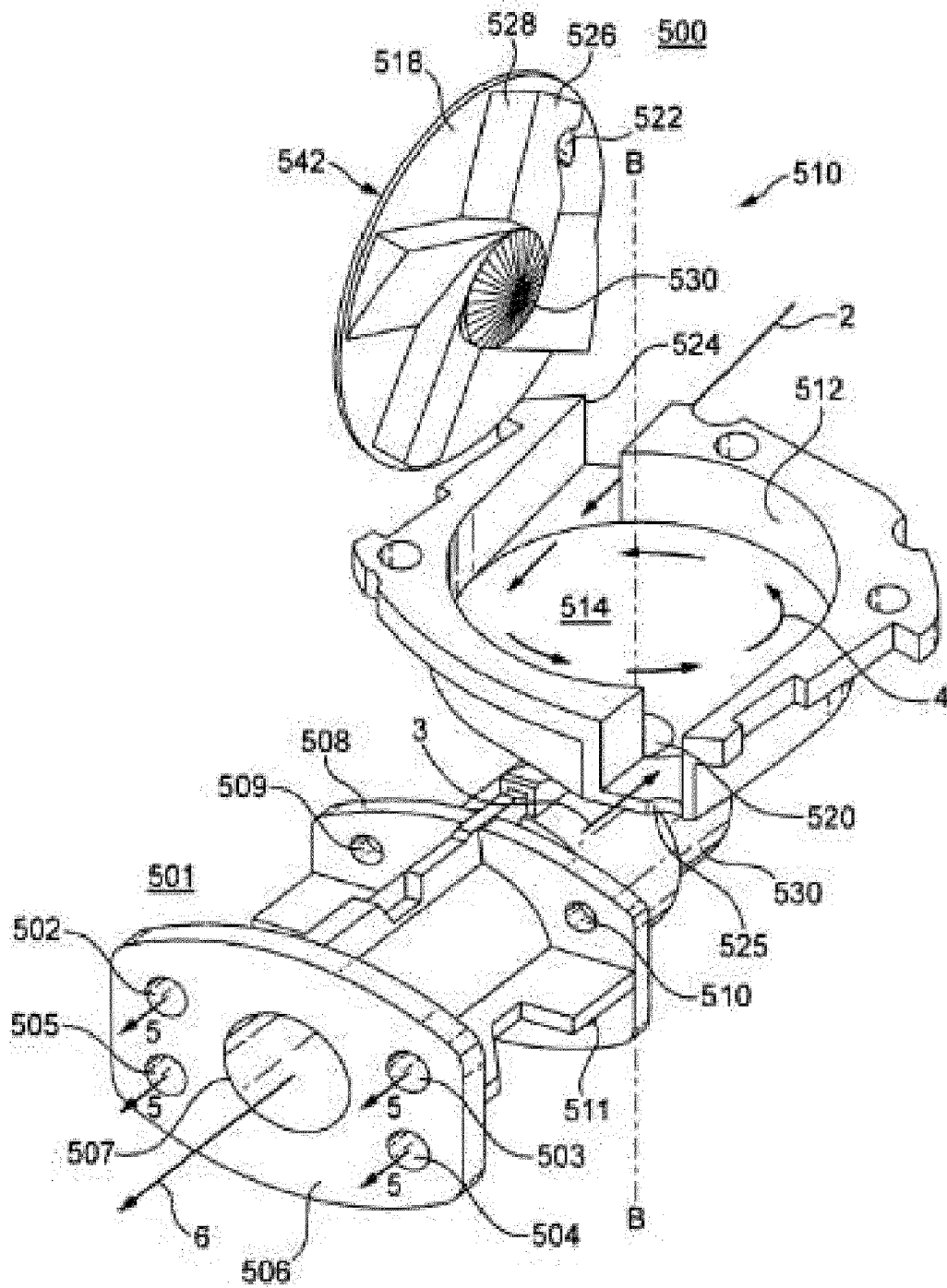


FIG. 6

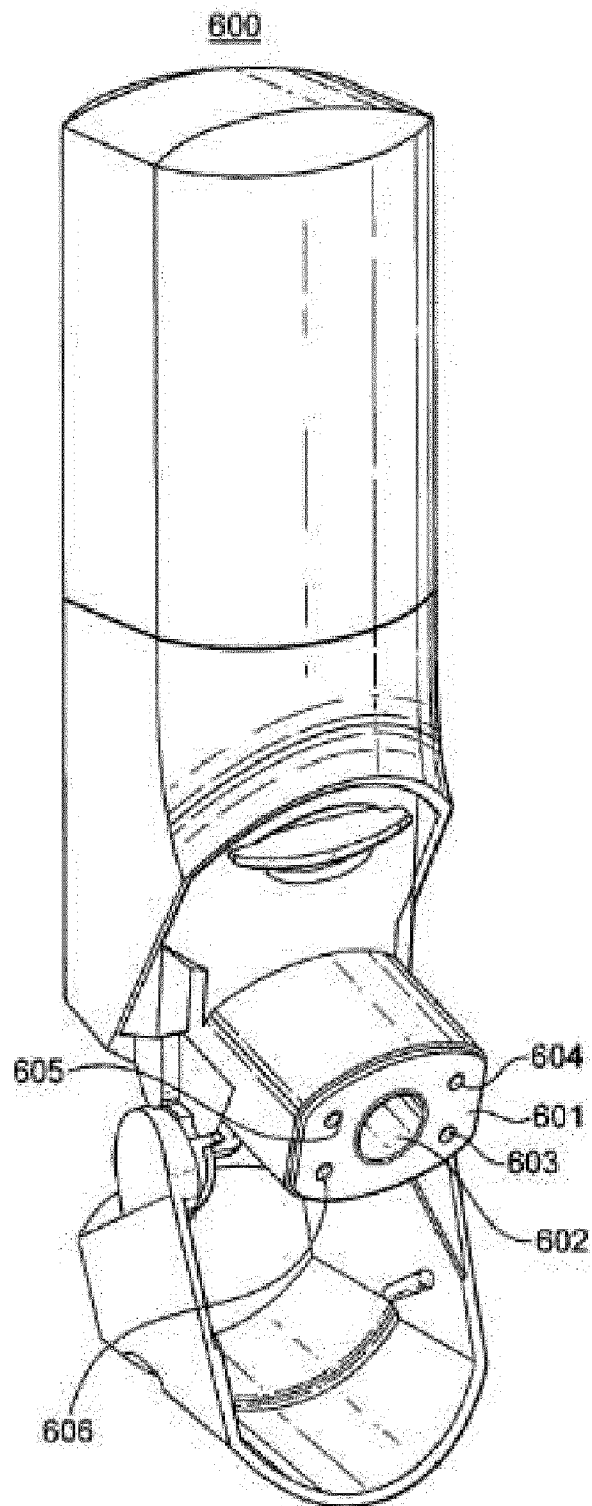


FIG. 7

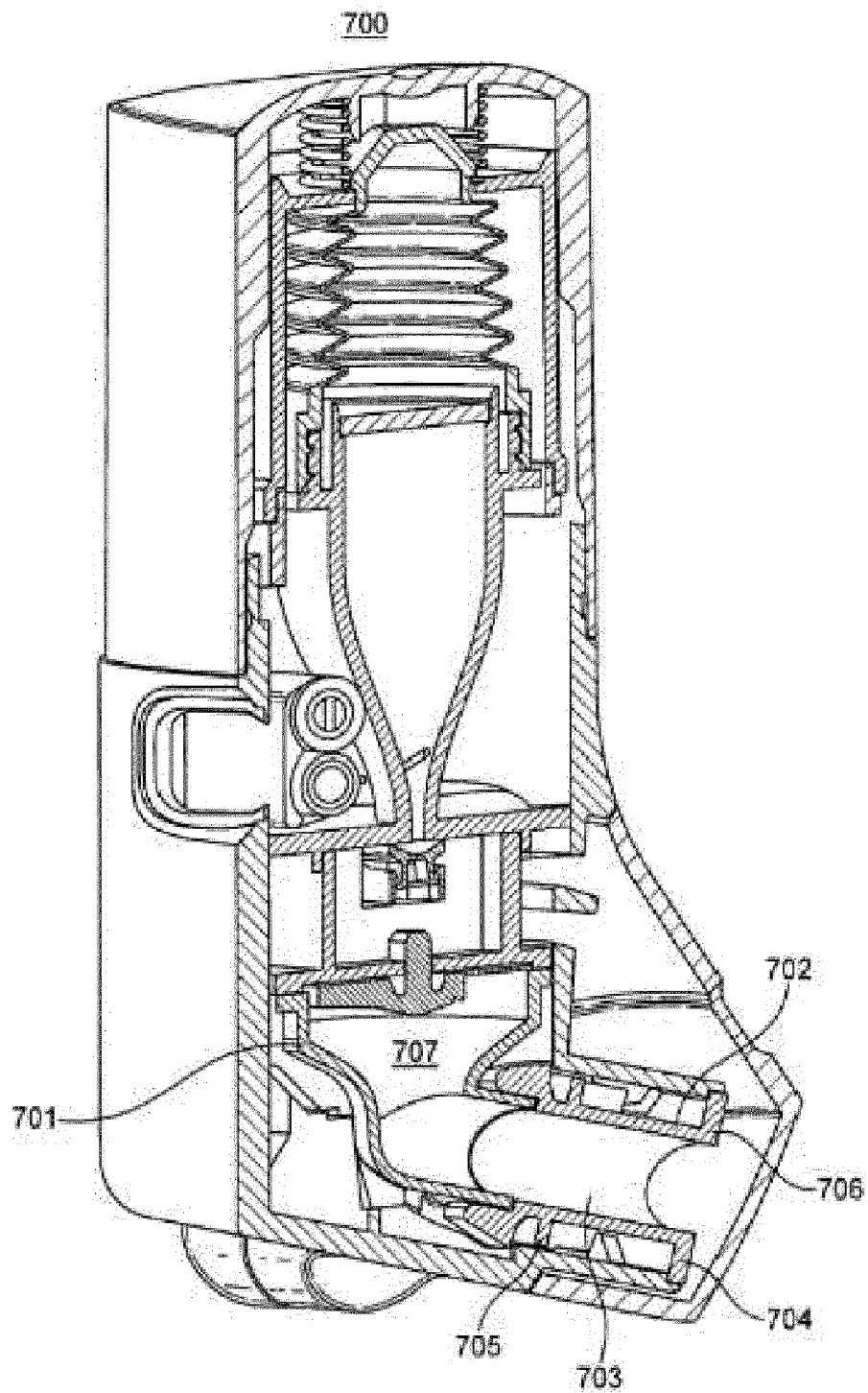


FIG. 8

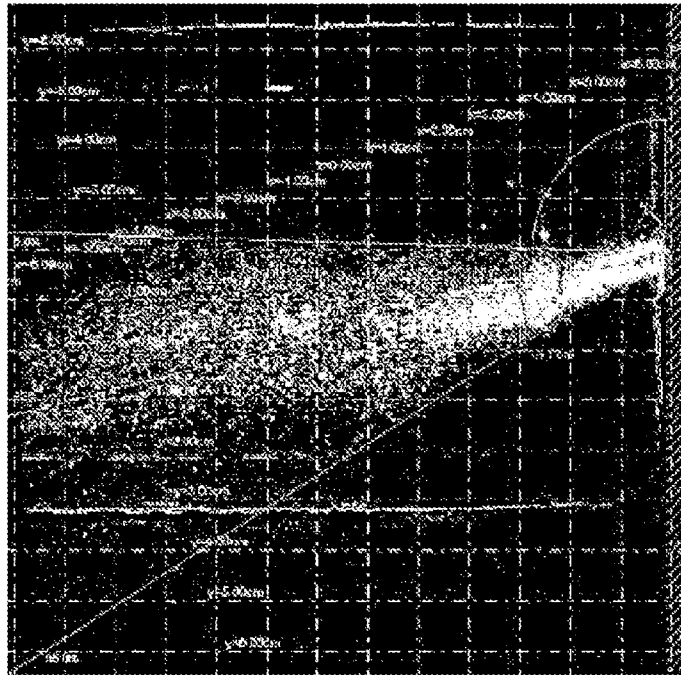


FIG. 9

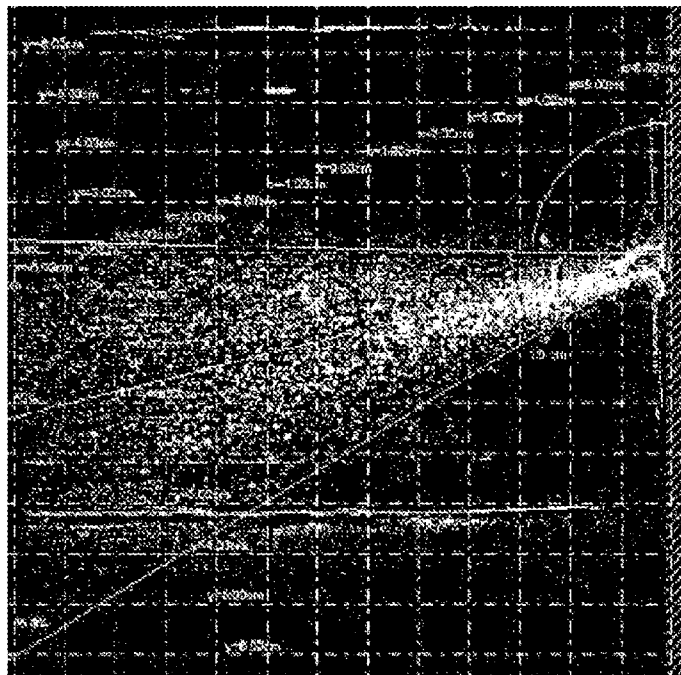


FIG. 10

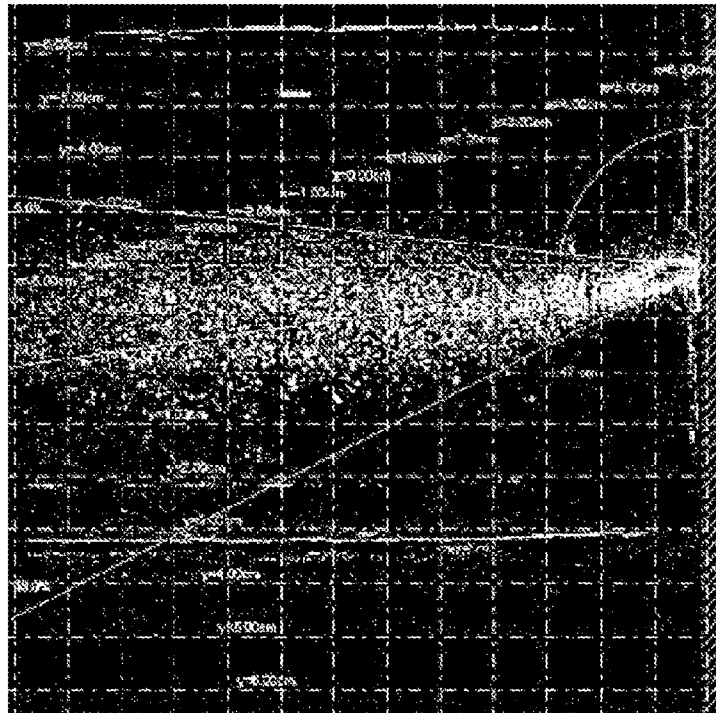


FIG. 11

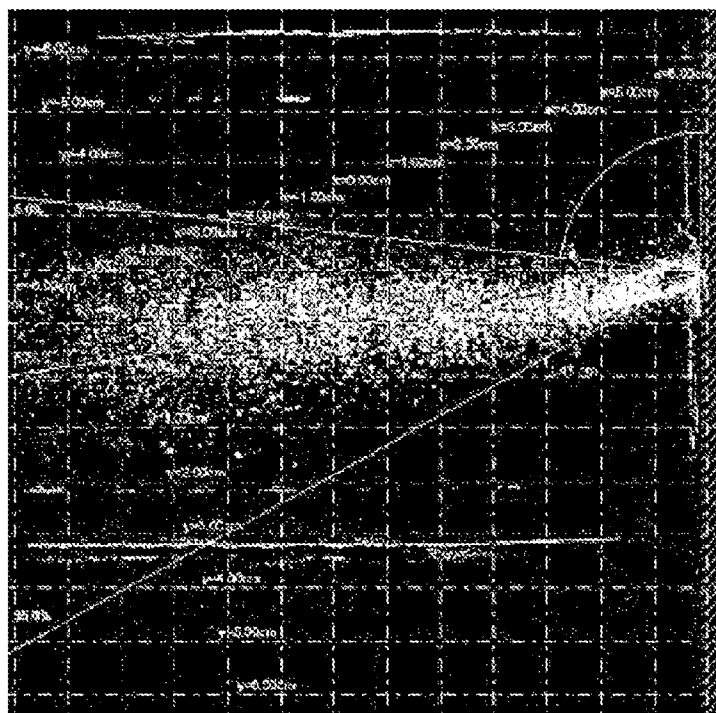


FIG. 12

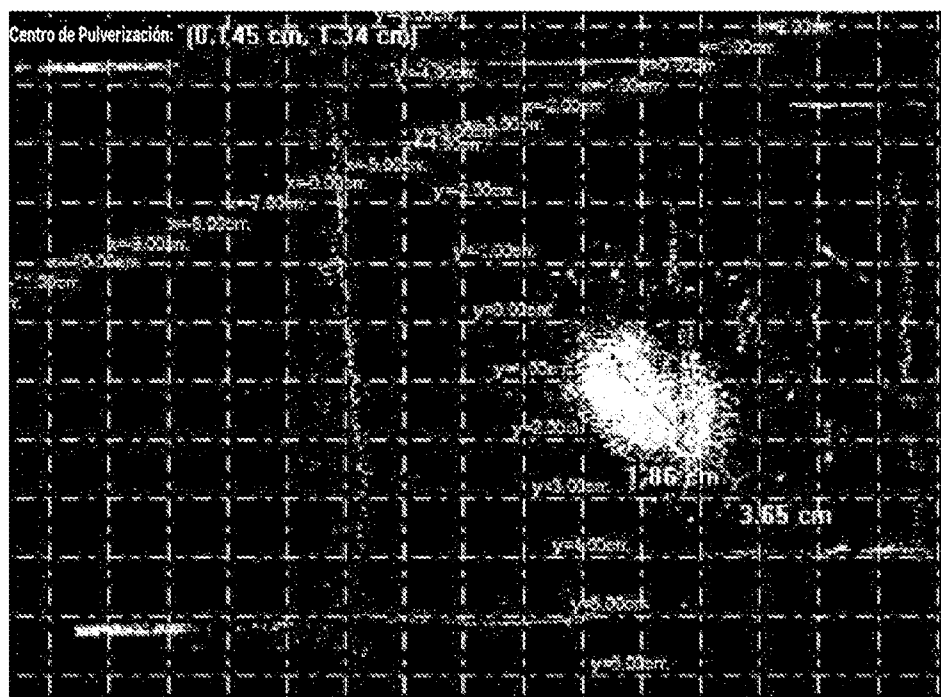


FIG. 13

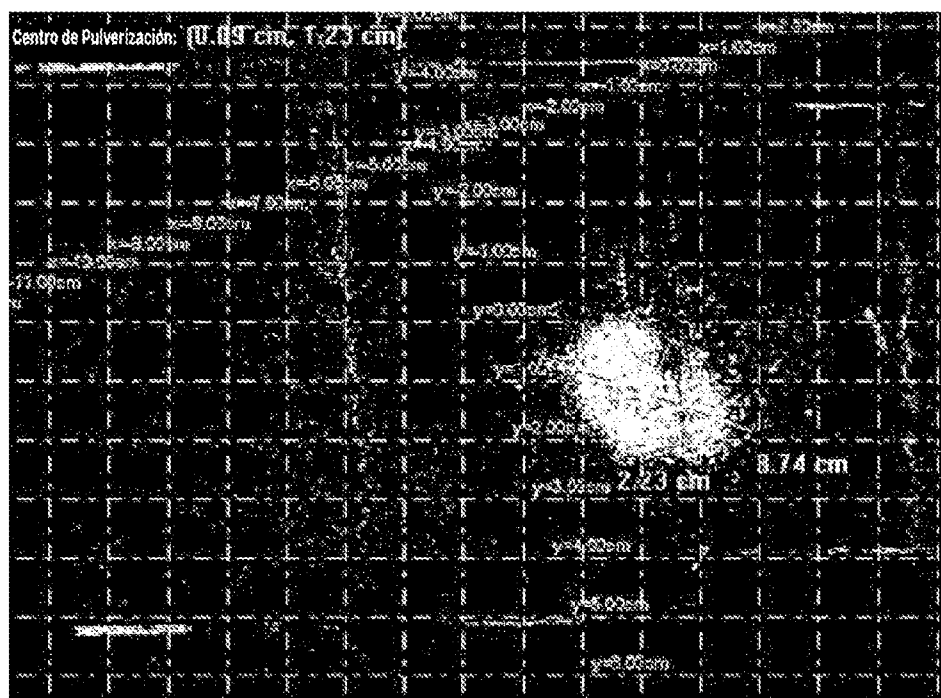


FIG. 14



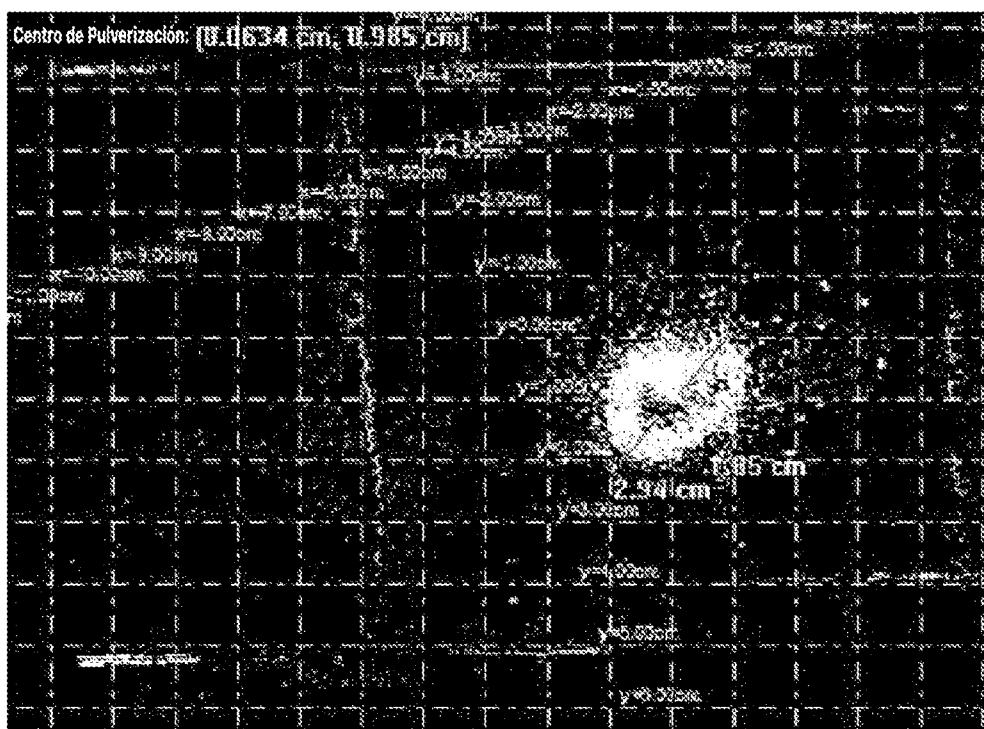


FIG. 15

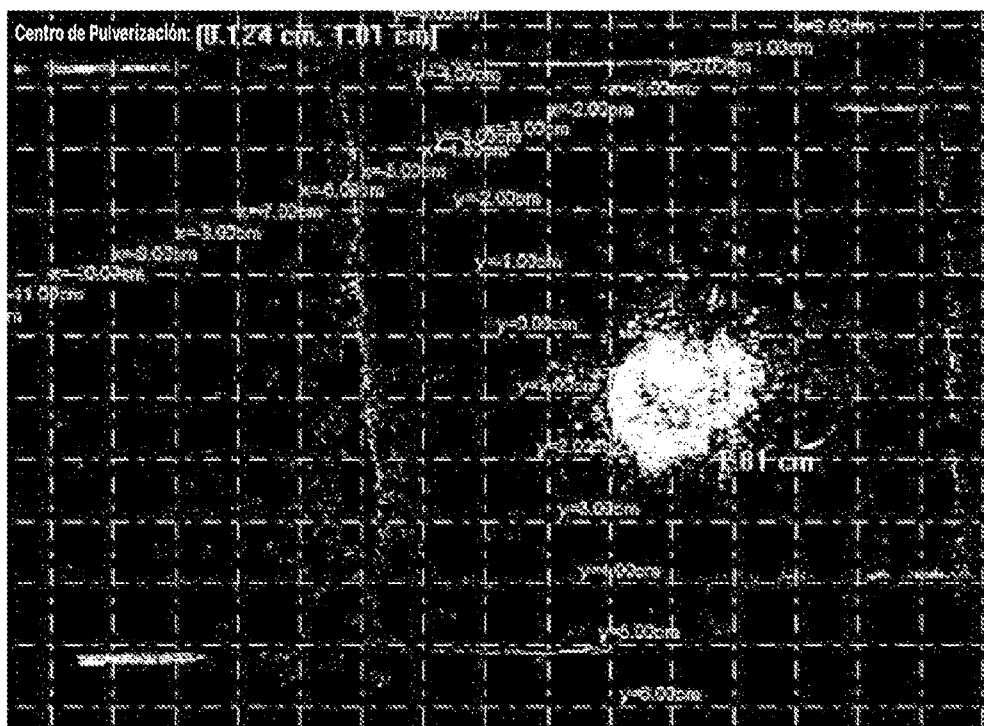


FIG. 16