

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 222**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2013** **E 19197088 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 3607986**

54 Título: **Dispositivos y métodos para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma**

30 Prioridad:

04.12.2012 US 201261733117 P

19.12.2012 US 201213719598

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

26.05.2025

73 Titular/es:

MERZ PHARMACEUTICALS, LLC (100.00%)
6601 Six Forks Road, 4th Floor
Raleigh, NC 27615, US

72 Inventor/es:

ELLWANGER, COLLEEN;
NOBLE, BRIAN;
COKER, TIM y
PLUNKETT, SEAN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 021 222 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

Dispositivos y métodos para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud de patente estadounidense n.º 13/719.598 copendiente, que se presentó el 19 de diciembre de 2012, y la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 61/733.117 copendiente, que se presentó el 4 de diciembre de 2012.

10 Campo técnico

En diversas realizaciones, la presente invención se refiere a dispositivos y métodos para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma.

15 Antecedentes

En el campo médico, con frecuencia es deseable administrar diversas formas de medicación a los pacientes. Los métodos bien conocidos para introducir medicamentos en el cuerpo humano incluyen, por ejemplo, la ingestión oral de cápsulas y comprimidos, y la inyección intravenosa mediante agujas hipodérmicas. Según otro método ilustrativo, los medicamentos se inhalan por las vías respiratorias y los pulmones del paciente a través de la nariz o la boca. Algunos de estos medicamentos, tales como los que se utilizan para el tratamiento del asma y/u otras afecciones respiratorias (por ejemplo, broncodilatadores, corticosteroides, etc.), pueden dirigirse directamente hacia las vías respiratorias. Otros pueden inhalarse con fines de tratamiento sistémico, es decir, para el tratamiento de cualquier área del cuerpo mediante la absorción por las vías respiratorias a través del tejido pulmonar, hacia las zonas más profundas de los pulmones y hacia el torrente sanguíneo. Cada uno de estos medicamentos viene en una variedad de formas, incluidos los fluidos, que generalmente se administran en forma de vapor o neblina en aerosol, así como los sólidos. Los sólidos inhalables suelen adoptar la forma de polvos finos y secos. Se pueden proporcionar dispositivos especializados, tales como inhaladores, para ayudar al paciente a dirigir estos medicamentos en polvo fino hacia las vías respiratorias.

El documento US-2005/056280 A1 describe un método para aerosolizar una formulación farmacéutica, que comprende proporcionar un dispositivo de aerosolización que comprende una cámara de aerosolización y proporcionar un receptáculo que contiene una formulación farmacéutica. El receptáculo comprende una pared que tiene una porción debilitada que se abre cuando se aplica una fuerza. Al aplicar una fuerza al receptáculo para crear una abertura en la porción debilitada, la formulación farmacéutica del receptáculo queda expuesta de modo que pueda aerosolizarse para su administración hacia las vías respiratorias de un paciente.

El documento WO 03/080163 A1 describe un dispositivo de perforación para perforar una pared, en particular la pared de una cápsula que contiene medicación para inhalación. El dispositivo o conjunto de perforación comprende una o más puntas sustancialmente longitudinales, cada una de las cuales tiene una superficie de perforación en su extremo distal, así como un borde de corte principal dispuesto en la periferia de la punta y que termina en la superficie de perforación. Una cara sustancialmente plana está dispuesta en la periferia de cada punta opuesta al borde de corte principal.

Se conocen diversos tipos de inhaladores para la administración de medicamentos en polvo seco. Típicamente, el medicamento en polvo seco está contenido inicialmente en una cápsula. Para que el polvo salga de la cápsula, el inhalador debe crear, en primer lugar, un paso a través de la película de cápsula. Esto se hace generalmente mediante el uso de alfileres o grapas afiladas que perforan la cápsula. En particular, la película de cápsula es típicamente delgada y está hecha de un material que tiene propiedades de resistencia relativamente bajas, lo que facilita la perforación de la cápsula.

Generalmente, en una cápsula se incluyen de 20 mg a 30 mg de un polvo para inhalación tradicional preparado mediante la mezcla en seco de una sustancia farmacológica activa con partículas portadoras de lactosa. Sin embargo, el volumen de este polvo es típicamente bajo debido a que la densidad del polvo es generalmente del orden de 1 g/cm³. Debido a que el volumen es bajo, el tamaño de cápsula requerido también es pequeño. Por ejemplo, un producto de mezcla de lactosa puede acomodarse fácilmente en una cápsula de tamaño 3 (es decir, 0,30 cm³) o inferior (es decir, más pequeña). Sin embargo, en la práctica, la decisión final sobre el tamaño de las cápsulas suele estar más relacionada con la comodidad del paciente que con los requisitos volumétricos, ya que las cápsulas que son demasiado pequeñas pueden resultar difíciles de manipular para los pacientes.

En los casos en los que se va a administrar un volumen bajo de polvo, el caudal volumétrico requerido del polvo (es decir, el volumen requerido de polvo administrado por unidad de tiempo) a través de una o más aberturas creadas en la cápsula también es muy modesto. Por ejemplo, con una densidad de polvo de aproximadamente 1 g/cm³, un relleno de 25 mg de una mezcla de lactosa con una carga de fármaco activo total de 0,20 mg tiene un volumen de

aproximadamente $0,025 \text{ cm}^3$. En este ejemplo, para una inhalación de 5 segundos, el caudal volumétrico requerido es de solo $0,005 \text{ cm}^3/\text{s}$.

Sin embargo, recientemente se han introducido polvos para inhalación de alto rendimiento como una alternativa a las mezclas de lactosa tradicionales. Estos nuevos polvos se caracterizan por la administración altamente eficiente del fármaco a los pulmones, lo que generalmente se logra mediante la producción de polvos con densidades bajas (es decir, típicamente por debajo de $0,10 \text{ g/cm}^3$). Estos polvos de menor densidad y alto rendimiento crean nuevas exigencias en lo que respecta a los dispositivos de administración que utilizan los pacientes.

Una consideración es que se requieren cápsulas más grandes. Por ejemplo, 25 mg de polvo con una densidad de $0,04 \text{ g/cm}^3$ tienen un volumen de $0,625 \text{ cm}^3$. Este volumen de polvo requiere al menos una cápsula de tamaño 0 (es decir, $0,68 \text{ cm}^3$) y, posiblemente, incluso una cápsula de tamaño 00 (es decir, $0,95 \text{ cm}^3$) para permitir un proceso de relleno comercial razonable.

Otra consideración es que la emisión de la dosis completa debería poder lograrse en una única respiración de un paciente adulto típico. Como se describió anteriormente, el caudal volumétrico requerido para las mezclas de polvo seco tradicionales es muy modesto. En comparación, una cápsula de tamaño 00 (es decir, $0,95 \text{ cm}^3$) con un relleno de 25 mg de un polvo de $0,04 \text{ g/cm}^3$ (es decir, $0,625 \text{ cm}^3$ de polvo) requiere un caudal volumétrico de $0,125 \text{ cm}^3/\text{s}$ para emitirse completamente durante una inhalación de 5 segundos, que es 25 veces mayor que el requerido en el ejemplo proporcionado anteriormente para las mezclas de lactosa.

Los alfileres o grapas de diámetro pequeño pueden perforar fácilmente una cápsula sin provocar una deformación indebida del material, tal como el colapso de las paredes o cúpulas de la cápsula. Para mezclas de lactosa de mayor densidad, el uso de alfileres o grapas de diámetro pequeño no presenta ningún problema. En particular, los bajos caudales volumétricos requeridos para estos productos permiten que el área de orificio total sea pequeña. El orificio realizado, por ejemplo, con un alfiler redondo de 1 mm de diámetro tendrá un área de aproximadamente $0,008 \text{ cm}^2$. En el primer ejemplo anterior (es decir, polvo de alta densidad), 25 mg del polvo de mezcla de lactosa de 1 g/cm^3 emitido por un orificio de este tamaño en 5 segundos tendrán un flujo volumétrico de aproximadamente $0,625 \text{ cm}^3/[\text{cm}^2/\text{s}]$. Este nivel de flujo se puede obtener fácilmente en inhaladores basados en cápsula. Sin embargo, en el segundo ejemplo anterior (es decir, polvo de baja densidad), 25 mg del polvo de $0,04 \text{ g/cm}^3$ emitido desde un orificio de 1 mm de diámetro en 5 segundos requerirían un flujo volumétrico de aproximadamente $15,625 \text{ cm}^3/[\text{cm}^2/\text{s}]$. En la práctica, no se puede lograr un flujo volumétrico de esta magnitud. Esto se puede solucionar aumentando el área de orificio, pero perforar un orificio grande a través de la cápsula requiere una gran carga de fuerza que, sin más, colapsará la cápsula antes de que se produzca la perforación. Mejorar el afilado del mecanismo de perforación también puede proporcionar cierto alivio, pero esto está limitado por la naturaleza de los metales y los procesos de conformación utilizados.

Por consiguiente, existe la necesidad de dispositivos y métodos mejorados para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma. En particular, se requiere un enfoque mejorado para producir suficiente área de orificio en una cápsula para permitir una emisión de dosis completa de un polvo de baja densidad sin que la cápsula se colapse.

Resumen de la invención

Diversas realizaciones del dispositivo de inhalación descrito en la presente memoria permiten administrar dosis elevadas de polvos de inhalación de baja densidad. En una realización, el dispositivo de inhalación logra esto al perforar estratégicamente la región de mayor resistencia de la cápsula (es decir, las cúpulas) y al colocar los elementos de perforación hacia el perímetro de las regiones de cúpula. En otras palabras, los elementos perforadores (por ejemplo, las puntas o púas individuales) se ubican muy separadas y en el punto donde la mayor parte de su fuerza se transmite a la pared cilíndrica de la cápsula, ejerciendo así la menor fuerza posible sobre la cúpula. Un diseño de este tipo permite que los alfileres o púas de grapa relativamente grandes produzcan grandes aberturas en la cúpula de la cápsula sin colapsar la cápsula. En particular, el dispositivo de inhalación puede incorporar alfileres o grapas con grandes áreas de sección transversal, lo que da como resultado un aumento sustancial del área de orificio total disponible para la emisión de dosis desde la cápsula.

Según la invención, la ubicación del centro de cada orificio de perforación es en una región anular en la superficie de la cúpula que está colocada a no menos de un 40% (por ejemplo, entre aproximadamente un 40% y aproximadamente un 80% , o entre aproximadamente un 40% y aproximadamente un 60%) del radio de la cúpula lejos de un eje central de la cúpula. Además, en una de estas realizaciones, el área de superficie total preferida de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un $0,5 \%$ y aproximadamente un $2,2 \%$ del área de superficie total de la cápsula. Se ha determinado que estas combinaciones particulares de ubicación de orificio de perforación y área de superficie de orificio de perforación evitan ventajosamente que la cápsula se colapse sobre sí misma cuando se perfora. Además, se ha determinado que un área de superficie de orificio de perforación permite que una cápsula emita una dosis completa de un polvo de baja densidad (es decir, inferior a $0,10 \text{ g/cm}^3$) con un caudal volumétrico suficiente y una magnitud de flujo volumétrico alcanzable para que un paciente adulto típico lo consuma en una única respiración.

En general, en un aspecto, las realizaciones de la invención presentan un dispositivo para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma. El dispositivo incluye una cámara para recibir la cápsula. La cápsula incluye cúpulas opuestas y una porción de pared cilíndrica definida por un radio r de pared de cápsula. El dispositivo incluye, además, un mecanismo para perforar al menos un orificio en al menos una cúpula. El centro de cada orificio está ubicado dentro de una región de perforación anular situada a no menos de $0,4 r$, y el área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un $0,5 \%$ y aproximadamente un $2,2 \%$ de un área de superficie total de la cápsula. La región de perforación anular está situada entre $0,4 r$ y $0,8 r$, o entre $0,4 r$ y $0,6 r$.

En general, en otro aspecto, las realizaciones de la invención presentan un método para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma. El método incluye recibir, dentro de una cámara, una cápsula que, a su vez, incluye cúpulas opuestas y una porción de pared cilíndrica definida por un radio r de pared de cápsula. El método también incluye perforar al menos un orificio en al menos una cúpula. El centro de cada orificio está ubicado dentro de una región de perforación anular situada a no menos de $0,4 r$, y el área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un $0,5 \%$ y aproximadamente un $2,2 \%$ de un área de superficie total de la cápsula. La región de perforación anular está situada entre $0,4 r$ y $0,8 r$, o entre $0,4 r$ y $0,6 r$.

En diversas realizaciones, el mecanismo de perforación (que puede incluir una pluralidad de puntas y que es móvil entre una posición de no perforación y una posición de perforación) está configurado para perforar solo una cúpula única. En tales casos, el área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un 3% y aproximadamente un 15% de un área de superficie total de la cúpula única. En una realización, la cápsula tiene un volumen de al menos $0,50 \text{ cm}^3$. La cápsula puede contener un medicamento en polvo, que puede tener una densidad inferior a $0,10 \text{ g/cm}^3$ y/o contener levodopa como fármaco activo. La perforación de la cúpula de la cápsula hace que el medicamento en polvo se libere desde la cápsula.

En determinados casos, una superficie exterior de la cápsula tiene un grosor de entre aproximadamente $0,08 \text{ mm}$ y aproximadamente $0,12 \text{ mm}$. La cápsula (es decir, las cúpulas opuestas y la porción de pared cilíndrica de la misma) puede estar hecha de un material tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o gelatina.

En un ejemplo, el dispositivo incluye, además, una porción de inhalación que está acoplada a la cámara. La porción de inhalación puede definir, por ejemplo, al menos una abertura para emitir, a través de la misma, el medicamento en polvo. Por su parte, la cámara puede incluir una pared que defina una pluralidad de orificios de ventilación para introducir aire en la cámara para dispersar el medicamento en polvo liberado desde la cápsula.

En general, en otro aspecto más, las realizaciones, que no se enumeran explícitamente en la redacción de las reivindicaciones, presentan una cápsula perforada. La cápsula perforada incluye cúpulas opuestas (al menos una de las cuales está perforada con al menos un orificio) y una porción de pared cilíndrica definida por un radio r . El centro de cada orificio está ubicado dentro de una región anular situada a no menos de $0,4 r$, y el área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un $0,5 \%$ y aproximadamente un $2,2 \%$ de un área de superficie total de la cápsula. La región anular está situada entre $0,4 r$ y $0,8 r$, o entre $0,4 r$ y $0,6 r$.

En diversas realizaciones, solo se perfora una cúpula única de la cápsula. En tales casos, el área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un 3% y aproximadamente un 15% de un área de superficie total de la cúpula única. En una realización, la cápsula perforada tiene un volumen de al menos $0,50 \text{ cm}^3$. La cápsula perforada puede incluir, en su interior, un medicamento en polvo, que puede tener una densidad inferior a $0,10 \text{ g/cm}^3$ y/o contener levodopa como fármaco activo. Además, una superficie exterior de la cápsula perforada puede tener un grosor de entre aproximadamente $0,08 \text{ mm}$ y aproximadamente $0,12 \text{ mm}$. Las cúpulas opuestas y la porción de pared cilíndrica de la cápsula perforada pueden estar hechas cada una de un material tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o gelatina.

Estos y otros objetos, junto con las ventajas y características de las realizaciones de la presente invención descritas en la presente memoria, se harán más evidentes haciendo referencia a la siguiente descripción, los dibujos adjuntos y las reivindicaciones. Además, debe entenderse que las características de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria no son mutuamente excluyentes y pueden existir en diversas combinaciones y permutaciones.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, los caracteres de referencia similares generalmente se refieren a las mismas partes en las diferentes vistas. Además, los dibujos no están necesariamente a escala, sino que se hace hincapié generalmente en ilustrar los principios de la invención. En la siguiente descripción, se describen diversas realizaciones de la presente invención con referencia a los siguientes dibujos, en las que:

la figura 1 ilustra esquemáticamente una vista frontal de un dispositivo de inhalación según una realización de la invención;

la figura 2 es una vista en sección transversal del dispositivo ilustrativo representado en la figura 1 a lo largo de la línea 2-2;

la figura 3 es una tabla de tamaños de cápsulas estándar;

la figura 4 ilustra esquemáticamente una vista lateral de una cápsula según una realización de la invención;

la figura 5 ilustra esquemáticamente una vista superior de la cúpula de una cápsula según una realización de la invención;

la figura 6 es una tabla que muestra el porcentaje de polvo emitido para diversas áreas de superficie de los orificios de perforación en una cápsula;

la figura 7 es un gráfico que ilustra el porcentaje de polvo emitido para diversas áreas de superficie de los orificios de perforación en una cápsula;

la figura 8 es una tabla que muestra la cantidad de deflexión en la cúpula de una cápsula para diversas ubicaciones del centro de un orificio de perforación en la cúpula de la cápsula; y

la figura 9 es un gráfico que ilustra la cantidad de deflexión en la cúpula de una cápsula para diversas ubicaciones del centro de un orificio de perforación en la cúpula de la cápsula.

Descripción

En diversas realizaciones, la presente invención presenta dispositivos y métodos para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma. En particular, la cápsula se perfora en una región específica con orificios de perforación de tamaño suficiente para permitir que la cápsula emita una dosis completa de un polvo de baja densidad (es decir, inferior a 0,10 g/cm³) y un paciente adulto típico la consume en una única respiración (es decir, se emite con un caudal volumétrico suficiente y una magnitud alcanzable de flujo volumétrico), sin provocar que la cápsula se colapse sobre sí misma.

La figura 1 representa una vista frontal de un dispositivo 100 de inhalación según una realización de la invención. Una vista posterior del dispositivo 100 es sustancialmente idéntica a la vista frontal. Como se muestra, el dispositivo 100 incluye una primera porción 120 de carcasa o inferior y una segunda 130 porción de carcasa o superior acopladas de manera extraíble a la primera porción 120 de carcasa. Cada una de la porción 130 de carcasa superior y la porción 120 de carcasa inferior incluye una región aplanada 132 y 122, respectivamente, para facilitar el agarre de la carcasa por parte de un paciente. En una realización, la porción 120 de carcasa inferior incluye una carcasa exterior 126 y una carcasa interior 124 recibidas de forma móvil dentro de la carcasa exterior 126. Se proporciona una tapa extraíble 110 en el extremo de usuario o de inhalación del dispositivo 100.

Los materiales preferidos para el dispositivo 100 incluyen plásticos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos ("FDA", por sus siglas en inglés) y probados por la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP", por sus siglas en inglés). En una realización, el dispositivo 100 se fabrica utilizando un proceso de moldeo por inyección, cuyos detalles serían fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

La figura 2 es una vista en sección transversal del dispositivo 100 representado en la figura 1 a lo largo de la línea 2-2. Como se muestra en la figura 2, el dispositivo 100 incluye una porción 220 de inhalación o emisora. La porción 220 de inhalación incluye una región hemisférica 222 que define una pluralidad de aberturas 224. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención no se limita a un número particular de aberturas 224 y puede configurarse de tal modo que se proporcione al menos una abertura 224. Se proporciona una pieza 226 de inhalación para permitir la inhalación del medicamento por parte de un usuario. La pieza 226 de inhalación puede configurarse como una boquilla para la inhalación a través de la boca de un usuario. De forma alternativa, la pieza 226 de inhalación puede configurarse como una pieza nasal para la inhalación a través de la nariz de un usuario.

El dispositivo 100 también incluye una cámara cilíndrica 210 que está definida por una pared recta 212 de sección transversal circular. La cámara 210 tiene un extremo proximal 214, que está acoplado a la porción 220 de inhalación, y un extremo distal 216 opuesto. En particular, el extremo proximal 214 de la cámara 210 está en comunicación fluida con la porción 220 de inhalación. Como se muestra en la figura 2, la cámara 210 puede recibir en su interior una cápsula 219. Una pluralidad de orificios 218 de ventilación están definidos por la pared 212 y están configurados para introducir aire en la cámara 210 para dispersar el medicamento en polvo liberado desde la cápsula 219. Debe entenderse que la presente invención no se limita a un número particular de orificios 218 de ventilación y puede configurarse de tal modo que se proporcione al menos un orificio 218 de ventilación. El polvo liberado desde la cápsula 219 se dispersa en la cámara 210 y el usuario lo inhala a través de las aberturas 224 y la pieza 226 de inhalación.

La figura 3 representa una tabla 300 de tamaños de cápsulas estándar. En una realización de la invención, la cápsula 219 empleada en relación con el dispositivo 100 de inhalación tiene un volumen de al menos 0,50 cm³. En otras

palabras, con referencia a la tabla 300 de la figura 3, una cápsula de tamaño 1 es el tamaño de cápsula mínimo empleado. De forma alternativa, la cápsula 219 puede tener al menos un tamaño 0 (es decir, $0,68 \text{ cm}^3$), un tamaño 0E (es decir, $0,70 \text{ cm}^3$), un tamaño 00 (es decir, $0,95 \text{ cm}^3$) o un tamaño 000 (es decir, $1,37 \text{ cm}^3$). Las cápsulas 219 adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, en Shionogi, Inc. de Florham Park, Nueva Jersey.

En una realización, la cápsula 219 almacena o encierra partículas, también denominadas polvos en la presente memoria. La cápsula 219 puede rellenarse con polvo de cualquier manera conocida por un experto en la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar tecnologías de relleno o apisonamiento al vacío. En una realización, la cápsula 219 se rellena con un medicamento en polvo que tiene una densidad inferior a $0,10 \text{ g/cm}^3$. El medicamento en polvo contenido en la cápsula 219 también puede incluir cualquiera de una variedad de fármacos activos, incluida, por ejemplo, levodopa. En una realización, el polvo alojado dentro de la cápsula 219 tiene una masa de al menos 20 mg. En otra realización, la masa del polvo es de al menos 25 mg y de hasta aproximadamente 30 mg.

Con referencia nuevamente a la figura 2, el dispositivo 100 de inhalación también incluye un mecanismo 230 de perforación que se utiliza para perforar al menos un orificio en al menos una cúpula de la cápsula 219 para liberar el medicamento en polvo contenido en la misma hacia la cámara 210. En la realización mostrada en la figura 2, el mecanismo 230 de perforación está configurado como una grapa sustancialmente en forma de U que tiene dos puntas 232. En una de estas realizaciones, cada una de las puntas 232 está configurada con una sección 234 transversal cuadrada, proporcionando así un pico afilado y dos bordes cortantes. De forma alternativa, se puede utilizar uno, o una pluralidad de, implementos en forma de aguja rectos como mecanismo 230 de perforación. Otros mecanismos de perforación ilustrativos adecuados para su uso en relación con el dispositivo 100 de inhalación se describen en detalle, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos n.º 6.732.732 y en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2009/0025721, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. El mecanismo 230 de perforación puede configurarse para perforar uno o, de forma alternativa, múltiples orificios (a través de un único punto o, de forma alternativa, múltiples puntos de perforación) en la cápsula 219. Sin embargo, como se describe a continuación, el área de superficie total de todos los orificios de perforación es de mayor importancia que el número real de orificios de perforación.

El mecanismo 230 de perforación está configurado preferiblemente para ser móvil entre una posición de no perforación (como se representa en la figura 2) y una posición de perforación. En la posición de perforación, las puntas 232 perforan o punzan la cápsula 219 para hacer orificios en la misma. En una realización, se proporciona un mecanismo de desviación que desvía el mecanismo 230 de perforación hacia la posición de no perforación. En la realización mostrada en la figura 2, el mecanismo de desviación está configurado como un primer resorte 242 que desvía la grapa 230 sustancialmente en forma de U hacia la posición de no perforación.

Como se ha indicado anteriormente con referencia a la figura 1, la porción 120 de carcasa inferior del dispositivo 100 incluye la carcasa interior 124 y la carcasa exterior 126. Como se muestra en la figura 2, un segundo resorte 244 está dispuesto en la porción 120 de carcasa inferior. El segundo resorte 244 desvía la carcasa interior 124 hacia una posición hacia fuera. Tras la compresión del segundo resorte 244, la carcasa interior 124 se mueve desde la posición hacia fuera hacia una posición hacia dentro, arrastrando de este modo la porción 120 de carcasa inferior hacia la porción 130 de carcasa superior. La compresión del segundo resorte 244 también provoca la compresión del primer resorte 242, lo que hace que el mecanismo 230 de perforación se mueva hacia arriba hasta la posición de perforación y perforo o punce la cápsula 219 para hacer orificios en la misma. Tras la liberación de la compresión, el primer y el segundo muelle 242, 244 regresan a su estado desviado, regresando así el mecanismo 230 de perforación a su posición de no perforación y la carcasa interior 124 a su posición hacia fuera. En particular, tras la liberación de la compresión, la cápsula 219 se despoja de las puntas 232 del mecanismo 230 de perforación a medida que el primer resorte 242 regresa a su estado desviado. El segundo resorte 244 puede actuar como respaldo para despojar la cápsula 219 de las puntas 232 del mecanismo 230 de perforación en caso de que el primer resorte 242 no lo haga.

Si bien el mecanismo 230 de perforación del dispositivo 100 de inhalación representado en la figura 2 está configurado para perforar solo una cúpula única de la cápsula 219, otros diseños también están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, como entenderá un experto en la técnica, el mecanismo 230 de perforación también puede diseñarse para (o puede emplearse un segundo mecanismo de perforación para) perforar ambas cúpulas de la cápsula 219.

Como también se representa en la figura 2, un par de bridas 252 está dispuesto en la porción 120 de carcasa inferior. Un par de ranuras 254 está dispuesto en la porción 130 de carcasa superior, de modo que las bridas 252 puedan recibirse dentro de las ranuras 254 para acoplar así las porciones 120, 130 de carcasa inferior y superior. En una realización, las porciones 120, 130 de carcasa inferior y superior están acopladas con un acoplamiento de ajuste por fricción. Se puede lograr un acoplamiento de ajuste por fricción al utilizar la disposición de ranura 254 y brida 252 representada en la figura 2. Otras configuraciones alternativas para un acoplamiento de ajuste por fricción resultarán fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

La figura 4 representa una vista lateral de una cápsula 219 que puede perforarse utilizando el dispositivo 100 de inhalación ilustrativo descrito anteriormente. Como se ilustra, la cápsula 219 incluye una primera cúpula 404, una segunda cúpula 408 opuesta y una porción 412 de pared cilíndrica que está definida por un radio r . La porción 412 de

pared cilíndrica se extiende entre el primer y el segundo extremo 416 y 420, donde se encuentra con la primera y la segunda cúpula 404 y 408, respectivamente.

La figura 5 representa una vista superior de la primera cúpula 404 (es decir, una vista de la cúpula 404 cuando se observa en la dirección de la flecha 424). Como se ilustra, la primera cúpula 404 presenta dos orificios 504, 508 de perforación dentro de una región anular 428. Como se describe más adelante, la región 428 de perforación anular representa la región preferida en una superficie exterior 432 de la primera cúpula 404 en la que perforar los orificios 504, 508. En particular, en una realización, el mecanismo 230 de perforación del dispositivo 100 de inhalación está configurado para perforar un centro de cada orificio 504, 508 dentro de la región 428 de perforación anular.

En una realización, la superficie exterior 432 de la cápsula 219 tiene un grosor de entre aproximadamente 0,08 mm y aproximadamente 0,12 mm. Por ejemplo, la superficie exterior 432 de cada una de la primera cúpula 404, la segunda cúpula 408 y la porción 412 de pared cilíndrica puede tener un grosor de aproximadamente 0,10 mm. Dentro de esa superficie exterior 432, la cápsula 219 puede ser hueca y, como se ha descrito anteriormente, puede estar rellena al menos parcialmente con un medicamento en polvo. Materiales tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o gelatina pueden formar la superficie exterior 432 relativamente delgada de la cápsula 219 (es decir, las cúpulas 404 y 408 opuestas y la porción 412 de pared cilíndrica).

Como se ilustra en las figuras 4 y 5, la región 428 de perforación anular está situada en la superficie exterior 432 de la primera cúpula 404 entre aproximadamente 0,4 r y aproximadamente 0,8 r. En otras palabras, la ubicación preferida para el centro de cada orificio 504, 508 de perforación es en una región anular de la cúpula 404 que está colocada entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 80 % del radio de la cúpula lejos del eje central 436 de la cúpula 404. Como ejemplo, para una cápsula 219 de tamaño 00 (es decir, 0,95 cm³), la región 428 de perforación anular está situada entre aproximadamente 0,16 cm y aproximadamente 0,32 cm de distancia del eje central 436 de la cúpula 404. Se ha descubierto que, al perforar la cúpula 404 en esta región 428, la mayor parte de la fuerza se transmite a la pared cilíndrica 412 de la cápsula 219, ejerciendo así la menor fuerza posible sobre la cúpula 404. Un enfoque de este tipo permite el uso de puntas 232 relativamente grandes en el mecanismo 230 de perforación para producir orificios 504, 508 grandes en la cúpula 404 sin colapsar la cápsula 219.

En particular, cuando el mecanismo 230 de perforación está configurado para perforar solo una cúpula 404 única de la cápsula 219 (como es el caso, por ejemplo, en el dispositivo 100 de inhalación ilustrativo representado en la figura 2), el área de superficie total combinada de todos los orificios 504, 508 de perforación puede ser de hasta aproximadamente un 15 % de un área de superficie total de la cúpula 404. Como ejemplo, cada orificio 504, 508 de perforación puede representar aproximadamente un 7,5 % del área de superficie total de la cúpula 404 y, por lo tanto, en combinación, los orificios 504, 508 de perforación pueden representar aproximadamente un 15 % del área de superficie total de la cúpula 404. Esta es un área de orificio total sustancial que está disponible para la emisión de dosis desde la cápsula 219.

De hecho, en las pruebas, se ha descubierto que la cápsula 219 puede emitir una dosis completa de un polvo de baja densidad (es decir, por debajo de 0,10 g/cm³) y consumirla un paciente adulto típico en una única respiración (es decir, emitirse a una velocidad de flujo volumétrico suficiente y una magnitud alcanzable de flujo volumétrico) cuando el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 15 % de un área de superficie total de una cúpula 404 única o, de forma equivalente, cuando el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación esté entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 2,2 % de un área de superficie total de la totalidad de la cápsula 219. Como ejemplo, para una cápsula 219 de tamaño 00 (es decir, 0,95 cm³), el área de superficie total preferida para todos los orificios 504, 508 de perforación está entre aproximadamente 0,03 cm² y 0,14 cm².

Resultados experimentales y simulación

Se examinó el efecto del área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación con respecto a la eficacia de la administración de dosis utilizando una formulación representativa de polvo seco de baja densidad y alto rendimiento. En particular, las cápsulas de tamaño 00 (es decir, 0,95 cm³) se rellenaron con cantidades iguales de polvo y se perforaron de tal modo que se crearan orificios con un área de superficie total combinada que variaba de 0,027 cm² a 0,066 cm² (es decir, de 0,0042 pulgadas² a 0,0102 pulgadas²). Se probaron aproximadamente 30 cápsulas para cada valor de área de orificio objetivo. A continuación, se midió el porcentaje de la masa de polvo rellena emitida durante una respiración simulada para cada configuración de área de orificio. Específicamente, este estudio de emisión de dosis se llevó a cabo con un caudal de inhalación y un rendimiento volumétrico simulados asociados con pacientes pediátricos típicos. Por lo tanto, el estudio representa el peor de los casos en las poblaciones adultas (es decir, el estudio es representativo de un 5 % a un 10 % inferior de los adultos). Los resultados del estudio se muestran en la tabla 600 de la figura 6 y en el gráfico 700 correspondiente de la figura 7.

A partir de los resultados mostrados en las figuras 6 y 7, se concluyó que la fracción promedio de polvo emitido en una única respiración aumenta asintóticamente hasta un 100 % al aumentar el área de orificio de perforación. Además, la variabilidad de la emisión de dosis sigue una relación inversa con la superficie total combinada de todos los orificios

de perforación, ya que la desviación estándar (una medida de la variabilidad de administración de dosis) disminuye al aumentar el área de orificio de perforación.

En particular, como se puede observar en la tabla 600 representada en la figura 6, cuando el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación es de aproximadamente un 0,5 % del área de superficie total de la totalidad de la cápsula, el 48 % del polvo de la cápsula se emite, en promedio, en una única respiración de un paciente pediátrico. Esto representa el límite inferior de un porcentaje aceptable de polvo que debe emitirse en una única respiración de un paciente pediátrico. En un adulto típico, se emitiría un porcentaje mucho mayor de polvo (por ejemplo, esencialmente una dosis completa) cuando el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación es de aproximadamente un 0,5 % del área de superficie total de la totalidad de la cápsula. Por lo tanto, este valor mínimo del área de superficie de los orificios de perforación también representa el límite inferior de un porcentaje aceptable de polvo que debe emitirse en una única respiración de un paciente adulto.

Si bien el porcentaje de polvo emitido en una única respiración de un paciente aumenta al aumentar el área de orificio de perforación, generalmente lo hace de manera asintótica. Se ha descubierto que no es deseable que la superficie total combinada de todos los orificios de perforación sea superior a aproximadamente un 2,2 % de la superficie total de la totalidad de la cápsula porque la fuerza de perforación que resulta de la producción de orificios de perforación superiores a ese tamaño puede acercarse a los límites de carga de los materiales de cápsula típicos o superarlos, tales como la hidroxipropilmetilcelulosa y la gelatina. Además, típicamente no es necesario que el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación sea superior a aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de la totalidad de la cápsula porque, como se puede observar en la tabla 600 de la figura 6 y en el gráfico 700 de la figura 7, el porcentaje de polvo emitido desde la cápsula se acerca a un 100 % generalmente de manera asintótica y existe poco o ningún beneficio apreciable (en términos del porcentaje de polvo emitido desde la cápsula) para perforar áreas de orificio que superen ese tamaño.

El uso de orificios de perforación que tengan un área de superficie total combinada a intervalos más estrechos entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de la totalidad de la cápsula (por ejemplo, con valores mínimos de aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 1,1 % y/o aproximadamente un 1,3 % del área de superficie total de la totalidad de la cápsula en cualquier combinación con valores máximos de aproximadamente un 1,6 %, aproximadamente un 1,8 %, aproximadamente un 2,0 % y/o aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de la cápsula completa) también se contempla y está dentro del alcance de la presente invención.

Un factor limitante para colocar un orificio de perforación en la cúpula de una cápsula es la resistencia del material de cápsula y su tendencia a la deflexión bajo carga. Para poder penetrar el material de cápsula, el material de cápsula tiene que mantener esencialmente su posición antes de que la punta penetrante perfora la superficie de la cápsula. Si el material de cápsula sufre una deflexión (por ejemplo, se flexiona hacia dentro) demasiado antes de que se produzca la perforación, la cúpula de la cápsula tenderá a colapsarse antes de que la punta penetre completamente y cree un orificio en el material de cápsula. Utilizando el análisis de elementos finitos ("FEA", por sus siglas en inglés) y las propiedades mecánicas del material de cápsula, se simuló la respuesta del material de cápsula ante una carga de fuerza constante en diferentes posiciones a lo largo del radio de la cúpula de la cápsula. Los resultados de ese análisis se muestran en la tabla 800 de la figura 8 y en el gráfico 900 correspondiente de la figura 9.

El análisis predice, como se puede observar en las figuras 8 y 9, que se producirá un cambio en el grado de deflexión en respuesta a una fuerza de carga constante similar a la impartida al material de cápsula durante la perforación entre un 40 % y el 50 % del radio de cúpula. El cambio, cuando se pasa de una perforación centrada en un 50 % del radio de cúpula a una perforación centrada en un 40 % del radio de cúpula, es una transición de una flexión menor (que es una deformación recuperable o elástica) a una deformación plástica o irreversible. Esta transición se produce cuando el material de cápsula comienza a ceder bajo carga. Una vez que se alcanza este punto de transición, la eficiencia de la generación de orificios de perforación se reduce significativamente, ya que la cúpula de la cápsula seguirá sufriendo una deflexión al aumentar la carga en lugar de ser penetrada.

Se llevó a cabo un estudio de laboratorio independiente para medir la eficiencia de la generación de orificios de perforación para diversas posiciones geométricas de dos puntas penetrantes para confirmar estos resultados de simulación. El estudio mostró que, una vez que los centros de los orificios de perforación alcanzaron valores inferiores a 0,4 r, la tasa de colapso de la cúpula aumentó drásticamente. La naturaleza del colapso de la cúpula fue tal que era poco probable que se produjera una emisión de dosis fiable con posiciones de penetración inferiores a 0,4 r.

En consecuencia, como se ha mencionado anteriormente, la ubicación preferida para el centro de cada orificio de perforación es en una región anular de la cúpula de la cápsula que está situada a no menos de 0,4 r (y, en algunos casos, a no menos de 0,5 r). Por ejemplo, la región de perforación anular puede estar situada entre aproximadamente 0,4 r y aproximadamente 0,6 r, o entre aproximadamente 0,4 r y aproximadamente 0,8 r. De hecho, en la práctica, la región de perforación anular puede estar situada en cualquier región de la cúpula de la cápsula que tenga un valor mínimo de aproximadamente 0,4 r, aproximadamente 0,5 r y/o aproximadamente 0,6 r en cualquier combinación con un valor máximo de aproximadamente 0,6 r, aproximadamente 0,7 r y/o aproximadamente 0,8 r. Intentar perforar la cúpula de la cápsula en una región superior a 0,8 r no es deseable por varios motivos. Por ejemplo, más allá de 0,8 r,

la punta del mecanismo de perforación podría deslizarse fuera de la cúpula de la cápsula y/o desgarrar la porción de pared cilíndrica de la cápsula. El desgarro de la porción de pared cilíndrica de la cápsula podría dejar un orificio demasiado grande en la cápsula y/o provocar que porciones de la cápsula se despedacen y (potencialmente) sean inhaladas por el paciente. Intentar perforar la cúpula de la cápsula en una región superior a 0,8 r también podría crear una carga lateral sobre la cápsula y provocar que sufra una deflexión negativa dentro de la cámara del inhalador.

Método de uso ilustrativo

En un método ilustrativo de uso del dispositivo 100 de inhalación, un usuario (por ejemplo, un paciente) ubica la cápsula 219 que contiene un medicamento en polvo dentro de la cámara 210 cilíndrica. Cuando el usuario comprime el dispositivo 100 de inhalación, el mecanismo 230 de perforación se mueve hacia la cápsula 219, perforando así la cápsula 219 y provocando la liberación del medicamento en polvo hacia la cámara 210. Tras su liberación hacia la cámara 210, el usuario inhala el medicamento en polvo a través de las aberturas 224 y la pieza 226 de inhalación. Como se ha indicado, la pieza 226 de inhalación puede configurarse como una boquilla o una pieza nasal. Para usos posteriores, el usuario simplemente reemplaza la cápsula 219 vacía por otra cápsula 219 que contiene una nueva administración del medicamento en polvo.

Tras describirse determinadas realizaciones de la invención, será evidente para los expertos en la técnica que pueden utilizarse otras realizaciones que incorporen los conceptos descritos en la presente memoria sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. En consecuencia, las realizaciones descritas deben considerarse en todos los aspectos solo ilustrativas y no restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma, que comprende:
una cámara adaptada para recibir una cápsula que comprende cúpulas opuestas y una porción de pared cilíndrica definida por un radio r de pared de cápsula; y
un mecanismo de perforación adaptado para perforar una cápsula recibida perforando al menos un orificio en al menos una cúpula de la cápsula recibida, en donde el centro de cada orificio perforado por el mecanismo de perforación está ubicado dentro de una región de perforación anular de la cápsula situada entre $0,4 r$ y $0,8 r$,
en donde el mecanismo de perforación está adaptado para perforar un área de superficie total de todos los orificios de perforación entre un $0,5 \%$ y un $2,2 \%$ de un área de superficie total de la cápsula recibida.
2. Un método para perforar una cápsula para liberar un medicamento en polvo a partir de la misma, que comprende:
recibir, dentro de una cámara, una cápsula que comprende cúpulas opuestas y una porción de pared cilíndrica definida por un radio r de pared de cápsula; y
perforar, con un mecanismo de perforación, al menos un orificio en al menos una cúpula de la cápsula recibida, un centro de cada orificio ubicado dentro de una región de perforación anular situada entre $0,4 r$ y $0,8 r$,
en donde un área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre un $0,5 \%$ y un $2,2 \%$ del área de superficie total de la cápsula.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el mecanismo está configurado para perforar solo una cúpula única de la cápsula recibida; o
el método de la reivindicación 2, en donde perforar al menos un orificio en la al menos una cúpula comprende perforar solo una cúpula única.
4. El dispositivo o el método de la reivindicación 3, en donde el mecanismo de perforación está adaptado para perforar una superficie total de todos los orificios de perforación de entre un 3% y un 15% de la superficie total de la cúpula única de la cápsula recibida.
5. El dispositivo de la reivindicación 1, o el método de la reivindicación 2, en donde la cámara está adaptada para recibir una cápsula que tiene un volumen de al menos $0,50 \text{ cm}^3$.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, o el método de la reivindicación 2, en donde el mecanismo de perforación está adaptado para perforar una cápsula recibida que aloja un medicamento en polvo que comprende levodopa como fármaco activo.
7. El dispositivo de la reivindicación 1, o el método de la reivindicación 2, en donde el mecanismo de perforación está adaptado para perforar una cápsula recibida que aloja un medicamento en polvo que tiene una densidad inferior a $0,10 \text{ g/cm}^3$.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, o el método de la reivindicación 2, en donde el mecanismo de perforación está adaptado para perforar una cápsula recibida que tiene una superficie exterior que comprende un grosor de entre $0,08 \text{ mm}$ y $0,12 \text{ mm}$.
9. El dispositivo de la reivindicación 1, o el método de la reivindicación 2, en donde el mecanismo de perforación está adaptado para perforar una cápsula recibida que tiene cúpulas opuestas y una porción de pared cilíndrica, cada una de las cuales comprende un material seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa y gelatina.
10. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además, una porción de inhalación acoplada a la cámara, definiendo la porción de inhalación al menos una abertura para emitir, a través de la misma, un medicamento en polvo.
11. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la cámara comprende una pared que define una pluralidad de orificios de ventilación para introducir aire en la cámara para dispersar un medicamento en polvo liberado desde una cápsula al perforar el dispositivo la cápsula recibida.
12. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el mecanismo de perforación comprende una pluralidad de puntas y es móvil entre una posición de no perforación y una posición de perforación.

13. El método de la reivindicación 2, en donde el uso del mecanismo de perforación para perforar al menos un orificio en al menos una cúpula de una cápsula recibida hace que se libere un medicamento en polvo desde la cápsula recibida.

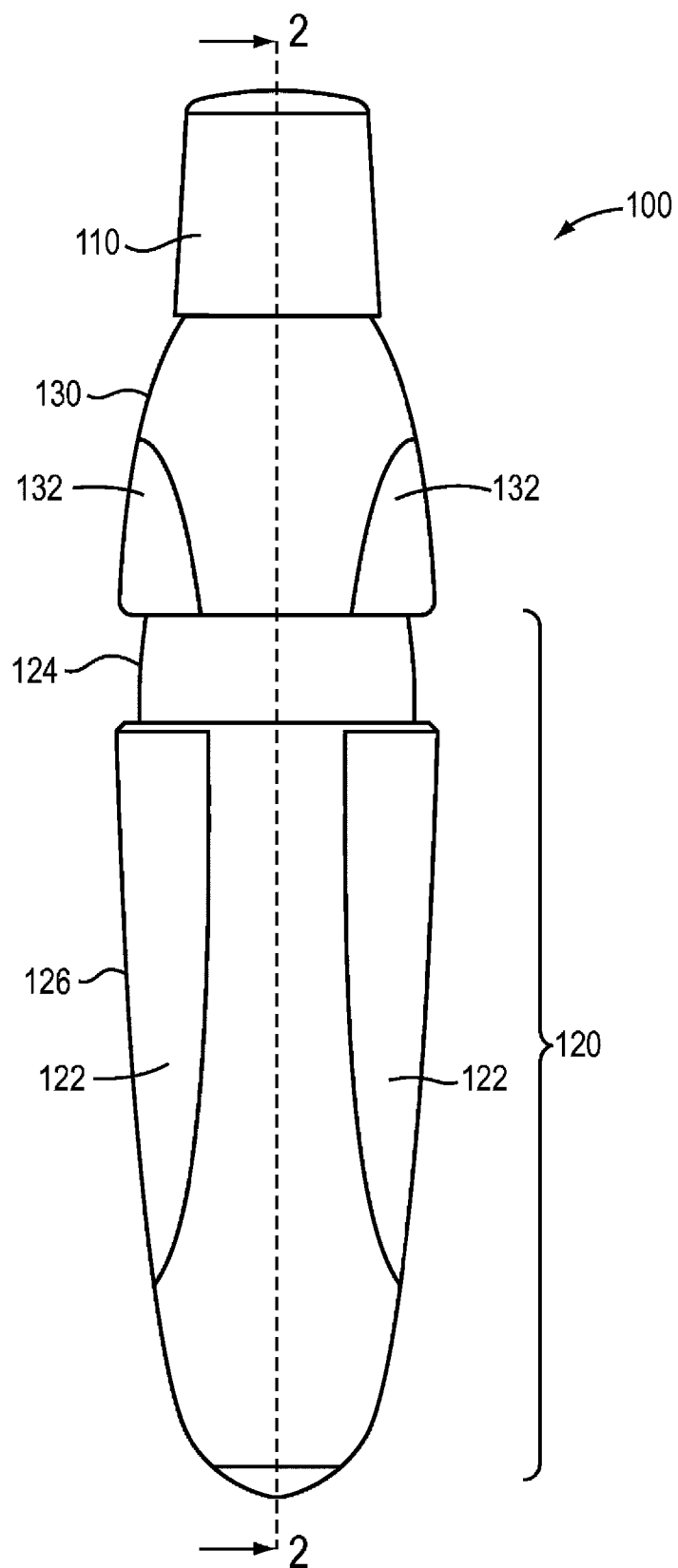


Figura 1

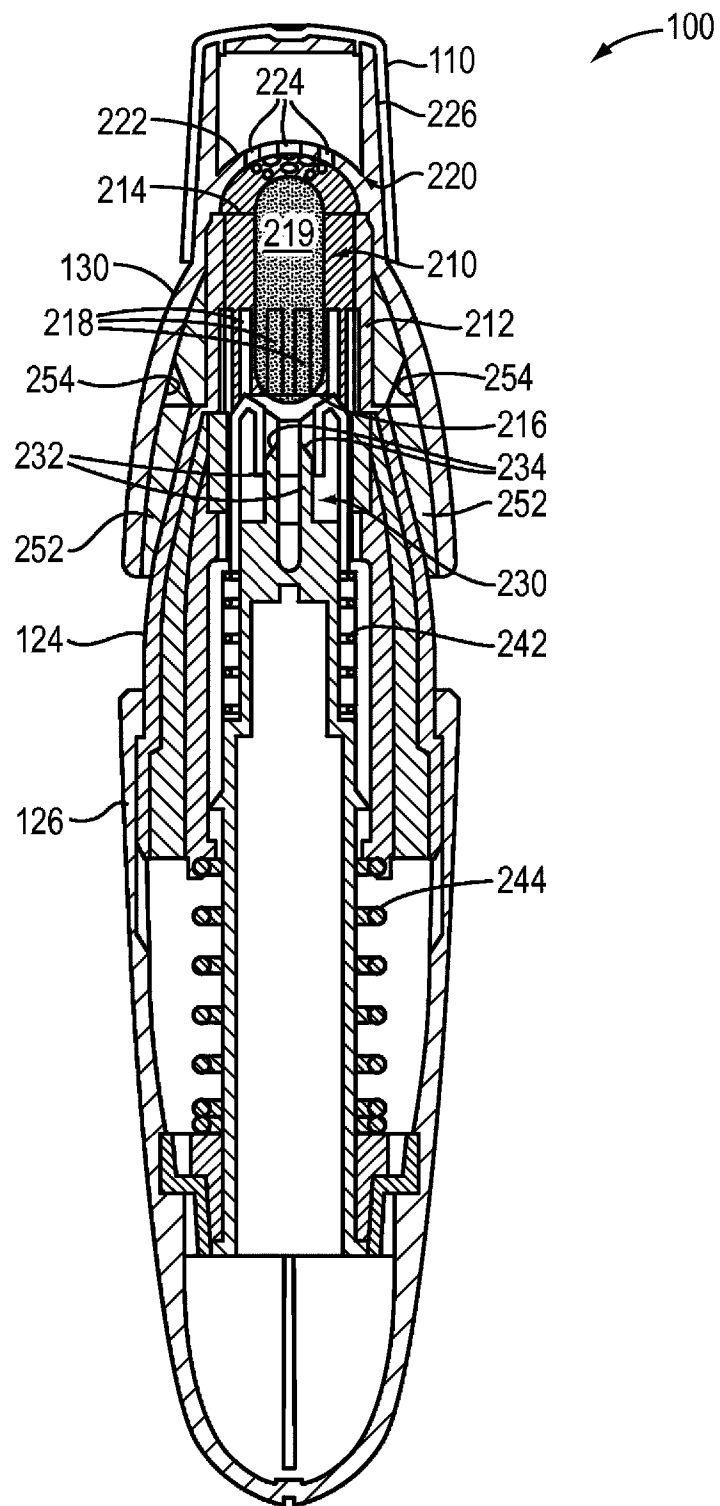
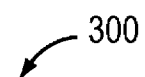


Figura 2

 300

TAMAÑO DE LA CÁPSULA	VOLUMEN DE LA CÁPSULA (cm ³)	LONGITUD BLOQUEADA (mm)	DIÁMETRO EXTERNO (mm)
5	0,13	11,1	4,91
4	0,21	14,3	5,31
3	0,30	15,9	5,82
2	0,37	18,0	6,35
1	0,50	19,4	6,91
0	0,68	21,7	7,65
0E	0,70	23,1	7,65
00	0,95	23,3	8,53
000	1,37	26,14	9,91
13	3,2	30,0	15,3
12	5,0	40,5	15,3
12el	7,5	57,0	15,5
11	10	47,5	20,9
10	18	64,0	23,4
7	24	78,0	23,4
Su07	28	88,5	23,4

Figura 3

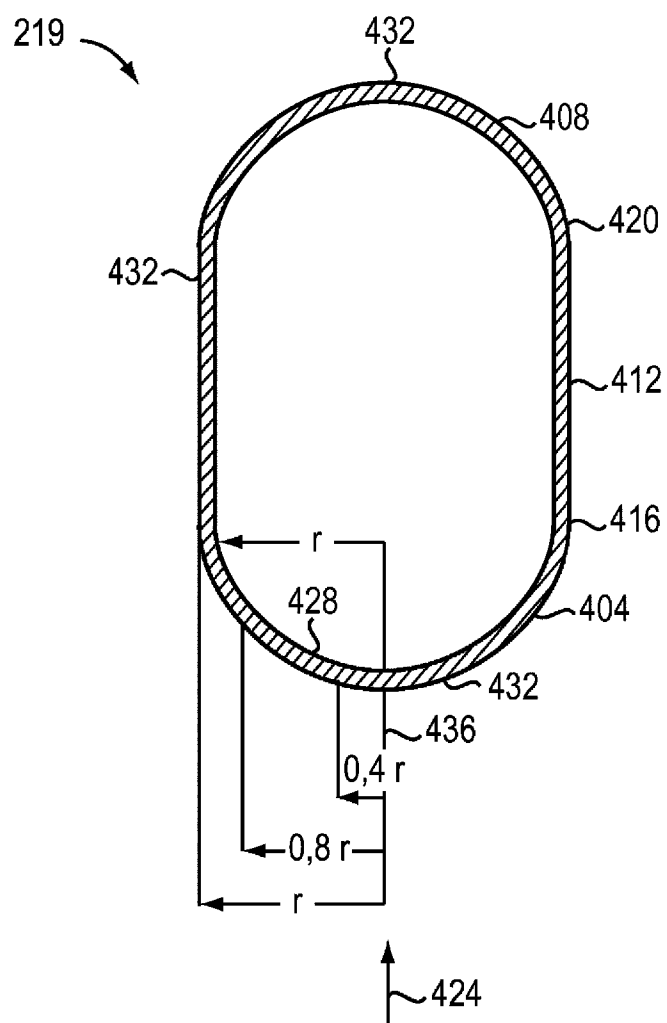


Figura 4

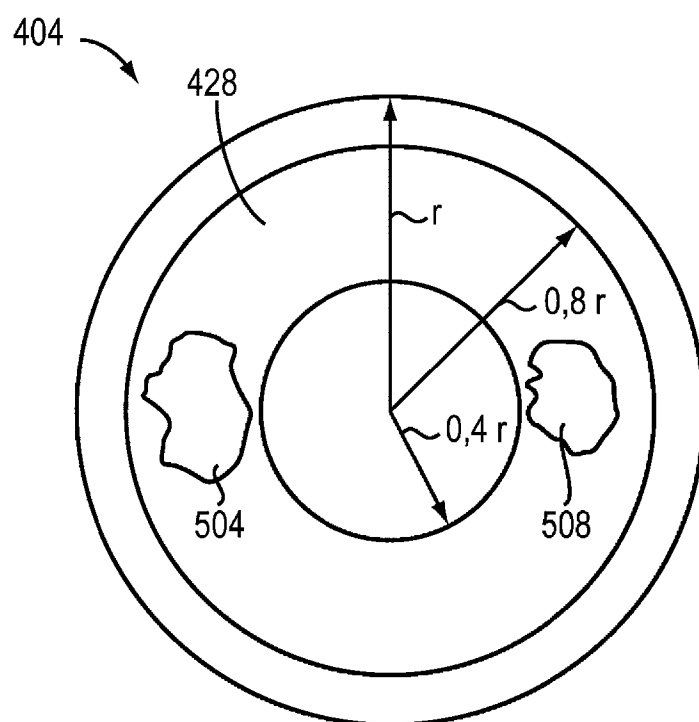


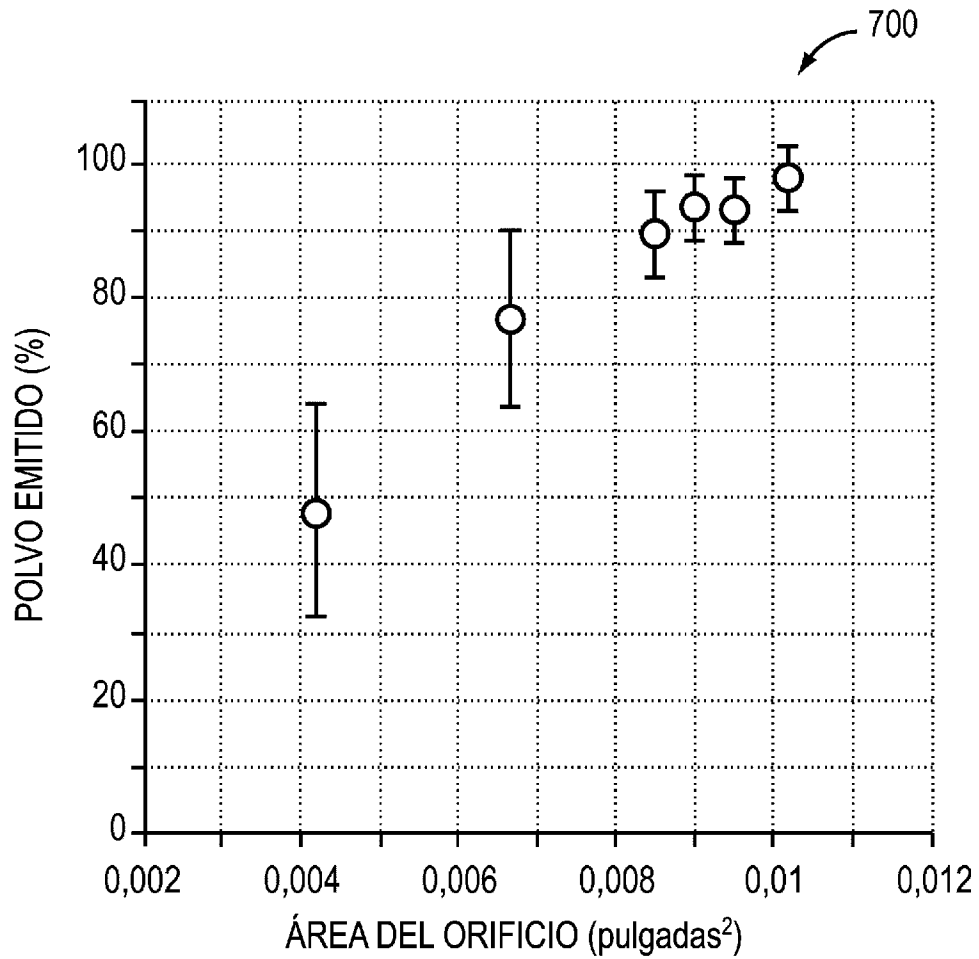
Figura 5

600

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE POLVO EMITIDO

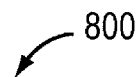
ÁREA DE SUPERFICIE TOTAL COMBINADA DE TODOS LOS ORIFICIOS DE PERFORACIÓN (pulgadas ²)	ÁREA DE SUPERFICIE TOTAL COMBINADA DE TODOS LOS ORIFICIOS DE PERFORACIÓN (cm ²)	PORCENTAJE DEL ÁREA DE SUPERFICIE TOTAL DE LA CÁPSULA	POLVO EMITIDO (%)	
			MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
0,0102	0,065806	1,3	98	5,3
0,0095	0,061290	1,2	93	4,9
0,0090	0,058064	1,1	93	5,0
0,0085	0,054839	1,1	89	5,9
0,0067	0,043226	0,8	77	13,3
0,0042	0,027097	0,5	48	15,5

Figura 6



ÁREA DE SUPERFICIE TOTAL COMBINADA DE TODOS
LOS ORIFICIOS PERFORADOS EN COMPARACIÓN CON
EL PORCENTAJE DE POLVO EMITIDO (LOS FILAMENTOS
REPRESENTAN DESVIACIÓN ESTÁNDAR 1)

Figura 7

800

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE ELEMENTOS FINITOS (FEA) PARA LA FUERZA DE CARGA CONSTANTE APLICADA EN DIVERSAS UBICACIONES

UBICACIÓN DEL CENTRO DEL ORIFICIO DE PERFORACIÓN (% DEL RADIO DE CÚPULA)	DEFLEXIÓN BAJO CARGA (pulgadas)
38	0,146
44	0,103
51	0,0513
57	0,0375
64	0,0414
70	0,0486
76	0,0365
83	0,0408

Figura 8

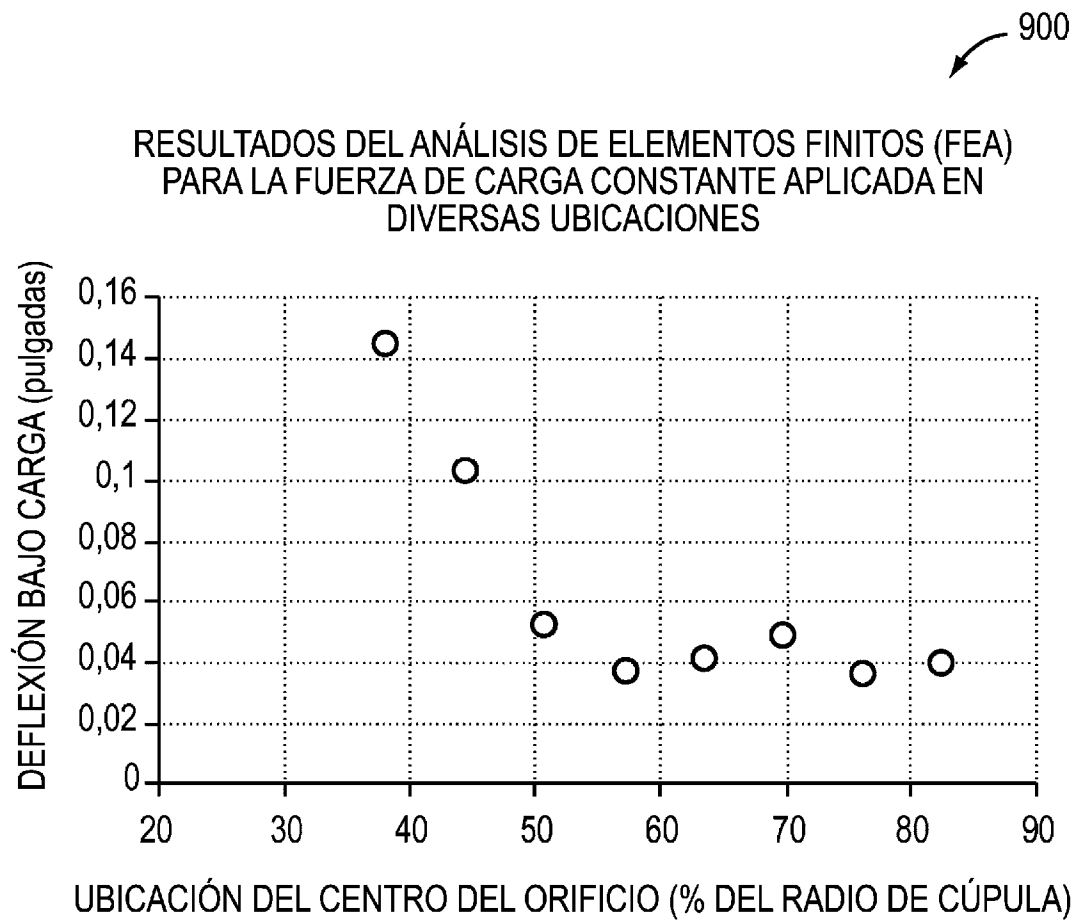


Figura 9