

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 015**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A24F 47/00 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2017** **PCT/GB2017/050531**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017** **WO17149287**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2017** **E 17714509 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023** **EP 3423134**

54 Título: **Dispositivos de evaporación e inhalación de principios activos**

30 Prioridad:

29.02.2016 GB 201603463

21.02.2017 GB 201702805

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2024

73 Titular/es:

EMPLICURE AB (100.0%)

Virdings allé 32B

754 50 Uppsala, SE

72 Inventor/es:

ENGQVIST, HÅKAN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 965 015 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 de evaporación e inhalación de principios activos

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a nuevos dispositivos de inhalación que permiten administrar un agente de administración, tal como un principio activo farmacéutico, en forma de aerosol o vapor a un usuario mediante el uso de un material de soporte poroso. Dichos dispositivos pueden ser útiles para suministrar al usuario cantidades controladas del agente de administración.

Antecedentes

- 10 La enumeración o análisis de un documento aparentemente publicado con anterioridad en esta memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forme parte del estado de la técnica o sea de conocimiento general.

- 15 Los principios activos pueden administrarse a los receptores mediante el uso de dispositivos de inhalación, que evaporan el principio activo durante su uso y permiten su inhalación. Estos sistemas se utilizan cada vez más en forma de cigarrillos electrónicos para suministrar nicotina vaporizada a los usuarios. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 99/44448, solicitudes de patente de EE. UU. 2014/0202477 y 2014/0014126y Callahan-Lyon P. Tob Control; 2014;23:ii36-ii40.

- 20 Los dispositivos de evaporación suelen comprender de una cámara que contiene principios activos en forma disuelta o líquida, junto con un dispositivo calentador para vaporizar el líquido. El dispositivo calentador, que puede ser un elemento calentador, se suele colocar dentro del dispositivo de inhalación, de modo que pueda calentar directamente un soporte de evaporación que contiene una parte del principio activo, en lugar del depósito de principio activo. El soporte de evaporación se encuentra parcialmente sumergido en el depósito y extrae el líquido del depósito por absorción (acción capilar) hacia el elemento calentador, momento en el que se vaporiza para ser inhalado.

- 25 La solicitud de patente de EE. UU. 2015/0209530 describe un dispositivo de inhalación en el que la sustancia que se va a administrar (ya sea un principio activo farmacéutico o nicotina) se proporciona en forma de pasta antes de recubrirse sobre un material de soporte y dejarse secar. A continuación, la pasta secada y el material de soporte se calientan dentro del dispositivo para evaporar el principio activo farmacéutico o la nicotina y permitir su inhalación por el usuario. La patente de EE. UU. n.º 4 303 083 también divulga un dispositivo para vaporizar un compuesto volátil mediante el calentamiento del compuesto en forma líquida.

- 30 Los dispositivos de inhalación conocidos, incluidos los denominados dispositivos de cigarrillos electrónicos ("e-cigarrillo"), a menudo adolecen de una serie de problemas, entre ellos el de proporcionar un sabor desagradable al usuario si el dispositivo se calienta en seco (es decir, cuando el agente volátil se ha agotado). Además, muchos de los aditivos que contienen los líquidos utilizados son nocivos y pueden causar problemas de salud. Por ejemplo, se sabe que el propilenglicol, la glicerina vegetal y el polietilenglicol producen compuestos, tales como el formaldehído y el acetaldehído, en determinadas condiciones, y tales residuos pueden inhalarse como resultado del proceso de calentamiento. El control de la dosis también es difícil de conseguir, lo que puede dar lugar a una dosis excesiva o imprecisa a los pacientes.

- 40 La manipulación de grandes cantidades de nicotina pura o concentrada presenta diversas dificultades prácticas, en especial para los usuarios finales. Los dispositivos, incluidos los cigarrillos electrónicos, que contienen un depósito de líquido o que deben recargarse mediante una conexión a un depósito externo también pueden adolecer de problemas relacionados con fugas y derrames del contenido líquido durante su uso y/o llenado. Por lo tanto, es necesario proporcionar dispositivos en los que estas dificultades se reduzcan al mínimo.

- Los opioides se utilizan ampliamente en medicina como analgésicos, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con dolor intenso, dolor crónico o para controlar el dolor tras una intervención quirúrgica. De hecho, en la actualidad se acepta que, en la paliación del dolor más intenso, no existen principios terapéuticos más eficaces.

- 45 El término "opioide" se suele utilizar para describir un fármaco que activa los receptores opioides, que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el intestino. Existen tres clases de opioides:

(a) alcaloides del opio de origen natural. Entre ellos se encuentran la morfina y la codeína;

- 50 (b) compuestos similares en su estructura química a los alcaloides naturales. Los denominados compuestos semisintéticos se producen mediante la modificación química de los últimos e incluyen sustancias como la diamorfina (heroína), la oxycodona y la hidrocodona; y

(c) compuestos verdaderamente sintéticos, tales como el fentanilo y la metadona. La estructura química de estos compuestos puede ser completamente diferente a la de los compuestos naturales.

De las tres clases principales de receptores opioideos (μ , κ y δ), las propiedades analgésicas y sedantes de los opioideos se derivan principalmente del agonismo en el receptor μ .

Los analgésicos opioideos se utilizan para tratar el dolor oncológico crónico intenso, a menudo en combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como el dolor agudo (por ejemplo, durante la recuperación de una intervención quirúrgica y el dolor irruptivo). Además, su uso está aumentando en el tratamiento del dolor crónico no maligno.

En el diseño de formas farmacéuticas que contienen fármacos extremadamente potentes, tales como los opioideos, la dosis debe ser precisa y el riesgo de descarga abrupta de la dosis ("dose dumping") debe eliminarse teniendo en cuenta el riesgo de efectos secundarios graves y, en ocasiones, mortales. En segundo lugar, en algunos casos, los pacientes pueden hacer un uso indebido de su medicación opioide, por ejemplo, manipulando intencionadamente (y a veces sin querer) una forma farmacéutica para conseguir una absorción más inmediata del opioide y un efecto analgésico más rápido. En tercer lugar, un problema perenne de los analgésicos opioideos potentes, tales como el fentanilo, es el abuso por parte de los toxicómanos. Los adictos suelen aplicar técnicas innovadoras en su abuso de las formas farmacéuticas, por ejemplo, mediante uno o varios de los siguientes procesos:

(a) extraer una gran cantidad de principio activo de dicha forma farmacéutica utilizando un eluyente adecuado, tal como un ácido y/o alcohol, para formar una solución, que se inyecta a continuación por vía intravenosa. Con la mayoría de las formas farmacéuticas disponibles en el mercado, esto puede hacerse con relativa facilidad, lo que las hace inseguras o "abusables";

(b) calentamiento (y posterior inhalación);

(c) trituración del comprimido (y posterior esnifado); y/o

(d) en el caso de un parche, preparar un té (y luego beberlo).

Así pues, existe una clara necesidad clínica insatisfecha de una forma farmacéutica eficaz que sea capaz de tratar, por ejemplo, el dolor intenso mediante la administración de una cantidad controlada de principios activos (tales como analgésicos opioideos) de forma sencilla a pacientes que tengan dificultades para tragar, minimizando al mismo tiempo la posibilidad de descarga abrupta de la dosis, el uso indebido por parte de pacientes tratados con opioideos y/o el abuso por parte de adictos.

Una solución a estos problemas que se ha sugerido es la incorporación del principio activo en una matriz polimérica (véanse, por ejemplo, los documentos US2003/0118641 y US2005/0163856), que permite la liberación lenta del principio activo. Sin embargo, esta solución no es adecuada, ya que el toxicómano podría liberar el principio activo de la matriz polimérica mezclándolo con un disolvente (antes de la ingestión, o el disolvente podría ingerirse conjuntamente con la matriz polimérica y el principio activo) o triturando la matriz polimérica.

La administración de determinados opioideos a los pacientes por inhalación también es deseable, aunque es muy difícil proporcionar una forma farmacéutica disuasoria del abuso que sea capaz de almacenar y liberar el opioide sólo cuando lo requiera el usuario final.

Los materiales cerámicos son cada vez más útiles para el mundo de la medicina, sobre todo porque son lo suficientemente duraderos y estables como para resistir el efecto corrosivo de los fluidos corporales.

También se sabe que los materiales cerámicos tienen un uso potencial como cargas o soporte en formas farmacéuticas de liberación controlada. Véanse, por ejemplo, los documentos EP 947 489 A, US 5 318 779, WO 2008/118096, Lasserre y Bajpai, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 15, 1 (1998), Byrne y Deasy, *Journal of Microencapsulation*, 22, 423 (2005), y Levis y Deasy, *Int. J. Pharm.*, 253, 145 (2003).

En concreto, Rimoli *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 87A, 156 (2008), solicitud de patente de EE. UU. 2006/0165787 y las solicitudes de patente internacional WO 2006/096544, WO 2006/017336 y WO 2008/142572 divulgan diversas sustancias cerámicas para la liberación controlada de principios activos, estando los dos últimos documentos dirigidos en su totalidad o en parte a analgésicos opioideos, siendo la resistencia al abuso impartida por la resistencia mecánica de las estructuras cerámicas.

El documento US 2013/220314 se publicó el 29 de agosto de 2013 y se titula "Vaporizador médico con elemento de vaporización poroso". El documento WO 2013/060784 se publicó el 2 de mayo de 2013 y se titula "Un sistema generador de aerosoles accionado eléctricamente que controla la producción de aerosoles". El documento WO 2011/146174 se publicó el 24 de noviembre de 2011 y se titula "Depósito de almacenamiento de líquido volumétrico en un inhalador vaporizador personal".

Divulgación de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo de inhalación para administrar un agente de administración en forma de aerosol o vapor a un usuario, según la reivindicación 1. El dispositivo comprende un material de soporte sólido y poroso y un agente de administración situado dentro de los poros del material de soporte.

El material de soporte se basa en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente o en uno o más materiales geopoliméricos. El agente de administración es un principio activo farmacéutico que no es nicotina ni una sal de ésta. La porosidad del material de soporte es de al menos el 10 %. Además, el dispositivo está configurado para calentar el material de soporte y vaporizar así el agente de administración. El dispositivo no incluye un depósito de un agente de administración separado del material de soporte. Fundamentalmente, todo el agente de administración se encuentra dentro de los poros del material de soporte.

Los dispositivos que comprenden tales características se denominarán en lo sucesivo conjuntamente "los dispositivos de la invención". También pueden denominarse en el presente documento "dispositivos de inhalación".

Los inventores han descubierto ventajosamente que los dispositivos de la invención proporcionan la liberación de un agente de administración en forma de aerosol o vapor (es decir, un gas) para permitir que una cantidad controlable del agente de administración sea recibida por un sujeto por inhalación. El agente de administración es una sustancia (o una mezcla de sustancias) que puede administrarse a un individuo para proporcionarle un efecto terapéutico.

El tamaño de poro en el material de soporte debe elegirse para permitir que el material de soporte almacene eficazmente una cantidad suficiente del agente de administración durante un período de tiempo prolongado con una pérdida mínima en condiciones ambientales. Esto puede conseguirse normalmente utilizando un material de soporte con una porosidad de al menos el 10 %.

Habitualmente, se requiere una alta porosidad de los materiales de soporte que se utilizan en los dispositivos de inhalación de la presente invención. Se prefiere una porosidad mínima de aproximadamente el 10 % (en volumen) para el material de soporte utilizado en la presente invención. En una realización concreta, el material de soporte tiene una porosidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, tal como de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 % (más preferentemente de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %). A los materiales más resistentes puede convenirles una mayor porosidad. La porosidad puede ser de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, preferentemente de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, y más preferentemente de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %. El control de la porosidad del material de soporte es importante, ya que garantiza la administración controlada del agente de administración al usuario.

El control del tamaño de poro en el material de soporte también es deseable para mejorar las características de liberación controlada de los dispositivos de la invención. El tamaño de poro (por ejemplo, una dimensión interna promedio) del material de soporte debe ser lo suficientemente pequeño como para evitar que el material de soporte sea demasiado débil, y lo suficientemente grande como para garantizar que los poros puedan recibir el agente de administración. En una realización, el tamaño promedio de poro no es superior a aproximadamente 500 μm , y es preferentemente inferior a aproximadamente 200 μm . El tamaño promedio de poro puede ser tan bajo como de 0,5 nm (para los llamados "microporos", tal como se describe en la Science of Concrete (http://iti.northwestern.edu/cement/monograph/Monograph7_2.html)). Los huecos de dimensiones más reducidas suelen clasificarse como espacios entre capas. La distribución típica del tamaño de poro del cemento endurecido abarca una amplia gama, que se extiende desde 0,5 nm (o quizá menos) hasta aproximadamente 10 μm de diámetro. Los poros más grandes, que oscilan entre 10 nm y 10 μm , son los espacios residuales sin rellenar entre los granos de cemento, y también pueden definirse como poros capilares. Los poros más finos oscilan entre aproximadamente 0,5 nm y 10 nm. A menudo se denominan poros de gel, ya que constituyen la porosidad interna, por ejemplo, de una fase de gel de silicato de calcio hidratado. En una realización, el tamaño promedio mínimo de poro puede ser de aproximadamente 0,5 nm, aunque puede ser de aproximadamente 10 nm y es preferentemente de aproximadamente 0,1 μm . Sin embargo, en algunas realizaciones, el tamaño mínimo de poro puede ser de aproximadamente 0,2 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,25 μm . Así, en una realización preferida, el tamaño promedio de poro en el material sólido poroso es de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 500 μm o, más preferentemente, de aproximadamente 0,2 μm a aproximadamente 200 μm . El tamaño promedio de poro puede medirse por procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo, el procedimiento de intrusión de mercurio, el procedimiento BET (Brunauer, Emmet y Teller) y las técnicas de adsorción de N_2 .

No es necesario que el material de soporte sea capaz de transmitir aire a través de toda la estructura porosa. En realizaciones preferidas, la porosidad del material de soporte y/o el tamaño promedio de poro del material de soporte es tal que el usuario no puede aspirar una cantidad sustancial de aire a través de los poros del material de soporte durante la inhalación.

Del mismo modo, en determinadas realizaciones, el tamaño de poro puede ser tal que el flujo de aire dentro de los poros del material de soporte se reduzca considerablemente. El agente de administración se desprende del material de soporte evaporándolo y permitiendo que se difunda desde las regiones interiores del material de soporte al aire circundante. El aire circundante es aspirado por la superficie externa del material de soporte, donde se mezcla con el agente de administración vaporizado y es transportado hasta el usuario. El uso de la expresión "superficie externa" en este contexto se refiere a la superficie más externa del material sólido, por ejemplo, la superficie externa del gránulo, bloque o disco del material de soporte. Dichos mecanismos de transporte son especialmente importantes para los materiales de soporte que tienen poros de tamaño promedio pequeño, tal como, por ejemplo, no mayores de aproximadamente 100 μm (por ejemplo, no mayores de aproximadamente 25 μm).

En una realización preferida, el material de soporte tiene una porosidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % (por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %), y el tamaño promedio de poro en el material de soporte es de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 500 μm . En otra realización preferida, el material de soporte tiene una porosidad de aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 70 %, y el tamaño promedio de poro del material de soporte es de aproximadamente 0,2 μm y aproximadamente 200 μm .

En otra realización preferida, el material de soporte tiene una alta resistencia mecánica (por ejemplo, resistencia a la compresión). A este respecto, un material de "alta resistencia mecánica" incluye que la estructura de dicha red de poros del material de soporte mantenga su integridad general (por ejemplo, forma, tamaño, porosidad, etc.) cuando se aplica una fuerza de aproximadamente 1 kg-fuerza/cm² (0,098 MPa), tal como aproximadamente 5 kg-fuerza/cm² (0,49 MPa), tal como aproximadamente 7,5 kg-fuerza/cm², por ejemplo, aproximadamente 10,0 kg-fuerza/cm², preferentemente aproximadamente 15 kg-fuerza/cm², más preferentemente aproximadamente 20 kg-fuerza/cm², por ejemplo, aproximadamente 50 kg-fuerza/cm², en especial aproximadamente 100 kg-fuerza/cm² o incluso aproximadamente 125 kg-fuerza/cm² (12,25 MPa), utilizando técnicas habituales de ensayo de resistencia mecánica conocidas por el experto (por ejemplo, utilizando el denominado "ensayo de compresión" o "ensayo de compresión diametral", utilizando un instrumento adecuado, tal como el fabricado por Instron [el "ensayo Instron", en el que se comprime una muestra, se registra la deformación a diversas cargas, se calculan la tensión y la deformación de compresión y se representan gráficamente como un diagrama tensión-deformación que se utiliza para determinar el límite elástico, el límite proporcional, el límite de deformación, el límite de alargamiento y (para algunos materiales) la resistencia a la compresión]). La resistencia mecánica tampoco suele ser superior a aproximadamente 2040 kg-fuerza/cm² (200 MPa), ya que los materiales con una resistencia mecánica muy elevada pueden tener una porosidad insuficiente para permitir la incorporación en ellos de una cantidad adecuada del agente de administración. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la resistencia mecánica es inferior a aproximadamente 200 MPa, preferentemente inferior a aproximadamente 100 MPa.

Un material de soporte especialmente preferido es aquel en el que el tamaño y la interconectividad de los poros son tales que la transmisión de cantidades significativas de aire a través de los poros del material de soporte no puede lograrse mediante la inhalación por parte del usuario. Con esto se quiere decir que un adulto sano es incapaz de inhalar una cantidad que corresponde a aproximadamente la capacidad inspiratoria de una persona media (por ejemplo, aproximadamente 3 litros) a través del material de soporte en un periodo de aproximadamente 20 segundos. Dicho material de soporte tendría generalmente una porosidad no superior al 50 % y/o un tamaño promedio de poro no superior a aproximadamente 100 μm , aunque dichos materiales podrían tener porosidades superiores si el tamaño promedio de poro fuera menor y *viceversa*. Así, en una realización concreta, el material de soporte tiene una porosidad de hasta el 50 % (por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %), y un tamaño promedio de poro de hasta aproximadamente 100 μm (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 100 μm). En otra realización, el material de soporte tiene una porosidad de hasta el 50 % (por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %), y un tamaño promedio de poro de hasta aproximadamente 50 μm (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 50 μm). En todas las realizaciones descritas en el presente documento, los poros están preferentemente interconectados para permitir que el agente de administración salga de las regiones internas del material de soporte (es decir, las regiones que están situadas distalmente de la superficie externa del material de soporte). No obstante, el material de soporte debe tener suficiente porosidad, al menos en las regiones externas, para permitir que una cantidad suficiente (por ejemplo, al menos una dosis terapéutica) del agente de administración quede contenida en esos poros antes de su uso.

En los dispositivos de inhalación de la invención, prácticamente todo el agente de administración se encuentra dentro de los poros del material de soporte. En determinadas realizaciones de la invención, al menos el 75 % en peso (o, para un gas, al menos el 75 % en volumen) del agente de administración en el dispositivo se encuentra dentro de los poros del material de soporte. En las realizaciones preferidas, al menos el 90 % en peso (o al menos el 90 % en volumen) del agente de administración en el dispositivo se encuentra dentro de los poros del material de soporte. Al situar el agente de administración fundamentalmente dentro de los poros del material de soporte, puede lograrse un mayor control sobre la cantidad de agente de administración que se vaporiza y se suministra al usuario durante su uso. El dispositivo de la invención no comprende un depósito de agente de administración que esté separado del material de soporte.

Al contener en gran medida o por completo el agente de administración en los poros del material de soporte, también se reduce la posibilidad de extracción *ex vivo* deliberada del fármaco para su uso indebido previsto (por ejemplo, mediante extracción con ácido o alcohol, seguida de inyección).

Se prefiere especialmente que el agente de administración se ubique predominantemente dentro de los poros del material de soporte cuando el agente de administración es uno o más agentes terapéuticos (es decir, principios activos farmacéuticos) que estén abiertos a un posible abuso. Esto es ventajoso, ya que impide la liberación del agente de administración del dispositivo y, por lo tanto, reduce el riesgo de que el dispositivo que contiene el agente de administración se utilice como fuente ilícita de dicho agente de administración.

También se prefiere que los materiales de soporte utilizados en los dispositivos de la invención sean capaces de almacenar y liberar una cantidad suficiente del agente de administración durante el uso, de manera que no sea

necesario que el dispositivo contenga un depósito adicional del agente de administración. Es decir, el dispositivo no contiene un contenedor del agente de administración distinto del que está asociado al material de soporte (es decir, situado predominantemente dentro de los poros) antes de su uso.

Los materiales de soporte porosos suelen contener poros abiertos y poros cerrados. La expresión "poros abiertos" se refiere a los poros (por ejemplo, huecos dentro del material) que están abiertos al entorno externo de tal manera que, cuando esos poros están vacíos, los gases del entorno pueden entrar y salir de esos poros. Dichos poros suelen estar situados en la superficie o cerca de la superficie de las partículas individuales del material de soporte. La expresión "poros cerrados" se refiere a los poros que se encuentran dentro de las partículas del material de soporte, alejados de las superficies externas, y que pueden contener material (por ejemplo, gases) que no puede intercambiarse libremente con el entorno externo.

En una realización de la invención, los poros del material de soporte poroso están saturados con el agente de administración. En los dispositivos en los que el agente de administración está presente como parte de una mezcla que contiene una o más sustancias adicionales mencionadas en el presente documento (por ejemplo, agentes potenciadores de la evaporación, agentes aromatizantes, potenciadores del sabor, etc.), los poros del material de soporte poroso pueden estar saturados con dicha mezcla. En este contexto, los poros que están saturados con el agente de administración (o la mezcla que contiene el agente de administración) incluyen al menos los poros abiertos. Los poros cerrados presentes en el material de soporte pueden o no contener también el agente de administración (o la mezcla que contiene el agente de administración). No es necesario que los poros cerrados estén saturados con el agente de administración (o la mezcla que contiene el agente de administración). El uso del término "saturado" significa que los poros (por ejemplo, al menos los poros abiertos) están predominantemente llenos (por ejemplo, prácticamente llenos) con el agente de administración (o la mezcla que contiene el agente de administración), y preferentemente que los poros contienen fundamentalmente sólo el agente de administración (o la mezcla que contiene el agente de administración). Estos poros deben contener una cantidad mínima de espacio vacío (por ejemplo, espacio ocupado por gases atmosféricos o materiales distintos del agente de administración). Para evitar dudas, los dispositivos de la presente invención pueden contener una pluralidad de agentes de administración, y las referencias en el presente documento a poros que contienen fundamentalmente sólo el agente de administración también se refieren a poros que contienen fundamentalmente sólo la pluralidad de agentes de administración.

En una realización preferida, al menos aproximadamente el 70 % del volumen de la cavidad de los poros abiertos del material de soporte poroso se llena con el agente de administración (o mezcla que contiene el agente de administración). En otra realización, al menos aproximadamente el 90 % (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %) del volumen de los poros abiertos del material de soporte poroso se llena con el agente de administración (o la mezcla que contiene el agente de administración).

Los dispositivos de la presente invención comprenden un material de soporte sólido y poroso que tiene una porosidad de al menos el 10 %, en el que al menos una parte del agente de administración se encuentra dentro de los poros de dicho material de soporte. Además, el dispositivo está configurado para calentar el material de soporte y vaporizar así el agente de administración. Los materiales de soporte y los agentes de administración descritos en el presente documento pueden utilizarse en cualquier dispositivo de inhalación convencional configurado para administrar una o más sustancias a un usuario en forma de aerosol o vapor (es decir, gas). Tales dispositivos serían conocidos por el experto e incluyen cigarrillos electrónicos conocidos como "e-Cigs", por ejemplo, como se describe en el documento US 2014/0014126, y otros dispositivos de inhalación, por ejemplo, como se describe en el documento US 4 303 083. Los dispositivos de inhalación también pueden construirse de forma que sólo puedan utilizarse con los materiales de soporte y los agentes de administración descritos en el presente documento. Esto puede lograrse de varias maneras, por ejemplo, asegurando que los cartuchos de recambio (como los descritos en el presente documento) requieran una forma tridimensional específica para que el material de soporte pueda ser calentado por el dispositivo, o incorporando material conductor (por ejemplo, partículas de hierro) dentro del material de soporte con el objetivo de lograr el calentamiento por inducción. El experto conocerá otros procedimientos. Estos dispositivos son especialmente útiles, ya que a los toxicómanos les resultaría muy difícil utilizarlos para abusar de otros productos farmacológicos.

En una realización de la invención, el material de soporte que contiene la sustancia que se va a inhalar (es decir, el agente de administración) se encuentra dentro del dispositivo en conexión gaseosa con una abertura (por ejemplo, una boquilla) situada en una superficie externa del dispositivo. Cuando se utiliza, el agente de administración contenido en el material de soporte se vaporiza, con lo que el vapor fluye hacia la abertura y es recibido por el usuario (por ejemplo, a través de una boquilla).

El movimiento del vapor dentro del dispositivo se suele conseguir mediante la inhalación del usuario por la boquilla y, por tanto, extrayendo los gases fuera del dispositivo de inhalación. El dispositivo también puede contener una segunda abertura que esté en conexión gaseosa tanto con el material de soporte que contiene el agente de administración como con la primera abertura (por ejemplo, la boquilla) mencionada anteriormente. Esta configuración permite al usuario aspirar aire a través de las regiones internas del dispositivo de inhalación y facilitar así la administración al usuario del material vaporizado tras su generación dentro del dispositivo.

En los dispositivos de la presente invención, la sustancia a inhalar (es decir, el agente de administración) suele ser un sólido, un líquido o un gas en condiciones ambientales. El dispositivo de inhalación contiene un suministro de la sustancia que se va a inhalar (por ejemplo, en forma sólida o líquida, o como gas disuelto o en suspensión), junto con medios que permiten volatilizar dicha sustancia. Los medios adecuados incluyen cualquier fuente de calor que sea capaz de suministrar energía térmica directamente al material de soporte para vaporizar el agente de administración que también esté presente. De este modo, el agente de administración se libera en forma de aerosol o gas (es decir, vapor). A continuación, el material vaporizado se suministra al usuario, normalmente mediante la inhalación de dichos vapores. El experto conocerá los aparatos de calentamiento adecuados que pueden utilizarse para calentar el material de soporte.

En una realización, el material de soporte puede ser calentado directamente por una llama. En una realización de este tipo, el dispositivo contiene un suministro de un gas inflamable que es capaz de ser encendido para calentar el material de soporte.

En una realización preferida, el dispositivo comprende un elemento calentador (por ejemplo, un elemento calentador eléctrico) que puede calentar el material de soporte y vaporizar así al menos una parte del agente de administración que se encuentra dentro de los poros del material de soporte. Por ejemplo, el elemento calentador puede ser un calentador de resistencia (por ejemplo, en forma de alambre conductor o placa calentadora) que libera una cantidad eficaz de calor cuando pasa una corriente a través de él. El calentamiento también puede producirse por inducción. Esto puede lograrse situando el material de soporte muy cerca de un elemento calentador (por ejemplo, un objeto metálico u otra estructura conductora) que, a su vez, puede calentarse por inducción utilizando un electroimán.

En otra realización, el elemento calentador está situado proximalmente (es decir, muy cerca o, preferentemente, directamente adyacente) al material de soporte. Esto significa que el elemento calentador está situado lo suficientemente cerca del material de soporte para permitir que el elemento calentador caliente directamente el material de soporte y vaporice el agente de administración. El elemento calentador puede estar en contacto directo con el material de soporte y, además, puede estar íntimamente mezclado con el material de soporte. Un ejemplo de este tipo de elemento calentador es aquel en el que el elemento calentador es una bobina calentadora. Dicha bobina puede estar enrollada alrededor de la pared exterior de un bloque o gránulo de material de soporte, o puede estar incluida dentro de la masa de material de soporte. La inclusión se consigue normalmente incorporando el elemento calentador a la mezcla de sustancias precursoras del material de soporte antes del curado o endurecimiento de dicha mezcla, tal como se describe en otro punto del presente documento. Los materiales de soporte utilizados en los dispositivos de la presente invención son capaces de calentarse directamente (es decir, en lugar de a través de un flujo de gas caliente procedente del elemento calentador) sin degradarse y sin producir un sabor desagradable para el usuario. En otra realización, el elemento calentador no está mezclado con el material de soporte, sino que está situado adyacente o distalmente del material de soporte. En tales realizaciones, el elemento calentador puede utilizarse para calentar el aire que, a continuación, puede hacerse fluir sobre el material de soporte que contiene el agente de administración y/o a través de él, con el fin de vaporizar al menos una parte del agente de administración que se encuentra dentro de los poros del material de soporte.

Los sistemas en los que se utiliza el calentamiento por inducción para calentar el material de soporte y el agente de administración suelen requerir la presencia de un objeto metálico u otra estructura conductora de electricidad como elemento calentador en estrecha asociación con el material de soporte y el agente de administración. Pueden dispersarse partículas discretas (por ejemplo, esferas o gránulos) de un material conductor adecuado (por ejemplo, hierro o cobre) en el material de soporte para facilitar el proceso de calentamiento. El uso de estos sistemas permite al dispositivo calentar de forma rápida y uniforme todo el volumen de material de soporte y, de este modo, garantizar que la cantidad de agente de administración esté mejor controlada y sea más predecible. El material conductor adecuado también puede suministrarse con otras formas y geometrías adecuadas, por ejemplo, puede suministrarse en forma de una serie de varillas, discos o placas, o en forma de una malla o red tridimensional dentro de la cual pueden estar situados el material de soporte y el agente de administración. Cuando el material conductor está disperso por todo el soporte (por ejemplo, en forma de pequeñas partículas, varillas o una malla), la cantidad de material conductor presente debe ser suficiente para garantizar que el material del soporte pueda calentarse rápida y completamente, y la cantidad debe ser lo suficientemente baja para evitar interferir con la eficacia del soporte cerámico y su contenido. Generalmente, la cantidad de material conductor (es decir, el elemento calentador) presente en el material de soporte puede llegar al 40 % en peso en relación con el peso total del material conductor y el material de soporte sin reducir significativamente las propiedades mecánicas del cemento endurecido. Preferentemente, la cantidad de material conductor presente en el material de soporte no será superior al 20 % en peso en relación con el peso total del material conductor y el material de soporte. Cuando el material de soporte se forma en contacto sólo con un pequeño número de masas conductoras (por ejemplo, menos de cinco, preferentemente una) más grandes, entonces la cantidad relativa de material conductor presente como elemento calentador puede ser mucho mayor, potencialmente hasta el 70 % (por ejemplo, hasta el 50 %) en peso en relación con el peso total del material conductor y el material de soporte. A este respecto, pueden obtenerse redes tridimensionales mediante cualquier procedimiento convencional conocido por el experto, incluida la impresión 3D o la formación de espuma metálica, tal como se describe en el presente documento.

El material conductor también puede comprender o consistir en un material ferromagnético (o ferrimagnético), tal como el hierro. La presencia de tales materiales magnéticos puede mejorar aún más los efectos de calentamiento

conseguidos mediante el calentamiento por inducción, ya que se genera calor adicional a través de las pérdidas por histéresis magnética dentro del material magnético. El calentamiento por inducción suele proporcionar un calentamiento más rápido de los materiales en comparación con los calentadores de resistencia.

5 El material conductor (por ejemplo, en forma de partículas) también puede mezclarse con el material de soporte incluso en sistemas que no estén destinados al calentamiento por inducción. Independientemente del procedimiento por el que se caliente el material de soporte, el material conductor ayuda a aumentar la velocidad y la homogeneidad de la conducción del calor por todo el material de soporte para mejorar así la velocidad y la previsibilidad de la evaporación del agente de administración.

10 El material de soporte puede estar alojado dentro de una carcasa exterior situada dentro del dispositivo de inhalación. Por ejemplo, el material de soporte puede estar alojado dentro de una carcasa formada por un material térmicamente conductor (por ejemplo, un metal tal como el aluminio o el acero) capaz de almacenar el material de soporte y el agente de administración cuando el dispositivo no está en uso. En una realización de este tipo, el elemento calentador también puede estar en contacto térmico directo con la superficie externa de la carcasa.

15 Como alternativa, la carcasa puede ser un material cerámico o geopolimérico, por ejemplo, como se define a continuación. Preferentemente, la carcasa es un material cerámico (igual o diferente del soporte cerámico descrito en el presente documento) que no contiene ningún agente de administración dentro de sus poros. Dicha carcasa cerámica proporciona aislamiento térmico al material de soporte y al agente de administración contenido en su interior. Las carcasas cerámicas son especialmente útiles en dispositivos de la invención en los que los materiales de soporte se calientan mediante calentamiento por inducción. En estos sistemas, la carcasa puede actuar como contenedor del material de soporte que contiene el elemento calentador (por ejemplo, partículas de material conductor) y separarlo de la fuente de campo magnético alterno (por ejemplo, una bobina conductora) y de otros componentes del dispositivo de inhalación que puedan ser sensibles a las altas temperaturas.

25 En otra realización, una parte del elemento calentador puede estar situada internamente al material de soporte. Por ejemplo, parte o la totalidad del elemento calentador puede estar rodeado, al menos parcialmente, por el material de soporte. En tales dispositivos, el material de soporte tiene una forma complementaria a la forma del elemento calentador; es decir, la forma del material de soporte se ajusta a la forma del elemento calentador para facilitar una estrecha asociación entre el elemento calentador y el material de soporte. De este modo se garantiza que haya una zona de asociación relativamente alta entre el elemento calentador y el material de soporte. La construcción del dispositivo de esta manera permite una transferencia de calor más rápida y eficiente desde el elemento calentador al material de soporte para ayudar aún más a controlar la liberación del agente de administración. El "control de la liberación" puede referirse al control de la cantidad total y/o la velocidad de liberación del agente de administración desde el dispositivo cuando está en uso.

35 El material de soporte puede fabricarse *in situ*, es decir, en presencia del elemento calentador, para garantizar que el material de soporte tenga una forma complementaria a la del elemento calentador. La formación del material de soporte de esta manera puede lograrse en los casos en que el material de soporte se forma a partir de una pasta. Dicha pasta se aplica al elemento calentador (que, por ejemplo, puede tener forma de bobina, rejilla o alambre recto) y luego se deja endurecer. Como alternativa, el material de soporte puede suministrarse como un sólido preformado para ajustarse a un diseño concreto del elemento calentador. Por ejemplo, el material de soporte puede suministrarse como un bloque de material que contiene opcionalmente una o más cavidades (por ejemplo, un orificio cilíndrico) en las que puede situarse un elemento calentador una vez montado el dispositivo de inhalación. Como alternativa, el material de soporte puede formarse a partir de una pasta que se aplica a un molde, se deja endurecer y luego se retira del molde para que pueda incorporarse a un dispositivo de inhalación en una fecha posterior. El molde tiene una forma tal que el material de soporte se solidifica en una forma (es decir, se conforma) que complementa el diseño concreto del elemento calentador. En las realizaciones en las que el material de soporte se suministra como componente en un cartucho de recambio (tal como se describe más adelante), pueden utilizarse en dichos cartuchos unidades preformadas de material de soporte que tengan una forma normalizada. Los materiales de soporte que pueden formarse a temperaturas relativamente bajas (por ejemplo, inferiores a 400 °C), tales como los materiales cerámicos aglomerados químicamente y los geopolímeros, son especialmente adecuados para la fabricación de unidades preformadas debido a las propiedades moldeables de las mezclas de materiales de soporte no endurecidos.

50 Los materiales de soporte que pueden formarse a temperaturas relativamente bajas (por ejemplo, inferiores a 400 °C), tales como los materiales cerámicos aglomerados químicamente y los geopolímeros, también son especialmente adecuados para su uso con sistemas de calentamiento por inducción. El material conductor (ya sea en forma de partículas discretas o de cualquier otra estructura o estructuras) puede estar distribuido a través de la mezcla del material de soporte y el agente de administración introduciendo el material conductor antes de que el material de soporte se endurezca o se cure. La mezcla compuesta que comprende el material de soporte (o sus precursores), el agente de administración y el material conductor suele ser una pasta que puede moldearse en cualquier forma deseada después de añadir el material conductor. A continuación, el material compuesto puede endurecerse sin necesidad de utilizar altas temperaturas que podrían fundir el material conductor. A la inversa, los procesos de sinterización convencionales pueden implicar temperaturas superiores a 1000 °C que pueden fundir muchos metales.

El material conductor puede ser, como alternativa, una red tridimensional de metal, que se puede obtener por procedimientos que incluyen la impresión 3D. La mezcla compuesta que comprende el material de soporte (o sus precursores), el agente de administración y el material conductor puede obtenerse preparando en primer lugar la red tridimensional de metal e incorporando después una pasta moldeable de precursor de soporte cerámico que contenga tanto el precursor o precursores del soporte cerámico como el agente de administración.

En ciertas realizaciones, el dispositivo es recargable. En un ejemplo, tras el uso, es decir, cuando la reserva de agente de administración en el dispositivo se agota parcial o totalmente, puede incorporarse un nuevo suministro del agente de administración a los poros del material de soporte para recargar el dispositivo. Esto puede lograrse poniendo el material de soporte total o parcialmente agotado en contacto fluido con un depósito externo que contenga el agente de administración durante un período de tiempo definido. Dicho depósito externo se suministra preferentemente como un contenedor de agente de administración (o un material que comprende el agente de administración) que se almacena separadamente del dispositivo entre cada recarga.

Como alternativa, el material de soporte y el agente de administración pueden suministrarse juntos en un cartucho de recambio. Dicho cartucho debe ser adecuado para su uso en los dispositivos de inhalación de la invención tal como se describen en el presente documento. En un sistema de este tipo, el contenedor de agente de administración en el dispositivo puede recargarse con facilidad retirando un cartucho gastado del dispositivo de inhalación y sustituyéndolo por un cartucho lleno (es decir, un cartucho que contenga la cantidad deseada de agente de administración). Los dispositivos de inhalación que permiten sustituir los cartuchos que contienen el agente de administración también son dispositivos recargables.

Así, según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un cartucho adecuado para su uso en un dispositivo de inhalación como se describe en el presente documento, en el que el cartucho contiene:

(i) un material de soporte sólido y poroso con una porosidad de al menos el 10 %, basado en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente o uno o más materiales geopoliméricos; y

(ii) un agente de administración situado dentro de los poros del material de soporte, en el que dicho agente de administración es un principio activo farmacéutico distinto de la nicotina o una sal de la misma.

Dado que los dispositivos de la invención están destinados a la administración de principios activos farmacéuticos, pueden proporcionarse al usuario final formas farmacéuticas unitarias individuales (por ejemplo, en forma de cartuchos de recambio como se ha descrito anteriormente, o en forma de bloques, gránulos, comprimidos, discos o barritas como se describe a continuación) que contengan uno o más principios activos farmacéuticos y que sean adecuadas para su uso con estos dispositivos. Estas formas farmacéuticas unitarias individuales representan, por tanto, una realización del "cartucho" que constituye el segundo aspecto de la invención.

Las propias formas farmacéuticas unitarias individuales pueden suministrarse al usuario final por separado o junto con el dispositivo de inhalación. Cada forma farmacéutica unitaria individual contiene una cantidad suficiente del principio activo farmacéutico para proporcionar el número deseado de dosis (por ejemplo, no más de una o dos dosis para sustancias de las que se puede abusar, como los analgésicos opioides) al usuario, por lo que puede describirse como una "forma farmacéutica unitaria" o una "forma farmacéutica de liberación controlada". Cuando a un paciente se le prescribe un régimen de tratamiento que implica múltiples dosis de un fármaco, ese fármaco (preferentemente un fármaco del que no se puede abusar) puede suministrarse en una forma farmacéutica de liberación controlada, en la que cada unidad (es decir, cada gránulo, comprimido, etc.) contiene una cantidad suficiente de fármaco para proporcionar una pluralidad de dosis (por ejemplo, al menos 5, al menos 20 o al menos 100 dosis) cuando se utiliza en el dispositivo de la invención. En el caso de las formas farmacéuticas de liberación controlada que contienen una pluralidad de dosis, dichas formas farmacéuticas pueden calentarse en los dispositivos varias veces a lo largo del tratamiento, y cada calentamiento facilita la administración de una dosis distinta al paciente.

En otra realización, se proporciona un producto unitario (por ejemplo, un cartucho de recambio, una forma farmacéutica unitaria o una forma farmacéutica de liberación controlada) que contiene:

(i) un material de soporte sólido y poroso con una porosidad de al menos el 10 %, basado en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente o uno o más materiales geopoliméricos;

(ii) un agente de administración situado dentro de los poros del material de soporte, en el que dicho agente de administración es un principio activo farmacéutico distinto de la nicotina o una sal de la misma; y

(iii) partículas de un material conductor (por ejemplo, un metal) distribuidas por todo el material de soporte.

En tal realización, el producto unitario puede utilizarse como sustituto de un cartucho gastado en un dispositivo de inhalación tal como se describe en el presente documento. El material de soporte, el agente de administración y el material conductor pueden ser los descritos en el presente documento. Cada uno de estos productos unitarios puede contener una cantidad definida del agente de administración, por ejemplo, una cantidad suficiente del agente de administración para permitir que se administre una dosis controlada (por ejemplo, no más de aproximadamente una dosis unitaria) al receptor por inhalación antes de que se agote efectivamente ese producto unitario.

En las realizaciones en las que el material de soporte y el agente de administración se suministran juntos en un cartucho de recambio, una forma farmacéutica unitaria, una forma farmacéutica de liberación controlada o similar, el cartucho o la forma farmacéutica pueden construirse de modo que el usuario pueda retirarlos con facilidad del dispositivo para introducir en su lugar un cartucho o forma farmacéutica de recambio (por ejemplo, un cartucho o una forma farmacéutica recargado).

En una realización, el cartucho de recambio, la forma farmacéutica unitaria, la forma farmacéutica de liberación controlada o similares pueden configurarse de tal manera que el soporte y el agente de administración se sitúen en las proximidades de un elemento calentador del dispositivo tras la inserción del cartucho, mientras que simultáneamente se configuran de tal manera que el usuario no pueda entrar en contacto físico con el agente de administración en ningún momento antes de la activación del dispositivo. Esto puede ayudar a reducir el riesgo de exposición involuntaria del usuario al agente de administración al recargar el dispositivo. Además, o como alternativa, el cartucho de recambio, la forma farmacéutica unitaria, la forma farmacéutica de liberación controlada o similares pueden contener un material de soporte compuesto, es decir, un material que comprende un material de soporte (por ejemplo, un material cerámico aglomerado químicamente o un geopolimérico), un agente de administración y partículas de un material conductor.

Los cartuchos de recambio pueden contener el material de soporte y el agente de administración juntos dentro de una carcasa como la descrita anteriormente (por ejemplo, una carcasa fabricada con un material diferente del material de soporte, preferentemente un metal, una aleación, un material cerámico o un geopolímero) para reducir la exposición del usuario al agente de administración o para minimizar la pérdida involuntaria del agente de administración durante el almacenamiento o la inserción en el dispositivo.

En una realización alternativa, el cartucho o la forma farmacéutica pueden consistir fundamentalmente en el material de soporte y el agente de administración, opcionalmente junto con partículas de un material conductor y/o una o más sustancias adicionales mencionadas en otras partes del presente documento que puedan estar presentes (por ejemplo, agentes potenciadores de la evaporación, agentes aromatizantes, potenciadores del sabor, cargas, etc., como conocerá la persona experta). Por ejemplo, el cartucho puede no contener ningún otro elemento (aparte del material de soporte y el agente de administración) que sea necesario para el funcionamiento del dispositivo.

Las realizaciones en las que el cartucho o la forma farmacéutica consisten fundamentalmente en el material de soporte y el agente de administración (opcionalmente junto con partículas de un material conductor y/o una o más sustancias adicionales mencionadas en otras partes del presente documento) pueden mencionarse, en concreto, en el contexto de la administración del principio activo farmacéutico. Dichos cartuchos o formas farmacéuticas pueden suministrarse convenientemente a un médico, farmacéutico o paciente en forma de formas farmacéuticas unitarias monodosis o multidosas, en las que cada unidad contiene una cantidad definida del principio activo farmacéutico. Al suministrar las formas farmacéuticas a los consumidores finales en forma de unidades monodosis, se dificulta aún más que los que abusan de fármacos obtengan grandes cantidades del fármaco de abuso a partir de dichas formas farmacéuticas.

El dispositivo de inhalación puede configurarse de tal manera que, después de su uso, el usuario simplemente tenga que retirar el material de soporte gastado del dispositivo e insertar una unidad de recambio de material de soporte que contenga un suministro completo del agente de administración (por ejemplo, fármaco). Dichas unidades de recambio pueden suministrarse en forma de bloques, discos, comprimidos, barritas o gránulos del material de soporte que contiene el agente de administración. Dichas unidades de recambio podrían suministrarse en el envase de uso común conocido en el mercado como "blíster", estando cada unidad envasada al vacío y sellada y pudiéndose extraer individualmente para su inserción en el dispositivo. El suministro de estas unidades de recambio minimizaría el desperdicio y garantizaría que los cartuchos de repuesto fueran pequeños y pudieran ser almacenados cómodamente por el usuario.

El uso de un sistema de cartuchos puede permitir un mayor control de la cantidad de agente de administración que se suministra al usuario. Por ejemplo, cada cartucho puede contener una cantidad suficiente del agente de administración (por ejemplo, un principio activo farmacéutico) para proporcionar una cantidad definida (por ejemplo, no más de una dosis farmacéutica) de ese agente de administración al usuario.

En las realizaciones en las que los dispositivos de inhalación están destinados a ser utilizados para administrar uno o más principios activos farmacéuticos, cada dispositivo individual puede contener una cantidad suficiente del principio activo farmacéutico (o de cada uno de los principios activos farmacéuticos) para proporcionar una cantidad limitada pero definida del principio activo farmacéutico al usuario. En una realización preferida, dicha cantidad puede ser una dosis terapéutica única (es decir, no más de una). En tales realizaciones, el dispositivo es incapaz de suministrar cantidades adicionales del principio activo farmacéutico una vez agotada la cantidad limitada antes mencionada. Estos dispositivos pueden ser recargables (por ejemplo, mediante el sistema de cartuchos definido anteriormente) o pueden estar destinados a un número limitado de usos, tras los cuales deben desecharse.

Ventajosamente, los dispositivos de inhalación de la invención pueden contener más de un material de soporte, o un material de soporte en el que diferentes regiones tienen diferentes tamaños promedio de poro. De este modo, los dispositivos de inhalación pueden configurarse para liberar uno o más agentes de administración a una pluralidad de velocidades. Por ejemplo, un dispositivo de este tipo puede proporcionar una liberación rápida inicial de una cantidad

controlada de fármaco, seguida de una liberación sostenida más lenta de una cantidad controlada del mismo fármaco o de otro diferente, en función de las necesidades del usuario.

El material de soporte se basa en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente o en uno o más materiales geopoliméricos.

5 Se entenderá que la expresión "material cerámico" incluye compuestos formados entre elementos metálicos y no metálicos, con frecuencia óxidos, nitruros y carburos que se forman y/o son procesables mediante algún tipo de proceso de curado, que a menudo incluye la acción del calor. En este sentido, los materiales arcillosos, el cemento y los vidrios se incluyen dentro de la definición de material cerámico (Callister, "Material Science and Engineering, An Introduction", John Wiley & Sons, 7ª edición (2007)).

10 El material cerámico puede comprender un material cerámico sinterizado (por ejemplo, caolín, metacaolín, óxido de aluminio, nitruro de silicio, óxido de circonio, carburo de silicio o una mezcla de los mismos).

Se prefiere que el material cerámico empleado esté basado en un óxido metálico (tal como el óxido de aluminio o el óxido de circonio), o los materiales cerámicos basados en óxidos de metales (o metaloides o no metales) son especialmente útiles, ya que no pueden oxidarse más y, por tanto, presentan una buena estabilidad a altas temperaturas.

15 El material cerámico también puede ser un óxido y/o un óxido doble y/o un nitruro y/o un carburo de cualquiera de los elementos escandio, cerio, itrio, boro o, preferentemente, silicio, aluminio, carbono, titanio, circonio o tántalo, o combinaciones de los mismos.

20 El material cerámico puede ser un óxido, un nitruro y/o un carburo de cualquiera de los elementos silicio, aluminio, carbono, titanio, circonio o tántalo, o combinaciones de los mismos. Entre los materiales concretos que pueden mencionarse figuran el óxido de aluminio, el óxido de circonio, el carburo de silicio, el nitruro de silicio y combinaciones de los mismos.

Los materiales cerámicos sinterizados (incluidos los materiales formados a partir de óxido de aluminio, óxido de circonio, carburo de silicio y/o nitruro de silicio) son bien conocidos por los expertos. Dichos materiales cerámicos sinterizados son especialmente útiles como materiales de soporte en dispositivos de inhalación en los que el agente de administración es un agente terapéutico del que el receptor no puede abusar.

25 El material cerámico sinterizado puede cargarse con el agente de administración después de que se haya producido la sinterización y se haya formado el material cerámico. La carga se consigue normalmente sumergiendo el material de soporte en un líquido que contiene el agente de administración. La eficacia de la carga asociada a la inmersión puede mejorarse utilizando técnicas de carga al vacío. También pueden utilizarse otros procedimientos que faciliten la introducción del agente de administración en los poros del material de soporte mediante fuerzas capilares. Por ejemplo, el agente de administración puede aplicarse al material cerámico mediante pulverización, cepillado, laminado, recubrimiento por inmersión, recubrimiento en polvo, nebulización.

30 El tamaño de poro del material de soporte puede controlarse mediante diversas técnicas conocidas por el experto. En el caso del material cerámico (y los geopolímeros), el control del tamaño de poro se consigue normalmente durante el proceso de fabricación de la estructura de red del material de soporte. Algunos ejemplos de procedimientos conocidos para la fabricación de andamios porosos se describen en Subia B. *et al.* (2010), Biomaterial Scaffold Fabrication Techniques for Potential Tissue Engineering Applications, Tissue Engineering, Daniel Eberli (ed.).

35 Un procedimiento concreto que es adecuado para su uso con los materiales de soporte cerámicos utilizados en la presente invención es el procedimiento de lixiviación de porógenos que implica el uso de una fase de sacrificio durante la formación del material de soporte. Puede incluirse un material porógenos como parte de la mezcla de reacción durante la formación del material de soporte para ayudar a la formación de poros dentro de la red final del material de soporte. Los materiales porógenos incluyen, por ejemplo, aceites, líquidos (por ejemplo, agua), azúcares, manitol, etc. A continuación, el material porógeno puede eliminarse del material de soporte, por ejemplo, quemándolo cuando el material de soporte se calienta durante el proceso de curado o sinterización, o disolviéndolo con un disolvente adecuado, por ejemplo, agua.

40 En los materiales cerámicos que suelen producirse mediante un proceso de sinterización, la porosidad final también puede controlarse asegurando que el proceso de sinterización sólo se complete parcialmente. La sinterización se define en términos generales como la consolidación tras el calentamiento de una masa suelta de partículas, que están en contacto entre sí, en una masa más densa. El resultado es una disminución de la superficie específica y de la porosidad y un aumento de la densidad. Por lo general, la sinterización se produce en tres etapas. Durante la etapa inicial, se forman zonas de contacto entre las partículas individuales mediante la sinterización por contacto y la sinterización por densificación. En la etapa intermedia, las regiones de contacto entre partículas vecinas crecen y el gran número de partículas pequeñas se sustituye por un número menor de granos grandes. Entre los límites de los granos se produce una intensa contracción de los poros abiertos, lo que se asocia a un cambio en la geometría de los poros. En la etapa final de la sinterización, el límite de grano y la difusión en la red son los mecanismos dominantes

de transporte de masa. Se forman poros cerrados aislados que reducen su tamaño a medida que avanza la densificación.

Para conseguir el nivel de porosidad deseado, el precursor de un material cerámico sinterizado puede calentarse a una temperatura más baja, a una presión más baja o durante un tiempo más corto de lo que suele ser habitual durante el proceso normal de sinterización, lo que permite retener poros de un tamaño mucho mayor. Otro procedimiento para controlar la porosidad del producto final consiste en proporcionar un cuerpo verde (es decir, el material que se va a sinterizar) que tenga una porosidad inicial determinada. Otro procedimiento consiste en añadir una cantidad controlada de un material de sacrificio que se pierde durante el proceso de sinterización. Los procedimientos adecuados para controlar la porosidad del material cerámico sinterizado se describen en Journal of the European Ceramic Society, vol. 29, n.º 13, 2009, 2867-2872.

El material de soporte puede estar basado en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente. Uno o ambos pueden suministrarse en forma de gránulos.

Los materiales cerámicos aglomerados químicamente adecuados incluyen materiales cerámicos no hidratados, parcialmente hidratados o totalmente hidratados, o combinaciones de los mismos.

Algunos ejemplos no limitantes de sistemas cerámicos aglomerados químicamente incluyen fosfatos de calcio, sulfatos de calcio, carbonatos de calcio, silicatos de calcio, aluminatos de calcio, carbonatos de magnesio y combinaciones de los mismos. Entre las composiciones químicas preferidas se incluyen las basadas en materiales cerámicos aglomerados químicamente que, tras la hidratación de una o más sustancias precursoras apropiadas, consumen una cantidad controlada de agua para formar una red.

Otros sistemas concretos disponibles son los basados en aluminatos y silicatos, ambos de los cuales consumen una gran cantidad de agua. Se pueden utilizar fases como CA2, CA, CA3 y C12A7, y C2S y C3S en estado cristalino o amorfo (C= CaO, A = Al₂O₃, SiO₂ = S, según la terminología común del cemento), que son fáciles de conseguir. Las fases de aluminato de calcio y/o silicato de calcio pueden utilizarse como fases separadas o como mezclas de fases. Las fases antes mencionadas, todas en forma no hidratada, actúan como fase aglutinante (el cemento) en el material de soporte cuando se hidratan. La proporción en peso de líquido (agua)-cemento suele estar en el intervalo de 0,2 a 0,5, preferentemente en el intervalo de 0,3 a 0,4.

Otros materiales que pueden mencionarse a este respecto son los minerales arcillosos, tales como el silicato de aluminio y/o el silicato de aluminio hidratado (cristalino o amorfo). Algunos ejemplos no limitantes incluyen caolín, dickita, halloysita, nacrita, ceolita, illita o combinaciones de los mismos, preferentemente halloysita.

En otras realizaciones de la invención, el sólido poroso se basa en un material cerámico que se forma a partir de un material cerámico autofraguante. Algunos ejemplos no limitantes de materiales cerámicos autofraguantes son los materiales a base de sulfato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio y aluminato de calcio. Entre los materiales cerámicos concretos que pueden mencionarse a este respecto figuran el fosfato de alfa-tricalcio, el sulfato de calcio hemihidratado, CaOAl₂O₃, CaO(SiO₂)₃, CaO(SiO₂)₂ y similares.

Otros materiales cerámicos que pueden emplearse incluyen los basados en un sulfato, tal como un sulfato de calcio, o un fosfato, tal como un fosfato de calcio. Algunos ejemplos concretos de tales sustancias incluyen sulfato de calcio de fase alfa o beta hemihidratado (sulfato de calcio hidratado como producto final), fosfato de calcio alcalino o neutro (apatita) y fosfato de calcio ácido (brushita). Al igual que los materiales cerámicos sinterizados, los materiales cerámicos aglomerados químicamente pueden cargarse sumergiendo el material cerámico en un líquido que contenga el agente de administración, o mediante cualquier otro procedimiento que facilite la introducción del agente de administración en los poros del material cerámico a través de fuerzas capilares (incluidos pulverización, cepillado, laminado, recubrimiento por inmersión, recubrimiento en polvo o nebulización).

El tamaño de grano del material cerámico (por ejemplo, silicato de aluminio) puede ser inferior a aproximadamente 500 µm, preferentemente inferior a aproximadamente 100 µm, más preferentemente inferior a aproximadamente 50 µm, y en especial inferior a aproximadamente 20 µm, medido por difracción de láser en el modo ponderado en volumen (por ejemplo, Malvern Mastersizer). El uso de material cerámico con granulometrías mayores puede dar lugar a un fraguado menos óptimo y a una reducción de la resistencia del sólido final, aunque puede permitir una mejor manipulación del cemento. Los granos pueden tener cualquier forma (por ejemplo, esférica, redondeada, de aguja, placas, etc.). En los dispositivos de la invención pueden utilizarse materiales de soporte con tamaños de grano inferiores a 1 µm, pero se prefieren tamaños de grano de al menos 1 µm para facilitar la fabricación (para evitar la formación de pastas muy viscosas al humedecerse) y preferentemente del orden de 10 µm. Estos tamaños de grano son apropiados para todos los materiales cerámicos en el contexto de los dispositivos de la invención, incluidos, entre otros, los materiales cerámicos sinterizados y los materiales cerámicos aglomerados químicamente descritos en el presente documento. Los granos pueden tener cualquier forma (por ejemplo, esférica, redondeada, de aguja, placas, etc.). Para evitar dudas, cuando el material de soporte está formado por geopolímeros, el tamaño de grano del material puede ser igualmente inferior a aproximadamente 100 µm, más preferentemente inferior a aproximadamente 50 µm, y en especial inferior a aproximadamente 20 µm.

- El tamaño medio de grano de cualquier partícula de polvo del precursor del material cerámico puede ser inferior a aproximadamente 500 μm , por ejemplo, inferior a aproximadamente 100 μm , preferentemente entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 30 μm . Esto es para mejorar la hidratación. Dicho material precursor puede transformarse en una microestructura de tamaño nanométrico durante la hidratación. Esta reacción implica la disolución del material precursor y la posterior precipitación repetida de hidratos de tamaño nanométrico en el agua (solución) y sobre el material precursor no hidratado remanente. Esta reacción continúa favorablemente hasta que los materiales precursores se han transformado y/o hasta que se mide una porosidad preseleccionada determinada por hidratación parcial mediante el tiempo y la temperatura, así como el H_2O en el líquido y/o la humedad.
- Los materiales cerámicos aglomerados químicamente son especialmente adecuados para su uso como materiales de soporte de principios activos farmacéuticos. Estos materiales de soporte son relativamente baratos y fáciles de fabricar y proporcionan una liberación adecuada del agente de administración volátil tras la aplicación de calor.
- Para evitar dudas, el material sólido poroso puede comprender más de un material cerámico, por ejemplo, incluida una mezcla de materiales cerámicos sinterizados y aglomerados químicamente.
- El tamaño de poro en materiales cerámicos aglomerados químicamente puede controlarse mediante diversas técnicas durante el proceso de fabricación de la estructura de red del material de soporte. Un procedimiento concreto que es adecuado para su uso con los materiales de soporte cerámicos aglomerados químicamente utilizados en la presente invención es el procedimiento de lixiviación de porógenos que implica el uso de una fase de sacrificio durante la formación del material de soporte. Puede incluirse un material porógenos como parte de la mezcla de reacción durante la formación del material de soporte para ayudar a la formación de poros dentro de la red final del material de soporte.
- Los materiales porógenos incluyen, por ejemplo, aceites, líquidos (por ejemplo, agua), azúcares, manitol, etc. A continuación, el material porógeno puede eliminarse del material de soporte, por ejemplo, quemándolo cuando el material de soporte se calienta durante el proceso de curado, o disolviéndolo con un disolvente adecuado. La disolución suele lograrse con agua para evitar dejar cantidades residuales de una sustancia que pueda tener efectos nocivos en el funcionamiento del dispositivo o efectos adversos en el usuario.
- Los procedimientos de espumado también pueden utilizarse para aumentar el tamaño de poro en materiales cerámicos aglomerados químicamente, así como en otros materiales de soporte mencionados en el presente documento. Tales procedimientos serán conocidos por el experto y son especialmente útiles para formar materiales de soporte con tamaños de poro mayores.
- Como alternativa, el material de soporte puede estar basado en uno o más materiales geopolímeros.
- Los expertos en la materia entenderán que el término "geopolímero" incluye o significa cualquier material seleccionado de la clase de los materiales de aluminosilicato sintéticos o naturales que pueden formarse por reacción de un material precursor de aluminosilicato (preferentemente en forma de polvo) con un líquido alcalino acuoso (por ejemplo, una solución), preferentemente en presencia de una fuente de sílice.
- Se entenderá que la expresión "fuente de sílice" incluye cualquier forma de óxido de silicio, tal como SiO_2 , incluido un silicato. El experto sabrá que la sílice puede fabricarse en varias formas, tales como vidrio, cristal, gel, aerogel, sílice de combustión (o sílice pirogénica) y sílice coloidal (por ejemplo, Aerosil).
- Los materiales precursores de aluminosilicatos adecuados suelen ser (pero no necesariamente) cristalinos en su naturaleza e incluyen caolín, dickita, halloysita, nacrita, zeolitas, illita, preferentemente zeolita deshidroxilada, halloysita o caolín y, más preferentemente, metacaolín (es decir, caolín deshidroxilado). La deshidroxilación (por ejemplo, del caolín) se realiza preferentemente por calcinación (es decir, calentamiento) de un aluminosilicato hidroxilado a temperaturas superiores a 400 $^{\circ}\text{C}$. Por ejemplo, el metacaolín puede prepararse como describen Stevenson y Sagoe-Cretnsil en J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005), y Zoulgami *et al.* en Eur. Phys J. AP, 19, 173 (2002) y/o como se describe a continuación. El aluminosilicato deshidroxilado también puede fabricarse por condensación de una fuente de sílice y un vapor que comprenda una fuente de alúmina (por ejemplo, Al_2O_3).
- Así, en otra realización, el material de soporte puede ser un material que se obtiene por el proceso de reacción de un material precursor de aluminosilicato, tal como un material seleccionado del grupo que consiste en caolín, dickita, halloysita, nacrita, zeolitas, illita, zeolita deshidroxilada, halloysita deshidroxilada y metacaolín, con un líquido alcalino acuoso, opcionalmente en presencia de una fuente de sílice.
- Las sustancias precursoras también pueden fabricarse utilizando procedimientos de sol-gel, que suelen dar lugar a precursores de polvo amorfo (o parcialmente cristalino) de tamaño nanométrico de aluminosilicato, tal como se describe en Zheng *et al.* en J. Materials Science, 44, 3991-3996 (2009). El resultado es una microestructura más fina del material endurecido (la vía de sol-gel también puede utilizarse en la fabricación de sustancias precursoras para los materiales cerámicos aglomerados químicamente descritos anteriormente).
- Si se suministran en forma de polvo, el tamaño medio de grano de las partículas precursoras de aluminosilicato es inferior a aproximadamente 500 μm , preferentemente inferior a aproximadamente 100 μm , más preferentemente inferior a aproximadamente 30 μm .

En la formación de materiales geopoliméricos, dichas sustancias precursoras pueden disolverse en una solución acuosa alcalina, por ejemplo, con un valor de pH de al menos aproximadamente 12, tal como al menos aproximadamente 13. Las fuentes adecuadas de iones hidróxido incluyen bases inorgánicas fuertes, tal como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, Ba, Mg o, más preferentemente, Ca o, en especial Na o K, o combinaciones de los mismos) (por ejemplo, hidróxido de sodio). La proporción molar entre el catión metálico y el agua puede variar entre aproximadamente 1:100 y aproximadamente 10:1, preferentemente entre aproximadamente 1:20 y aproximadamente 1:2.

Una fuente de sílice (por ejemplo, un silicato, tal como SiO_2) se añade preferentemente a la mezcla de reacción por algún medio. Por ejemplo, el líquido alcalino acuoso puede contener SiO_2 , formando lo que a menudo se denomina vidrio soluble, es decir, una solución de silicato de sodio. En tales casos, la cantidad de SiO_2 respecto al agua en el líquido es preferentemente hasta aproximadamente 2:1, más preferentemente hasta aproximadamente 1:1, y lo más preferentemente hasta aproximadamente 1:2. El líquido acuoso también puede contener opcionalmente aluminato de sodio.

Como alternativa, se puede añadir silicato (y/o alúmina) al precursor de aluminosilicato opcionalmente pulverizado, preferentemente como sílice de combustión (microsílice; sílice AEROSILO). La cantidad que puede añadirse es preferentemente hasta aproximadamente el 30 % en peso, más preferentemente hasta aproximadamente el 5 % en peso del precursor de aluminosilicato.

La presencia de iones hidróxido libres en esta mezcla alcalina intermedia provoca la disolución de los átomos de aluminio y silicio del material o materiales de origen. A continuación, los materiales geopoliméricos pueden formarse dejando que la mezcla resultante fragüe (se cure o endurezca), proceso durante el cual los átomos de aluminio y silicio de los materiales de partida se reorientan para formar un material geopolimérico duro (y al menos en gran medida) amorfo. El curado puede realizarse a temperatura ambiente, a temperatura elevada o a temperatura reducida, por ejemplo, aproximadamente o justo por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C, tal como alrededor de 40 °C). El endurecimiento también puede realizarse en cualquier atmósfera, humedad o presión (por ejemplo, al vacío o de otro modo). La red polimérica inorgánica resultante es, en general, un gel tridimensional de aluminosilicato altamente coordinado, en el que las cargas negativas de los sitios tetraédricos de Al^{3+} se equilibran mediante cationes de metales alcalinos.

A este respecto, puede formarse un material de soporte a base de geopolímeros mezclando un polvo que comprenda el precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso (por ejemplo, una solución) que comprenda agua, una fuente de iones hidróxido como la descrita anteriormente y la fuente de sílice (por ejemplo, silicato), para formar una pasta. La proporción entre el líquido y el polvo se sitúa preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 20 (p/p), más preferentemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 10 (p/p). También pueden añadirse silicato de calcio y aluminato de calcio al componente precursor de aluminosilicato.

En una realización preferida de la invención, el agente de administración se forma conjuntamente y se distribuye en los poros dentro de la red de material de soporte. Esto significa que, sea cual sea el proceso empleado para formar el material de soporte, también debe necesariamente formar poros dentro de los cuales se distribuirá el agente de administración. El material de soporte que se basa en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente o en uno o más materiales geopoliméricos es especialmente adecuado para su uso en tales realizaciones, ya que el proceso mediante el cual se forma el material de soporte y su red de poros no requiere temperaturas muy elevadas, a diferencia de los materiales cerámicos sinterizados.

Por tanto, el agente de administración (o una mezcla que contenga el agente de administración) puede mezclarse con el material de soporte (por ejemplo, el material cerámico, el geopolímero o el metal), o uno o más precursores del mismo, mediante diversas técnicas, tal como la introducción mediante un proceso de sol-gel, en forma de una solución, o en forma de una suspensión, una pasta o una masilla, por ejemplo, de partículas, gránulos o granulados de material de soporte o de uno o más precursores del mismo, en presencia de un líquido apropiado (por ejemplo, un disolvente acuoso u orgánico). A esto le sigue algún tipo de proceso de "curado" para formar la composición de liberación sostenida, que comprende dichos poros, dentro de los cuales reside el agente de administración. Puede decirse que los materiales de soporte formados de este modo están precargados con el agente de administración.

Dichos poros son, en sí mismos, una red tridimensional de canales o huecos dentro de la red sólida, que contienen el agente de administración (por ejemplo, en forma de partículas).

Dichos poros pueden ser, por tanto, fundamentalmente "poros secundarios" formados por interacciones químicas (por ejemplo, "enlaces") entre las superficies de partículas primarias del material de soporte (que pueden ser propiamente porosas (es decir, comprender poros "primarios")), tales como materiales cerámicos o geopolímeros. Dichos poros pueden ser el resultado, por ejemplo, de la exposición de dichos materiales a uno o más reactivos químicos que provocan una transformación física y/o química (tal como una disolución parcial) en dichas superficies y la posterior unión física y/o química de dichas superficies (que puede ser consecuencia, a su vez, de algún otro proceso físico-químico, tal como secado, curado, etc.), dando lugar a dichos poros/huecos.

- En tales casos, dichos reactivos químicos pueden mezclarse con el agente de administración (o la mezcla que contiene el agente de administración) durante la preparación del material de soporte. Sin embargo, dichos poros secundarios no se forman necesariamente de esta manera, y la unión entre partículas primarias de materiales de soporte también puede ser física y/o mecánica, o puede formarse durante la producción de una red de material cerámico tridimensional aglomerada químicamente, tal como se ha descrito anteriormente, en presencia del agente de administración.
- Así pues, se proporciona un dispositivo para administrar un agente en forma de aerosol o vapor a un usuario, que comprende un material de soporte que es una red tridimensional sólida y continua que comprende partículas de un material cerámico, partículas que están aglomeradas entre sí para formar poros secundarios o huecos, y un agente de administración presente dentro de dichos poros secundarios o huecos.
- Como alternativa, si la red se forma mediante una reacción química (por ejemplo, polimerización, o como se ha descrito anteriormente para los geopolímeros), el agente de administración puede mezclarse con una mezcla precursora que comprenda los reactivos pertinentes y, a continuación, situarse dentro de los poros o huecos que se forman durante la formación de la propia red tridimensional del material de soporte.
- Se prefiere especialmente que el material cerámico esté basado en un material cerámico aglomerado químicamente o en un geopolímero, ya que estos materiales son especialmente adecuados para facilitar la carga del fármaco antes de que se forme la red de poros en el soporte. Esto, a su vez, ofrece un procedimiento eficaz para controlar con facilidad la cantidad de agente de administración que se carga en el soporte durante la fabricación. Estos dispositivos, en especial los basados en geopolímeros, son ventajosos cuando el dispositivo de inhalación contiene un principio activo farmacéutico susceptible de abuso.
- En el caso de los geopolímeros, el control del tamaño de poro se consigue normalmente durante el proceso de fabricación de la estructura de red del material de soporte. Algunos ejemplos de procedimientos conocidos para la fabricación de andamios porosos se describen en Subia B. *et al.* (2010), Biomaterial Scaffold Fabrication Techniques for Potential Tissue Engineering Applications, Tissue Engineering, Daniel Eberli (ed.).
- Un procedimiento concreto que es adecuado para su uso con los materiales de soporte geopoliméricos utilizados en la presente invención es el procedimiento de lixiviación de porógenos descrito anteriormente con respecto a los materiales de soporte cerámicos. Los materiales porógenos que pueden utilizarse en la formación de material geopolimérico poroso incluyen, por ejemplo, aceites, líquidos (por ejemplo, agua), azúcares, manitol, etc.
- En los dispositivos no cubiertos por las reivindicaciones, el material de soporte puede estar basado en uno o más metales.
- El término "metal" incluye tanto metales puros como aleaciones (es decir, mezclas de dos o más metales). Entre los metales adecuados que pueden utilizarse como materiales de soporte se incluyen aquellos que permanecen sólidos hasta la temperatura de calentamiento utilizada en los dispositivos de la invención y por encima de ella, por ejemplo, por encima de 400 °C, o preferentemente por encima de 500 °C. Algunos materiales de soporte metálicos concretos incluyen los basados en titanio, níquel, cromo, cobre, hierro, aluminio, zinc, manganeso, molibdeno, platino y aleaciones que contengan esos metales. También pueden utilizarse los llamados metales refractarios por su gran resistencia al calor y al desgaste.
- Algunos metales puros y aleaciones específicos que pueden utilizarse en este contexto incluyen el latón, el manganeso, el molibdeno, el níquel, el platino, el zinc, y en especial incluyen el titanio, las aleaciones de titanio, las aleaciones de níquel-cromo, las aleaciones de cobre-níquel, el hierro, el acero (por ejemplo, el acero inoxidable), el aluminio, las aleaciones de hierro-cromo-aluminio.
- El tamaño de poro de los materiales de soporte metálicos puede controlarse mediante diversas técnicas conocidas por el experto. Algunos ejemplos de procedimientos adecuados que pueden utilizarse para formar un sustrato metálico que tenga la porosidad requerida incluyen la impresión tridimensional y la perforación. La impresión 3D de sólidos porosos puede lograrse utilizando aparatos de impresión 3D habituales, y con esta técnica de fabricación pueden conseguirse tamaños de poro de hasta 10 µm. Los procedimientos de perforación para introducir porosidad o aumentar los niveles de porosidad en los materiales son conocidos por el experto. Estos procedimientos pueden ser especialmente ventajosos, ya que proporcionan un mayor grado de control sobre el tamaño de poro y el nivel general de porosidad del material. Estos procedimientos de perforación pueden utilizarse para formar poros de un tamaño medio de hasta aproximadamente 100 µm o incluso inferior.
- La porosidad interna también puede desarrollarse en estructuras metálicas (en especial cuando la estructura metálica está presente como parte conductora de un sistema de calentamiento por inducción) mediante un proceso de expansión de gas (o espumado) basado en el prensado isostático en caliente (HIPing). Mediante estos procesos se obtienen cuerpos porosos con un 20-40 % de porosidad aislada. La porosidad puede evolucionar mucho más rápidamente cuando se produce el espumado en sistemas de polvo de varios componentes altamente reactivos, como los que se someten a síntesis autopropagada a alta temperatura (SHS). Las reacciones altamente exotérmicas, iniciadas por calentamiento local o global de las mezclas de polvo compactado hasta la temperatura de ignición de la reacción, conducen a la vaporización de óxidos hidratados en las superficies del polvo y a la liberación de gases disueltos en el polvo. La mezcla de polvo que reacciona se calienta rápidamente para formar un líquido que contiene

burbujas de gas (principalmente hidrógeno) y, cuando la reacción se completa, se enfría rápidamente, atrapando el gas para formar una espuma. La formación de gas y la expansión de la espuma pueden aumentarse añadiendo fases formadoras de vapor, tal como carbono (que se quema en el aire para producir CO) o agentes espumantes que reaccionan juntos para aumentar la temperatura de reacción y producir partículas finas que estabilizan la espuma. Otros procedimientos adecuados conocidos por el experto se describen en Andrew Kennedy (2012), *Porous Metals and Metal Foams Made from Powders*, Powder Metallurgy, Dr. Katsuyoshi Kondoh (ed.).

Cualquiera de los materiales de soporte descritos en las reivindicaciones puede utilizarse en los dispositivos de la invención. Así, en otra realización, la invención se refiere a un dispositivo como se ha descrito anteriormente en el que el material cerámico se selecciona de la lista que consiste en:

- (i) un material que puede obtenerse por el proceso de reacción de un material precursor de aluminosilicato con un líquido alcalino acuoso; y

un fosfato de calcio, un sulfato de calcio, un carbonato de calcio, un silicato de calcio, un aluminato de calcio, un carbonato de magnesio, un silicato de aluminio y combinaciones de los mismos.

Se prefieren especialmente los materiales enumerados anteriormente.

Los inventores han descubierto ventajosamente que los dispositivos de la invención proporcionan la liberación del agente de administración en forma de aerosol o vapor de tal manera que el agente de administración puede ser administrado a un usuario mediante inhalación. Cuando se utiliza, el dispositivo de inhalación permite que el usuario inhale un agente, normalmente con fines terapéuticos. En las realizaciones en las que el agente de administración es nicotina, el dispositivo de inhalación puede utilizarse con fines terapéuticos, por ejemplo, para reducir la frecuencia de fumar.

El agente de administración puede suministrarse en el dispositivo como parte de una mezcla que comprende uno o más componentes adicionales. Uno o más de dichos componentes adicionales pueden estar presentes para facilitar la volatilización del agente de administración cuando se calienta el material de soporte. En los dispositivos de inhalación de la presente invención, el material de soporte tiene una porosidad definida, lo que ayuda a controlar la cantidad y/o la velocidad de administración del agente de administración que recibe el usuario.

Por lo tanto, el agente de administración puede suministrarse en una mezcla que contenga uno o más agentes potenciadores de la evaporación, es decir, agentes que potencian la formación de vapor de un vapor del agente de administración. Entre los agentes adecuados para mejorar la evaporación se encuentran la glicerina, la glicerina vegetal ("vegetable glycerin", VG), el propilenglicol, el polietilenglicol o sus mezclas.

Sin embargo, los dispositivos de la invención pueden proporcionar ventajosamente un procedimiento por el cual el agente de administración puede ser suministrado al usuario sin el requisito de incluir agentes potenciadores de la evaporación, como los anteriores, que pueden ser potencialmente tóxicos o que pueden degradarse durante el proceso de calentamiento para formar subproductos tóxicos. Así, en una realización preferida, el agente de administración se proporciona (en el material de soporte) solo o en una mezcla que no contiene ninguno de los agentes potenciadores de la evaporación antes mencionados.

En otra realización, el agente de administración puede proporcionarse en una mezcla que contenga una o más sustancias adicionales que no están destinadas a proporcionar ningún beneficio terapéutico al usuario. A modo de ejemplo, dichas sustancias adicionales pueden estar presentes para ayudar en la fabricación del producto, para ayudar en la vaporización del agente de administración o para mejorar la experiencia del usuario.

El aerosol o vapor que se suministra al usuario consiste fundamentalmente en aire, el agente de administración (por ejemplo, el principio activo farmacéutico) y potencialmente una o más sustancias adicionales opcionales (por ejemplo, un agente potenciador de la evaporación) que pueden estar presentes en mezcla con el agente de administración. Por ejemplo, el aerosol o vapor también puede contener cualquier agente aromatizante deseado (por ejemplo, un aromatizante o edulcorante como se describe en el presente documento) o aditivo inerte para mejorar el sabor, la consistencia o la textura del aerosol o vapor, haciendo así que la terapia de inhalación sea más apetecible para el usuario (es decir, el paciente).

En una realización, el agente de administración es nicotina. La nicotina se obtiene normalmente de productos del tabaco, por ejemplo, aceite de tabaco y otros extractos, y suele estar presente en dichos productos en forma de bitartrato de nicotina. Tanto la nicotina como el bitartrato de nicotina pueden utilizarse en los dispositivos de inhalación descritos en el presente documento.

Los dispositivos de inhalación que contienen nicotina pueden utilizarse en el tratamiento de la dependencia de la nicotina (por ejemplo, la adicción a la nicotina) con el fin de ayudar a una persona a reducir el consumo de tabaco o dejarlo por completo.

Los dispositivos de inhalación que contienen aparatos capaces de controlar el uso del dispositivo, y potencialmente restringir el uso por parte del usuario, también pueden ser especialmente ventajosos para su uso en el tratamiento de

la dependencia de la nicotina. Estos dispositivos pueden ayudar al usuario a registrar sus pautas de consumo y, de este modo, controlar con mayor precisión su consumo a lo largo del tiempo.

El agente de administración es un principio activo farmacéutico distinto de la nicotina o una sal de ésta. Un principio activo farmacéutico es un principio farmacéutico destinado a ser administrado a un paciente que lo necesite para proporcionarle un beneficio o efecto terapéutico. Los dispositivos de la presente invención también pueden configurarse para suministrar una pluralidad de principios activos farmacéuticos al usuario. Así, en una realización adicional, la inhalación de los dispositivos de la presente invención contiene una pluralidad de principios activos farmacéuticos.

Los principios activos farmacéuticos que pueden emplearse en los dispositivos de la invención incluyen preferentemente sustancias de diversas clases farmacológicas, por ejemplo, agentes antibacterianos, antihistamínicos y descongestionantes, agentes antiinflamatorios, antiparasitarios, antivíricos, anestésicos locales, antifúngicos, amebicidas o tricomonocidas, analgésicos, ansiolíticos, anticoagulantes, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antiglaucoma, antipalúdicos, antimicrobianos, antineoplásicos, agentes antiobesidad, antipsicóticos, antihipertensivos, agentes de tratamiento de trastornos autoinmunitarios, agentes para tratar la impotencia, antiparkinsonianos, agentes para tratar la enfermedad de Alzheimer, antipiréticos, anticolinérgicos, antiulcerosos, hipoglucemiantes, broncodilatadores, agentes de tratamiento del sistema nervioso central, agentes cardiovasculares, potenciadores cognitivos, anticonceptivos, agentes reductores del colesterol, agentes que actúan contra la dislipidemia, citostáticos, diuréticos, germicidas, bloqueantes H₂, inhibidores de la bomba de protones, agentes hormonales, agentes antihormonales, agentes hipnóticos, inotrópicos, relajantes musculares, contractores musculares, energizantes físicos, sedantes, simpaticomiméticos, vasodilatadores, vasoconstrictores, tranquilizantes, suplementos electrolíticos, vitaminas, uricosúricos, glucósidos cardíacos, inhibidores del flujo de membrana, inhibidores de las proteínas de transporte de la membrana, expectorantes, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes de obtención de imágenes, opioides, péptidos, enzimas, factores de crecimiento, vacunas, oligoelementos minerales. Entre las clases concretas de principios activos farmacéuticos que pueden mencionarse figuran los antihipertensivos, los sedantes, los hipnóticos, los opioides (incluidos los utilizados como analgésicos, sedantes o para el tratamiento de la tos) y los analgésicos no opioides.

Los principios activos farmacéuticos que pueden emplearse en los dispositivos de la invención pueden ser sustancias sólidas, líquidas o gaseosas en condiciones ambientales. Para evitar dudas, cuando se emplee más de un principio activo farmacéutico en los dispositivos de la invención, dichos principios podrán suministrarse en el mismo o diferente estado físico (por ejemplo, uno podrá ser sólido y otro líquido). En las realizaciones en las que uno o más de los principios activos farmacéuticos presentes en el dispositivo sea un gas en condiciones ambientales, dicho gas puede proporcionarse en una forma en la que está contenida (por ejemplo, disuelta o suspendida) una segunda sustancia, en la que la mezcla del gas y la segunda sustancia puede entonces incorporarse al material de soporte.

Entre los principios activos que pueden emplearse en los dispositivos de la invención se incluyen preferentemente los que pueden ser objeto de abuso, tales como los que son útiles para el tratamiento del dolor agudo o crónico, los trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la ansiedad y los trastornos del sueño, así como las hormonas del crecimiento (por ejemplo, la eritropoyetina), los esteroides anabolizantes, etc. Cuando se utilicen principios activos susceptibles de abuso, se prefiere especialmente que el material cerámico esté basado en un material cerámico aglomerado químicamente o en un geopolímero, tal como se ha descrito anteriormente. Las personas expertas pueden encontrar con facilidad una lista completa de sustancias potencialmente abusivas, por ejemplo, véanse los principios activos enumerados en el siguiente enlace web: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/alpha/alphabetical.htm>.

Entre las sustancias farmacológicas no opioides que pueden mencionarse específicamente figuran los analgésicos no opioides, tales como el sumatriptán (y otros agonistas de 5-HT₁); salicilatos, tales como aspirina, alopriprina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de etilo, subsalicilato de bismuto, salicilato de sodio, salicilamida, salicina, benorilato, salsalato, etenzamida, dflunisal, salicilato de trolamina, homosalato, salicilmetilecgonina, salicilato de octilo, aluminón, salicilato de bencilo, aspirinato de cobre y salicilato de potasio; psicoestimulantes, tales como modafinilo, anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina e hidroxianfetamina y, más preferentemente, metilfenidato; benzodiazepinas, tales como bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clotiazepam, cloxazepam, delorazepam, estazolam, fludiazepam, flurazepam, halazepam, haloxazepam, ketazolam, lormetazepam, medazepam, nimetazepam, nordiazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam y, más preferentemente, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam y triazolam; y otros sedantes no benzodiazepínicos (por ejemplo, hipnóticos de acción corta), tales como zaleplón, zolpidem, zopiclona y eszopiclona.

Otros analgésicos no opioides que pueden mencionarse son los analgésicos derivados del cannabis, en concreto las sustancias cannabinoides, y más concretamente las sustancias cannabinoides procedentes de plantas de cannabis. Entre las sustancias cannabinoides con propiedades analgésicas que pueden mencionarse figuran el tetrahidrocannabinol, el cannabidiol y el cannabinol. Así, los dispositivos de inhalación que contienen una o más sustancias cannabinoides también pueden utilizarse en medicina, en especial en el tratamiento del dolor.

En las realizaciones en las que el agente transmisible es un principio activo farmacéutico, el agente de administración debe ser una sustancia farmacéutica termoestable, preferentemente una sustancia que sea estable a temperaturas de hasta al menos aproximadamente 400 °C, más preferentemente hasta al menos aproximadamente 600 °C. Mediante el uso del término "termoestable" se entiende que el agente de administración es suficientemente estable a esa temperatura para garantizar que no sufrirá una degradación química significativa durante su uso, por ejemplo, cuando el agente de administración es una sustancia farmacéutica termoestable, "termoestable" se refiere a sustancias farmacéuticas que no muestran más de un 5 % de degradación cuando se calientan hasta 200 °C durante 30 segundos.

Los dispositivos de la presente invención pueden utilizarse para administrar principios farmacéuticos activos que tengan un punto de ebullición de hasta al menos 600 °C. Se prefiere que la sustancia farmacéutica tenga un punto de ebullición igual o inferior a aproximadamente 400°C, tal como igual o inferior a unos 300°C, preferentemente igual o inferior a aproximadamente 200°C.

Los dispositivos de la invención también pueden encontrar utilidad en la formulación de productos farmacéuticos en los que la trituración de un comprimido puede poner en riesgo al paciente o puede aumentar el riesgo de efectos adversos y/o un sabor desagradable, es decir, aquellos principios activos en los que sería deseable evitar una o más de las siguientes situaciones:

i) un comprimido que se mastica antes de ser tragado;

ii) la destrucción accidental durante su paso por el tracto gastrointestinal; y/o

iii) la manipulación *ex vivo*, es decir, la trituración para su posterior abuso (*vide infra*), o para facilitar su posterior ingestión, lo que puede provocar la destrucción de la funcionalidad del fármaco formulado.

Tales fármacos serán bien conocidos por las personas experta, pero también pueden encontrarse, por ejemplo, en el enlace <http://www.ismp.org/Tools/DoNotCrush.pdf>.

Sin embargo, los principios farmacéuticamente activos preferidos que pueden emplearse en los dispositivos de la invención incluyen analgésicos opioides. Se prefiere especialmente que el material cerámico esté basado en un material cerámico aglomerado químicamente o, más preferentemente, en un geopolímero, cuando el dispositivo de inhalación contenga un analgésico opioide. Los expertos entenderán que la expresión "analgésico opioide" incluye cualquier sustancia, ya sea natural o sintética, con propiedades opioides o similares a las de la morfina y/o que se une a los receptores opioides, en especial al receptor μ de opioides, con una actividad agonista al menos parcial, capaz por ello de producir un efecto analgésico. Los problemas de posible manipulación de formulaciones y de extracción de fármacos por parte de toxicómanos son especialmente destacados en el caso de los opioides.

Entre los analgésicos opioides que pueden mencionarse figuran los derivados del opio y los opioides, incluidos los fenantrenos presentes de forma natural en el opio (tales como la morfina, la codeína, la tebaína y sus aductos de Diels-Alder) y derivados semisintéticos de los compuestos del opio (tales como la diamorfina, la hidromorfona, la oximorfona, la hidrocodona, la oxycodona, la etorfina, la nicomorfina, la hidrocódeína, la dihidrocódeína, el metopón, la normorfina y la N-(2-feniletil)normorfina). Otros analgésicos opioides que pueden mencionarse son los compuestos totalmente sintéticos con propiedades opioideas o similares a la morfina, incluidos los derivados del morfinano (tales como el racemorfanol, el levorfanol, el dextrometorfanol, el levalorfanol, el ciclorfanano, el butorfanol y la nalbufina); los derivados del benzomorfanol (tales como la ciclozocina, la pentazocina y la fenazocina); fenilpiperidinas (tales como la petidina (meperidina), el fentanilo, el alfentanilo, el sufentanilo, el remifentanilo, la cetobemidona, el carfentanilo, la anileridina, la piminodina, la etoheptazina, la alfaprodina, la betaprodina, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), el difenoxilato y la loperamida), las fenilheptaminas o compuestos de "cadena abierta" (tales como la metadona, la isometadona, el propoxifeno y el clorhidrato de acetato de levometadilo (LAAM)); los derivados de la difenilpropilamina (tales como la dextromoramida, la piritramida, la bezitramida y el dextropropoxifeno); agonistas/antagonistas mixtos (tales como la buprenorfina, la nalorfina y el oxilorfanol) y otros opioides (como la tilidina, el tramadol y la dezocina). Otros analgésicos opioides que pueden mencionarse son la alilprodina, la bencilmorfina, el clonitazeno, la desomorfina, la diampromida, la dihidromorfina, el dimenoxadol, el dimefeptanol, el dimetiltiambuteno, el butirato de dioxafetilo, la dipipanona, la eptazocina, el etilmetiltiambuteno, la etilmorfina, el etonitazeno, la hidroxipetidina, el levofenacilmorfano, el lofentanilo, el meptazinol, la metazocina, la mirofina, la narceína, la norpipanona, el papvretum, la fenadoxona, el fenomorfano, la fenoperidina y el propiram.

Entre los analgésicos opioides más preferidos se encuentran la morfina, la oxycodona, la buprenorfina, el alfentanilo, el sufentanilo, el remifentanilo y, en especial, el fentanilo.

Los principios activos enumerados anteriormente pueden formularse en los dispositivos de la invención en cualquier combinación específica.

Los dispositivos de la presente invención pueden utilizarse fundamentalmente con cualquier principio activo farmacéutico, o combinación de principios, y la utilidad no se limita únicamente al principio activo farmacéutico descrito o ilustrado en el presente documento.

Los principios activos pueden emplearse además en forma de sal o en cualquier otra forma adecuada, tal como, por ejemplo, un complejo, solvato o profármaco de los mismos, o en cualquier forma física, tal como, por ejemplo, en estado amorfo, en forma de material cristalino o parcialmente cristalino, en forma de cocristales o en forma polimorfa o, si procede, en cualquier forma estereoisomérica, incluida cualquier forma enantiomérica, diastereomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de las anteriores.

Las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un principio activo con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguida de la eliminación de dicho disolvente o dicho medio, utilizando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión del principio activo en forma de sal por otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

Entre los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables se incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como el ácido succínico y, en especial, los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico y arilsulfónico; y de metales, tales como el sodio, el magnesio o, preferentemente, el potasio y el calcio. En las realizaciones en las que el principio activo es la nicotina, una sal concreta que puede mencionarse es el bitartrato de nicotina. Las referencias en el presente documento a la "nicotina" incluyen las referencias a sales de nicotina farmacéuticamente aceptables, tales como el bitartrato de nicotina, a menos que se especifique lo contrario.

Los dispositivos de la invención también pueden estar configurados para permitir al usuario controlar y/o registrar su uso del dispositivo durante un periodo de tiempo indefinido. Esto puede ayudar al usuario y a los profesionales médicos a registrar con precisión la cantidad y la frecuencia con la que se ha administrado al usuario el agente de administración (es decir, uno o más principios activos farmacéuticos).

En otra realización, los dispositivos de la invención pueden incluir un aparato para registrar el historial de uso del dispositivo durante un periodo de tiempo definido. Dicho aparato puede comprender un dispositivo electrónico que registre los acontecimientos importantes, tales como el número total de usos del dispositivo, el número de veces que se ha recargado el dispositivo (por ejemplo, el número de veces que se ha sustituido un cartucho), las veces que se utiliza o recarga el dispositivo, la cantidad de principio activo que se ha suministrado al usuario y similares. Dichos datos pueden almacenarse en el dispositivo para que el usuario o un profesional médico pueda descargarlos a un dispositivo de procesamiento de datos independiente, o el dispositivo puede incluir además una unidad de visualización para que los datos puedan mostrarse visualmente.

En otra realización, el dispositivo puede incluir una interfaz o una unidad de transmisión de datos que permita extraer los datos registrados del dispositivo para analizarlos por separado. Una interfaz adecuada incluye un puerto de seriado universal ("Universal Serial Bus", USB) u otro componente similar que permita una conexión electrónica adecuada para la transferencia de datos. En los dispositivos que contienen una unidad de transmisión de datos, dichos datos pueden ser transmitidos por el dispositivo, por ejemplo, a través de Bluetooth o similar, a un dispositivo distinto. En cada caso, el dispositivo distinto puede ser un dispositivo electrónico de procesamiento de datos que contenga un software adecuado (por ejemplo, una aplicación) para procesar los datos recibidos del dispositivo de inhalación.

En otra realización, el dispositivo puede configurarse para supervisar el uso por parte del usuario y, opcionalmente, controlar el grado en que se administra el agente de administración al usuario. Por ejemplo, el dispositivo puede configurarse de modo que se restrinja el número de veces que puede utilizarse en un periodo determinado. Esto es especialmente útil cuando no es aconsejable que el usuario pueda recibir una gran cantidad del agente de administración (por ejemplo, el principio activo farmacéutico) durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo, si el agente de administración es adictivo o tóxico, o si el dispositivo está destinado a ser utilizado por niños o personas con discapacidad mental. Por lo tanto, estos dispositivos pueden permitir medir la cantidad de agente que se administra al usuario.

También pueden utilizarse recubrimientos protectores junto con los materiales de soporte de los dispositivos divulgados en el presente documento.

Se pueden utilizar recubrimientos protectores para ayudar a controlar la velocidad de vaporización del agente de administración durante su uso. Pueden aplicarse uno o más recubrimientos a la superficie externa del material de soporte. Cuando el material de soporte se calienta durante su uso, el recubrimiento puede ayudar a controlar la temperatura a la que se produce la evaporación. Esto, a su vez, puede ayudar a controlar la administración del agente de administración, por ejemplo, garantizando que el usuario reciba el material vaporizado en un breve periodo de tiempo y reduciendo así la probabilidad de que el usuario deje de inhalar antes de haber recibido toda la dosis prevista.

Los recubrimientos protectores también pueden ser útiles para mejorar la estabilidad de los agentes de administración dentro del dispositivo. Por ejemplo, el recubrimiento puede proteger a uno o más de los agentes de administración del entorno externo, o puede actuar como una barrera entre los agentes de administración, reduciendo así el grado en que pueden mezclarse e interactuar químicamente entre sí.

Como alternativa, una capa protectora puede contener un segundo principio activo farmacéutico que tenga propiedades útiles adicionales (por ejemplo, el segundo principio activo farmacéutico puede ser un antídoto del primer principio activo farmacéutico). En un ejemplo ilustrativo, el primer principio activo farmacéutico puede ser un agente terapéutico con potencial de abuso. A continuación, se elige un antídoto adecuado (por ejemplo, un antagonista farmacéutico) que tenga un punto de ebullición superior al del primer principio activo farmacéutico. Cuando se utiliza una mezcla de este tipo en los dispositivos de la invención, el calentamiento del material de soporte puede controlarse para garantizar que el usuario reciba una cantidad suficiente del primer principio activo farmacéutico y, al mismo tiempo, una cantidad mínima del antídoto. Dichas mezclas pueden ser resistentes al abuso en la medida en que el uso de una fuente de calor mal controlada, por ejemplo, una llama desnuda, provocaría la liberación simultánea del primer principio activo farmacéutico y del antídoto.

El material de soporte que se utiliza en los dispositivos de la invención puede estar diseñado para ser inerte de las siguientes maneras:

(a) estabilidad fisicoquímica general en condiciones normales de almacenamiento, incluidas temperaturas comprendidas entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente +50 °C (preferentemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C, y más preferentemente a temperatura ambiente, por ejemplo, entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C), presiones comprendidas entre aproximadamente 0,1 bares y aproximadamente 2 bares (preferentemente a presión atmosférica), humedades relativas comprendidas entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 95 % (preferentemente entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 75 %) y/o exposición a aproximadamente 460 lux de luz UV/visible, durante períodos prolongados (es decir, superiores o iguales a seis meses). En tales condiciones, las redes del material de soporte, tal como se describen en el presente documento, pueden tener menos de aproximadamente un 5 %, tal como menos de aproximadamente un 1 % de degradación/descomposición química, tal como se ha indicado anteriormente;

b) especialmente importante cuando el principio activo empleado es un analgésico opioide, la estabilidad fisicoquímica general en condiciones ácidas, alcalinas y/o alcohólicas (por ejemplo, etanólicas) a temperatura ambiente y/o a temperaturas elevadas (por ejemplo, hasta aproximadamente 200 °C), lo que puede dar lugar a una degradación inferior a aproximadamente el 15 %, evitando así la posibilidad de una extracción *ex vivo* deliberada del fármaco con fines de abuso (por ejemplo, mediante extracción ácida o alcohólica, seguida de inyección, o calentando el componente cerámico de los dispositivos de la invención para que luego un adicto a los opioides pueda inhalar el vapor o humo que se desprende); y

(c) de nuevo, especialmente importante cuando el principio activo que se emplea es un analgésico opioide, la estabilidad física general, reduciendo así la posibilidad de trituración o molienda mecánica con el objetivo de extraer el principio activo como se define en el punto (b) anterior, o por parte un adicto a los opioides que esnifará directamente el polvo resultante.

Con referencia al punto (c) anterior, se prefiere a este respecto que la red presente una resistencia a la compresión superior a aproximadamente 1 MPa, por ejemplo, superior a aproximadamente 5 MPa, por ejemplo, aproximadamente 10 MPa a nivel de microestructura y nanoestructura, que sea lo suficientemente alta como para soportar la descomposición del material a nivel de microestructura, es decir, de menos de aproximadamente 200 µm.

El material cerámico que contiene el agente de administración puede prepararse mediante una diversidad de técnicas ordinarias y utilizando equipos convencionales conocidos por la persona experta, incluida la mezcla del agente de administración y el material de soporte o sus precursores.

Para mezclar los componentes de las composiciones de la invención puede utilizarse un equipo de mezclado convencional. Es probable que el período de tiempo de mezclado varíe en función del equipo utilizado, y la persona experta no tendrá dificultad en determinar mediante experimentación ordinaria un tiempo de mezcla adecuado para una combinación dada de uno o más principios.

El agente de administración puede mezclarse con el material de soporte mediante diversas técnicas, tales como la introducción mediante un proceso de sol-gel, en forma de una solución, una suspensión, una pasta o una masilla. La introducción de la mezcla que comprende el agente de administración y un material de soporte (o uno o más precursores del mismo) puede ir seguida de algún tipo de "curado" para formar los poros en los que reside el agente de administración. Es durante este proceso cuando puede formarse la red del material de soporte poroso.

Un proceso preferido para la formación del material de soporte para su uso en los dispositivos de la invención implica la mezcla de un material de soporte y un agente de administración, y luego la adición de un líquido, tal como un disolvente acuoso (por ejemplo, agua), proporcionando así un granulado húmedo.

Otro proceso preferido para la formación del material de soporte para su uso en los dispositivos de la invención implica la mezcla de un agente de administración con un disolvente acuoso (por ejemplo, agua), antes de combinar esta mezcla con un material de soporte.

Las técnicas de granulación en húmedo son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen cualquier técnica que implique la formación de una masa de una mezcla de partículas de polvo primario seco utilizando un fluido de granulación, y dicho fluido comprende un disolvente volátil e inerte, tal como el agua, opcionalmente en presencia de un material auxiliar para la granulación.

5 El producto obtenido por el procedimiento mencionado puede adaptarse además mediante lo siguiente:

(I) extrusión del granulado (en los casos en que se produce granulación);

(II) esferonización (hacer que una masa húmeda pase a través de un tamiz para producir gránulos);

(III) secado; y/o

(IV) (si es necesario) endurecimiento mediante calor,

10 utilizando técnicas ordinarias en todos los casos.

En el proceso para la formación de materiales de soporte que comprenden geopolímeros para su uso en los dispositivos de la invención, el geopolímero preformado puede hacerse reaccionar junto con otro precursor de aluminosilicato y un líquido alcalino acuoso (por ejemplo, una solución), preferentemente en presencia de una fuente de sílice (tal como se ha descrito anteriormente), también en presencia del agente de administración como se ha descrito anteriormente. Para las composiciones de la invención que comprenden geopolímeros, el curado puede realizarse permitiendo que la mezcla resultante se endurezca en cualquier forma concreta, por ejemplo, bloques, granulados, gránulos o polvo. A este respecto, la mezcla puede transferirse a moldes y dejarse fraguar en forma de granulados/gránulos o, como alternativa (por ejemplo, preferentemente), pueden fabricarse granulados/gránulos utilizando una técnica adecuada de extrusión-esferonización. En este caso, la pasta formada (mezcla de polvo y líquido) puede extruirse a través de un orificio. El tamaño del orificio puede ser de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 30 mm, preferentemente de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm. Si se requieren granulados/gránulos más grandes, el tamaño del orificio puede ser mayor, por ejemplo, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, o preferentemente de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 10 mm. A continuación, el material extruido formado puede colocarse en un esferonizador, que suele ser un cilindro hueco vertical con un disco giratorio horizontal situado en su interior. Cuando se hace girar el disco, el material extruido se rompe en longitudes uniformes y se conforma gradualmente en gránulos esféricos, que pueden dejarse endurecer como se ha descrito anteriormente.

En los procesos descritos anteriormente, las partículas primarias del agente de administración (por ejemplo, el analgésico opiáceo) pueden procesarse mediante técnicas, tales como molienda, molienda en seco, molienda en húmedo, precipitación, etc., antes de la granulación.

En todos los casos, los tamaños adecuados de los granulados/gránulos están en el intervalo de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 3,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm, tal como aproximadamente 1,7 mm), y preferentemente de aproximadamente 0,1 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,2 mm) a aproximadamente 1,6 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,5 mm), tal como aproximadamente 1,0 mm.

Los materiales de soporte para su uso en los dispositivos de la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticos de uso común. Entre los excipientes adecuados se incluyen sustancias inactivas que se suelen utilizar como soporte de los principios activos de los medicamentos. Entre los excipientes adecuados también se incluyen los que se emplean en la técnica farmacéutica para dar volumen a las composiciones farmacéuticas que emplean principios activos muy potentes, para permitir una pauta posológica cómoda y precisa. Como alternativa, también pueden emplearse excipientes en los procesos de fabricación de las composiciones de la invención para facilitar la manipulación del principio activo en cuestión.

A este respecto, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen partículas de cargas, por medio de las cuales se incluyen partículas de material que no participan químicamente en el proceso durante el cual se forma el material de soporte que se utiliza en los dispositivos de la invención. Dichas partículas de cargas pueden añadirse como lastre y/o pueden aportar funcionalidad a la composición. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen dióxido de circonio y sulfato de bario para aumentar la radioopacidad, que pueden añadirse a partículas más pequeñas (por ejemplo, molidas) del material de soporte utilizado en los dispositivos de la invención. La cantidad de partículas de cargas añadidas puede ser de hasta aproximadamente el 80 % en peso, preferentemente de hasta aproximadamente el 40 % en peso del peso del material de soporte. Preferentemente, el volumen total de la carga es relativamente pequeño (por ejemplo, inferior al 50 % en volumen de toda la estructura del material de soporte (incluidos los poros)) para garantizar que el material de soporte conserve una resistencia mecánica suficiente.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen carbohidratos y sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio, fosfatos de calcio y carbonato de calcio.

Como alternativa, el material de soporte puede molerse hasta obtener un polvo fino, preferentemente con un tamaño de grano inferior a aproximadamente 100 µm, y más preferentemente inferior a aproximadamente 20 µm. Los

materiales de soporte con tamaños de grano inferiores a 1 μm pueden utilizarse en los dispositivos de la invención, pero los tamaños de grano preferidos están en la región de aproximadamente 10 μm . La molienda se realiza opcionalmente mediante molienda por bolas, molienda planetaria por bolas, molienda por chorro o una combinación de las mismas.

- 5 En las realizaciones mencionadas, el material de soporte puede incluir además un material auxiliar para la granulación. Un material auxiliar para la granulación puede definirse como un material capaz de controlar la distribución del líquido de granulación a través de la masa de polvo húmedo durante la granulación y de modificar las propiedades reológicas de la mezcla. Entre los materiales auxiliares para la granulación se encuentran la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la hidroxietilcelulosa (HEC) y, preferentemente, la celulosa microcristalina. Si está presente, el material auxiliar para la granulación se emplea preferentemente en una cantidad de entre el 0,5 % y el 50 % en peso sobre el peso total de la formulación de comprimidos. Un intervalo preferido es del 1 % al 20 %, tal como de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 12 % (por ejemplo, aproximadamente el 10 %) en peso.

- 10 El material de soporte utilizado en los dispositivos de la invención también puede contener opcionalmente agentes de relleno, porógenos, agentes de dispersión o agentes gelificantes para controlar la reología y la porosidad. La cantidad total de dichos excipientes se limita a aproximadamente el 20 % en peso del peso total del material de soporte (es decir, el material cerámico o geopolimérico), incluido cualquier otro componente que pueda estar presente (por ejemplo, principios activos farmacéuticos, agentes de relleno, etc.). Algunos ejemplos no limitantes de tales excipientes son los ácidos policarboxílicos, la celulosa, el poli(alcohol vinílico), la polivinilpirrolidona, el almidón, el ácido nitrilotriacético (ANT), los ácidos poliácridílicos, el PEG, el sorbitol, el manitol, el glicerol, los aceites farmacéuticamente aceptables (incluidos los aceites vegetales (aceite de oliva, aceite de maíz criollo, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de ricino, aceite de soja, etc.) y los aceites esenciales (por ejemplo, aceite de onagra), aceites omega 3 (por ejemplo, aceites de pescado), aceite de parafina, aceites lipídicos de origen animal, aceites de silicona, etc.) y combinaciones de los mismos.

- 15 El material de soporte también puede comprender uno o más aglutinantes. Un aglutinante puede definirse como un material capaz de actuar como potenciador de la formación de enlaces, facilitando la incorporación del agente de administración en el material de soporte. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran la goma de celulosa y la celulosa microcristalina. Si está presente, el aglutinante se emplea preferentemente en una cantidad comprendida entre el 0,5 % y el 20 % en peso sobre el peso total del material de soporte y los materiales que contiene. Un intervalo preferido es del 1 % al 15 %, tal como de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 12 % (por ejemplo, aproximadamente el 10 %) en peso.

El material de soporte también puede comprender uno o más agentes enmascaradores del sabor, aromatizantes (por ejemplo, limón, menta en polvo o, preferentemente, mentol) o edulcorantes (por ejemplo, neohesperidina, acesulfamo K, preferentemente, sucralosa).

- 20 Los materiales de soporte también pueden comprender uno o más colorantes (por ejemplo, óxido de hierro para el rojo, cobalto para el azul, óxido de titanio para el blanco, etc.). Estos colorantes se suministran normalmente en forma de partículas de dicho material coloreado con un tamaño adecuado para permitir que el color sea visible sin afectar significativamente a la capacidad del material de soporte para almacenar el agente de administración y liberarlo al calentarse. Al igual que con todos los aditivos comentados anteriormente, las partículas de colorante pueden añadirse a la mezcla de materiales precursores cerámicos antes de que dicha mezcla se cure o endurezca.

- 25 Los dispositivos de la presente invención pueden utilizarse para suministrar uno o más agentes entregables a un usuario. Un procedimiento para suministrar un agente de administración en forma de vapor o aerosol a un usuario, comprendería:

proporcionar un artículo que comprenda:

- 30 (i) un material de soporte sólido y poroso, según se define en el presente documento, con una porosidad de al menos el 10 %; y

(ii) un agente de administración, tal como se define en el presente documento, situado dentro de los poros del material de soporte; y

calentar el material de soporte para vaporizar el agente de administración.

- 35 En una realización, el artículo es un dispositivo de inhalación como se define en el presente documento. En una realización alternativa, el artículo es un cartucho o una forma farmacéutica que es adecuado para su uso en un dispositivo de inhalación como se define en el presente documento. Así, en un cuarto aspecto de la invención allí está proporcionado un artículo según se define en el presente documento. En las realizaciones en las que el artículo es un cartucho que es adecuado para su uso en un dispositivo de inhalación tal como se define en el presente documento que contiene un elemento calentador, se prefiere que el cartucho tenga una forma para encajar con el elemento calentador.

Se proporciona el uso del artículo como se define anteriormente en el suministro de un agente de administración en forma de vapor o aerosol a un usuario. Del mismo modo, dicho uso implicará la etapa de calentar el material de soporte con el fin de vaporizar el agente de administración para permitir que sea inhalado por el usuario.

- 5 En los procedimientos y usos descritos en el presente documento, en especial aquellos en los que el dispositivo está configurado para controlar el uso del dispositivo por el usuario, y opcionalmente controlar el grado en que el agente de administración puede ser administrado al usuario, el procedimiento puede implicar la administración de una dosis controlada del agente de administración al usuario. Esto es especialmente útil cuando el agente de administración es adictivo o tóxico, o si el dispositivo está destinado a ser utilizado por niños o personas con discapacidad mental. Algunos ejemplos concretos incluyen procedimientos en los que el agente de administración es un analgésico opiode.
- 10 Cuando el agente de administración es un principio activo terapéutico, la administración de ese agente al usuario puede estar destinada al tratamiento de una enfermedad o afección. Para evitar dudas, por "tratamiento" se entiende el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o el diagnóstico de la afección.
- 15 También se divulga un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad que comprende el uso de un dispositivo de inhalación como el descrito anteriormente (por ejemplo, en el que el agente de administración es un principio activo farmacéutico) para administrar un principio activo farmacéutico en forma de aerosol o vapor a un sujeto que lo necesite (es decir, a una persona que padezca o sea susceptible a dicha enfermedad), en el que dicho principio activo farmacéutico trata o previene dicha enfermedad.
- 20 Los dispositivos de inhalación de la presente invención pueden ser eficaces para su uso en la anestesia. En tales realizaciones, los dispositivos de la invención pueden utilizarse para administrar una cantidad controlada de uno o más agentes anestésicos a un paciente con el fin de proporcionar el efecto terapéutico deseado, ya sea analgesia, relajación muscular, hipnosis o cualquier combinación de los mismos.
- 25 Los dispositivos de inhalación de la invención que comprenden analgésicos opiodes son útiles en el tratamiento del dolor, en especial del dolor intenso y/o crónico. También se divulga un procedimiento de tratamiento del dolor que comprende el uso de un dispositivo de inhalación como el descrito anteriormente para administrar uno o más analgésicos opiodes en forma de aerosol o vapor a una persona que sufre dolor o es susceptible al mismo.
- 30 Los dispositivos de inhalación de la invención que comprenden analgésicos no opiodes también pueden ser útiles en el tratamiento del dolor. En las realizaciones en las que el principio activo farmacéutico es succinato de sumatriptán, el dispositivo puede ser útil en el tratamiento de la migraña. La administración de un analgésico por vía inhalatoria es especialmente eficaz para aliviar rápidamente el dolor, sobre todo en las migrañas. En cambio, la administración oral de analgésicos no suele proporcionar un alivio tan rápido.
- 35 También se divulga un procedimiento para tratar el dolor que implica el uso de un dispositivo de inhalación de la presente invención en el que el agente de administración es un analgésico derivado del cannabis, tal como cualquiera de las sustancias cannabinoides mencionadas en el presente documento.
- 40 También se divulga un procedimiento de tratamiento de la dependencia de la nicotina (por ejemplo, adicción a la nicotina), en el que el procedimiento implica el uso de un dispositivo de inhalación de la presente invención, en el que el agente de administración es la nicotina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) para administrar nicotina en forma de aerosol o vapor a una persona que sufre síntomas de dependencia de la nicotina. Del mismo modo, los dispositivos de la invención pueden ser útiles en un procedimiento para tratar (por ejemplo, aliviar) los síntomas de la dependencia de la nicotina (incluida la adicción a la nicotina o la abstinencia de nicotina). Dichos síntomas pueden incluir ansia de nicotina, ira/irritabilidad, ansiedad, depresión, impaciencia, problemas para dormir, inquietud, hambre o aumento de peso y/o dificultad para concentrarse.
- 45 La nicotina también puede usarse para mejorar los síntomas asociados con diversas enfermedades, incluidas la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la depresión. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para mejorar los síntomas asociados con la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la depresión, en el que el procedimiento implica el uso de un dispositivo de inhalación de la presente invención, en el que el agente de administración es la nicotina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) para administrar nicotina en forma de aerosol o vapor a una persona que sufre dichos síntomas.
- 50 Los dispositivos de inhalación de la presente invención que contienen un principio activo farmacéutico son capaces de liberar una cantidad farmacológicamente eficaz del principio activo durante el uso normal. Una "cantidad farmacológicamente eficaz" significa una cantidad de principio activo que es capaz de conferir un efecto terapéutico deseado a un paciente tratado, ya sea administrado solo o combinado con otro principio activo. Dicho efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto ofrece un indicio de un efecto o lo siente).
- 55 Las composiciones más preferidas de la invención pueden adaptarse (por ejemplo, como se describe en el presente documento) para proporcionar una dosis suficiente de fármaco a lo largo del intervalo de administración (independientemente del número de dosis por unidad de tiempo) para producir un efecto terapéutico deseado.

Las cantidades de principios activos que pueden emplearse en los dispositivos de la invención pueden así ser determinadas por el médico, o la persona experta, en relación con lo que será más adecuado para un paciente individual. Es probable que esto varíe con el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como con la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente concreto que se va a tratar.

En una realización de la invención, el dispositivo está destinado a un solo uso y contiene suficiente cantidad de principios activos farmacéuticos para permitir que no más de una dosis unitaria de ese principio sea suministrada al receptor por inhalación. Como alternativa, en las realizaciones en las que el material de soporte y el principio activo farmacéutico se suministran juntos en un cartucho o unidad, cada cartucho o unidad puede contener una cantidad suficiente de los principios activos farmacéuticos para permitir que no más de aproximadamente una dosis de ese principio sea suministrada al receptor por inhalación.

Las dosis adecuadas de principio activo en una unidad de administración por inhalación (por ejemplo, un único cartucho que contenga el material de soporte y el principio activo) pueden ser inferiores a 1 g, preferentemente inferiores a 100 mg y superiores a 1 µg. Cuando el agente de administración es un analgésico opioide (por ejemplo, fentanilo) u otra sustancia de abuso, los dispositivos, cartuchos y formas farmacéuticas unitarias descritos en el presente documento pueden contener ventajosamente una sola dosis unitaria de dicho agente de administración. El uso de materiales cerámicos aglomerados químicamente y geopolímeros como materiales de soporte mejora enormemente la capacidad de controlar la cantidad de fármaco que se almacena en el dispositivo (o cartucho, etc.) y/o que se suministra al paciente en comparación con las formas farmacéuticas en las que el fármaco se almacena en forma líquida. Además, estas formas farmacéuticas monodosis (en especial aquellas en las que el material de soporte está basado en un geopolímero) también son mucho menos propensas al abuso.

Si el agente de administración es la nicotina, las dosis diarias adecuadas pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Los cigarrillos convencionales suelen contener entre 8 y 20 mg de nicotina. Se prefiere que los dispositivos y cartuchos divulgados en el presente documento contengan una cantidad de nicotina que sea al menos equivalente a la de un cigarrillo. Cuando la nicotina se suministra al paciente en forma de cartuchos de recambio (por ejemplo, comprimidos, gránulos o barritas), cada cartucho puede contener entre 8 mg y 20 mg de nicotina. Como los dispositivos pueden ser capaces de suministrar al paciente prácticamente toda la nicotina contenida en el material de soporte, cada cartucho o dispositivo puede contener ventajosamente una cantidad menor de nicotina (por ejemplo, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 5 mg, o preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg), siendo capaz de suministrar al paciente una cantidad de nicotina aproximadamente equivalente a la inhalada al fumar un solo cigarrillo. También se pueden incluir cantidades más altas de nicotina en un único dispositivo o cartucho, por ejemplo, de hasta 100 mg, de hasta 500 mg o de hasta 1 g. Dichos dispositivos y cartuchos estarían destinados a ser utilizados varias veces, ya sea durante un solo día o varios días, antes de que sea necesario recargar el dispositivo o recargar o sustituir el cartucho. Dichas cantidades de nicotina pueden utilizarse en dispositivos, cartuchos y formas farmacéuticas unitarias que se emplean en medicina, por ejemplo, en el tratamiento de la dependencia de la nicotina (por ejemplo, la adicción a la nicotina), el tratamiento (o alivio) de los síntomas de la dependencia de la nicotina (incluida la adicción a la nicotina o la abstinencia de nicotina), la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la depresión. Las dosis adecuadas para el tratamiento de dichas enfermedades (normalmente a través de un aerosol nasal) pueden oscilar entre 5 y 15 mg/día. Por lo tanto, un dispositivo o cartucho según la invención puede contener una cantidad suficiente para una sola dosis diaria, o una fracción de la misma (por ejemplo, la mitad, un tercio o un cuarto).

Cuando las composiciones de la invención comprenden analgésicos opioides, las cantidades farmacológicamente eficaces apropiadas de tales compuestos analgésicos opioides incluyen aquellos que son capaces de producir alivio (por ejemplo, sostenido) del dolor cuando se utiliza el dispositivo y el fármaco se administra por inhalación. Así, la cantidad total de principio activo analgésico opioide que puede emplearse en un dispositivo de la invención dependerá de la naturaleza del principio activo pertinente que se emplee, pero puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,0005 %, tal como aproximadamente el 0,1 % (por ejemplo, aproximadamente el 1 %, tal como aproximadamente el 2 %) a aproximadamente el 20 %, tal como aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 7 % en peso sobre el peso total del material de soporte. La cantidad de este principio activo también puede expresarse como la cantidad en una dosis unitaria. En tal caso, la cantidad de principio activo analgésico opioide que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis unitaria que oscile entre aproximadamente 1 µg (por ejemplo, aproximadamente 5 µg) y aproximadamente 50 mg (por ejemplo, aproximadamente 15 mg, tal como aproximadamente 10 mg).

Las dosis arriba mencionadas son ilustrativas del caso promedio; puede, por supuesto, haber casos individuales donde se ameriten intervalos de dosificación más altos o más bajos y éstos están dentro del alcance de esta invención.

Los dispositivos de la invención que comprenden analgésicos opioides son útiles en el tratamiento del dolor, en especial del dolor intenso y/o crónico. Pueden ser especialmente eficaces, ya que proporcionan un inicio ventajosamente rápido del efecto (por ejemplo, a una velocidad que es más rápida de lo que ocurriría a través de muchas otras vías de administración, en concreto la administración oral). También se divulga un procedimiento de tratamiento del dolor que comprende el uso de un dispositivo de la invención para administrar un analgésico opioide por inhalación a una persona que padece o es susceptible de padecer dicha afección.

Para evitar dudas, por "tratamiento" se entiende el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o el diagnóstico de la afección.

Los dispositivos de la invención que contienen múltiples dosis unitarias tienen la ventaja de evitar y/o reducir el riesgo de descarga abrupta de la dosis (es decir, la liberación involuntaria) o, lo que es igualmente importante, la extracción *ex vivo* deliberada de la mayoría (por ejemplo, más de aproximadamente el 50 %, tal como aproximadamente el 60 %, por ejemplo, aproximadamente el 70 % y, en concreto, aproximadamente el 80 %) de la dosis del principio o principios activos que se encuentran inicialmente dentro del material de soporte en el dispositivo de la invención, ya sea *in vivo* (es decir, cuando se administra una composición de la invención a un paciente) o *ex vivo* (es decir, en otro medio fuera del cuerpo) en un plazo de tiempo que puede dar lugar a consecuencias indeseables, tales como efectos farmacológicos adversos (por ejemplo, cuando dicha liberación se produce *in vivo* en un sentido involuntario) o el potencial de abuso de ese principio activo (por ejemplo, cuando dicha liberación se efectúa deliberadamente *ex vivo* por un individuo). Dicha descarga abrupta de la dosis puede tener lugar, por ejemplo, *in vivo* o *ex vivo*, en un plazo aproximado de 3 horas, por ejemplo, en un plazo aproximado de 2 horas, por ejemplo, en un plazo aproximado de 1 hora y, en concreto, en un plazo aproximado de 30 minutos.

Los dispositivos de la invención pueden proporcionar protección contra la descomposición mecánica intencionada del material de soporte, por ejemplo, por procedimientos tradicionales, tales como la trituración, el uso de un mortero, el uso de un martillo, etc., debido a que el material de soporte tiene un alto nivel de resistencia a la compresión a nivel micro del material.

Los dispositivos de la invención y, en especial, los materiales de soporte que se utilizan en ellos, también pueden tener la ventaja de que pueden prepararse utilizando procedimientos de procesamiento farmacéutico establecidos y pueden emplear materiales que están aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o de situación legal similar.

Los materiales de soporte que se utilizan en los dispositivos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, tener una acción más rápida, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser absorbidos más fácilmente y/o tener un mejor perfil farmacocinético y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles con respecto a las composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, ya sea para su uso en el tratamiento del dolor o de otro modo. Este es especialmente el caso de las realizaciones en las que el dispositivo de la invención o el material de soporte (por ejemplo, en el caso de cartuchos de recambio) no comprende un agente tradicional potenciador de la evaporación, tal como el propilenglicol, la glicerina o el polietilenglicol.

El uso de materiales de soporte basados en materiales cerámicos aglomerados químicamente o geopolímeros permite disponer de unidades extraíbles y de recambio que se utilizan junto con dispositivos de calentamiento para alcanzar niveles aceptables de liberación del agente de administración con calentamiento, al tiempo que se minimiza el riesgo de exposición a los materiales almacenados en su interior, por ejemplo, por medio de fugas. Los materiales de soporte también se fabrican con facilidad sin necesidad de sinterización a alta temperatura, por lo que pueden incorporarse al material de soporte elementos adicionales, tales como conductores e imanes, para ayudar en el proceso de calentamiento. La capacidad de incorporar el agente de administración en el material de soporte a medida que se forma la estructura del material de soporte también permite un mayor control sobre la cantidad de agente de administración presente.

Siempre que la palabra "aproximadamente" se emplea en el presente documento en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores, temperaturas, presiones (fuerzas ejercidas), humedades relativas, tamaños y pesos, tamaños de partícula o de grano, tamaños de poro, plazos, etc.), cantidades (por ejemplo, cantidades relativas (por ejemplo, números o porcentajes) de partículas, constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición y cantidades absolutas (tales como dosis de principios activos, números de partículas, etc.), desviaciones (de constantes, grados de degradación, etc.) se apreciará que tales variables son aproximadas y como tal pueden variar en $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y preferentemente $\pm 2\%$ (por ejemplo $\pm 1\%$) de los números especificados en el presente documento.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en los que:

La figura 1 muestra la cantidad de ibuprofeno en los discos cerámicos antes (control) y después del tratamiento térmico (AH; $n = 1$). Las barras de error muestran los valores máximo y mínimo;

La figura 2 muestra la cantidad de nicotina en los discos cerámicos antes (control; $n = 1$) y después del tratamiento térmico (AH; $n = 2$). Las barras de error muestran los valores máximo y mínimo;

La figura 3 muestra la cantidad de nicotina en las varillas de óxido de aluminio antes y después del tratamiento térmico en estufa ($n = 3$);

La figura 4 muestra la cantidad de nicotina en las varillas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico en estufa ($n = 3$);

La figura 5 muestra la cantidad de nicotina en las monedas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico en estufa (n = 3);

La figura 6 muestra la cantidad de nicotina en las monedas de geopolímero antes y después del tratamiento térmico en estufa (n = 3);

5 La figura 7 muestra el montaje experimental para un dispositivo de cigarrillo electrónico;

La figura 8 muestra la cantidad de nicotina en las varillas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico en un dispositivo de cigarrillo electrónico (n = 3);

La figura 9 muestra la cantidad de nicotina en las varillas de óxido de aluminio antes y después del tratamiento térmico en un dispositivo de cigarrillo electrónico (n = 3);

10 La figura 10 muestra el montaje experimental para los ensayos de inducción;

La figura 11 muestra la cantidad de nicotina en las monedas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico mediante calentamiento por inducción (n = 3); y

La figura 12 muestra la cantidad de nicotina en las monedas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico mediante calentamiento por inducción en una placa precalentada (n = 3);

15 La figura 13 muestra la cantidad de succinato de sumatriptán en varillas de Al_2O_3 antes y después del tratamiento térmico mediante calentamiento en estufa;

La figura 14 muestra la cantidad de clorhidrato de clonidina en las monedas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico en estufa (n = 2);

20 La figura 15 muestra la cantidad de clorhidrato de clonidina en las monedas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico en estufa (n = 2);

La figura 16 muestra la cantidad de nicotina en las monedas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico en estufa (n = 2); y

La figura 17 muestra la cantidad de succinato de sumatriptán en las monedas de sulfato de calcio antes y después del tratamiento térmico en estufa (n = 2).

25 Ejemplos

Ejemplo 1: Calentamiento en estufa

Se prepararon discos cerámicos que contenían ibuprofeno (IOL Chemicals and Pharmaceuticals Ltd, India) utilizando óxido de aluminio (Al_2O_3 ; Keranova, Suecia) de la siguiente manera.

30 Se prepararon discos cerámicos (Al_2O_3) con diferentes tamaños de poro (0,25, 1, 6, 15 y 30 μm) en dos tamaños: (i) 63 mm de diámetro y 6,3 mm de grosor (tamaños de poro de 0,25, 1 y 6 μm); y (ii) 48 mm de diámetro y 6,3 mm de grosor (tamaños de poro de 15 y 30 μm). La porosidad era de aproximadamente un 40 % en volumen y la densidad de 3,75 g/cm³ para todos los discos, de acuerdo con la especificación del producto.

35 Los discos (tamaños de poro 0,25, 1, 6, 15 y 30 μm) se sumergieron en 400 ml en tampón fosfato con pH 7,4 (un comprimido de tampón fosfato en solución salina (Sigma-Aldrich, EE. UU.) disuelto en 200 ml de agua desionizada) con una concentración de 408,5 $\mu\text{g/ml}$ de ibuprofeno durante 24 horas. Los discos se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los discos se calentaron en una estufa a 250 °C durante 15 minutos; los discos de control no se calentaron. En todos los discos se midió la concentración de ibuprofeno en 400 ml de tampón fosfato, pH 7,4, a 37 °C (procedimiento de paletas USP (velocidad de las paletas 50 rpm), VanKel 7025, Varian Inc, EE. UU.) y la concentración de ibuprofeno se midió utilizando un espectrofotómetro UV Shimadzu 1800, Japón, a una longitud de onda de 220 nm

40 para determinar la cantidad de ibuprofeno en los discos cerámicos. La cantidad de ibuprofeno en los discos de control se midió después de 15 horas (es decir, después de la liberación máxima del fármaco) y en los discos tratados térmicamente después de 1,5 horas (es decir, la cantidad máxima de fármaco ya se había liberado).

45 La cantidad de ibuprofeno remanente después del tratamiento térmico fue de cero para todas las muestras. No se detectaron cambios significativos en la absorbancia a otras longitudes de onda, lo que indica que no se había producido una degradación significativa del ibuprofeno.

Ejemplo de referencia 2: Calentamiento en estufa

Se prepararon discos cerámicos con nicotina (solución de nicotina (24 mg/ml), Ritch Group Ltd, Reino Unido) utilizando óxido de aluminio (Al_2O_3 ; Keranova, Suecia) de la siguiente manera.

Se prepararon discos cerámicos (Al_2O_3) con diferentes tamaños de poro (0,25, 1, 6, 15 y 30 μm) en dos tamaños: (i) 63 mm de diámetro y 6,3 mm de grosor (tamaños de poro de 0,25, 1 y 6 μm); y (ii) 48 mm de diámetro y 6,3 mm de grosor (tamaños de poro de 15 y 30 μm). La porosidad era de aproximadamente un 40 % en volumen y la densidad de 3,75 g/cm³ para todos los discos, de acuerdo con la especificación del producto.

- 5 Se dispensó una solución de nicotina (0,25 ml; correspondiente a 6 mg de nicotina) sobre la superficie de los discos cerámicos (tamaños de poro de 0,25, 6, 15 y 30 μm). Los discos se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los discos se calentaron en una estufa a 188 °C durante 15 minutos; los discos de control no se calentaron. En todos los discos se midió la cantidad de nicotina en 400 ml de solución de tampón fosfato, pH 7,4, a 37 °C (procedimiento de paletas USP (velocidad de las paletas 50rpm), VanKel 7025, Varian Inc, EE. UU.) y la concentración de nicotina se midió utilizando un espectrofotómetro UV Shimadzu 1800, Japón, a una longitud de onda de 252,8 nm para determinar la cantidad de nicotina en los discos cerámicos. La cantidad de nicotina en los discos de control se midió después de 15 horas (es decir, después de la liberación máxima de nicotina) y en los discos tratados térmicamente después de 1,5 horas (es decir, la cantidad máxima de nicotina ya se había liberado).

- 15 La cantidad de nicotina remanente después del tratamiento térmico se redujo muy significativamente en todas las muestras en comparación con las muestras de control antes del tratamiento térmico. No se detectaron cambios significativos en la absorbancia a otras longitudes de onda, lo que indica que no se había producido una degradación significativa de la nicotina.

Ejemplo de referencia 3: Calentamiento en estufa

Varillas de óxido de aluminio

- 20 Las varillas cerámicas de óxido de aluminio se obtuvieron en Ceramtech (Suecia): varillas cilíndricas de Al_2O_3 de 3 mm de diámetro y 10 mm de longitud que contenían 4 orificios (orientados axialmente) de 0,8 mm de diámetro.

Varillas y monedas de sulfato de calcio

- 25 Las varillas de sulfato de calcio alfa hemihidratado (CaS) se obtuvieron en Bo Ehrlander AB (Suecia). Se utilizaron gomas de silicona conformadas como moldes para ambas varillas (diámetro: 6, longitud: 12 mm) y monedas (diámetro: 12 mm, grosor: 2 mm). El sulfato de calcio se mezcló con agua desionizada (proporción líquido/polvo de 0,4 (p/p)) para formar una pasta homogénea que se introdujo en los moldes de goma. Una vez aplicada la pasta, los moldes se dejaron secar durante al menos 12 h en condiciones ambientales.

Monedas de geopolímero

- 30 La caolinita de calidad reactiva, la sílice de combustión (tamaño de partícula de 7 nm) y el hidróxido de sodio de calidad reactiva se obtuvieron en Sigma-Aldrich (Suecia). La solución de silicato de sodio se fabricó disolviendo hidróxido de sodio (NaOH) y sílice de combustión (SiO_2) en agua desionizada. El metacaolín se formó calentando caolinita durante 2 horas a 800 °C.

- 35 El geopolímero se sintetizó mezclando una solución de silicato de sodio con metacaolín utilizando mortero y mano de mortero hasta formar una pasta uniforme. La composición del geopolímero presentaba las siguientes proporciones molares: $\text{Si}/\text{Al} = 1,94$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3 = 12,24$ y $\text{Na}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 1,23$. La pasta se introdujo en moldes de goma de silicona con forma de moneda y se endureció en un 100 % de humedad durante 48 horas a presión ambiente y a 37 °C. Tras el curado, los geopolímeros se secaron a temperatura y humedad ambiente durante 24 horas.

Nicotina

- 40 La nicotina pura USP/EP se obtuvo en BGP Healthcare pvt. Ltd. (India). Los líquidos de vapeo (LIQUA) a 18 mg/ml y 24 mg/ml se obtuvieron en Cigoteket (Suecia). El líquido de vapeo es una solución de nicotina disuelta en propilenglicol. Las concentraciones inferiores a 18 mg/ml se obtuvieron añadiendo una cantidad adecuada de agua desionizada al líquido de vapeo.

Aplicación de nicotina

- 45 La aplicación de nicotina se logró mediante inmersión en nicotina o dispensación de la nicotina o de una solución de nicotina en un intervalo de concentraciones sobre la superficie de la varilla/moneda cerámica.

(i) Dispensación de nicotina

Se dispensó nicotina pura (en forma líquida), líquido de vapeo puro o líquido de vapeo diluido con agua sobre la superficie de las varillas o monedas. Tras la aplicación de nicotina, las muestras se secaron durante 24 horas a temperatura ambiente antes del tratamiento térmico y/o el análisis.

- 50 *(ii) Inmersión en nicotina*

Las varillas se sumergieron en nicotina pura o en una solución de nicotina (no se midió el volumen exacto, pero la varilla se cubrió apenas con líquido, aproximadamente 100 µl). Las muestras se sumergieron durante 24 horas a temperatura ambiente y después se secaron durante 24 horas, antes del tratamiento térmico y/o el análisis.

Procedimiento de calentamiento

- 5 La estufa Wilfa EMK 218 se obtuvo en Wilfa (Noruega). La temperatura se ajustó a aproximadamente 200 °C. La temperatura se midió con un termómetro IR de Mastech.

Detección de la liberación de nicotina

- 10 Todos los ensayos de liberación de nicotina se realizaron según el mismo procedimiento analítico. La muestra se sumergió en un vaso de precipitados que contenía 50 ml de agua desionizada. Transcurridas 24 horas, se extrajo una muestra y se filtró (tamaño de poro: 0,2 µm). La muestra se caracterizó con un espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 219 nm. A continuación, se calculó la cantidad de nicotina presente en las muestras. Se estimó que la diferencia entre la cantidad en la muestra de referencia y en la muestra tratada térmicamente se había evaporado.

- 15 Las muestras de referencia representan la cantidad de nicotina que se cargó antes del tratamiento térmico. La diferencia en la cantidad de nicotina detectada en las muestras tratadas térmicamente y en la muestra de referencia representa la cantidad de nicotina que se evaporó durante el tratamiento térmico.

Resultados - Óxido de aluminio

Se sumergieron varillas de óxido de aluminio en 6 mg/ml de solución de nicotina (líquido de vapeo diluido) durante 24 horas. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las varillas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 3.

- 20 Cuando se calentó, casi toda la nicotina se liberó en los primeros 5 a 10 min, ya que la cantidad de nicotina remanente en las muestras después del tratamiento térmico era baja. Las varillas fueron capaces de absorber aproximadamente 135 µg de nicotina/varilla.

Resultados - Sulfato de calcio

- 25 Se sumergieron varillas de sulfato de calcio en nicotina pura durante 24 horas. Las varillas fueron capaces de absorber aproximadamente 20 mg de nicotina/varilla. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las varillas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 4.

La mayor parte de la nicotina se liberó durante el calentamiento. Se observó que se liberaba una mayor cantidad durante 5 min de calentamiento en comparación con 1 min de calentamiento.

- 30 Se dispensó nicotina pura (20 mg) sobre monedas de sulfato de calcio. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las monedas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 5.

La nicotina es una sustancia volátil y, por lo tanto, la cantidad de nicotina detectada en la muestra de referencia fue inferior a 20 mg. También en este caso se detectó una menor liberación de nicotina tras el calentamiento.

Resultados - Geopolímero

- 35 Se dispensó nicotina pura (20 mg) sobre monedas de geopolímero. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las monedas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 6.

La nicotina es una sustancia volátil, por lo que la cantidad de nicotina detectada en la muestra de referencia (aproximadamente 16 mg) fue inferior a la aplicada originariamente. También en este caso se detectó una menor liberación de nicotina tras el calentamiento.

Ejemplo de referencia 4: Tratamiento térmico con un dispositivo de cigarrillo electrónico

40 Materiales

Se obtuvieron varillas cerámicas de óxido de aluminio y las varillas de sulfato de calcio como se describe en el ejemplo 3. Se suministraron y aplicaron soluciones de nicotina y nicotina, y se detectaron los niveles de nicotina como se describe en el ejemplo 3.

Aparatos de calentamiento

- 45 Las muestras se calentaron utilizando un prototipo de dispositivo de cigarrillo electrónico (X-Cube II, Smoke) obtenido en Devex Mekatronik AB (Suecia). El dispositivo deriva del cigarrillo electrónico X-Cube, disponible en el mercado.

Procedimiento

La muestra en el dispositivo fue calentada por una bobina que rodea la muestra. Los ajustes del cigarrillo electrónico se indican en la tabla siguiente.

Tabla. Ajustes del dispositivo de cigarrillo electrónico

Ajuste del cigarrillo electrónico	
Temperatura máxima	315 °C
Potencia máxima	6 W
Bobina	Níquel

- 5 El extremo del dispositivo se conectó a un vial mediante un tubo flexible de silicona. El vial contenía 1 ml de agua desionizada. Para simular que se fumaba, se introdujo una varilla en el dispositivo y se dio una calada. La calada consiste en una secuencia de 5 caladas de 10 segundos de duración cada una. Después de dar la calada, se retiró el tubo flexible y se enjuagó con el agua. Se analizó la concentración de nicotina en el agua.

Resultados - Sulfato de calcio

- 10 Se sumergieron varillas de sulfato de calcio durante 24 horas en nicotina pura y se calentaron (5*10 s) en el dispositivo de cigarrillo electrónico. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las varillas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 8.

Los resultados demuestran que un tratamiento térmico en el dispositivo producirá una liberación de nicotina.

Resultados - Óxido de aluminio

- 15 Se sumergieron varillas de óxido de aluminio (Al_2O_3) durante 24 horas en solución de nicotina (18 mg/ml) y se calentaron (5*10 s) en el dispositivo. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las varillas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 9.

Ejemplo de referencia 5: Tratamiento térmico por inducción

Materiales

- 20 Se obtuvieron monedas de sulfato de calcio como se describe en el ejemplo 3. Para el ensayo de inducción indirecta se moldeó un imán en la moneda. Se suministraron y aplicaron soluciones de nicotina y nicotina, y se detectaron los niveles de nicotina como se describe en el ejemplo 3.

Aparatos de calentamiento

- 25 La placa metálica para la cocina de inducción se obtuvo en Haneström (Suecia). La cocina de inducción Wilfa ICP-2000 se adquirió en Media Markt (Suecia). Los imanes (10*1 mm, imanes de cobalto de samario, 0,4 kg de tracción) se obtuvieron en first4magnets (Reino Unido). El termómetro IR (MS6520A) se obtuvo en Mastech (EE. UU.).

Procedimiento de calentamiento

- 30 El tratamiento térmico por inducción indirecta se llevó a cabo colocando una placa metálica sobre la cocina de inducción. Las monedas cerámicas que contenían un imán se aplicaron sobre la placa metálica y se calentaron al máximo efecto (no se midió la temperatura exacta; véase la figura 10).

Resultados - Placa sin calentar

- 35 La solución de nicotina (50 µl, 18 mg/ml) se dispensó sobre monedas de sulfato de calcio y se calentó en una placa de inducción durante aproximadamente 1 minuto o aproximadamente 5 minutos. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las monedas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 11. La mayor parte de la nicotina se liberó en el primer minuto.

Resultados - Placa precalentada

- 40 La solución de nicotina (50 µl, 18 mg/ml) se dispensó sobre monedas de sulfato de calcio. La placa se precalentó durante aproximadamente 10 segundos para obtener una temperatura elevada (al menos 150 °C). Las monedas se calentaron durante 5 segundos en la placa antes de retirarlas. Las monedas se dejaron enfriar durante aproximadamente 15 minutos antes de introducirlas en el baño de extracción. Se midió la cantidad de nicotina remanente en las monedas después del tratamiento previo y térmico, y se muestra en la figura 12.

Las mediciones demuestran que se liberó una cantidad sustancial de nicotina como resultado del tratamiento térmico.

Ejemplo 6: Succinato de sumatriptán

Materiales

- 5 Las varillas cerámicas de óxido de aluminio se obtuvieron en Ceramtech (Suecia): varillas cilíndricas de Al_2O_3 de 3 mm de diámetro y 10 mm de longitud que contenían 4 orificios (orientados axialmente) de 0,8 mm de diámetro. El succinato de sumatriptán se obtuvo en SMS Pharmaceuticals Limited, India.

Aplicación del succinato de sumatriptán

- 10 La aplicación del succinato de sumatriptán se realizó sumergiendo las varillas de Al_2O_3 en una solución de succinato de sumatriptán con una concentración de 20 mg/ml. El volumen de la solución era de aproximadamente 100 μl , pero no se midió con precisión; el volumen era suficiente para sumergir completamente las varillas. Las muestras se sumergieron durante 24 horas a temperatura ambiente y después se secaron durante 24 horas, antes del tratamiento térmico y/o el análisis.

Aparato y procedimiento de calentamiento

- 15 La estufa Wilfa EMK 218 se obtuvo en Wilfa (Noruega). La temperatura se ajustó a aproximadamente 300 °C. La temperatura se midió con un termómetro IR de Mastech, EE. UU. Las varillas se calentaron en la estufa durante un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 15 minutos.

Detección de succinato de sumatriptán

- 20 Todas las pruebas de liberación de sumatriptán se realizaron según el mismo procedimiento analítico. Las varillas se sumergieron en un vaso de precipitados que contenía 50 ml de agua desionizada. Transcurridas 24 horas, se extrajo una muestra del agua y se filtró (tamaño de poro: 0,2 μm). La muestra se caracterizó por espectrofotometría UV a una longitud de onda de 282 nm. A continuación, se calculó la cantidad de succinato de sumatriptán presente en las muestras. Las muestras de referencia representan la cantidad de succinato de sumatriptán que se cargó antes del tratamiento térmico. La diferencia entre la cantidad de succinato de sumatriptán detectada en las muestras tratadas térmicamente y en la muestra de referencia representa la cantidad de succinato de sumatriptán que se evaporó durante el tratamiento térmico.

Resultados

Se midió la cantidad de succinato de sumatriptán remanente en las varillas antes y después del tratamiento térmico, y se muestra en la figura 13.

- 30 Cuando se calentó, casi todo el succinato de sumatriptán se liberó en los primeros 5 a 15 minutos, ya que la cantidad de succinato de sumatriptán remanente en las muestras después del tratamiento térmico era baja. Las varillas fueron capaces de absorber aproximadamente 1 mg de succinato de sumatriptán/varilla.

Ejemplo 7: Calentamiento de monedas de sulfato de calcio precargadas con clorhidrato de clonidina

Preparación de las muestras

- 35 El sulfato de calcio alfa hemihidratado (CaS) se obtuvo en Boehringer AB (Suecia). El clorhidrato de clonidina se obtuvo en PCAS (Finlandia). Se utilizaron gomas de silicona conformadas como moldes para monedas (diámetro: 12 mm, grosor: 2 mm). El sulfato de calcio se mezcló con polvo de clorhidrato de clonidina (0,07 g de clorhidrato de clonidina/g de sulfato de calcio) y agua desionizada (proporción líquido/polvo de 0,4 (p/p)) para formar una pasta homogénea, que se utilizó para rellenar los moldes de goma. Una vez aplicada la pasta, los moldes se dejaron secar durante al menos 12 h en condiciones ambientales.

Procedimiento de calentamiento

La estufa Wilfa EMK 218 se obtuvo en Wilfa (Noruega). La temperatura de la estufa se ajustó a aproximadamente 250 °C. La temperatura se midió con un termómetro IR de Mastech (EE.UU.). Las monedas se calentaron en la estufa durante un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 15 minutos.

Detección de la liberación de clorhidrato de clonidina

- 45 Se pesó cada moneda y se sumergió en un vaso de precipitados que contenía 200 ml de agua desionizada. Transcurridas 24 horas, se extrajo una muestra de líquido y se filtró (tamaño de poro: 0,2 μm). La muestra se caracterizó mediante el sistema HPLC LC-2030 de Shimadzu (Alemania) con una columna analítica Genesis C18 de 4 μm (100 $\times$ 2,1 mm d.i.) con una fase móvil de acetonitrilo/ácido fosfórico, pH 3 (11/89). La longitud de onda se fijó en 220 nm.

Las muestras de referencia representan la cantidad de mg de clorhidrato de clonidina/g de sulfato de calcio que se cargó antes del tratamiento térmico. La diferencia en la cantidad de clorhidrato de clonidina detectada en las muestras tratadas térmicamente y en la muestra de referencia representa la cantidad de clorhidrato de clonidina que se evaporó durante el tratamiento térmico.

5 *Resultados - Sulfato de calcio*

- El clorhidrato de clonidina se mezcló con sulfato de calcio (0,07 g de clorhidrato de clonidina/g de sulfato de calcio) para formar monedas. Las monedas contenían aproximadamente 17 mg de clorhidrato de clonidina (1 moneda pesaba aproximadamente 0,3 g). Las monedas se calentaron como se ha descrito anteriormente (o no se calentaron, en el caso de la muestra de referencia). Se midió la cantidad de clorhidrato de clonidina remanente en las monedas antes y después del tratamiento térmico, y se muestra en la figura 14. Cuando se calentó, casi todo el clorhidrato de clonidina se liberó en los primeros 15 minutos, ya que la cantidad de clorhidrato de clonidina remanente en las muestras tras el tratamiento térmico era baja.

Ejemplo 8: Calentamiento de monedas de sulfato de calcio cargadas con clorhidrato de clonidina

Preparación de las muestras

- El sulfato de calcio alfa hemihidratado (CaS) se obtuvo en BoehrlanderAB (Suecia). El clorhidrato de clonidina se obtuvo en PCAS (Finlandia). Se utilizaron gomas de silicona conformadas como moldes para monedas (diámetro: 12 mm, grosor: 2 mm). El sulfato de calcio se mezcló con agua desionizada (proporción líquido/polvo de 0,4 (p/p)) para formar una pasta homogénea, que se utilizó para rellenar los moldes de goma. Una vez aplicada la pasta, los moldes se dejaron secar durante al menos 12 h en condiciones ambientales.
- Se dispuso solución de clorhidrato de clonidina (50 µl, 5 mg/ml) sobre las monedas de sulfato de calcio. Una vez aplicada la solución, las monedas se dejaron secar durante al menos 12 h en condiciones ambientales.

Procedimiento de calentamiento

- La estufa Wilfa EMK 218 se obtuvo en Wilfa (Noruega). La temperatura se ajustó a aproximadamente 250 °C. La temperatura se midió con un termómetro IR de Mastech (EE. UU.). Las monedas se calentaron en la estufa durante un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 15 minutos.

Detección de la liberación de clorhidrato de clonidina

- Se pesó cada moneda y se sumergió en un vaso de precipitados que contenía 200 ml de agua desionizada. Transcurridas 24 horas, se extrajo una muestra del agua y se filtró (tamaño de poro: 0,2 µm). La muestra se caracterizó mediante el sistema HPLC LC-2030 de Shimadzu (Alemania) con una columna analítica Genesis C18 de 4 µm (100 × 2,1 mm d.i.) con una fase móvil de acetonitrilo/ácido fosfórico, pH 3 (11/89). La longitud de onda se fijó en 220 nm.

Las muestras de referencia representan la cantidad de clorhidrato de clonidina que se cargó antes del tratamiento térmico. La diferencia en la cantidad de clorhidrato de clonidina detectada en las muestras tratadas térmicamente y en la muestra de referencia representa la cantidad de clorhidrato de clonidina que se evaporó durante el tratamiento térmico.

35 *Resultados - Sulfato de calcio*

- Se dispuso solución de clorhidrato de clonidina (50 µl, 5 mg/ml) sobre las monedas de sulfato de calcio. Las monedas se calentaron como se ha descrito anteriormente (o no se calentaron, en el caso de la muestra de referencia). Se midió la cantidad de clorhidrato de clonidina remanente en las monedas antes y después del tratamiento térmico, y se muestra en la figura 15. Durante el calentamiento, la cantidad de clorhidrato de clonidina presente en las monedas disminuyó significativamente con el tiempo.

Ejemplo de referencia 9: Calentamiento de monedas de sulfato de calcio precargadas con nicotina

Preparación de las muestras

- El sulfato de calcio alfa hemihidratado (CaS) se obtuvo en BoehrlanderAB (Suecia). Se utilizaron gomas de silicona conformadas como moldes para monedas (diámetro: 12 mm, grosor: 2 mm). El sulfato de calcio se mezcló con una solución de nicotina con una concentración de 5 o 20 mg/ml de nicotina (proporción líquido/polvo de 0,4 (p/p)) para formar una pasta homogénea que se introdujo en los moldes de goma. Una vez aplicada la pasta, los moldes se dejaron secar durante al menos 12 h en condiciones ambientales.

Procedimiento de calentamiento

- La estufa Wilfa EMK 218 se obtuvo en Wilfa (Noruega). La temperatura se ajustó a aproximadamente 200 °C. La temperatura se midió con un termómetro IR de Mastech (EE. UU.). Las monedas se calentaron en la estufa durante un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 15 minutos.

Detección de la liberación de nicotina

Cada moneda se sumergió en un vaso de precipitados que contenía 50 ml de agua desionizada. Transcurridas 24 horas, se extrajo una muestra y se filtró (tamaño de poro: 0,2 µm). La muestra se caracterizó con un espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 219 nm. A continuación, se calculó la cantidad de nicotina presente en las muestras. La diferencia de cantidades entre la muestra de referencia y la muestra tratada térmicamente representa la cantidad de nicotina que se evaporó durante el tratamiento térmico.

Las muestras de referencia representan la cantidad de µg de nicotina/g de sulfato de calcio que se cargó antes del tratamiento térmico. La diferencia en la cantidad de nicotina detectada en las muestras tratadas térmicamente y en la muestra de referencia representa la cantidad de nicotina que se evaporó durante el tratamiento térmico.

10 *Resultados*

Se utilizaron dos soluciones diferentes de nicotina para fabricar monedas: 5 mg/ml y 20 mg/ml. En ambos lotes se utilizó la misma proporción líquido/polvo de 0,4 (p/p). Las monedas contenían aproximadamente 180 µg (para las monedas mezcladas con solución de nicotina 5 mg/ml) y 390 µg (para las monedas mezcladas con solución de nicotina 20 mg/ml). Se midió la cantidad de nicotina remanente en las monedas antes y después del tratamiento térmico, y se muestra en la figura 16.

Ejemplo 10: Calentamiento de monedas de sulfato de calcio precargadas con succinato de sumatriptán

Preparación de las muestras

El sulfato de calcio alfa hemihidratado (CaS) se obtuvo en Boehringer AB (Suecia). El succinato de sumatriptán se obtuvo en SMS Pharmaceuticals Limited, India. Se utilizaron gomas de silicona conformadas como moldes para monedas (diámetro: 12 mm, grosor: 2 mm). El sulfato de calcio se mezcló con succinato de sumatriptán (0,07 g de succinato de sumatriptán/g de sulfato de calcio) y agua desionizada (proporción líquido/polvo de 0,4 (p/p)) para formar una pasta homogénea que se introdujo en los moldes de goma. Una vez aplicada la pasta, los moldes se dejaron secar durante al menos 12 h en condiciones ambientales.

Procedimiento de calentamiento

La estufa Wilfa EMK 218 se obtuvo en Wilfa (Noruega). La temperatura se ajustó a aproximadamente 250 °C. La temperatura se midió con un termómetro IR de Mastech (EE. UU.). Las monedas se calentaron en la estufa durante un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 15 minutos.

Detección de succinato de sumatriptán

Las monedas se sumergieron en un vaso de precipitados que contenía 50 ml de agua desionizada. Transcurridas 24 horas, se extrajo una muestra del agua y se filtró (tamaño de poro: 0,2 µm). La muestra se caracterizó por espectrofotometría UV a una longitud de onda de 282 nm. A continuación, se calculó la cantidad de succinato de sumatriptán presente en las muestras.

Las muestras de referencia representan la cantidad de succinato de sumatriptán que se cargó antes del tratamiento térmico. La diferencia entre la cantidad de succinato de sumatriptán detectada en las muestras tratadas térmicamente y en la muestra de referencia representa la cantidad de succinato de sumatriptán que se evaporó durante el tratamiento térmico.

Resultados

Se midió la cantidad de succinato de sumatriptán remanente en las monedas antes y después del tratamiento térmico, y se muestra en la figura 17. Cuando se calentó, casi todo el succinato de sumatriptán se liberó en los primeros 15 minutos, ya que la cantidad de succinato de sumatriptán remanente en las muestras tras el tratamiento térmico era baja.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de inhalación para suministrar un agente de administración en forma de aerosol o vapor a un usuario, comprendiendo dicho dispositivo un material de soporte sólido y poroso que tiene una porosidad de al menos el 10 %, y un agente de administración situado dentro de los poros del material de soporte, en el que el dispositivo puede calentar el material de soporte y vaporizar el agente de administración; en el que el material de soporte se basa en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente o en uno o más materiales geopoliméricos, en el que el agente de administración es un principio activo farmacéutico que no es nicotina ni una sal de ésta, en el que el dispositivo no comprende un depósito de agente de administración separado del material de soporte, y en el que prácticamente todo el agente de administración se encuentra dentro de los poros del material de soporte.
2. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el material de soporte sólido y poroso tiene una porosidad de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 70 %.
3. El dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el tamaño promedio de poro del material de soporte es de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 500 μm , preferentemente de aproximadamente 0,2 μm a aproximadamente 200 μm .
4. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el material de soporte se selecciona de la lista que consiste en:
 - (i) un material geopolimérico que puede obtenerse por el proceso de reacción de un material precursor de aluminosilicato con un líquido alcalino acuoso; y
 - (ii) un material cerámico aglomerado químicamente obtenido a partir de un fosfato de calcio, un sulfato de calcio, un carbonato de calcio, un silicato de calcio, un aluminato de calcio, un carbonato de magnesio, un silicato de aluminio y combinaciones de los mismos.
5. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el material de soporte es (i) un material cerámico aglomerado químicamente obtenido a partir de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en sulfato de calcio, un fosfato de calcio, un silicato de calcio, un carbonato de calcio, un aluminato de calcio, un carbonato de magnesio y una combinación de los mismos, o (ii) un material geopolimérico que puede obtenerse por el proceso de reacción de un material precursor de aluminosilicato seleccionado del grupo que consiste en caolín, dickita, halloysita, nacrita, zeolitas, illita, zeolita deshidroxilada, halloysita deshidroxilada y metacaolín, con un líquido alcalino acuoso, opcionalmente en presencia de una fuente de sílice.
6. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en un antihipertensivo, un sedante, un hipnótico y un analgésico.
7. El dispositivo según la reivindicación 6, en el que el principio activo farmacéutico es un analgésico opioide, opcionalmente en el que el analgésico opioide se selecciona entre morfina, oxicodona, buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y fentanilo.
8. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material de soporte y el agente de administración se proporcionan juntos en un cartucho de recambio.
9. El dispositivo según la reivindicación 8, en el que el cartucho de recambio consiste fundamentalmente en:
 - (i) el material de soporte,
 - (ii) el agente de administración, y opcionalmente
 - (iii) partículas de un material conductor y/o una o más sustancias seleccionadas del grupo formado por agentes potenciadores de la evaporación, agentes aromatizantes y potenciadores del sabor.
10. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un elemento calentador capaz de calentar el material de soporte, opcionalmente en el que el elemento calentador está situado proximalmente al material de soporte.
11. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo no comprende un depósito de agente de administración que esté separado del material de soporte antes de su uso.
12. El dispositivo según la reivindicación 11, en el que el dispositivo no comprende un depósito de agente de administración que esté separado del material de soporte durante el uso.
13. Un cartucho o una forma farmacéutica unitaria para su uso en un dispositivo de inhalación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el cartucho o la forma farmacéutica unitaria contiene:
 - (i) un material de soporte sólido y poroso con una porosidad de al menos el 10 %, basado en uno o más materiales cerámicos aglomerados químicamente o uno o más materiales geopoliméricos;

(ii) un agente de administración, en el que dicho agente de administración es un principio activo farmacéutico distinto de la nicotina o una sal de ésta, y en el que prácticamente todo el agente de administración se encuentra dentro de los poros del material de soporte; y opcionalmente

(iii) partículas de un material conductor.

- 5 14. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o el cartucho o dosis unitaria según la reivindicación 13, en el que el dispositivo, cartucho o forma farmacéutica unitaria contiene una cantidad suficiente del principio activo farmacéutico para proporcionar no más de una dosis unitaria del principio activo farmacéutico al usuario.

Figura 1

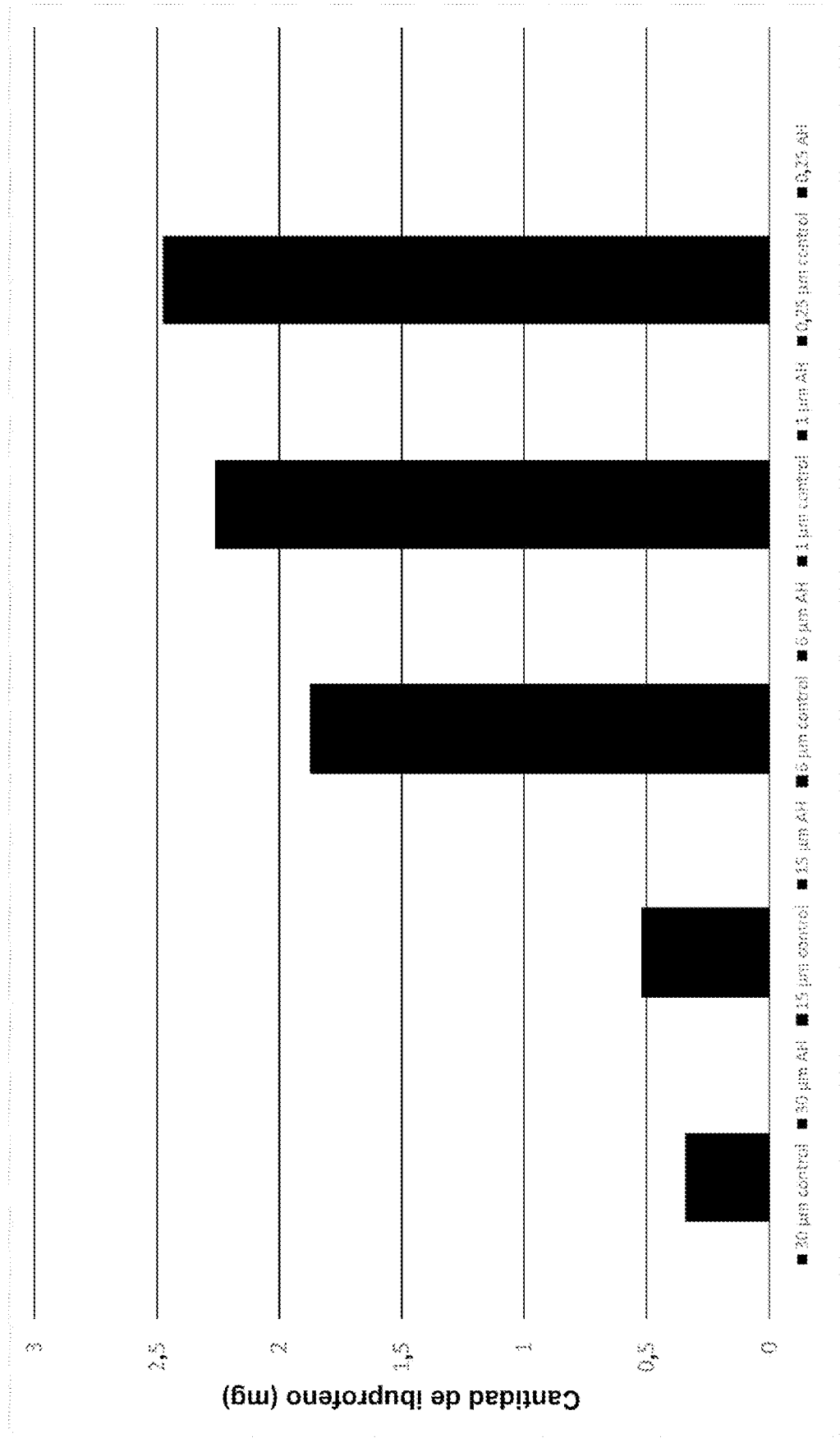


Figura 2

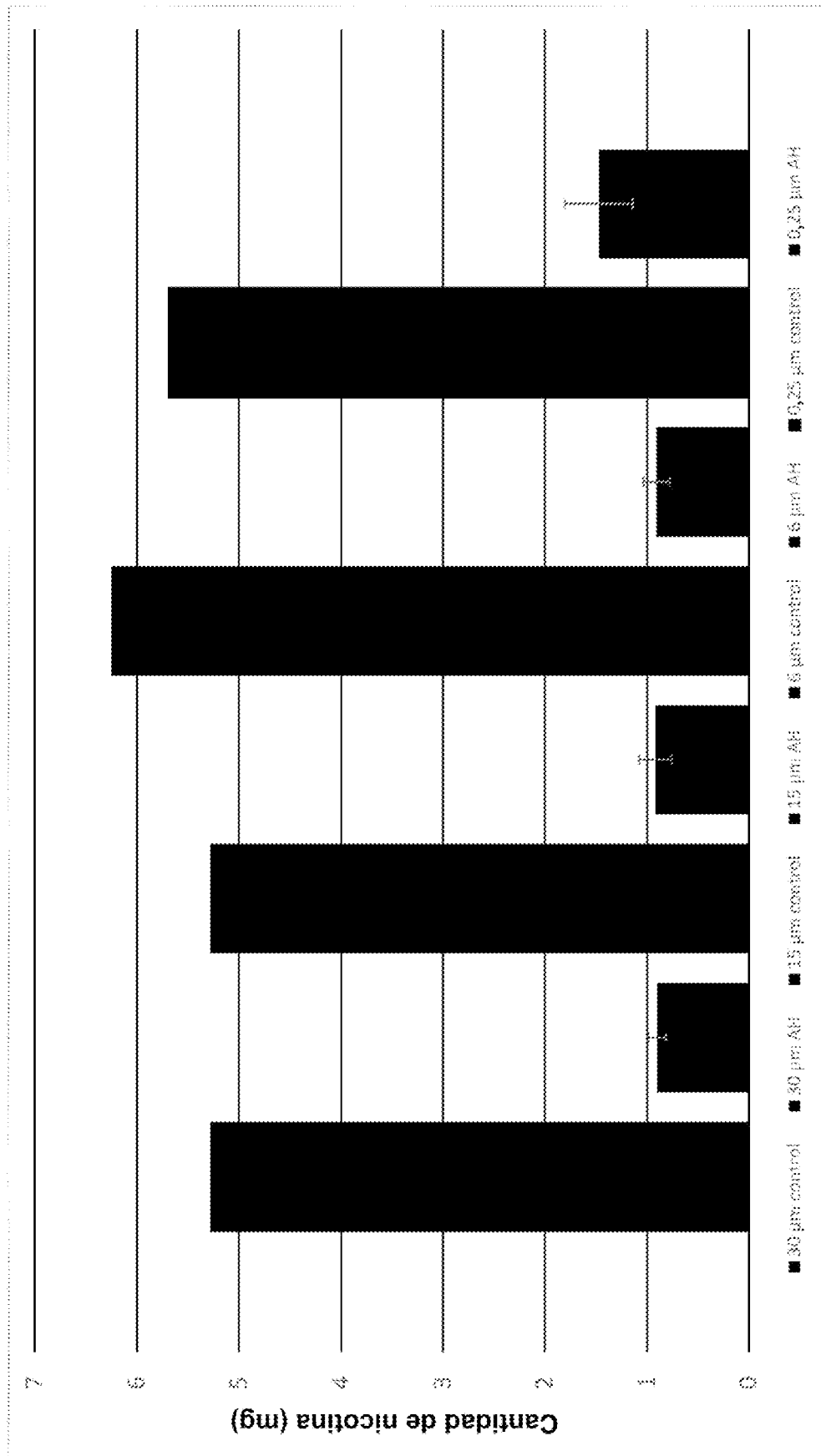


Figura 3

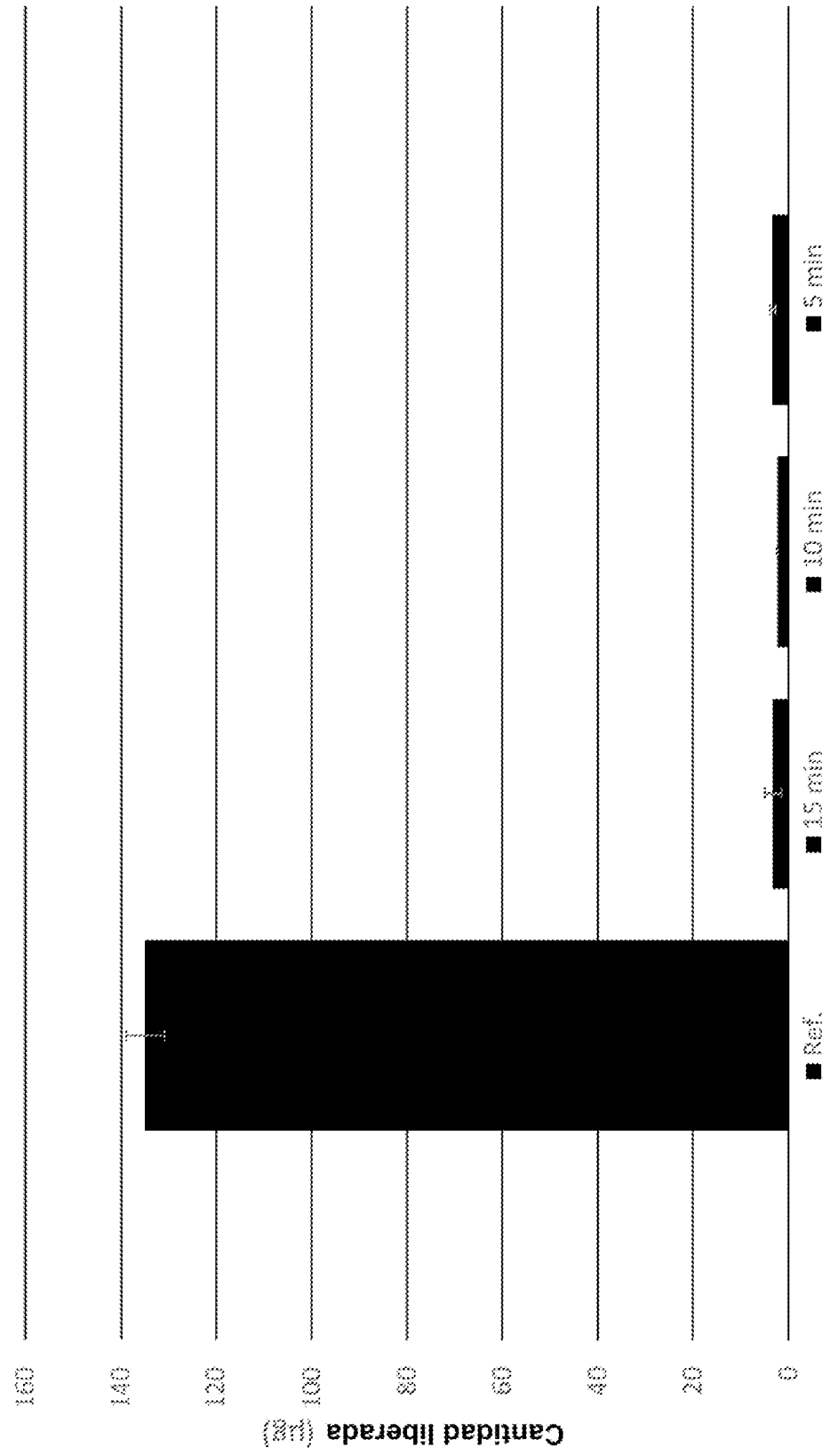


Figura 4

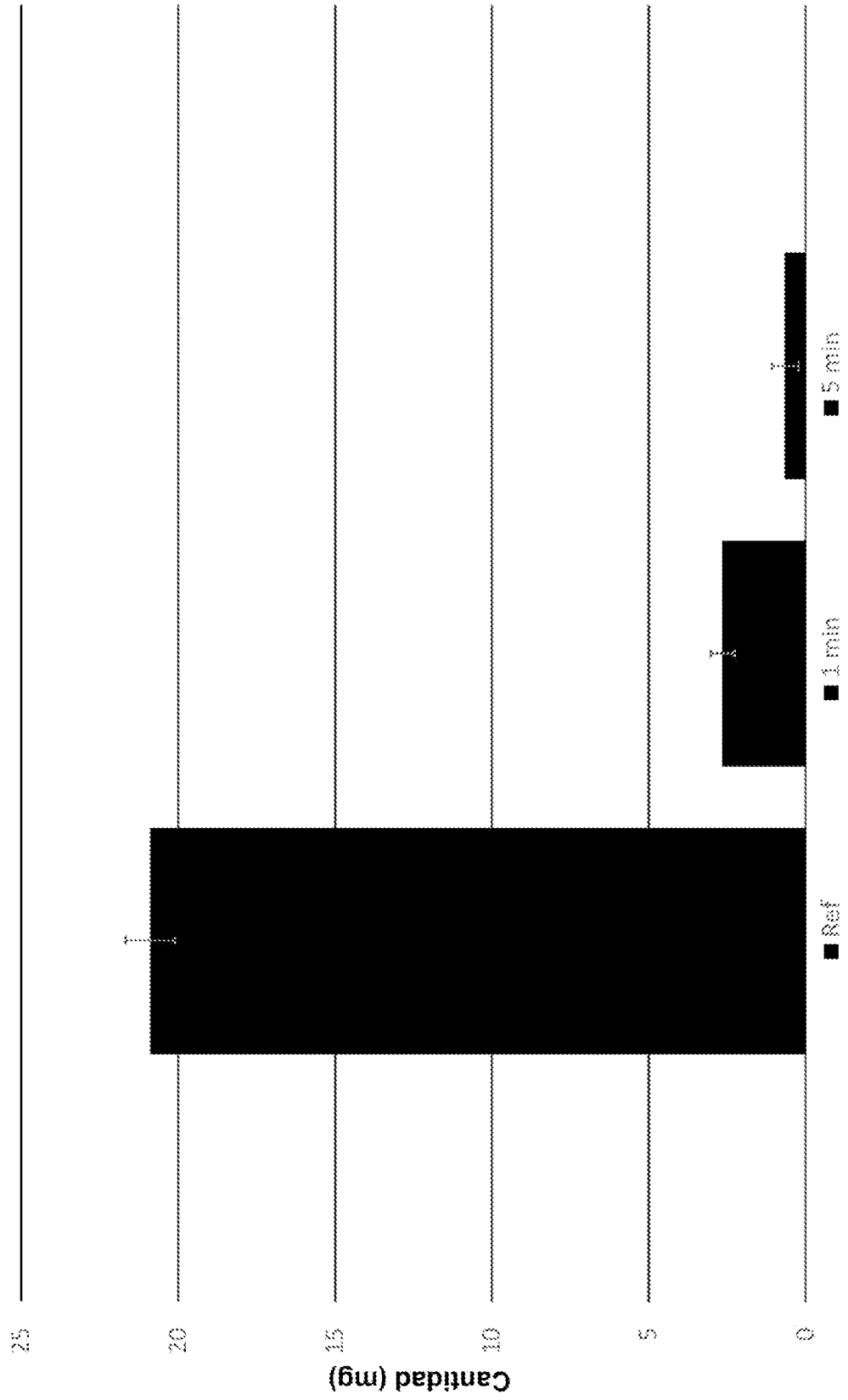


Figura 5

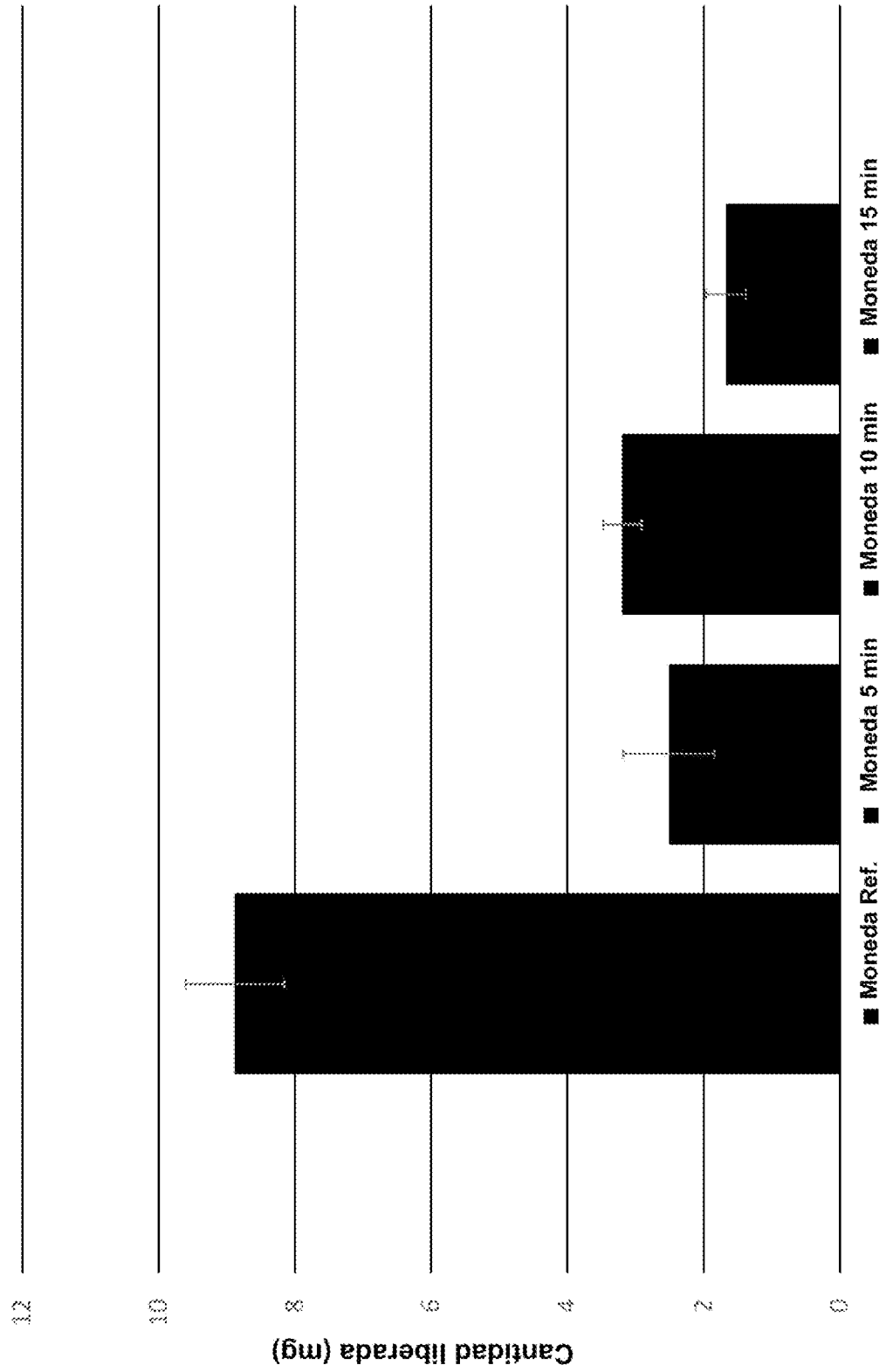


Figura 6

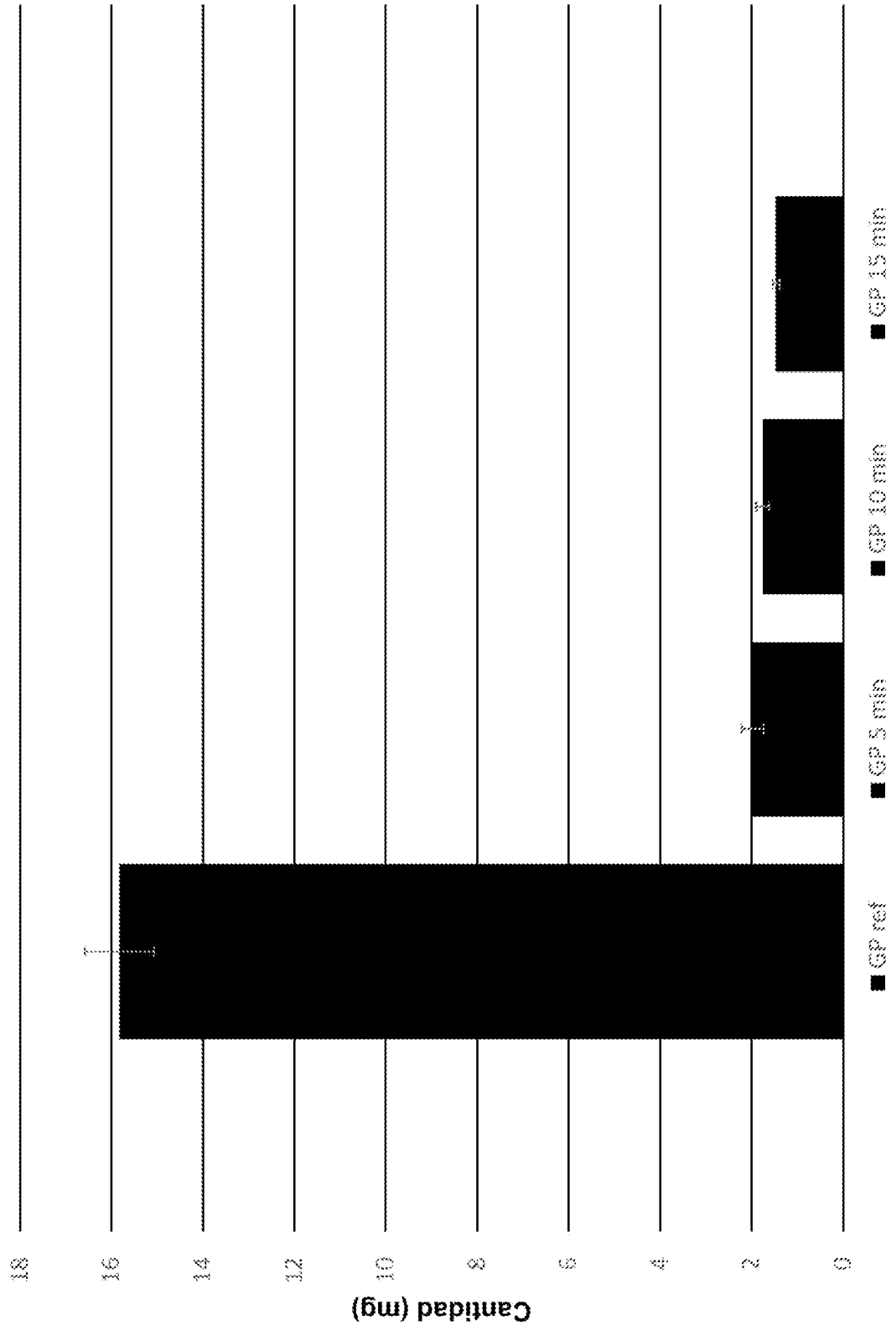


Figura 7

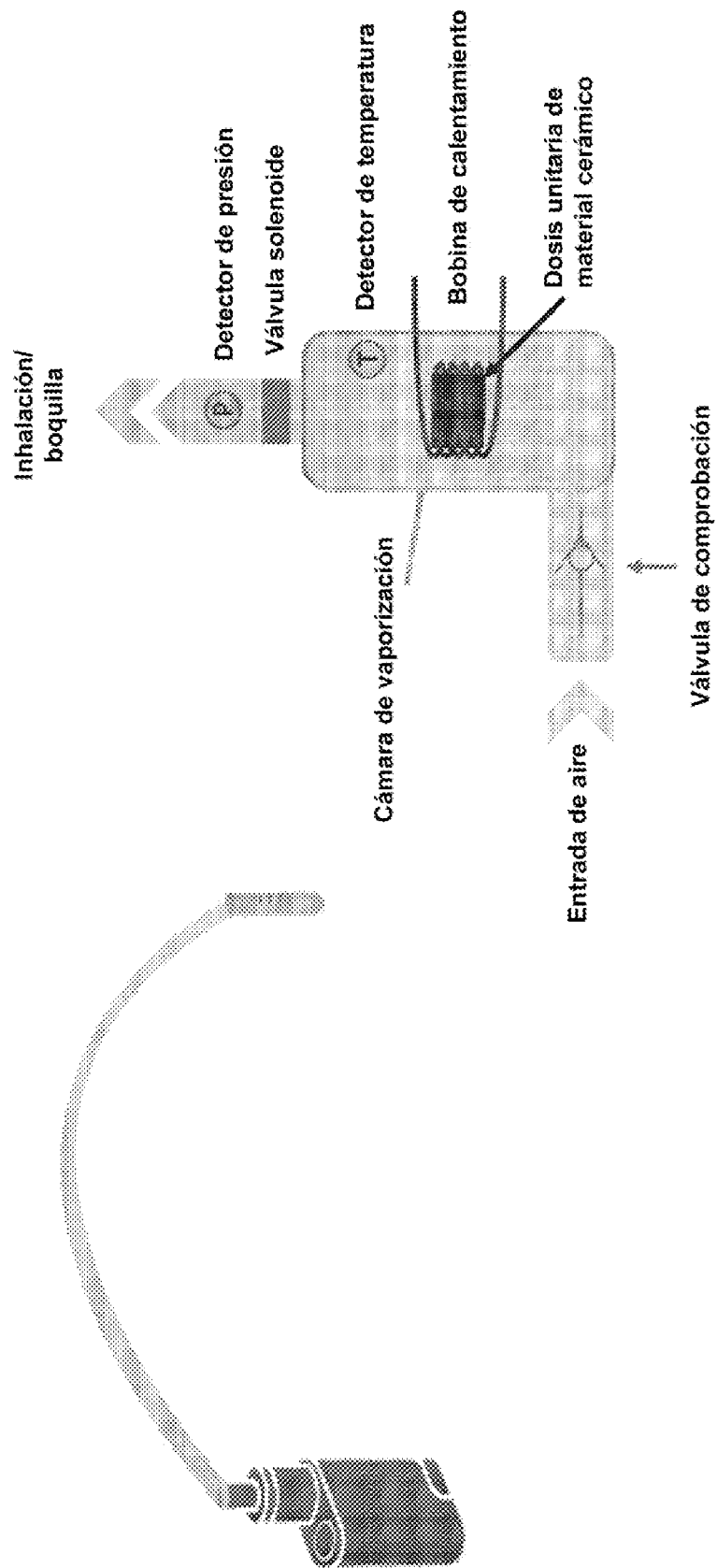


Figura 8

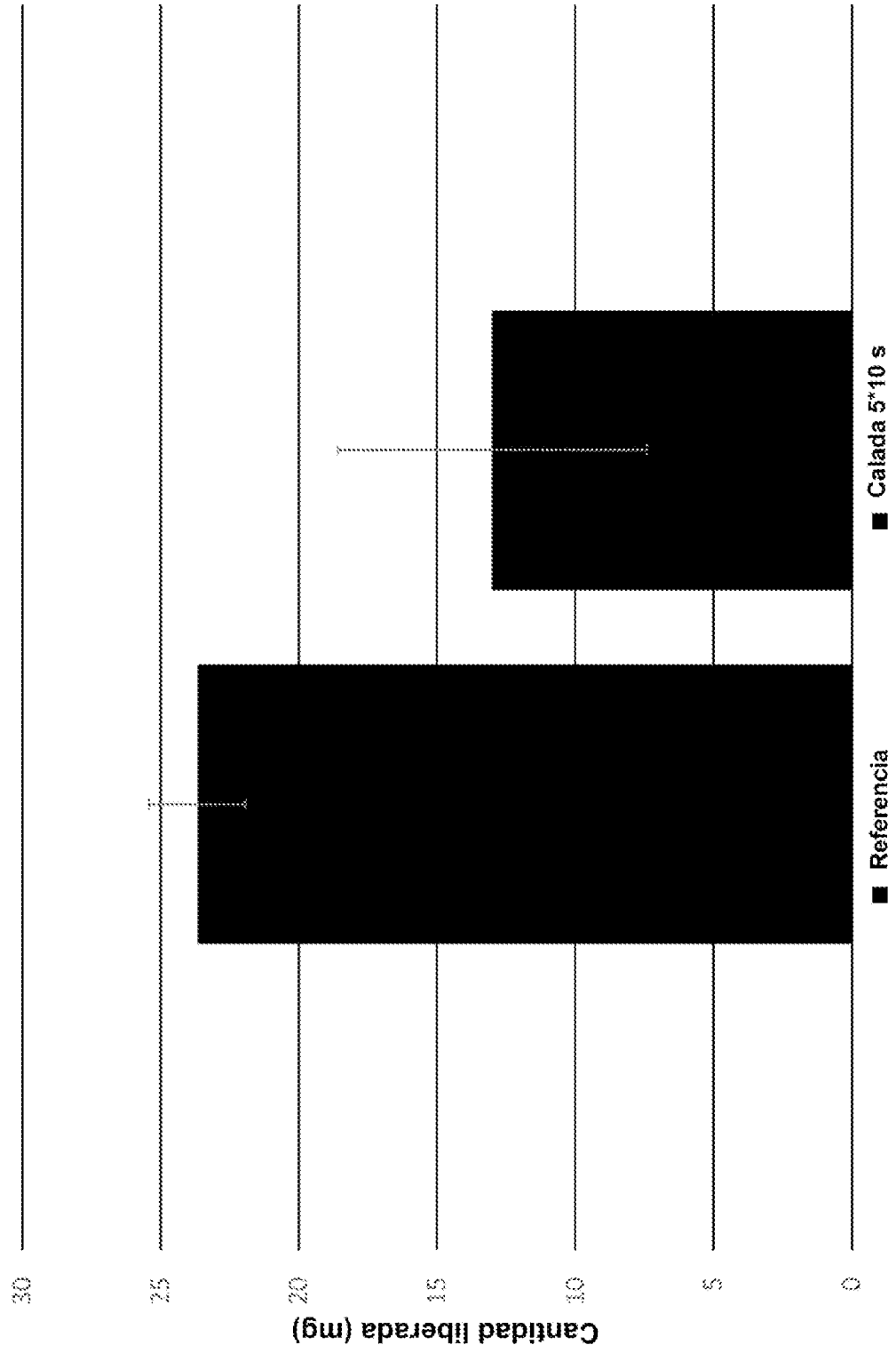


Figura 9

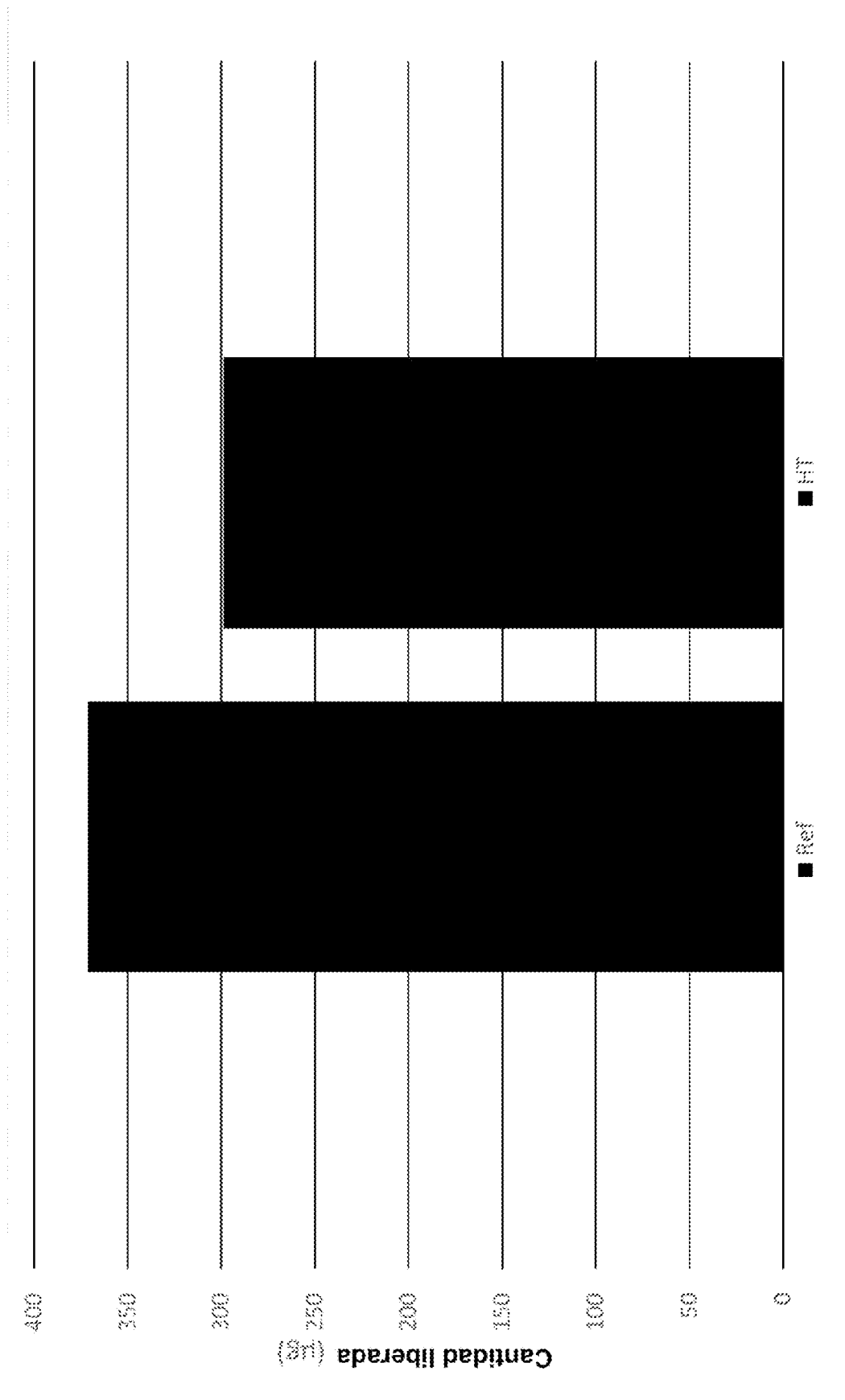


Figura 10

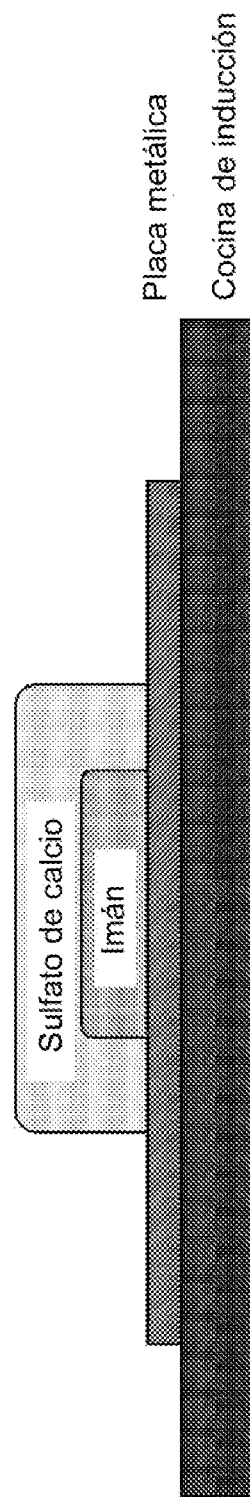


Figura 11

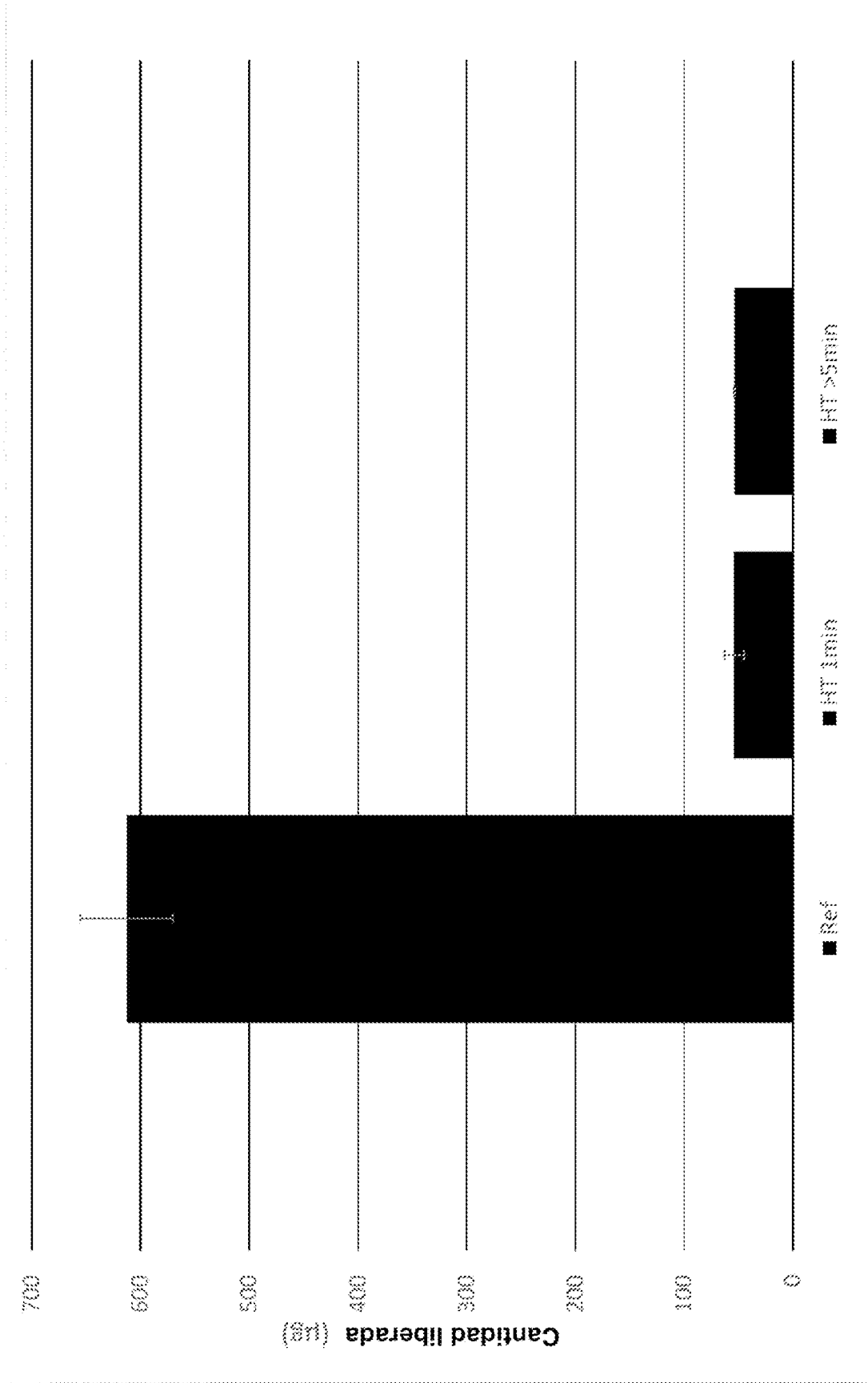


Figura 12

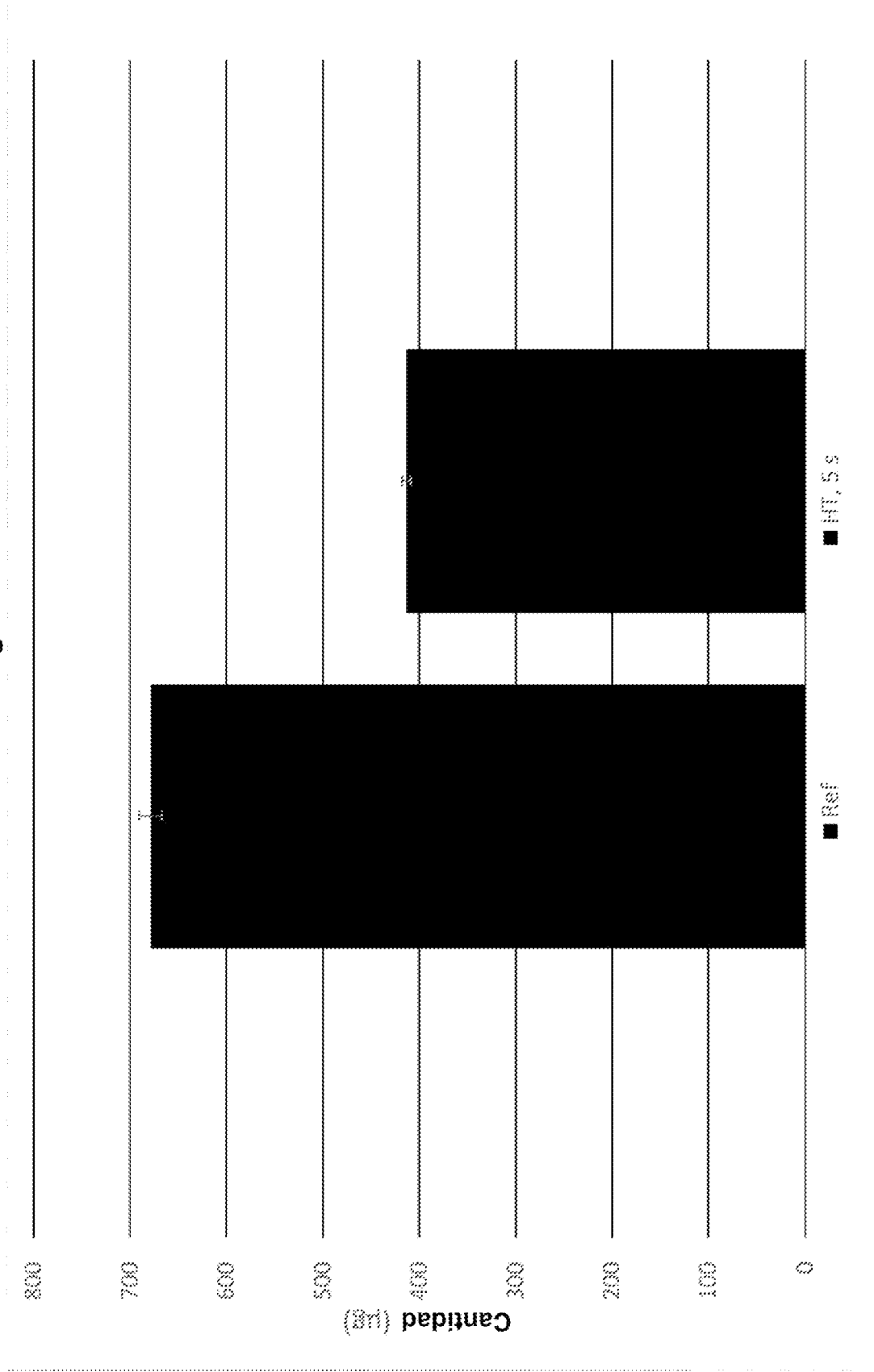


Figura 13

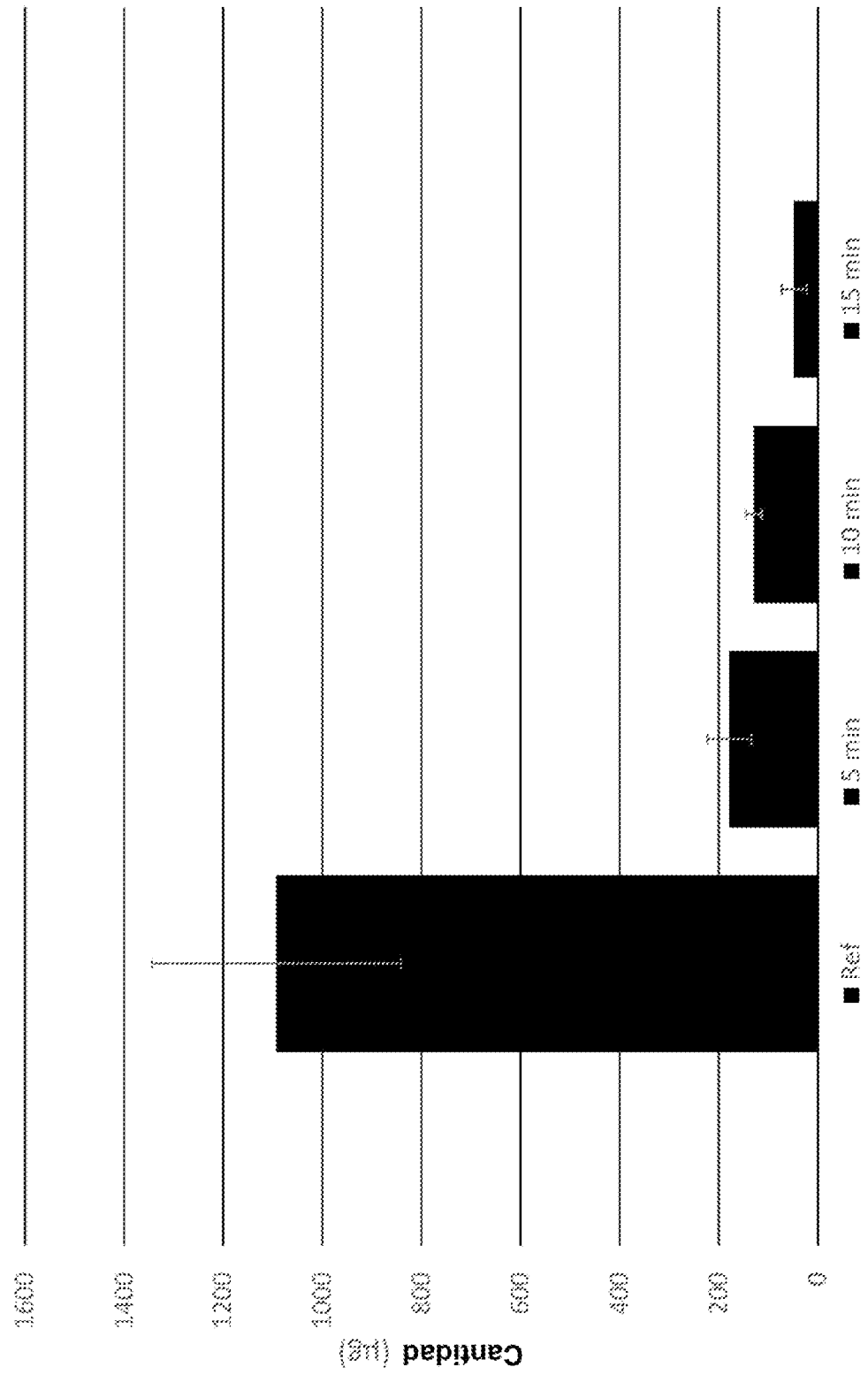


Figura 14

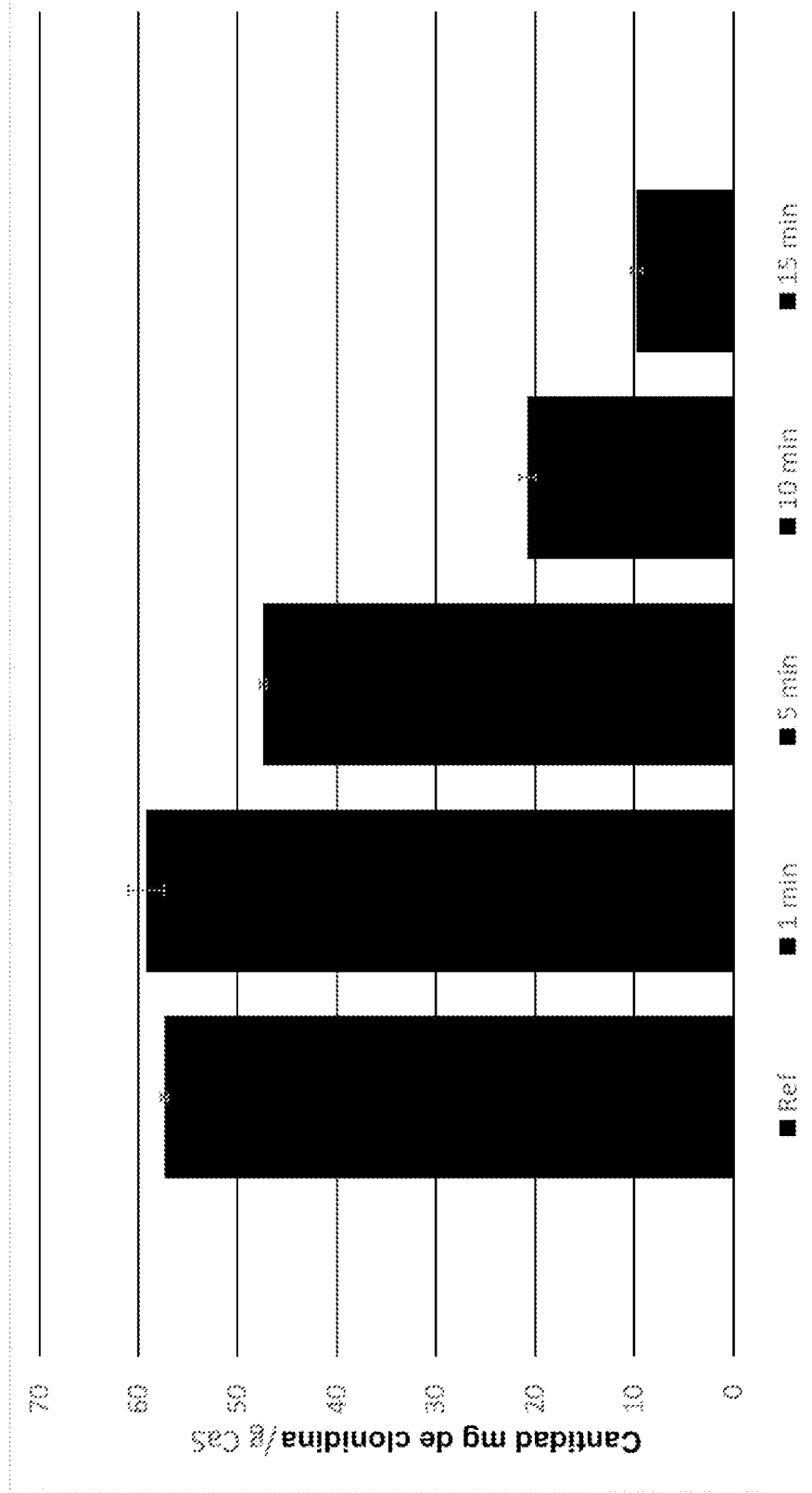


Figura 15

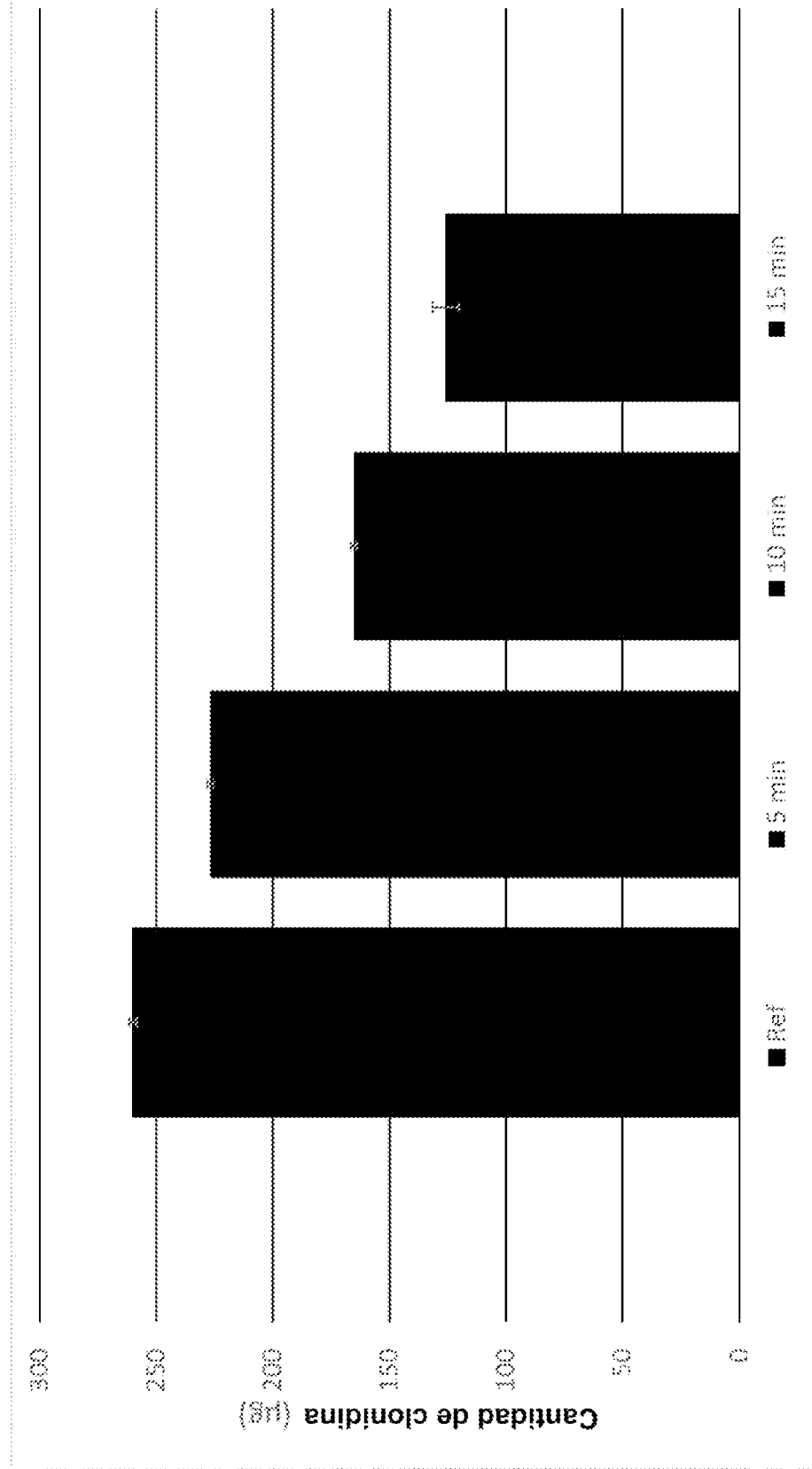


Figura 16

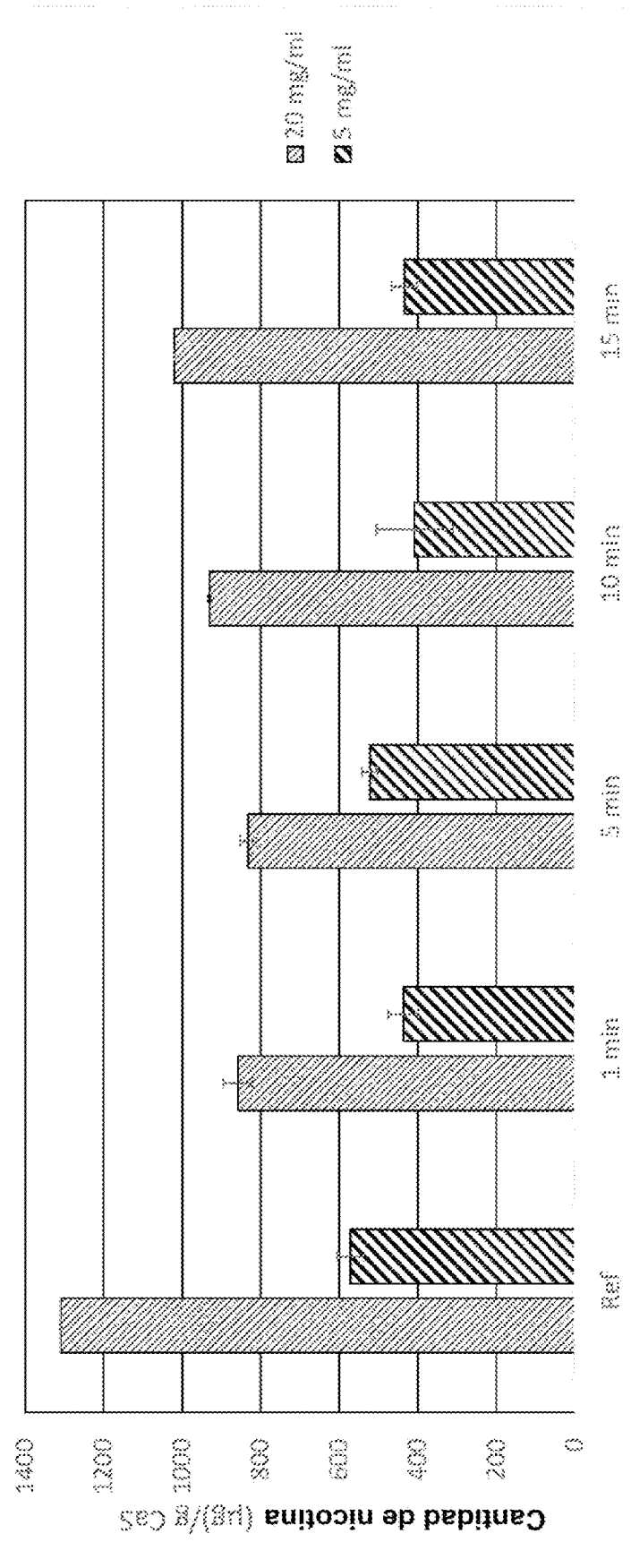


Figura 17

