

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102020000005698
Data Deposito	17/03/2020
Data Pubblicazione	17/09/2021

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	M	15	06

Titolo

Dispositivo per l'inalazione di acido acetilsalicilico in polvere e suo uso relativo
--

DESCRIZIONE dell'invenzione avente per titolo:

"Dispositivo per l'inalazione di acido acetilsalicilico in polvere e suo uso relativo"

A nome: EVEREST GROUP HOLDING SA
P.IVA: CHE-175.283.667
Di nazionalità: SVIZZERA
Con domicilio in: Viale Carlo Cattaneo 21, 6900 Lugano
Svizzera
Inventori designati: PERFLER Enrico
Classe IPC: A61M 15/00

La presente invenzione si riferisce ad un dispositivo di rilascio di acido acetilsalicilico o un suo sale per la sua somministrazione per via inalatoria orale per il trattamento, preventivo e/o curativo, di eventi tromboemolitici, in particolare per l'infarto miocardico.

L'acido acetilsalicilico, noto come aspirina, è un farmaco anti-piastrinico, il che significa che impedisce la coagulazione del sangue a causa dell'inibizione della funzione piastrinica. È noto l'uso di acido acetilsalicilico somministrato per via orale per il trattamento, sia preventivo sia curativo, di eventi tromboemolitici. Inoltre, è noto l'uso di acido acetilsalicilico somministrato per via inalatoria orale

che permette un rapido *onset* (assenza di *first pass* dallo stomaco e dal fegato) e assenza di effetti collaterali di danneggiamento dello stomaco (dolore, sanguinamento e/o indigestione) potenzialmente presenti nella somministrazione orale di acido acetilsalicilico.

Quindi, la somministrazione di acido acetilsalicilico per via inalatoria orale risulta vantaggioso rispetto alla classica somministrazione orale in compresse e di alto interesse per pazienti con problemi tromboemolitici. In particolare, in caso di infarto miocardico o sospetto di infarto miocardico il soggetto può autosomministrarsi all'insorgere dell'infarto la dose necessaria di acido acetilsalicilico per via inalatoria, che porta ad una pressoché immediata biodisponibilità ematica di acido acetilsalicilico nel soggetto. Infatti, la somministrazione per via inalatoria di sostanze attive porta dette sostanze nei polmoni e, quindi, al loro assorbimento nel flusso sanguigno in modo significativamente più veloce rispetto ad una somministrazione orale gastro-enterica (e.g. una compressa orale).

Tuttavia, la somministrazione di farmaci in polvere per via inalatoria può comportare problemi di tosse nel soggetto somministrato, di bassi dosaggi dovuti a limitate capacità di emissione degli inalatori, inconvenienti di impacchettamento delle polveri, inconvenienti di raggiungimento delle vie polmonari solo di una bassa porzione del principio attivo

somministrato, difficoltà da parte del soggetto di utilizzare gli inalatori, difficoltà di regolare il dosaggio da parte del soggetto in caso di inalatori multidose, problemi di sterilità batterica in caso di inalatori multiuso.

Per superare i suddetti inconvenienti, la Richiedente ha sviluppato un dispositivo (in breve, dispositivo dell'invenzione) comprendente un inalatore monodose, preferibilmente un inalatore monodose monouso, accoppiato con un contenitore monodose comprendente acido acetilsalicilico o un suo sale che risulta efficace per la somministrazione per via inalatoria orale di acido acetilsalicilico o un suo sale in forma di polvere ad un soggetto avente bisogno.

Il dispositivo dell'invenzione risulta di semplice costruzione ed economico. Inoltre, il dispositivo dell'invenzione risulta di semplice utilizzo da parte di qualunque tipo di soggetto, compresi soggetti con difficoltà respiratorie, ad esempio soggetti asmatici, bambini e anziani. In particolare, quando il dispositivo dell'invenzione è monouso risulta esente da problemi di sterilità batterica. In aggiunta, se l'inserimento della capsula/contenitore comprendente il principio attivo (i.e. acido acetilsalicilico) nell'inalatore avviene da parte del costruttore del dispositivo della presente invenzione, invece che da parte del soggetto utilizzatore, l'utilizzo del dispositivo dell'invenzione risulta ancora più semplice ed immediato per il soggetto

in stato di bisogno. Infine, l'inalazione del farmaco mediante il dispositivo dell'invenzione è molto più naturale in quanto sincronizzata con la respirazione del paziente, facilitando pertanto l'assunzione della dose corretta e, quindi, il conseguente sollievo/beneficio per il soggetto.

Questi scopi ed altri ancora, che risulteranno chiari dalla descrizione dettagliata che segue, sono raggiunti dal dispositivo, dall'inalatore e dalle composizioni e/o miscele della presente invenzione grazie alle caratteristiche tecniche rivendicate nelle unite rivendicazioni.

FIGURE

La Fig.1 è una vista prospettica superiore dell'inalatore visto dalla sua estremità distale; la Fig.2 è una vista prospettica inferiore dell'inalatore visto dalla sua estremità distale; la Fig.3 è una vista prospettica frontale dell'inalatore dalla sua estremità prossimale; la Fig.4 è una vista in pianta dall'alto dell'inalatore; la Fig.5 è una vista analoga alla precedente con la cartuccia montata sull'inalatore; la Fig.6 è una vista in sezione dell'inalatore lungo il suo piano longitudinale di mezzeria, con la cartuccia montata su di esso; la Fig.7 è una vista analoga alla precedente con la cartuccia aperta per l'erogazione della polvere comprendente acido acetilsalicilico;

la Fig.8 è una vista prospettica superiore dei flussi d'aria che attraversano l'inalatore durante il suo funzionamento.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Forma oggetto della presente invenzione un dispositivo di rilascio di acido acetilsalicilico o un suo sale farmaceuticamente accettabile (in breve, dispositivo della presente invenzione) comprendente:

- un inalatore (orale) per polvere secca (in breve, inalatore della presente invenzione) avente le caratteristiche riportate di seguito e nel documento brevettuale EP3386575B1 incorporato per riferimenti nella presente descrizione nelle parti descrittive dell'inalatore (paragrafi compresi nell'intervallo da [0024] a [0041]), e
- una composizione in polvere secca per inalazione per via orale (in breve, composizione della presente invenzione) comprendente: (i) una miscela M (in breve, miscela M della presente invenzione) comprendente o, alternativamente, consistente di acido acetilsalicilico o un suo sale di grado farmaceutico accettabile; e, opzionalmente, (ii) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico accettabile.

Detta composizione dell'invenzione in polvere secca per inalazione per via orale comprendente acido acetilsalicilico è compresa in una cartuccia (C) alloggiata, in modo temporaneo al momento dell'utilizzo

o in modo fisso, in detto inalatore della presente invenzione a dare il dispositivo della presente invenzione.

Detta composizione in polvere secca o detta miscela M può comprendere acido acetilsalicilico in una % in peso compresa nell'intervallo da 10% a 90% rispetto al peso totale della composizione; preferibilmente da 20% a 80%; preferibilmente da 30% a 70%.

In una forma di realizzazione, detta (i) miscela M comprende, oltre all'acido acetilsalicilico o un suo sale di grado farmaceutico o alimentare accettabile, inoltre un primo carrier scelto nel gruppo comprendente o alternativamente, consistente di lattosio, mannitolo, un acido ialuronico o un suo sale farmaceuticamente accettabile, preferibilmente sodio ialuronato, un destrano e loro miscele; più preferibilmente lattosio.

Preferibilmente, detta miscela M comprende o, alternativamente, consiste di acido acetilsalicilico, o un suo sale, e lattosio.

Alternativamente, detta miscela M può comprendere o, alternativamente, consistere di: acido acetilsalicilico o un suo sale, lattosio e acido ialuronico o un suo sale, preferibilmente ialuronato di sodio.

Detto almeno un primo carrier, ad esempio lattosio o una miscela lattosio e un ialuronato, può essere presente nella miscela M o nella composizione dell'invenzione in una % in peso da 1% a 60% rispetto al peso totale della

miscela M o della composizione, preferibilmente da 5% a 50%, più preferibilmente da 10% a 40%.

In una forma di realizzazione il rapporto in peso acido acetilsalicilico: detto almeno un carrier (e.g. lattosio o una miscela lattosio e un ialuronato) è compreso nell'intervallo da 10:1 a 1:10, preferibilmente da 5:1 a 1:5, più preferibilmente da 2:1 a 1:2.

Il lattosio (nome IUPAC β -D-galattopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosio, CAS 63-42-3) è un disaccaride e uno zucchero riducente destrogiro. La molecola del lattosio è costituita da una molecola di D-galattosio e da una di D-glucosio unite da un legame glicosidico (acetalico) $\beta(1-4)$. Il gruppo aldeidico dell'unità del glucosio è responsabile delle proprietà riducenti del lattosio. Il lattosio viene aggiunto nelle polveri per inalazione della presente invenzione per migliorare sia l'efficienza con cui si svuota il DPI dopo l'attivazione respiratoria, sia la turbolenza e la dispersione dell'acido acetilsalicilico all'interno delle piccole vie aeree, sia per evitare l'aggregazione delle particelle della polvere da inalare. Le particelle di lattosio hanno un diametro particellare tale per cui non possono penetrare nelle parti profonde dell'apparato respiratorio, pertanto la maggior parte del lattosio si deposita nell'orofaringe per poi passare nello stomaco dopo essere stata inghiottita.

L'acido ialuronico (ad esempio CAS 9004-61-9) è un glicosamminoglicano non solforato e privo di core proteico. L'acido ialuronico e i suoi sali sono macromolecole. In particolare, l'acido ialuronico o il suo sale, preferibilmente sodio ialuronato, nel contesto della presente invenzione ha preferibilmente un peso molecolare medio compreso da 20 kDa a 4000 kDa, preferibilmente compreso da 50 kDa a 1500 kDa, ancor più preferibilmente compreso da 150 kDa a 1000 kDa.

Nel contesto della presente invenzione per sale dell'acido ialuronico, è inteso preferibilmente un sale di un metallo alcalino o alcalino terroso, come per esempio sodio, potassio, magnesio o calcio; preferibilmente il sale dell'acido ialuronico è il sale sodico (ialuronato di sodio).

In una forma di realizzazione, detta miscela M comprende, oltre all'acido acetilsalicilico o un suo sale, e, opzionalmente, detto primo carrier scelto nel gruppo comprendente o alternativamente, consistente di lattosio, un destrano, mannitolo, acido ialuronico o un suo sale, e loro miscele, inoltre almeno un secondo carrier, in cui detto secondo carrier è uno stearato scelto nel gruppo comprendente o alternativamente, consistente di: stearato di magnesio, stearato di zinco, stearato di calcio, stearato di sodio, stearato di litio, stearil fumarato di sodio, stearoil lattilato di sodio e loro miscele; più preferibilmente stearato di magnesio (o magnesio stearato).

Detto almeno un secondo carrier, ad esempio magnesio stearato, può essere presente nella miscela M o nella composizione dell'invenzione in una % in peso da 0,05% a 20% rispetto al peso totale della miscela M o della composizione, preferibilmente da 0,1% a 15%, più preferibilmente da 1% a 10%.

Quindi, la miscela M può comprendere detto almeno un secondo carrier (e.g. magnesio stearato) in alternativa a detto primo carrier oppure in aggiunta a detto almeno un primo carrier (e.g. lattosio o una miscela di lattosio e un ialuronato).

Quando la miscela M comprende sia detto almeno un secondo carrier (e.g. magnesio stearato) sia detto almeno un primo carrier (e.g. lattosio o una miscela di lattosio e un ialuronato), la somma di detto almeno un primo e un secondo carrier può essere presente nella miscela M o nella composizione dell'invenzione in una % in peso da 1% a 60% rispetto al peso totale della miscela M o della composizione, preferibilmente da 5% a 50%, più preferibilmente da 10% a 40%.

In una forma di realizzazione, detta (i) miscela M comprende o, alternativamente, consiste di: acido acetilsalicilico o un suo sale, lattosio, e uno stearato, preferibilmente magnesio stearato.

In una ulteriore forma di realizzazione, detta (i) miscela M comprende o, alternativamente, consiste di:

acido acetilsalicilico o un suo sale, lattosio, acido ialuronico o un suo sale, preferibilmente ialuronato di sodio, e uno stearato, preferibilmente magnesio stearato.

In una forma di realizzazione alternativa, detta (i) miscela M non comprende uno stearato, preferibilmente non comprende magnesio stearato.

Detto almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico accettabile, se presente nella composizione dell'invenzione unitamente alla miscela M comprendete acido acetilsalicilico e, opzionalmente, un primo carrier (e.g. lattosio o una miscela lattosio e un ialuronato) e/o un secondo carrier (e.g. uno stearato), può essere scelto ad esempio nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: maltodestrina, leucina, sodio citrato, e loro miscele, o qualunque altro additivo e/o eccipiente noto al tecnico del ramo idoneo per una composizione per inalazione.

Preferibilmente, la composizione dell'invenzione o la miscela M dell'invenzione è in forma di polvere secca idonea all'inalazione per via orale in cui detta polvere ha un diametro di particella medio o un diametro medio geometrico di volume (*volume median geometric diameter*, in breve VMGD) compreso nell'intervallo da 1 μm a 50 μm , preferibilmente da 1 μm a 20 μm , più preferibilmente da 1 μm a 5 μm .

Il diametro di particella medio o il diametro medio geometrico di volume (*volume median geometric diameter*, in breve VMGD) della polvere secca della composizione o miscela M della presente invenzione sono misurati secondo metodologie standard note al tecnico del ramo, in particolare secondo tecnologie note nel settore delle polveri per inalazione per via orale. Ad esempio, la composizione dell'invenzione può essere preparata mediante un procedimento di miscelazione meccanica dei singoli componenti. Inoltre, o, in alternativa, la composizione dell'invenzione può essere preparata mediante un procedimento di spray-drying.

La composizione dell'invenzione o la miscela M dell'invenzione, comprendete acido acetilsalicilico o un suo sale, e, opzionalmente, detto almeno un primo carrier e/o detto almeno un secondo carrier (ad esempio acido acetilsalicilico e lattosio), può essere in forma di polvere secca micronizzata.

Nel contesto della presente invenzione, con il termine "polvere secca" viene inteso una polvere avente un basso contenuto di umidità, ad esempio una polvere avente un contenuto compreso nell'intervallo da 0,01% a 15% in peso rispetto al peso totale della polvere, preferibilmente da 0,1% a 10%, più preferibilmente da 0,5% a 5%.

Forma oggetto della presente invenzione il dispositivo di rilascio di acido acetilsalicilico della presente invenzione, comprendente sia l'inalatore per polvere

secca della presente invenzione sia la composizione in polvere secca comprendente la miscela M comprendente o, alternativamente, consistente di acido acetilsalicilico, per uso in un metodo di trattamento, preventivo o curativo, di eventi tromboemolitici, preferibilmente eventi tromboemolitici scelti tra: evento ischemico transiente, ictus, infarto miocardico.

Detto metodo di trattamento, preventivo o curativo, di detti eventi tromboemolitici prevede la somministrazione per via inalatoria orale di acido acetilsalicilico mediante l'uso del dispositivo della presente invenzione ad un soggetto in stato di bisogno. L'azionamento del dispositivo dell'invenzione mediante aspirazione da parte del soggetto provoca l'emissione della composizione dell'invenzione in forma di polvere secca inalabile da parte dell'inalatore dell'invenzione e quindi la somministrazione per via inalatoria di una dose curativa sufficiente di acido acetilsalicilico a detto soggetto.

Il metodo di trattamento della presente invenzione o il dispositivo della presente invenzione per uso nel metodo di trattamento, preventivo o curativo, di un evento tromboemolitico prevede la somministrazione per inalazione di una bassa quantità di acido acetilsalicilico, inferiore alla dose di acido acetilsalicilico orale (ad esempio, inferiore a 81 mg, quale "aspirina baby" o "aspirinetta"). La dose di acido acetilsalicilico (o relativo sale) somministrata per via

inalatoria mediante il dispositivo della presente invenzione può essere inferiore a circa 40 mg e può variare da circa 1 mg a circa 40 mg, da circa 4 mg a circa 25 mg, da circa 6 mg a circa 20 mg, da circa 8 mg a circa 15 mg, da circa 10 mg a circa 13 mg, oppure circa 1 mg, circa 2 mg, circa 3 mg, circa 4 mg, circa 5 mg, circa 6 mg, circa 7 mg, circa 8 mg, circa 9 mg, circa 10 mg, circa 11 mg, circa 12 mg , circa 13 mg, circa 14 mg, circa 15 mg, circa 16 mg, circa 17 mg, circa 18 mg, circa 19 mg o circa 20 mg di acido acetilsalicilico. In alternativa, la dose di acido acetilsalicilico somministrata per via inalatoria mediante il dispositivo della presente invenzione può essere inferiore a circa 80 mg o inferiore a circa 100mg, da circa 1 mg a circa 75 mg, da circa 2 mg a circa 60 mg, da circa 5 mg a circa 40 mg, da circa 10 mg a circa 30 mg, circa 12 mg a circa 25 mg, da circa 15 mg a circa 20 mg, da circa 60 mg a circa 95 mg, da circa 50 mg a circa 100 mg, da circa 50 mg a circa 80 mg, da circa 40 mg a circa 80 mg, da circa 20 mg a circa 30 mg, da circa 30 mg a circa 40 mg, da circa 40 mg a circa 50 mg, da circa 50 mg a circa 60 mg, da circa 60 mg a circa 70 mg, da circa 70 mg a circa 80 mg, da circa 80 mg a circa 90 mg o da circa 90 mg a circa 100 mg.

L'inalatore monodose per polvere secca della presente invenzione (inalatore descritto in EP3386575B1), preferibilmente inalatore monodose monouso, consiste essenzialmente in un corpo a forma di pipa con una prima porzione (in breve, porzione di alloggiamento) atta ad

alloggiare una cartuccia auto-forante contenente il medicinale (o sostanza attiva o composizione dell'invenzione), collegata attraverso una griglia ad una seconda porzione, per l'erogazione della polvere, che il paziente si mette in bocca. Detta seconda porzione per l'erogazione della polvere (in breve, porzione di erogazione) è provvista di un condotto inferiore che permette di ottenere un flusso d'aria secondario che sostiene ed indirizza il flusso primario che trasporta il medicinale in polvere, in modo che il flusso primario possa scavalcare la lingua del paziente. In questo modo si previene l'eccessivo deposito del medicinale nella cavità orofaringea e si ottiene una maggiore efficacia del trattamento grazie alla maggiore quantità di medicinale che arriva ai polmoni.

Un ulteriore vantaggio derivante dalla presenza del flusso secondario è la maggiore separazione della sostanza attiva dal veicolo (e.g. lattosio, mannosio, etc.) per effetto del flusso secondario che impatta ed indirizza il flusso primario. Inoltre, l'inalatore dell'invenzione è atto ad alloggiare una cartuccia auto-forante, quindi, non è necessaria la presenza di altri elementi per la perforazione della cartuccia.

La caratteristica principale degli inalatori a polveri secche, quale l'inalatore della presente invenzione, è che si attivano direttamente con l'inspirazione da parte del paziente e che il farmaco (i.e. acido acetilsalicilico) è inalato nello stesso momento in cui

il paziente inspira, pertanto la chiave per una perfetta prestazione del dispositivo è il design dell'inalatore che deve garantire una minima resistenza nel flusso di erogazione e una formazione di turbolenze che garantiscono una buona separazione del farmaco dal veicolo e/o eccipiente.

Nel caso di inalatori monodose descritti nell'arte nota e diversi dall'inalatore della presente invenzione, è stato riscontrato che nell'uso da parte di pazienti asmatici o con scarsa capacità respiratoria le prestazioni del dispositivo non sono ottimali sia in termini di dispersione delle particelle di farmaco inalabili che in termini di formazione di resistenze all'interno del flusso. Un ulteriore inconveniente degli inalatori monodose descritti nell'arte nota e diversi dall'inalatore della presente invenzione risiede nella difficoltà, soprattutto per i pazienti anziani, di posizionare e bloccare correttamente la cartuccia auto-forante sulla porzione di alloggiamento dell'inalatore, in modo che non vi siano problemi nella fase di apertura della cartuccia e tutto il farmaco cada nel punto previsto.

Ancora un altro inconveniente riscontrato in inalatori monodose descritti nell'arte nota e diversi dall'inalatore della presente invenzione deriva dal fatto che in detti inalatori che nel condotto di erogazione il setto che separa il condotto inferiore dal condotto superiore, dove passa il flusso primario che

porta la polvere, si estende fino alla estremità del condotto di erogazione che viene posta nella bocca del paziente. Di conseguenza, può capitare che la lingua del paziente occluda l'uscita del condotto inferiore impedendo, quindi, l'erogazione del flusso secondario al momento in cui il paziente aspira per inalare il farmaco.

L'inalatore monodose per polvere secca della presente invenzione, preferibilmente inalatore monodose monouso (a perdere), è esente dai suddetti inconvenienti.

L'inalatore monodose per polvere secca della presente invenzione è analogo a quello descritto in EP 1799289 ma provvisto di una base di supporto, per la cartuccia auto-forante, ricavata all'interno della porzione di alloggiamento. In detta base di supporto sono ricavati dei canali di flusso orientati che si estendono tra almeno tre prese d'aria e la zona di caduta della polvere sul fondo della porzione di alloggiamento. Altre caratteristiche preferite dell'inalatore della presente invenzione riguardano l'accorciamento del setto che separa il condotto inferiore dal condotto superiore in modo che non si estenda fino alla estremità del condotto di erogazione, nonché la creazione di molteplici zone di ingresso dell'aria separate per l'alimentazione del condotto inferiore attraverso una presa d'aria ricavata alla estremità distale di quest'ultimo.

Un primo importante vantaggio dell'inalatore della presente invenzione è dato dalla presenza dei canali di

flusso orientati che durante l'inalazione da parte del paziente, anche in condizioni di ridotta aspirazione, aiutano la formazione di vortici che si intersecano nella zona di caduta della polvere medicinale originando una turbolenza tale da determinare una velocità di flusso molto forte che favorisce la dispersione delle particelle di farmaco inalabili, innalzando quindi la percentuale di inalabilità del farmaco.

Un secondo significativo vantaggio dell'inalatore della presente invenzione consiste nella facilità di montaggio della cartuccia auto-forante e nella grande stabilità di quest'ultima garantita dalla base di supporto, in modo che la cartuccia possa essere pre-montata sull'inalatore in fabbrica (inalatore monodose monouso), cosicché anche pazienti con difficoltà nel maneggiare ed aprire la cartuccia non rischiano di spargere la polvere medicinale al di fuori della zona di caduta prevista.

Un ulteriore vantaggio dell'inalatore della presente invenzione deriva dal fatto che il setto separatore accorciato del condotto di erogazione assicura che il flusso secondario sia sempre erogato poiché esso inizia la sua opera di sostegno del flusso primario prima ancora di arrivare alla estremità del condotto di erogazione posta nella bocca del paziente. Inoltre, le molteplici zone di ingresso dell'aria al condotto inferiore assicurano un flusso secondario con una adeguata portata ed una minima resistenza per un agevole scorrimento dell'aria all'interno del condotto

inferiore.

Facendo riferimento alle figure da Fig. 1 a Fig. 8, si vede che un inalatore monodose secondo la presente invenzione, preferibilmente inalatore monodose monouso, consiste tradizionalmente in un corpo cavo sagomato sostanzialmente a pipa che presenta una prima porzione 1, per alloggiare una cartuccia C di medicinale in polvere (Figg.5-7), ed una seconda porzione 2, per l'erogazione del medicinale attraverso un condotto di erogazione 3 la cui estremità è atta ad essere posta nella bocca del paziente. Tale condotto 3 è diviso orizzontalmente da un setto separatore 4 in un condotto superiore 3a, che eroga il flusso primario FP che trasporta la polvere (indicato dalle frecce ombreggiate in Fig.7), ed un condotto inferiore 3b che eroga il flusso secondario FS privo di polvere (indicato dalle frecce bianche in Fig.7), che sostiene ed indirizza il flusso primario FP al momento dell'inalazione.

Il collegamento tra la zona 5 di caduta della polvere, sul fondo della porzione di alloggiamento 1, ed il condotto superiore 3a è realizzato attraverso una griglia 6 dimensionata per prevenire il passaggio di pezzi della cartuccia che dovessero cadere da essa al momento del rilascio della polvere. Inoltre, la griglia 6 ha anche lo scopo di garantire, favorita dalla formazione di turbolenze, una diffusione relativamente uniforme delle particelle in direzione delle vie aeree dell'utente e di favorire la separazione e dispersione

di eventuali agglomerati di polvere, separando anche le particelle di farmaco da quelle dell'eccipiente in modo che possano meglio raggiungere i polmoni.

L'aspirazione dell'aria che forma il flusso primario FP di trasporto della polvere è realizzata attraverso almeno tre prese d'aria 7 che fungono da ingressi a detta zona 5 di caduta della polvere; preferibilmente una presa d'aria centrale centrata sul piano di mezzeria longitudinale dell'inalatore, in posizione distale, ed altre due prese d'aria laterali disposte simmetricamente rispetto a detto piano di mezzeria. L'aspirazione dell'aria che forma il flusso secondario FS di supporto è realizzata attraverso una presa d'aria 8 ricavata alla estremità distale del condotto inferiore 3b.

I flussi d'aria F che entrano attraverso le tre prese d'aria 7 si combinano a formare il flusso primario FP che trasporta la polvere dalla zona 5, attraverso la griglia 6, lungo il condotto superiore 3a fino alla bocca del paziente, con il supporto del flusso secondario FS proveniente dal condotto inferiore 3b al momento dell'ingresso nella bocca.

Un primo aspetto innovativo dell'inalatore secondo l'invenzione risiede nella presenza di una base di supporto per sostenere la cartuccia C, tale base essendo ricavata all'interno della porzione di alloggiamento 1 mediante una pluralità di superfici di appoggio orizzontali 9 che sono preferibilmente ricavate su un

piano corrispondente alla sommità del condotto superiore 3a, come mostrato nelle sezioni delle Figg.6 e 7. Le pareti verticali 10 che collegano dette superfici orizzontali 9 con la zona 5 di caduta della polvere, sul fondo della porzione di alloggiamento 1, definiscono tre canali di flusso 11 che si estendono tra le tre prese d'aria 7 e detta zona 5.

Più specificamente, gli assi longitudinali dei due canali 11 che si estendono dalle prese d'aria 7 laterali formano un angolo α con il piano di mezzeria (Fig.4) che è pari indicativamente a 55° ma può variare di $\pm 20\%$. Con questo orientamento dei canali 11 i flussi d'aria F provenienti dalle tre prese d'aria 7 convergono sostanzialmente nel punto della zona 5 dove cade la maggior parte della polvere medicinale, ovvero in corrispondenza della posizione in cui si trova la zona P su cui il paziente applica la pressione del dito per l'apertura della cartuccia C (Figg.5-7). In questo modo è possibile ottenere una adeguata turbolenza, come mostrato in Fig.8, sufficiente ad ottenere la dispersione delle particelle di farmaco inalabili anche in condizioni di ridotta aspirazione.

Si noti che nel caso le prese d'aria 7 siano presenti in numero maggiore, ad esempio quattro o cinque, esse saranno sempre ricavate preferibilmente simmetriche rispetto al piano di mezzeria ed in posizioni tali per cui la suddetta zona P si trovi compresa tra le intersezioni degli assi dei canali 11. Inoltre sebbene

le pareti 10 dei canali 11 siano state raffigurate parallele tra loro, esse potrebbero essere anche divergenti o convergenti in modo da regolare e indirizzare ulteriormente il flusso F dell'aria in ingresso dalle prese d'aria 7, le quali hanno preferibilmente una sezione di passaggio di almeno $6,4 \text{ mm}^2$.

La parete perimetrale 12 della porzione di alloggiamento 1, che si estende nella parte superiore di quest'ultima al di sopra della base di supporto, è provvista di mezzi di accoppiamento per ottenere un facile ed efficace bloccaggio della cartuccia C sull'inalatore. Più specificamente, in corrispondenza di ciascuna superficie di appoggio 9, la parete 12 ha una zona 12a di spessore ridotto che la rende elasticamente flessibile ed al centro di ciascuna zona 12a è ricavato un dente triangolare 12b che sporge all'interno. Tale dente 12b è ricavato con una superficie inclinata che si estende dalla sommità della parete 12 verso la base di supporto, e termina inferiormente con una base orizzontale in modo da formare un invito per l'inserimento dall'alto della cartuccia C ed un sottosquadro per il suo bloccaggio sulla base di supporto (Figg.5-7).

Si noti che per assicurare la necessaria flessibilità delle zone 12a che portano i denti di bloccaggio 12b, le superfici di appoggio 9 sono ricavate distanziate dalle zone 12a lasciando quindi uno spazio vuoto 13 attorno a ciascun dente 12b. Inoltre la base dei denti 12b è

situata leggermente più in alto del piano della base di supporto per tenere conto dello spessore del bordo perimetrale della cartuccia C che impegna i denti 12b.

In una forma di realizzazione, la cartuccia C viene posizionata sull'inalatore per mezzo di una linea di produzione completamente automatizzata, sul bordo perimetrale della cartuccia C viene applicata una pressione definita che porta le quattro zone elastiche 12a ad essere spinte verso l'esterno per poi ritornare nella loro posizione originaria durante la fase di bloccaggio della cartuccia C sull'inalatore ad opera dei quattro denti 12b che vanno ad impegnare il bordo della cartuccia C. In questo modo, durante la fase di produzione automatizzata, ogni singola cartuccia C, dopo essere stata riempita e saldata, viene assemblata con l'inalatore dando origine ad un dispositivo monodose a perdere (monouso) per l'inalazione di medicinali in polvere di facile utilizzo per chiunque.

La parete 12 racchiude anche una porzione distale 9' della sommità del condotto superiore 3a, tale porzione distale 9' facendo quindi parte della base di supporto della cartuccia C. Allo stesso modo ne fanno parte tre setti verticali 14 che si estendono per tutta l'altezza della griglia 6 e la dividono in quattro zone di ingresso dell'aria per suddividere ed allineare il flusso primario FP in arrivo dalla zona 5, detti setti 14 essendo preferibilmente disposti in modo da ottenere zone di ingresso della stessa larghezza.

Analogamente, in un secondo aspetto innovativo del presente inalatore, la presa d'aria 8 del condotto inferiore 3b è divisa in una pluralità di zone di ingresso dell'aria, sempre preferibilmente della stessa larghezza, da una serie di setti allungati 15 (cinque nell'esempio illustrato ma potrebbero essere da uno a sette) che si estendono al di sotto della zona 5 di caduta della polvere, in modo da agevolare lo scorrimento del flusso secondario FS impedendo l'insorgere di alcuna resistenza. Inoltre, questi setti allungati 15 hanno anche una funzione ergonomica in quanto impediscono alle dita del paziente che impugna l'inalatore di chiudere, anche solo parzialmente, la presa d'aria 8 riducendo quindi la portata e l'efficacia del flusso secondario FS.

Come accennato in precedenza, il flusso secondario FS sostiene il flusso primario FP ed evita che la polvere, anche per effetto della gravità, si depositi sulla lingua del paziente o su altre pareti della cavità orofaringea. Tale funzione di sostegno ed indirizzamento è particolarmente importante nel caso il paziente tenga l'estremità distale dell'inalatore troppo inclinata verso l'alto.

Questo effetto di supporto, come pure l'effetto di separazione del farmaco dall'eccipiente, può essere aumentato o diminuito variando le sezioni delle prese d'aria 7, 8 e/o il rapporto tra le sezioni di ingresso dei condotti 3a, 3b (intese come sezioni di passaggio

effettive al netto della griglia 6 e dei setti 15). Più specificamente, la sezione minima di ingresso del condotto superiore 3a è di $25,6 \text{ mm}^2 \pm 20\%$ e la sezione minima di ingresso del condotto inferiore 3b è di $14,3 \text{ mm}^2 \pm 20\%$, con il rapporto tra dette sezioni che può variare nell'intervallo da 1:1 a 9:1.

In altre parole, i due flussi FP, FS possono essere modulati attraverso il disegno delle varie porzioni dell'inalatore al fine di ottenere varie forme realizzative con differenti caratteristiche di inalazione per differenti applicazioni specifiche. Tra i parametri di disegno, in un terzo aspetto innovativo del presente inalatore, vi è anche la distanza d (Fig.6) tra l'estremità prossimale del condotto di erogazione 3 e l'estremità prossimale del setto separatore 4, tale distanza d essendo preferibilmente compresa tra 4 e 7 mm.

È chiaro quindi che la forma realizzativa dell'inalatore secondo l'invenzione sopra descritta ed illustrata costituisce solo un esempio suscettibile di numerose variazioni. In particolare, sebbene le porzioni 1, 2 siano state illustrate collegate a 90° è chiaro che il corpo monolitico dell'inalatore può essere realizzato anche con un angolo minore tra dette porzioni, ad esempio 45° o 60° .

Inoltre, il numero, la forma e la disposizione delle prese d'aria 7 possono essere liberamente variati e

quindi le prese d'aria 7 potrebbero essere del tutto differenti dalle forme semicircolari sporgenti sopra illustrate. Ad esempio, le prese d'aria 7 potrebbero essere delle semplici aperture di qualsiasi forma ricavate nella parete inferiore della porzione di alloggiamento 1 al di sotto della base di supporto.

Forme di realizzazione (FRn) dell'inalatore monodose della presente invenzione sono le seguenti:

FR1. Inalatore per medicinali in polvere costituito da un corpo cavo sagomato sostanzialmente a pipa che presenta una prima porzione (1), per alloggiare una cartuccia (C) di medicinale in polvere, ed una seconda porzione (2) collegata sostanzialmente perpendicolarmente a detta prima porzione (1) per l'erogazione del medicinale mediante un flusso d'aria primario (FP) che porta la polvere da una zona interna di caduta (5), situata sul fondo di detta prima porzione (1), lungo un condotto di erogazione (3) la cui estremità è atta ad essere posta nella bocca del paziente, detto condotto di erogazione (3) essendo diviso orizzontalmente da un setto separatore (4) in un condotto superiore (3a) che eroga detto flusso d'aria primario (FP) ed un condotto inferiore (3b) che eroga un flusso d'aria secondario (FS) privo di polvere, l'aspirazione dell'aria che forma il flusso primario (FP) essendo realizzata attraverso almeno tre prese d'aria (7) formate nella prima porzione (1) che sono preferibilmente disposte simmetricamente rispetto al piano di mezzeria longitudinale dell'inalatore,

l'aspirazione dell'aria che forma il flusso secondario (FS) essendo realizzata attraverso una presa d'aria (8) ricavata alla estremità distale di detto condotto inferiore (3b), l'inalatore essendo caratterizzato dal fatto che detta base di supporto per la cartuccia (C) include una pluralità di superfici di supporto orizzontali (9) sporgenti all'interno della prima porzione (1), canali di flusso orientati (11) formati nella base di supporto che si estendono tra dette almeno tre prese d'aria (7) e la regione interna di caduta della polvere (5).

FR2. Inalatore secondo la FR1, caratterizzato dal fatto che gli assi longitudinali dei canali (11) che si estendono da prese d'aria (7) laterali formano un angolo (α) con il piano di mezzeria di $55^{\circ} \pm 20\%$.

FR3. Inalatore secondo una delle FR1-2 precedenti, caratterizzato dal fatto che dette superfici di appoggio orizzontali (9) sporgenti all'interno della prima porzione (1) sono formate su un piano corrispondente alla sommità del condotto superiore (3a) cosicché anche una porzione distale (9') di quest'ultima faccia parte della base di supporto.

FR4. Inalatore secondo una delle FR1-3 precedenti, caratterizzato dal fatto che il collegamento tra la zona interna (5) di caduta della polvere ed il condotto superiore (3a) è realizzato attraverso una griglia (6).

FR5. Inalatore secondo una delle FR1-4 precedenti, caratterizzato dal fatto di comprendere inoltre tre setti verticali (14) che si estendono per tutta l'altezza della griglia (6) e la dividono in quattro zone di ingresso dell'aria, detti setti verticali (14) essendo preferibilmente disposti in modo che dette zone di ingresso abbiano la stessa larghezza.

FR6. Inalatore secondo una delle FR1-5 precedenti, caratterizzato dal fatto che il setto separatore (4) è più corto del condotto di erogazione (3), preferibilmente di una distanza (d) compresa tra 4 e 7 mm.

FR7. Inalatore secondo una delle FR1-6 precedenti, caratterizzato dal fatto che la prima porzione (1) comprende una parete perimetrale (12) che si estende al di sopra della base di supporto ed è provvista di mezzi di accoppiamento per il bloccaggio della cartuccia (C) sull'inalatore.

FR8. Inalatore secondo una delle FR1-7 precedenti, caratterizzato dal fatto che, in corrispondenza di ciascuna superficie di appoggio (9), la parete perimetrale (12) ha una zona elastica (12a) di spessore ridotto con un dente triangolare centrale (12b) che sporge all'interno, detto dente (12b) essendo ricavato con una superficie inclinata che si estende dalla sommità della parete (12) verso la base di supporto e con una base orizzontale inferiore in modo da formare un

invito per l'inserimento dall'alto della cartuccia (C) ed un sottosquadro per il suo bloccaggio sulla base di supporto.

FR9. Inalatore secondo una delle FR1-8 precedenti, caratterizzato dal fatto che la presa d'aria (8) del condotto inferiore (3b) è divisa in una pluralità di zone di ingresso dell'aria, preferibilmente aventi la stessa larghezza, da uno o più setti allungati (15), preferibilmente non più di sette, che si estendono al di sotto della zona (5) di caduta della polvere.

FR10. Inalatore secondo una delle FR1-9 precedenti, caratterizzato dal fatto che la sezione minima di ingresso del condotto superiore (3a) è di $25,6 \text{ mm}^2 \pm 20\%$, la sezione minima di ingresso del condotto inferiore (3b) è di $14,3 \text{ mm}^2 \pm 20\%$, ed il rapporto tra dette sezioni può variare nell'intervallo da 1:1 a 9:1.

FR11. Inalatore secondo una delle FR1-10 precedenti, caratterizzato dal fatto che le prese d'aria (7) per il flusso d'aria primario (FP) consistono in sporgenze, preferibilmente semicircolari, ricavate nella parete inferiore della prima porzione (1) al di sotto della base di supporto.

FR12. Dispositivo monodose a perdere (monouso) per l'inalazione di medicinali in polvere, caratterizzato dal fatto di comprendere un inalatore secondo una delle rivendicazioni da 9 a 11 ed una cartuccia auto-forante

comprendente la composizione in polvere secca dell'invenzione bloccata sulla base di supporto di detto inalatore, detta cartuccia (C) avente una forma a pianta longitudinale simmetrica sostanzialmente corrispondente alla forma di detta base di supporto e una regione (P) progettata per ricevere la pressione delle dita di un paziente per aprire la cartuccia (C), detta regione (P) essendo centrata sul piano di simmetria longitudinale della cartuccia (C).

La somministrazione delle composizioni dell'invenzione in forma di polvere secca per inalazione mediante il dispositivo di rilascio dell'invenzione, azionato dall'aspirazione del soggetto avente bisogno, è tale da rendere effettiva la somministrazione della dose efficace e massima l'efficacia intrinseca delle composizioni dell'invenzione stessa.

Inoltre, la composizione dell'invenzione in forma di polvere secca per inalazione, quando inalata per mezzo dell'inalatore dell'invenzione attivato mediante singola azione di aspirazione da parte del soggetto a cui è somministrata la composizione, dà origine a una buona frazione respirabile e a una dose terapeuticamente attiva accurata del principio attivo.

L'espressione "frazione respirabile" si riferisce a un indice della percentuale di particelle di ingrediente attivo che raggiungono i polmoni (zona profonda) in un soggetto. La frazione respirabile, definita anche

frazione di particelle fini (FPF, *fine particle fraction*), viene valutata utilizzando idonei apparati in vitro come Multistage Cascade Impactor o Multi Stage Liquid Impinger (MLSI) secondo le procedure riportate nelle comuni farmacopee. La FPF viene calcolata dal rapporto tra la dose erogata e la massa di particelle fini (o dose di particelle fini, in breve FPD, *fine particle dose*). Una frazione respirabile superiore al 30% è un indice di buone prestazioni inalatorie.

L'espressione "dose terapeuticamente attiva accurata del principio attivo" si riferisce a una composizione in cui la variazione tra la dose giornaliera media erogata e la dose media emessa è pari o inferiore al 15%, preferibilmente inferiore al 10%.

Se non diversamente specificato, l'espressione composizione o miscela o altro che comprende un componente in una quantità "compresa in un intervallo da x a y" intende che detta componente può essere presente nella composizione o miscela o altro in tutte le quantità presenti in detto intervallo, anche se non esplicitate, estremi dell'intervallo compresi.

Se non diversamente specificato, l'indicazione che una composizione o miscela "comprende" uno o più componenti o sostanze significa che altri componenti o sostanze possono essere presenti oltre a quello, o quelli, specificamente indicati.

Per "metodo di trattamento" nell'ambito della presente invenzione si intende un intervento su un soggetto avente bisogno, comprendente la somministrazione di una composizione o miscela di sostanze, avente come finalità l'eliminazione, la riduzione/diminuzione o la prevenzione di una patologia o malattia e dei suoi sintomi o disturbi.

Con il termine "soggetto/i" nell'ambito della presente invenzione vengono indicati soggetti umani.

RIVENDICAZIONI

1. Un dispositivo di rilascio di acido acetilsalicilico o un suo sale comprendente:

- una composizione in polvere secca per inalazione comprendente

(i) una miscela (M) comprendente o, alternativamente, consistente di acido acetilsalicilico o un suo sale di grado farmaceutico accettabile; e, opzionalmente,

(ii) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico accettabile; e

- un inalatore per polvere secca comprendente un corpo cavo sagomato sostanzialmente a forma di pipa che comprende una prima porzione (1), per alloggiare una cartuccia (C) comprendente detta composizione in polvere secca, ed una seconda porzione (2) collegata a detta prima porzione (1) per l'erogazione della composizione in polvere mediante un flusso d'aria primario (FP) che porta la polvere da una zona interna di caduta (5), situata sul fondo di detta prima porzione (1), lungo un condotto di erogazione (3) la cui estremità è atta ad essere posta nella bocca di un soggetto, detto condotto di erogazione (3) essendo diviso orizzontalmente da un setto separatore (4) in un condotto superiore (3a) che eroga detto flusso d'aria primario (FP) ed un condotto inferiore (3b) che eroga un flusso d'aria secondario (FS) privo di polvere, l'aspirazione dell'aria che forma il flusso primario (FP) essendo realizzata attraverso almeno tre prese d'aria (7) formate nella prima porzione

(1) che sono preferibilmente disposte simmetricamente rispetto al piano di mezzeria longitudinale dell'inalatore, l'aspirazione dell'aria che forma il flusso secondario (FS) essendo realizzata attraverso una presa d'aria (8) ricavata alla estremità distale di detto condotto inferiore (3b),

l'inalatore essendo caratterizzato dal fatto che detta base di supporto per la cartuccia (C) include una pluralità di superfici di supporto orizzontali (9) sporgenti all'interno della prima porzione (1), e canali di flusso orientati (11) formati nella base di supporto che si estendono tra dette almeno tre prese d'aria (7) e la regione interna di caduta della polvere (5).

2. Il dispositivo di rilascio secondo la rivendicazione 1, in cui detta miscela (M) comprende o, alternativamente, consistente di acido acetilsalicilico o un suo sale ed almeno un primo carrier, in cui detto almeno un primo carrier è scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: lattosio, mannosio, un acido ialuronico o un suo sale farmaceuticamente accettabile, preferibilmente sodio ialuronato, un destrano, e loro miscele.

3. Il dispositivo di rilascio secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detta composizione in polvere o detta miscela (M) ha un diametro medio geometrico di volume (VMGD) compreso nell'intervallo da 1 μm a 50 μm , preferibilmente da 1 μm a 20 μm , più preferibilmente da 1 μm a 5 μm .

4. Il dispositivo di rilascio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui detta composizione in polvere secca comprende acido acetilsalicilico o un suo sale in una % in peso compresa nell'intervallo da 10% a 90% rispetto al peso totale della composizione; preferibilmente da 20% a 80%; preferibilmente da 30% a 70%.

5. Il dispositivo di rilascio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui detto inalatore è caratterizzato dal fatto che il setto separatore (4) è più corto del condotto di erogazione (3), preferibilmente di una distanza (d) compresa tra 4 e 7 mm.

6. Il dispositivo di rilascio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui detto inalatore è caratterizzato dal fatto che la presa d'aria (8) del condotto inferiore (3b) è divisa in una pluralità di zone di ingresso dell'aria, preferibilmente aventi la stessa larghezza, da uno o più setti allungati (15), preferibilmente non più di sette, che si estendono al di sotto della zona (5) di caduta della polvere.

7. Il dispositivo di rilascio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui detto inalatore è caratterizzato dal fatto che la prima porzione (1) comprende una parete perimetrale (12) che si estende al di sopra della base di supporto ed è provvista di mezzi di accoppiamento per il bloccaggio della cartuccia (C)

sull'inalatore.

8. Il dispositivo di rilascio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui detto inalatore è un inalatore monodose monouso; preferibilmente in cui la cartuccia (C) comprendente la composizione in polvere secca è fissata nella base di supporto dell'inalatore.

9. Il dispositivo di rilascio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 per uso nel trattamento, preventivo o curativo, di eventi tromboemolitici.

10. Il dispositivo di rilascio per uso secondo la rivendicazione 9, in cui detti eventi tromboemolitici sono scelti tra: evento ischemico transiente, ictus, infarto miocardico.

1/4

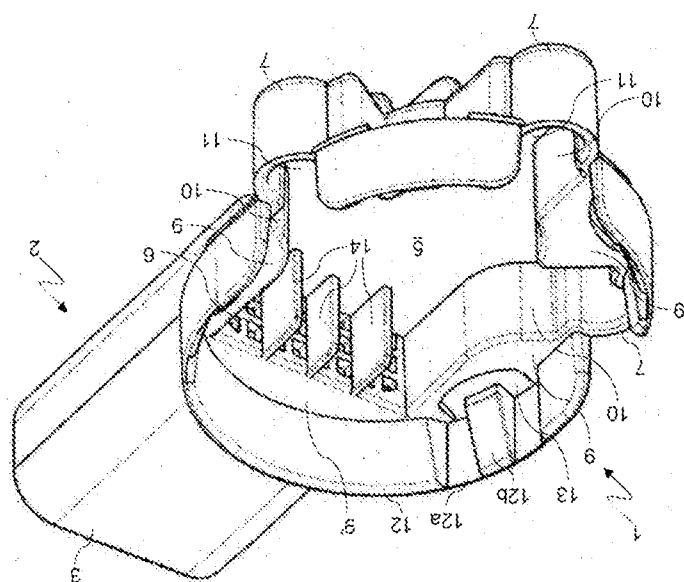


Figura 1

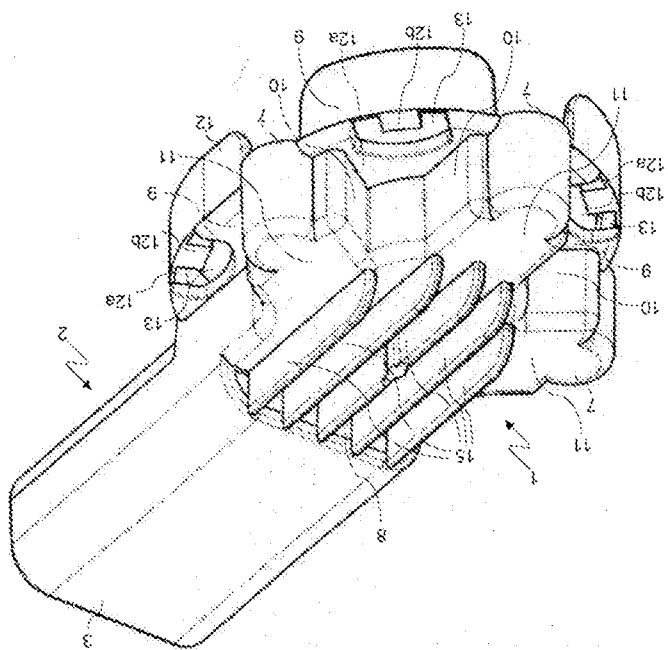


Figura 2

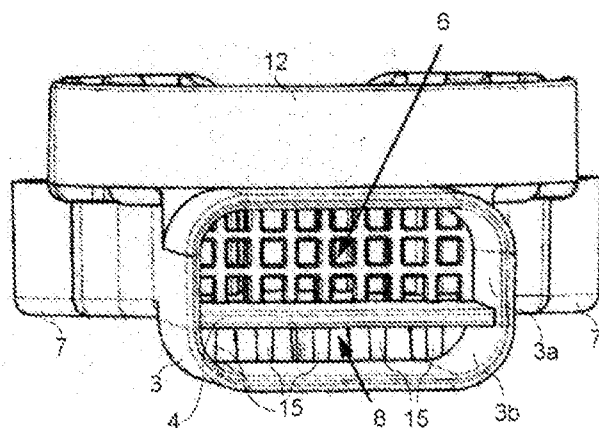


Figura 3

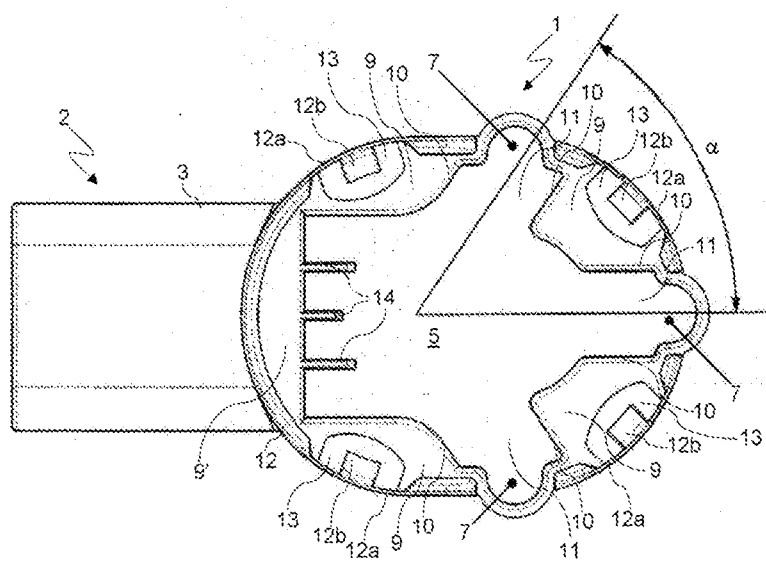


Figura 4

3/4

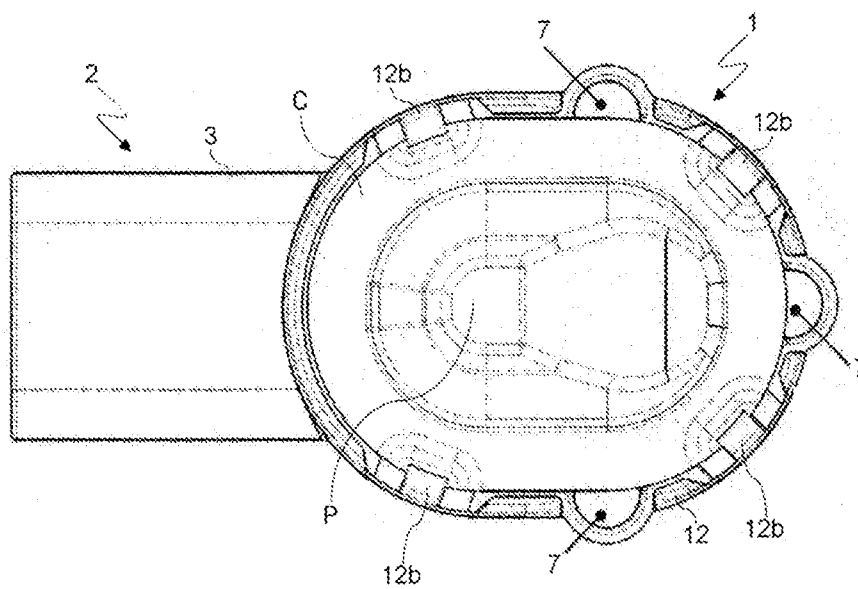


Figura 5

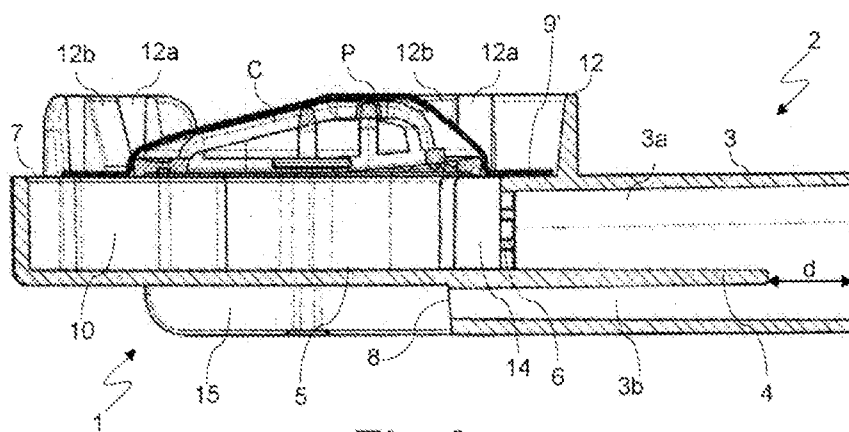


Figura 6

4/4

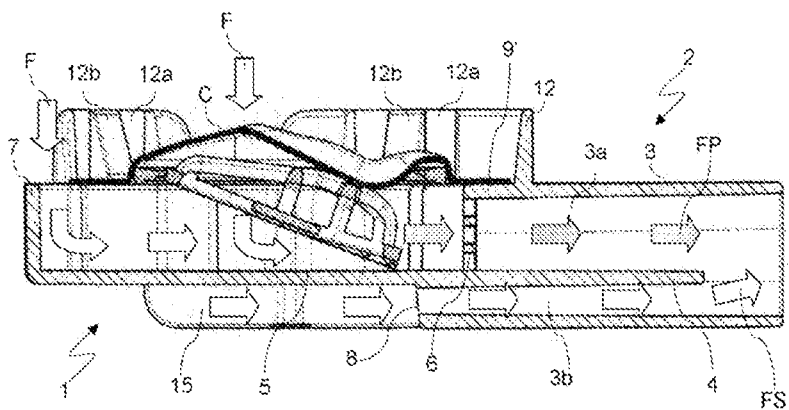


Figura 7

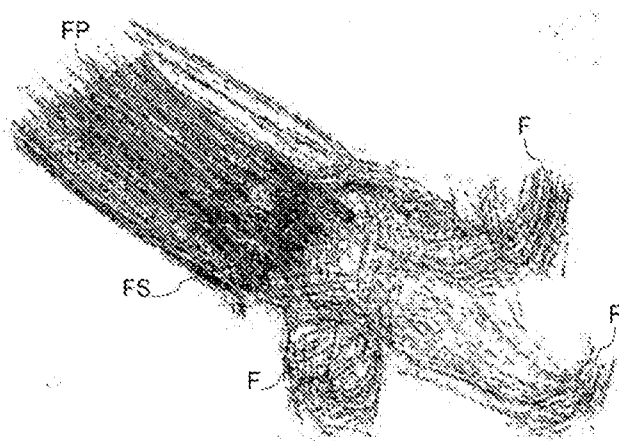


Figura 8