



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 375**

51 Int. Cl.:  
**B65D 51/24** (2006.01)  
**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804316 .0**  
96 Fecha de presentación : **27.12.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1701890**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.09.2006**

54 Título: **Método y dispositivo para llenar por primera vez la cámara de dosificación de un inhalador.**

30 Prioridad: **29.12.2003 DE 103 61 735**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.11.2009**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim International GmbH**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Geser, Johannes;**  
**Boeck, Georg y**  
**Spallek, Michael**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 329 375 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).

# ES 2 329 375 T3

## DESCRIPCIÓN

Método y dispositivo para llenar por primera vez la cámara de dosificación de un inhalador.

5 La presente invención se refiere a inhaladores para fines médicos según el concepto principal de la reivindicación 8, los cuales esparcen una cantidad predeterminada de un líquido farmacéutico preferido, mediante un prolongado espacio de tiempo como una “suave” niebla de aerosol para la inhalación (inhalador “soft mist” (“suave niebla”), o abreviadamente SMI). Dicho aparato se trata por ejemplo de un inhalador tipo Respimat<sup>®</sup>, el cual está descrito con detalle en la patente WO 97/12687. En la misma, el inhalador está equipado con una gran cantidad de cartuchos que  
10 contienen formulaciones de sustancia activa. La presente invención se refiere a un desarrollo posterior del sistema inhalador Respimat<sup>®</sup> en el cual el equipamiento del aparato con los cartuchos está perfeccionado con respecto a una rápida primera inserción pulverizadora, según las características citadas en el concepto general de la reivindicación 1.

### Estado actual de la técnica

15 Los inhaladores manuales del tipo Respimat<sup>®</sup>, o los inhaladores del tipo inhaladores Respimat<sup>®</sup> Soft<sup>®</sup> Mist<sup>™</sup> (SMI), en los cuales se pulveriza una pequeña cantidad de una formulación acuosa, sin ayuda de gases propulsores, en el margen de unos pocos microlitros, en una nube de aerosol, constituyen uno de los últimos innovadores desarrollos en el campo de la técnica de nebulización médica. Debido a su forma similar a un cilindro y un tamaño portátil inferior a los 9 - 15 cm de longitud, y 2 - 4 cm de ancho, este dispositivo puede ser llevado consigo mismo en todo momento por los pacientes, de manera que de esta forma está disponible para el uso diario regular de manera cómoda para los  
20 pacientes, independientemente del lugar.

Los fundamentos técnicos de estos inhaladores se dan a conocer por ejemplo en la patente WO 91/14468 ó WO  
25 97/12687, particularmente en las figuras 6a y 6b. En estos inhaladores, la cantidad a nebulizar de la formulación líquida del medicamento se comprime mediante una presión elevada de hasta 50 MPa (500 bars) mediante una microtobera de preferencia de dos pasos de tobera, y con ello se transforma en el aerosol que accede hasta los conductos alveolares. En el marco de la presente descripción de la invención, se hace referencia explícitamente al total de las citadas referencias. El principio del Respimat<sup>®</sup> tiene su fundamento en dos unidades constructivamente separadas: una de ellas,  
30 el inhalador, el cual contiene toda la mecánica para la producción del aerosol, y la otra, un cartucho constructivamente separado, el cual contiene la formulación medicamentosa.

Cuando se utiliza, el cartucho se introduce en una de las cánulas formadas en el inhalador. A través de estas cánulas, el líquido se transporta del cartucho a una cámara de presión y dosificación, y desde allí se comprime utilizando una  
35 presión, a través de una microtobera. El cartucho consta de un recipiente lleno con el líquido y una tapa de cierre para el mismo.

En esencia, un pulverizador del tipo Respimat<sup>®</sup> consiste en una parte superior de la carcasa que forma la cabeza, una parte inferior de la carcasa, la cual está colocada de forma que puede girar respecto a la parte superior de la carcasa, y define el lateral del cuerpo, una carcasa para la bomba, la tobera, un dispositivo para tensar el bloqueo, una carcasa para el muelle, un muelle y el depósito.

La carcasa para la bomba se encuentra en la parte superior de la carcasa. En el extremo lateral de la cabeza de la carcasa de la bomba se encuentra el cuerpo de la tobera con la tobera o respectivamente la estructura de la tobera. Debajo se encuentra una cámara de presión, la cual puede ser parte de un tubo central en forma de un taladro cilíndrico. Debajo de la cámara de presión se encuentra el extremo superior de una cánula en forma de émbolo hueco, el cual penetra elevándose parcialmente en el tubo central y allí puede moverse axialmente en un recorrido de vaivén. El émbolo hueco está unido fuera del tubo central firmemente con una brida de desviación. La brida de desviación asienta sobre el extremo de cabeza de un muelle (muelle en espiral) y se mueve con éste. El muelle en espiral se  
45 encuentra en una carcasa de muelle, situada de forma giratoria mediante un cojinete rotativo y puede ser tensado y destensado mediante un dispositivo de tensión de bloqueo. Todos los elementos de construcción mencionados en este párrafo se encuentran en la parte superior de la carcasa. El émbolo hueco alcanza con ello con su extremo inferior del lado del fondo, el espacio hueco interior definido por el muelle en espiral. Este espacio hueco está abierto hacia abajo. Hacia arriba, puede estar limitado por la brida de desviación. El cartucho con el medicamento se introduce desde el  
50 extremo del fondo en este espacio hueco del muelle en espiral, y se inserta en la cánula. La parte inferior de la carcasa se inserta en dirección axial en la carcasa del muelle. El sistema formado por el émbolo hueco, el tubo central, la cámara a presión y la tobera constituye un sistema para la conducción de un líquido. Los puntos de unión entre las piezas constructivas individuales, son estancos hacia el exterior. El sistema de conducción del líquido posee solamente dos aberturas, la abertura inferior del émbolo hueco y el orificio de la tobera. Una abertura sirve para la recepción del  
55 líquido, y la otra, o sea la abertura de la tobera, sirve para la salida del mismo.

Como toberas, se emplean toberas especiales, como se describen por ejemplo en las patentes WO 94/07607, ó WO 99/16 530. Las dos se toman explícitamente como referencia.

65 La tobera del cuerpo de la tobera está de preferencia microestructurada, es decir, está construida mediante una microtécnica. Los cuerpos de tobera microconstruidos se dan a conocer por ejemplo, en la patente WO- 94/07607; respecto a esta patente, se toma su contenido como referencia, en particular la figura 1 y su descripción.

## ES 2 329 375 T3

El cuerpo de tobera se compone por ejemplo, de dos placas de vidrio y/o silicona, unidas firmemente una con otra, de las cuales por lo menos una placa presenta uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de admisión de la tobera con el lado de salida de la tobera. En el lado de salida de la tobera está por lo menos un orificio redondo o no redondo de 2 a 10 micrómetros de profundidad y 5 a 15 micrómetros de ancho, en donde la profundidad es de preferencia 4,5 a 6,5 micrómetros y la longitud, 7 a 9 micrómetros.

En el caso de varios orificios de tobera se prefieren dos, de forma que las direcciones de los rayos de la tobera en el cuerpo de la tobera corren paralelas entre sí o están inclinadas mutuamente en dirección al orificio de la tobera. En un cuerpo de tobera, con por lo menos dos orificios de tobera en el lado de salida, las direcciones de los rayos pueden estar inclinadas mutuamente con un ángulo de 20° a 180°, de preferencia con un ángulo de 60 a 150°, y con particular preferencia, de 80 a 100°.

Los orificios de la tobera están colocados de preferencia a una distancia de 10 a 200 micrómetros, con más preferencia a una distancia de 10 a 100 micrómetros, con particular preferencia de 30 a 70 micrómetros. Con la máxima preferencia están separados 50 micrómetros.

Las direcciones de los rayos se unen correspondientemente en las inmediaciones de los orificios de la tobera.

Para la nebulización, la preparación líquida medicamentosa entra en el cuerpo de tobera con una presión de entrada de 60 MPa (600 bars), de preferencia 20 a 30 MPa (200 a 300 bars), y finalmente se pulveriza mediante los orificios de la tobera en un aerosol inhalable. El tamaño preferido de las partículas del aerosol es de 20 micrómetros, de preferencia de 3 a 10 micrómetros.

El émbolo hueco con el cuerpo de la válvula corresponde a uno de los dispositivos dados a conocer en la patente WO 97/12687. Se eleva penetrando parcialmente dentro del cilindro de la carcasa de bomba y se coloca en el cilindro de forma que se mueve coaxialmente. El cuerpo de válvula está de preferencia aplicado al final del émbolo hueco, el cual está vuelto hacia el cuerpo de la tobera.

En particular, se hace referencia a las figuras 1-4, en particular a la figura 3, y a las partes de descripciones correspondientes a las mismas. El émbolo hueco con el cuerpo de la válvula ejerce sobre su lado de alta presión, en el momento de soltar el muelle, una presión de 5 a 60 MPa (alrededor de 50 a 600 bars), de preferencia 10 a 60 MPa (alrededor de 100 a 600 bars), sobre el fluido, la solución de sustancia activa medida. A este respecto se prefieren volúmenes de 10 a 50 microlitros, con particular preferencia volúmenes de 10 a 20 microlitros, con muy particular preferencia un volumen de 15  $\mu$ l, por carrera.

El mecanismo de tensión del bloqueo contiene el muelle, de preferencia un muelle de presión cilíndrico de forma en espiral, como alimentador de energía mecánica. El muelle actúa sobre la brida de desviación como resorte elástico, cuyo movimiento se determina mediante la posición de un miembro de bloqueo. El recorrido de la brida de desviación está limitado con precisión, mediante un tope superior y un tope inferior. El muelle se tensa de preferencia mediante un mecanismo convertidor de fuerza, por ejemplo, un mecanismo movido por un tornillo, con un momento de giro externo, el cual se origina al girar la parte superior de la carcasa contra la carcasa del muelle de la parte inferior de la carcasa. En este caso, la parte superior de la carcasa y la brida de desviación contienen un mecanismo de cuña de una o varias entradas.

El miembro de bloqueo con las superficies de bloqueo intercaladas, tiene forma de anillo para colocar la brida de desviación. Consiste por ejemplo, en un anillo elástico radialmente deformable, de plástico o de metal. El anillo está situado en un plano verticalmente al eje de pulverización. Después de tensar el muelle, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se deslizan por el camino de la brida de desviación y evitan que el muelle se destense. El miembro de bloqueo se destensa mediante un pulsador. El pulsador de destensado está unido o acoplado al miembro de bloqueo. Para soltar el mecanismo de tensión de bloqueo, se desliza el pulsador de desbloqueo paralelo al plano del anillo, de preferencia dentro del pulverizador; con ello el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. Detalles constructivos del mecanismo de tensión del bloqueo, están descritos en la patente WO 97/20590.

La parte inferior de la carcasa se desliza en dirección axial sobre la carcasa del muelle, y cubre el depósito, la propulsión del husillo y el depósito para el fluido.

Al accionar el pulverizador, la parte superior de la carcasa gira contra la parte inferior de la carcasa y la parte inferior de la carcasa arrastra la carcasa del muelle. Con ello el muelle es comprimido y tensado sobre el mecanismo de empuje roscado, y el mecanismo de bloqueo se enclava automáticamente. El ángulo de giro es de preferencia una fracción entera de 360 grados, por ejemplo, 180°. Al mismo tiempo que la tensión del muelle, la parte de salida en la parte superior de la carcasa, se desliza alrededor de un camino predeterminado, el émbolo hueco retrocede dentro del cilindro a la carcasa de la bomba mediante lo cual se aspira una parte del fluido desde el depósito a la cámara de alta presión situada antes de la tobera.

El proceso de pulverización se inicia mediante una ligera presión del pulsador de disparo. Con ello el mecanismo de bloqueo deja libre el camino para la parte de salida. El muelle tensado empuja el émbolo dentro del cilindro de la carcasa de la bomba. El fluido sale de la tobera del pulverizador en forma pulverizada.

## ES 2 329 375 T3

Otros detalles de construcción se dan a conocer en las solicitudes de las patentes WO 97/12683 y WO 97/20590, el contenido de las cuales se toma como referencia.

5 Por lo que se refiere al depósito (cartucho), se trata de preferencia de un recipiente con una brida o una tapa de cierre mediante la cual el émbolo hueco del inhalador puede ser introducido en el interior. La brida o la tapa de cierre contiene a este respecto un paso de conducción para el émbolo hueco, con por lo menos una junta, la cual evita que pueda acceder aire del exterior a lo largo del émbolo hueco al interior del recipiente o mediante este camino el líquido salga fuera del interior del depósito. La brida o la tapa de cierre pueden ser de manera que puedan estar unidas, con posibilidad de soltarse o no, con la brida de desviación del inhalador. Se prefiere que este depósito esté formado como un depósito expandible, que pueda estar rodeado de preferencia por un segundo depósito sólido, rígido, que proteja el primer depósito expandible, entre otras cosas, de sufrir daños. Se describen depósitos apropiados en la patente EP 0775076 ó en la patente WO 99/43571. Pero también pueden emplearse otros depósitos apropiados que no sean expandibles. El depósito constituye antes de la sujeción sobre el émbolo hueco, un sistema cerrado en sí mismo, en el cual no se encuentra ningún dispositivo para el accionamiento a presión.

15 Antes de la primera utilización, el cartucho (el depósito) todavía cerrado, debe insertarse en la cánula del inhalador. Para llenar completamente por primera vez la zona del émbolo hueco hasta la tobera con el líquido, el inhalador ya conocido por el estado actual de la técnica, debe cargarse y dispararse varias veces.

### 20 Descripción de la invención

Es un objetivo de la presente invención, crear un inhalador del tipo Respimat<sup>®</sup>, el cual después del primer empleo, pueda poner en funcionamiento el cartucho con mayor rapidez que en el aparato ya conocido por el estado actual de la técnica.

25 Otro objetivo de la presente invención consiste en acortar el paso de la primera puesta en marcha de un inhalador del tipo Respimat<sup>®</sup>.

Otro objetivo de la presente invención consiste en automatizar el paso del primer llenado de un inhalador del tipo Respimat<sup>®</sup> con un líquido.

Figura 1. Muestra un cartucho para un inhalador;

Figura 2. Muestra una versión preferida de una tapa de cierre para emplear en el inhalador;

Figura 3(a). Muestra una versión del inhalador;

Figura 3(b). Muestra una versión preferida del inhalador;

40 Figura 3c. Muestra otra versión del inhalador representado en la figura 3b, en donde los capilares (22) están formados como microcapilares. Las figuras 3c muestran diferentes ampliaciones;

Figuras 4a y 4b. Muestran otra versión del inhalador representado en la figura 3, con una tubuladura de inmersión compuesto de 2 ó más tubos insertados unos dentro de otros de forma telescópica (15, 15', 15'');

Figuras 5a y 5b. Muestran una versión del inhalador con una tubuladura de inmersión, la cual está plegada en la zona inferior a manera del fuelle de un acordeón.

### Descripción detallada de la invención

50 Según la invención, el objetivo propuesto tiene su fundamento en acelerar y automatizar temporalmente el proceso de llenado del volumen muerto en el inhalador. A este respecto, se entiende como volumen muerto, el volumen que se crea en el interior de la cánula en la parte superior del nivel de líquido en el interior de la válvula, la zona que está encima del cilindro inclusive la cámara de presión y el espacio interior de la tobera, deducida la parte del volumen que recibe la zona del émbolo hueco. Es decir, no se tiene en cuenta la parte del volumen de la cánula el cual después de completado el paso de inserción, asciende por regla general como mínimo al 90% en volumen del cartucho llenado en el líquido. El sistema compuesto por la cánula, cilindro, cámara de presión, y tobera recibirá en adelante también, el nombre de sistema de conducción del líquido. Por lo tanto, el volumen muerto corresponde al volumen interior del sistema de conducción del líquido con el muelle tensado, deducida la parte que se llena por sí sola por el principio de vasos comunicantes, cuando el cartucho es insertado en la cánula. Igualmente no está incluido el volumen a esparcir por el pulverizador. Este volumen recibe el nombre de volumen de llenado y se origina cuando el muelle del aparato se tensa y el émbolo se mueve fuera del tubo central sin abandonar dicho tubo. La diferencia entre los dos volúmenes corresponde por lo tanto aproximadamente a la cantidad de líquido que debe nebulizarse (volumen de aplicación).

65 En detalle, puede describirse el nebulizador preferido como sigue. En una parte superior cilíndrica de la carcasa se encuentra la carcasa de la bomba. En el extremo de la misma, figura un apoyo para la tobera de pulverización. En el apoyo se encuentra el cuerpo de la tobera y eventualmente uno o varios filtros. La tobera se encuentra en el extremo superior de un tubo cilíndrico, el cual está dispuesto en el interior de la carcasa de la bomba. El émbolo hueco fijado

## ES 2 329 375 T3

en la brida de desviación del mecanismo de tensar el bloqueo, se introduce parcialmente por el extremo inferior del tubo cilíndrico. El émbolo hueco lleva en su extremo un cuerpo de válvula. El émbolo hueco está estanco respecto al exterior mediante una junta. En el interior de la parte superior de la carcasa se encuentra un primer tope, en el cual se apoya la brida de desviación cuando el muelle está destensado. En la brida de desviación se encuentra un segundo tope, en el cual se apoya la brida de desviación cuando el muelle está tensado. Después de tensar el muelle, se desliza un miembro de bloqueo entre el segundo tope y un apoyo en la parte superior de la carcasa. Un pulsador de disparo está unido al miembro de bloqueo. La parte superior de la carcasa termina con una boca abierta que se cierra con la tapa de protección insertable.

Una carcasa cilíndrica del muelle con el muelle de presión está situada de forma giratoria en la parte superior de la carcasa mediante unos salientes de resorte y un cojinete de giro. La parte inferior cilíndrica de la carcasa se desplaza por encima de la carcasa del muelle. En el interior de la carcasa del muelle se encuentra el depósito intercambiable para el fluido a pulverizar. El depósito está cerrado con un tapón a través del cual penetra el émbolo hueco en el depósito, y con su extremo se sumerge en el fluido (reserva de la solución de materia activa).

Para solucionar el objetivo de acuerdo con la invención, se ha propuesto destensar la sobrepresión creada espontáneamente en el recipiente de reserva (depósito), o ya existente en el mismo, con la introducción del recipiente de reserva en el inhalador con el desplazamiento del líquido del depósito mediante el sistema de conducción del líquido a partir del émbolo hueco, cilindro, cámara a presión y tobera, de manera que el volumen muerto del sistema de conducción del líquido se llena con el líquido y la tobera se une a la reserva de líquido exento de aire.

Según la invención, la sobrepresión debe ser suficiente para, por una parte, llenar el volumen muerto más que completamente. Por otra parte, la presión debe ser solamente lo suficientemente alta, para que de preferencia menos de 100 microlitros abandonen el inhalador a través de la tobera debido a la distensión. A este respecto, es importante que por lo menos una mitad y media veces más se presione el líquido a través del sistema de conducción del líquido, que el que corresponde al volumen muerto del sistema de circulación del líquido. Con ello, se nivelan las tolerancias, lo cual puede tener lugar gracias a la elasticidad del depósito.

En una primera forma de ejecución de la invención, la sobrepresión en el recipiente se produce espontáneamente mediante la inserción del recipiente del embudo hueco del inhalador destensado. A este respecto la zona de la cánula del inhalador, el cual penetra en el recipiente, está configurada de distinta manera que la versión ya conocida del estado actual de la técnica. Según la invención, la zona de la cánula del inhalador, que penetra en el recipiente, debe estar configurada de tal forma que esta zona desplace por lo menos una vez y media más, de preferencia el doble de líquido, que el que corresponde al primer volumen muerto. Este desplazamiento tiene lugar mediante un cuerpo de desplazamiento, el cual se describe a continuación con más detalle. Mediante esta medida, aumenta la presión originada por la penetración del depósito sobre la cánula en el interior del recipiente, con la consecuencia de que el líquido del interior del recipiente es impulsado con alta presión y con ello más rápidamente mediante la sobrepresión a través de la cánula en dirección a la tobera.

El volumen muerto del sistema de conducción del líquido del sistema ya conocido, es aproximadamente de 17 microlitros, el cual se compone aproximadamente de 10 microlitros de volumen muerto en el tubo central con el muelle destensado inclusive el espacio muerto de la cámara de presión, 7 microlitros de volumen muerto de los capilares (es decir, la parte del volumen capilar que se encuentra con el cartucho completamente lleno, insertado por encima del nivel del líquido), y aproximadamente 100 nanolitros de espacio muerto de la tobera. Este volumen debe ser impulsado a continuación desde la zona de la cánula la cual, cuando se inserta el cartucho sobre la cánula, se sumerge en el líquido. Con un diámetro externo de la cánula de 1,5 mm y un grosor de pared de 1,1 mm, la parte de la cánula que está sumergida en el líquido debe ser aproximadamente de 10,8 mm, para desalojar un volumen de 18 microlitros.

Sin embargo, se ha visto que estas medidas no resuelven el problema puesto que el recipiente elástico compensa sólo parcialmente la sobrepresión creada.

El objetivo según la invención en este ejemplo, se resuelve completamente a continuación solamente cuando el volumen desalojado de la parte del émbolo hueco, el cual se introduce en el interior del recipiente, es por lo menos de 23 microlitros, con mayor preferencia, por lo menos 34 microlitros.

Para aumentar el volumen desalojado por encima de los valores preferidos citados más arriba, permaneciendo iguales el diámetro interior y exterior del émbolo hueco, la longitud del émbolo hueco que penetra en el interior del recipiente debe aumentarse por lo menos 13,8 mm, de preferencia por lo menos 20,4 mm.

En otra versión se aumenta el diámetro exterior de la cánula, manteniendo iguales el diámetro interior y la profundidad sumergida en el interior del recipiente. Para conseguir el objetivo en este caso, el diámetro exterior debe ser por lo menos 1,7 mm, de preferencia por lo menos, 2 mm. Esta medida tiene la ventaja de que mediante la amplia superficie efectiva del punzón de la cánula, se logra más rápidamente la presión de partida en el interior del recipiente, de forma que para aflojar la presión sobre el líquido mediante la cánula, en primer lugar aumenta más que mediante el alargamiento del émbolo.

## ES 2 329 375 T3

En otra versión, el émbolo puede alargarse tanto como su diámetro exterior aumenta. A este respecto, puede también configurarse solamente la zona de los capilares, que está correspondientemente sumergida en el líquido, por ejemplo, puede tener un diámetro exterior más grande que el resto de la zona de la cánula.

5 En todos los casos, la longitud del émbolo hueco debe mantenerse, de preferencia 44,2 mm fuera del interior del recipiente.

En otra versión, el propio recipiente en el llenado de la formulación medicamentosa está sometido a presión. Puede suceder por ejemplo, que el recipiente se envase a temperaturas bajas, por ejemplo, de 4°C a 10°C, y se selle (envasado  
10 en frío). Al calentarse a temperatura ambiente se produce entonces la correspondiente sobrepresión por la dilatación del líquido.

En otra versión, al envasar la formulación medicamentosa en el recipiente, se produce una sobrepresión, de modo que la formulación del medicamento se envasa bajo una atmósfera a sobrepresión y en el interior del recipiente queda una burbuja de aire del correspondiente orden de tamaño. A continuación se sella el recipiente. En este procedimiento,  
15 la burbuja de aire se comprime durante el envasado. Al penetrar la cánula en el recipiente, se descomprime la burbuja de aire, y con ello presiona el líquido mediante la cánula. En correspondencia a las configuraciones anteriores, la diferencia de volumen entre la burbuja de aire comprimida y la burbuja de aire descomprimida, es de preferencia inferior a 23 microlitros, con mayor preferencia 34 microlitros. De preferencia, queda una burbuja de aire menor de  
20 100 microlitro en el recipiente. También en esta versión, la cánula del inhalador debe estar sumergida en el líquido.

Otras particularidades del proceso de envasado pueden extraerse del estado actual de la técnica.

Mediante las medidas tomadas que se han citado, se crea en el interior del recipiente una sobrepresión, de preferencia mayor de 1 mbar, con particular preferencia, mayor de 500 Pa (5 mbars). La máxima presión creada no debe sobrepasar los 5 kPa (50 mbars).25

En otra versión, no cambia físicamente el inhalador sino el cartucho adaptado al mismo, es decir, el sistema de reserva de líquido del recipiente y cierre, en el cual se ha dispuesto un dispositivo de desplazamiento, por el cual  
30 al penetrar el cartucho en la cánula del inhalador en el interior del recipiente, se desliza dentro y con ello una parte del líquido es expulsado en el sistema de conducción del líquido. A continuación, se aclaran con más detalle dichas versiones mediante las figuras 1 a 5. Las representaciones no son fieles a una escala y tienen en parte el carácter de un esquema.

Un cartucho típico se describe por ejemplo, mediante la figura 1. El cierre (1) presenta un dispositivo (2) en forma de una tubuladura. La tubuladura puede desalojar eventualmente durante el proceso de cierre, una parte del contenido del recipiente (3). La tubuladura sumergida (2) presenta por su parte un paso o conducción (12) para la introducción de la cánula (18) del inhalador. La tubuladura (2) está cerrada en primer lugar por la parte del fondo. La tubuladura sumergida (2) desaloja, cuando se coloca la tapa de cierre, parte del líquido desde el recipiente y garantiza con ello  
40 que el recipiente después del cierre está lleno por lo menos en un 90%, de preferencia un 95% en volumen. La tapa de cierre tiene además un abombamiento (4) que va hacia dentro (borde rebordado), el cual se enclava en la posición de cierre en el borde inferior de la tapa de cierre (1), por debajo de un anillo cilíndrico (5) rodeando el lado externo del cuello del recipiente. Mientras la tapa de cierre (1) se desplaza, el borde de la tapa de cierre se dilata y el rebordado (4) se apoya cerrando herméticamente sobre el anillo (5), de manera que solamente mediante una o varias aberturas de aireación (6) existe una comunicación del espacio interior de la tapa (7) con el exterior. La(las) abertura(s) de aireación está(n) colocada(s) por ejemplo, en la zona externa del anillo (5). En la posición de cierre, el espacio intermedio entre la parte plana de la tapa de cierre (1) y el borde superior del cuello del recipiente, el cual eventualmente para un mejor cierre hermético está provisto de un nervio (8) circundante, está lleno con un anillo hermético de junta (9), y con ello  
45 cierra herméticamente el espacio interno del recipiente (3) con plena seguridad, frente al espacio interno de la tapa (7), la cual rodea el anillo de junta hermética (9) y el cuello del recipiente (3). El diámetro interior del anillo de junta hermética (9), se escoge convenientemente de tal manera que se apoya íntimamente en el dispositivo (2). La(s) abertura (s) de aireación (6) puede(n) estar también en otro lugar del lado externo de la tapa, aproximadamente lateralmente en la parte cilíndrica de la tapa. La tubuladura sumergida tiene un fondo (10) insertable.50

En una versión preferida, el recipiente (3) consiste en un recipiente externo, de forma estable, y una bolsa interior fácilmente deformable (3b), la cual cuando expele el líquido, se pliega sobre si misma. Estos recipientes están descritos por ejemplo en la patente europea 532 873, cuyo contenido se toma como referencia. El dispositivo (11) sirve para la fijación de la bolsa interior deformable (3b) en la pared interior del recipiente rígido exterior (3a), que mira hacia la bolsa (3b).  
55

La figura 2 muestra una versión preferida de la tapa de cierre según la invención, en la cual el espacio interior de la tubuladura tiene un conducto guía especial (12) para una cánula para la extracción de líquido. En el caso siguiente, los orificios de aireación (6) están situados en la parte superior del recipiente (3). Los orificios de aireación pueden estar colocados alternativamente también en la tapa de cierre. Eventualmente, el conducto guía (12) puede estar formado como ajuste prensado para la cánula (18), o en el mismo puede estar aplicada una junta anular en forma de O (13).  
60

La figura 3a muestra una versión de la invención en la que por debajo del conducto guía (12) existe un espacio vacío en la tubuladura sumergida (2), en la cual se encuentra un cuerpo de desplazamiento (14) en forma por ejemplo de un  
65

## ES 2 329 375 T3

tapón, cilindro, tapón de corcho, entre otros, el cual al pasar la cánula a través del conducto guía (12), por lo menos parcialmente dentro del recipiente (3), es desplazado y con ello ayuda a crear dentro del recipiente la sobrepresión deseada. Un cuerpo de desplazamiento de esta clase puede encontrarse en cualquier punto del conducto guía (12). La forma del cuerpo de desplazamiento es de preferencia cilíndrico. El cuerpo de desplazamiento está hecho de preferencia, de plástico, como polietileno, polipropileno, etc.. El cuerpo de desplazamiento puede tener en el lado dirigido al extremo de la cabeza del cierre, una entalladura, en la cual puede encajar la cánula.

Se prefiere que el cuerpo de desplazamiento esté formado como un punzón, el cual solamente en parte puede sobresalir del conducto guía (12). En este caso por lo menos una parte de la pared del cuerpo de desplazamiento (14) y la pared del conducto guía (12) deben interaccionar con estanqueidad al líquido. Con ello, el cuerpo de desplazamiento (14) no puede abandonar el conducto guía (12) en el extremo superior del cuerpo de desplazamiento (14), y pueden formarse en el extremo superior del cuerpo de desplazamiento (14), unos medios de parada, por ejemplo en forma de un borde circundante, el cual interacciona con el medio de parada, por ejemplo, otro borde circundante en el extremo inferior del conducto guía (12). Mediante esto se evita que el líquido se precipite en el espacio que antes estaba lleno por el cuerpo de desplazamiento (14), de manera que de esta manera no es posible ninguna compensación de la presión. Alternativamente a esto, pueden estar formados en el cuerpo de desplazamiento (14) unos canales de guía los cuales con medios complementarios interactúan en la guía, en donde los canales de guía en el lado de la cabeza del cuerpo de desplazamiento (14) ya no se forman. Otros medios de parada para un sistema de este tipo están descritos entre otros, en la figura 4, ó en el estado actual de la técnica.

En una versión preferida, el cuerpo de desplazamiento puede presentar un orificio taladrado (19) (figura 3b), en el cual la cánula encaja en arrastre de fuerza. De esta manera se evita que el cuerpo de desplazamiento después de abandonar el conducto guía (12) pueda caer en el recipiente. Se prefiere que el orificio taladrado presente un ajuste prensado o estrechamiento (21), en el cual encaja la cánula. El orificio taladrado está dispuesto de tal forma, que la cánula (18) está en contacto con el líquido del recipiente. Para ello el orificio taladrado puede ser recorrido linealmente. En una variación de ésta versión, el orificio taladrado no es recorrible para la recepción de la cánula en arrastre de fuerza, y está formado de tal manera que los capilares pueden ser empujados solo parcialmente en el orificio taladrado. Por ello se forma debajo de los capilares un espacio vacío (20). Para ello puede estar formado por ejemplo en el orificio taladrado un estrechamiento (21), el cual evita un nuevo avance de los capilares. El cuerpo de desplazamiento presenta además otros capilares (22), que van desde el exterior del cuerpo de desplazamiento hasta el espacio vacío. Estos otros capilares del cuerpo de desplazamiento están formados como microcapilares y transportan continuamente líquido desde fuera en el espacio vacío, mediante lo cual se garantiza que la cánula del inhalador también en el transcurso del vaciado del recipiente está siempre alimentada con líquido. Esta clase de versión no está representada a escala exacta en las figuras 3c y 3d.

Se prefiere que el cuerpo de desplazamiento en esta variante esté formado como un medio de alimentación de líquido, poroso de poros abiertos, de una sola pieza, atravesado por capilares. Es decir, el cuerpo de desplazamiento cumple al mismo tiempo, el objetivo de actuar como una esponja, que conduce el líquido por su interior. A este respecto, el cuerpo de desplazamiento puede ser un cuerpo de forma estable, con una pared permeable al líquido, lleno de polvo sinterizado o no sinterizado, o un tejido, o un tejido de punto, o un tejido sin tejer o un tampón de fibras. Puede estar formado también por plástico, cerámica, vidrio, metal o también una substancia natural.

Las figuras 4a y 4b muestran otra versión, en la cual la tubuladura sumergida está formada por lo menos de dos o más tubos que se introducen telescópicamente uno dentro del otro (15, 15', 15"). Cada uno de los tubos interiores presenta en su extremo superior unos medios de tope que salen hacia fuera (16), que interactúan con los correspondientes medios de tope dispuestos hacia dentro en el extremo inferior (17) de cada tubo exterior y de esta forma evitan que un tubo interior se deslice completamente a través de un tubo exterior. Los medios de tope son de preferencia, unas aristas. De preferencia los tubos de forma cilíndrica asientan individualmente herméticamente unos contra otros. El fondo del tubo más interior está al principio cerrado, de forma que la cánula (18) con los tubos todavía colocados uno dentro de otro (figura 4a), cuando se inserta en el recipiente, hace que se deslicen entre sí antes de perforar el fondo (22) (figura 4b). De esta manera, se prolonga la tubuladura sumergida durante el deslizamiento del recipiente sobre la cánula (18), y actúa ella misma como cuerpo de desplazamiento, lo cual crea en el interior del recipiente lleno de líquido una sobrepresión.

El diámetro interior del tubo más interior puede estar construido como ajuste a presión para el tubo, o bien existe por ejemplo un anillo de junta en forma de O, para ajustar herméticamente la cánula (18) de fuera hacia dentro.

En la versión equivalente según las figuras 5a y 5b, la zona inferior de la tubuladura sumergida (19) se pliega sobre sí misma como un acordeón (fuelle de acordeón) (figura 5a). El conducto guía (12) alcanza a este respecto desde la zona de la cabeza de la tapa de cierre hasta delante del extremo plegado de la tubuladura sumergida. La zona del fondo de la tubuladura sumergida está como en todas las versiones, formada de manera que puede ser atravesada por la cánula. En esta versión se necesita más fuerza para atravesar la zona del fondo, que para estirar entre sí los pliegues de la zona plegada. Cuando la cánula (18) se introduce por el conducto guía (12), la tubuladura sumergida, dilatada de nuevo, actúa como cuerpo de desplazamiento, lo cual crea en el interior del recipiente una sobrepresión (figura 5b). Puesto que esta sobrepresión es solamente pequeña, existe poco peligro de que la sobrepresión se compense con la compresión del fuelle extendido, en lugar de empujar el líquido a través del sistema de conducción del líquido. Este peligro puede adicionalmente contrarrestarse mediante el material elegido.

## ES 2 329 375 T3

En las variantes según las figuras 4 y 5 se regula la presión necesaria para la penetración, mediante por ejemplo el grueso de la zona del fondo.

5 Otras particularidades, como la tapa de cierre, o el recipiente, que pueden construirse en principio, pueden extraerse de la patente EP 0775076.

Las versiones de la invención últimamente descritas, pueden formarse análogamente en una brida que asienta sobre un recipiente, como sistema de cierre, según la patente EP 1058657.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para el llenado por primera vez de un sistema hermético de forma tubular que puede conducir un líquido, con dos extremos abiertos con un líquido medicamentoso, en donde el sistema forma parte de un inhalador desprovisto de medio propulsor, **caracterizado** porque, el extremo inferior del sistema en forma tubular, contiene un recipiente, que contiene una formulación líquida medicamentosa, el cual se introduce manualmente con una presión hermética, de tal manera que el extremo de forma tubular, penetra en el líquido y la sobrepresión presente al principio o al final del proceso de penetración en el recipiente, es por lo menos de 100 Pa (1 mbar), una parte del líquido medicamentoso bajo la creación de la sobrepresión, comprime de tal forma el sistema que el sistema se llena de preferencia completamente, con el líquido.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque, con el proceso de penetración se comprime por lo menos una vez y media tanto líquido a través del sistema como el que corresponde al volumen del sistema.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque, se crea una sobrepresión en el recipiente mediante el llenado en frío de la formulación líquida medicamentosa a una temperatura inferior a 10°C con el consiguiente sellado hermético a presión del recipiente y penetración del recipiente sobre el fondo inferior del émbolo hueco a una temperatura superior a los 10°C.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque, la sobrepresión en el recipiente se crea mediante el llenado de la formulación medicamentosa líquida a una sobrepresión de por lo menos 1 kPa (10 mbars), con inclusión de una burbuja de aire residual de un volumen de por lo menos 0,1 ml hasta un máximo de 0,5 ml, y penetración del recipiente por el extremo inferior del émbolo hueco a presión normal.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque, el sistema presenta por lo menos un émbolo hueco con un extremo inferior de forma tubular y un extremo superior, un orificio taladrado cilíndrico, en cuya zona inferior puede moverse la zona superior del émbolo hueco entre dos posiciones de vaivén, y una tobera de salida, la cual está colocada en el extremo superior del orificio taladrado cilíndrico.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 5, **caracterizado** porque, el volumen que se encuentra en la parte del sistema después de la penetración del extremo de forma tubular en la parte superior del nivel del líquido, no es más de 25 microlitros, y la sobrepresión creada por la penetración del cartucho sobre el extremo en forma tubular, es tal que el extremo en forma tubular del sistema penetra tanto en el líquido del interior del recipiente, que desplaza un volumen de por lo menos 25 microlitros, con más preferencia, de por lo menos 34 microlitros.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque, el extremo de forma tubular está formado por la zona inferior del émbolo hueco según la reivindicación 5.
- 40 8. Cierre para un recipiente lleno de líquido, el cual en la posición de cierre presenta una tubuladura que penetra en el recipiente o se asienta en el recipiente (2), cuyo extremo del lado de la cabeza del recipiente está distante, y cuyo extremo del lado del fondo está dispuesto en el interior del recipiente, y en la tubuladura (2) está formado un conducto guía (12) en forma tubular que empieza en la zona de la cabeza, **caracterizado** porque, la tubuladura (2) presenta un dispositivo el cual mediante la acción de otra fuerza desplaza una parte del líquido en el recipiente, así como el conducto guía (12) tiene en su extremo una zona ensanchada de preferencia en forma de una cámara, la cual puede abrirse a lo largo de la dirección del conducto guía (12) hacia el recipiente, y en la cual se encuentra un cuerpo de desplazamiento, el cual puede ser empujado en dirección al interior del recipiente fuera de la cámara, por lo menos parcialmente.
- 45 9. Cierre según la reivindicación 8, **caracterizado** porque, el cuerpo de desplazamiento presenta un orificio taladrado, el cual está formado empezando por el extremo del lado de la cabeza del cuerpo de desplazamiento, dispuesto en una línea recta con el conducto guía (12).
- 50 10. Cierre según la reivindicación 9, **caracterizado** porque, el taladro guía es recorrible, y opcionalmente presenta un estrechamiento.
- 55 11. Cierre según la reivindicación 9, **caracterizado** porque, el taladro guía no es recorrible y presenta un estrechamiento debajo del cual está formada una cámara hueca cerrada por el lado del fondo.
- 60 12. Cierre según la reivindicación 11, **caracterizado** porque, el cuerpo de desplazamiento está formado como un medio de alimentación para el líquido, de una pieza, poroso de poro abierto, atravesado por capilares.
- 65 13. Cierre según la reivindicación 12, **caracterizado** porque, el cuerpo de desplazamiento es un cuerpo de forma estable con una pared permeable al líquido, lleno de polvo sinterizado o sin sinterizar, o con un tejido, o un tejido de punto, o un tejido sin tejer, o un tampón de fibras.
14. Cierre según la reivindicación 12, **caracterizado** porque, el medio de alimentación para el líquido en el cuerpo de desplazamiento, está hecho a base de plástico, cerámica, vidrio, metal, o una sustancia natural.

## ES 2 329 375 T3

15. Cierre según una de las reivindicaciones 8 a 14, **caracterizado** porque, en el cuerpo de desplazamiento (14) y en el conducto guía (12) está aplicado en cada uno de ellos, un medio de tope o parada, el cual evita que el cuerpo de desplazamiento pueda abandonar completamente el conducto guía (12).
- 5 16. Cierre según una de las reivindicaciones 8 a 15, **caracterizado** porque, la pared del cuerpo de desplazamiento (14) y la pared del conducto guía (12) interactúan de forma que son herméticos al líquido.
- 10 17. Cierre según la reivindicación 8, **caracterizado** porque, la tubuladura presenta por el lado del fondo, por lo menos dos tubos introducidos entre sí en forma telescópica, de los cuales por lo menos la zona hueca del tubo más interior está alineada en línea directa con el conducto guía (12).
18. Cierre según la reivindicación 17, **caracterizado** porque, el diámetro exterior de la zona superior de cada uno de los tubos interiores es mayor que el diámetro interior de la zona inferior del tubo exterior que lo rodea.
- 15 19. Cierre según una de las reivindicaciones 17 ó 18, **caracterizado** porque, el diámetro más interior del tubo más interior está formado como un ajuste prensado para la cánula.
- 20 20. Cierre según la reivindicación 17, **caracterizado** porque, por lo menos la pared del lado del fondo de la tabuladora está formada como un fuelle de pliegues de un material elástico.
- 25 21. Cierre según una de las reivindicaciones precedentes 8 a 20, **caracterizado** porque, la tubuladura (2), es una tabuladora sumergida (2) no hermética, la cual durante el desplazamiento del cierre de (1) sobre el cuello del recipiente (3) desaloja una parte del contenido del recipiente.
- 30 22. Cierre según la reivindicación 21, **caracterizado** porque, una o varias de la(s) abertura(s) de aireación (6) está(n) colocadas en el lado externo del cierre (1), de forma que, durante el cierre del recipiente hasta el enclavamiento del borde rebordeado (4) circundante en el borde inferior del cierre en la posición de cierre, se produce por lo menos una unión entre la cámara interior del cierre (7), formada entre el cierre y el cuello del recipiente, y el exterior.
- 35 23. Cierre según una de las reivindicaciones precedentes 8 a 20, **caracterizado** porque, la tubuladura (2) forma parte de una brida, la cual asienta sobre un recipiente.
- 40 24. Sistema de cierre según una de las reivindicaciones 8 a 23, y un recipiente lleno de líquido, cuya única comunicación con el ambiente exterior está cerrada mediante el cierre.
- 45 25. Empleo de un sistema según la reivindicación 24, como un sistema de alimentación para una formulación líquida medicamentosa, en un inhalador, el cual presenta una cánula (18), la cual en uno de sus extremos está unida a una tobera y por el otro extremo, el sistema puede insertarse a presión de forma hermética al líquido.
- 50 26. Empleo de un sistema según la reivindicación 25, **caracterizado** porque, la cánula (18) está formada complementaria al conducto guía (12), de forma que la cánula (18) puede atravesar completa o parcialmente el conducto guía (12) y/o puede interactuar en arrastre de fuerza con la pared del conducto guía (12).

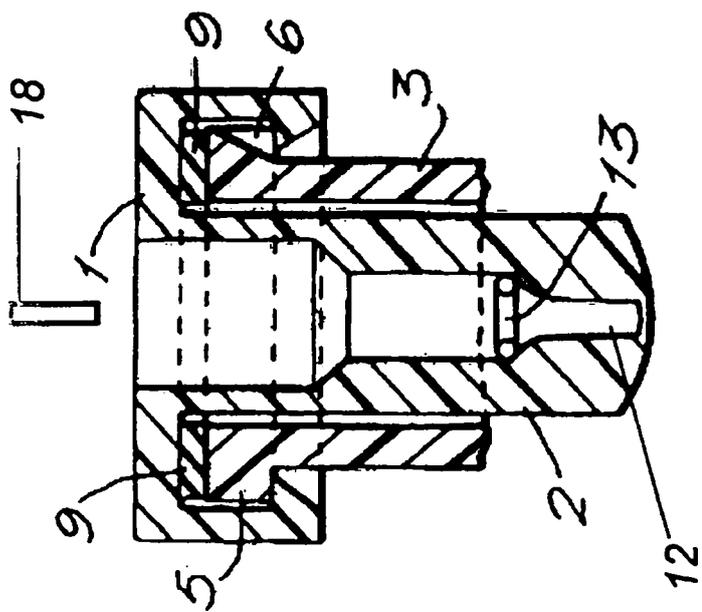


Fig. 2

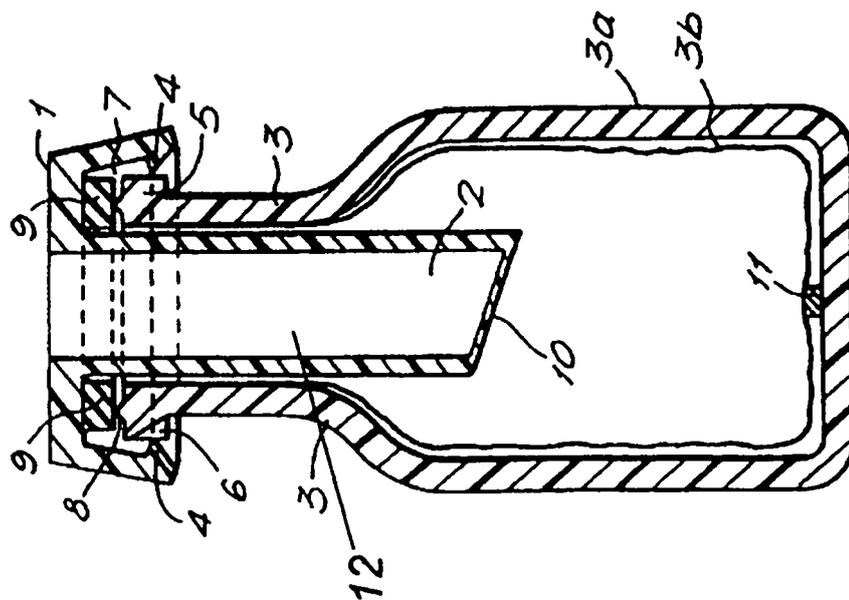
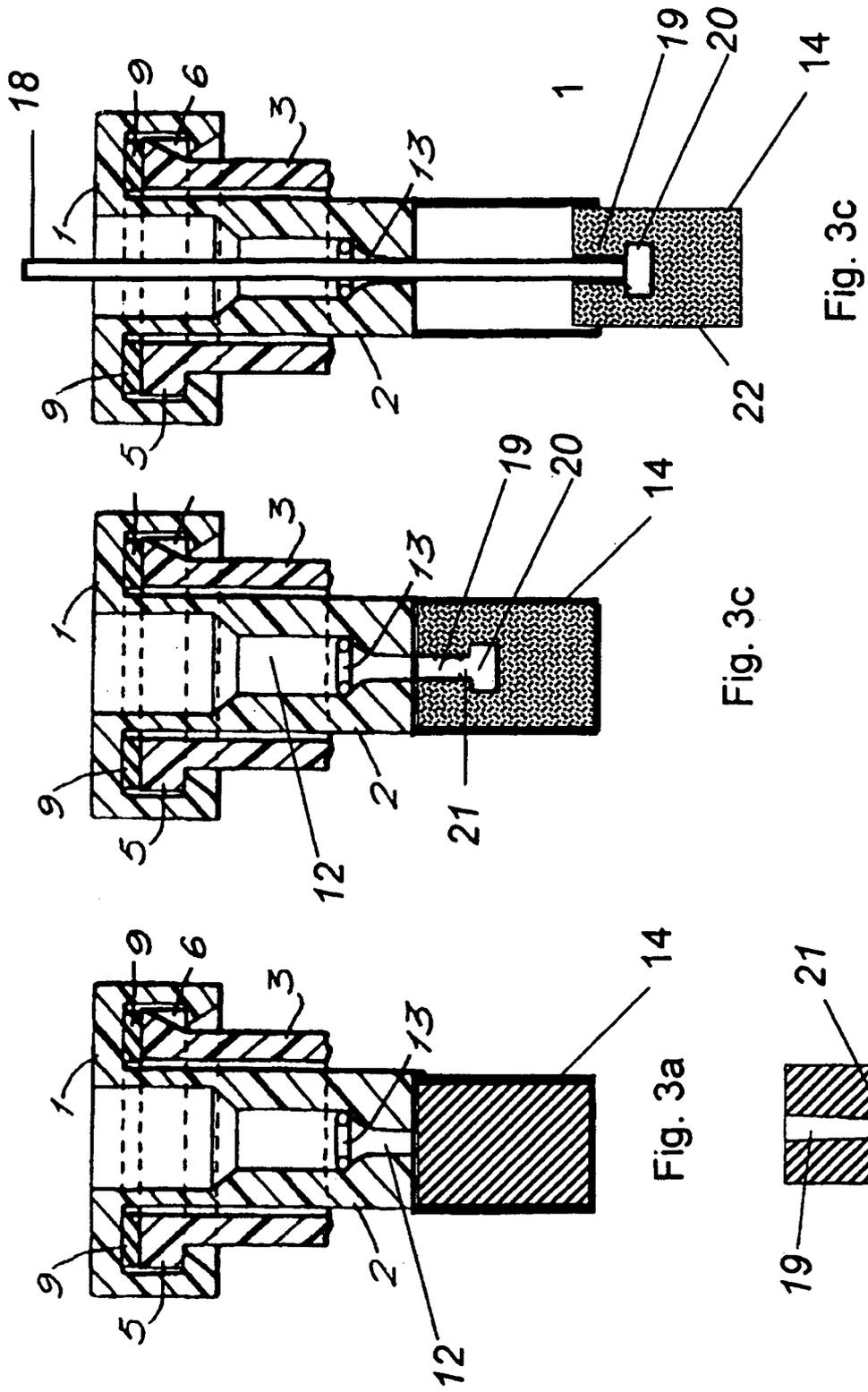


Fig. 1



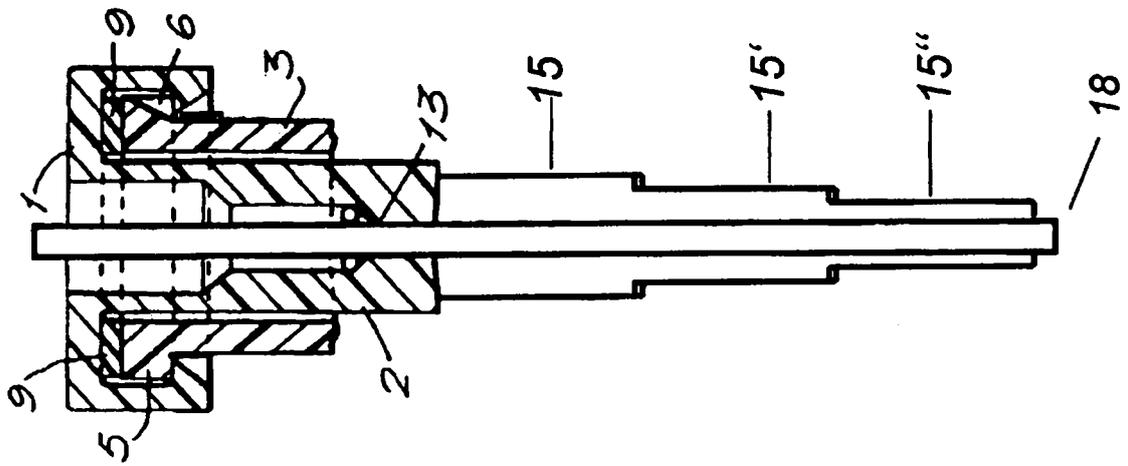


Fig. 4b

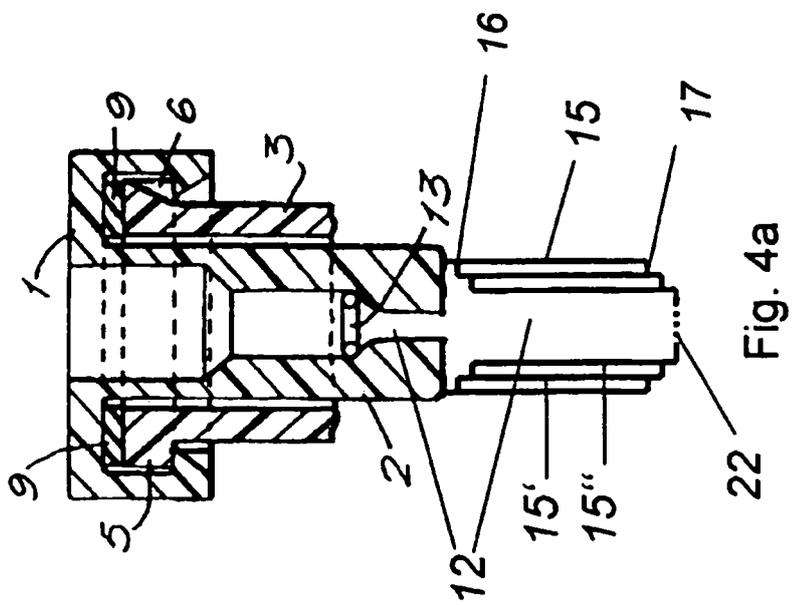


Fig. 4a

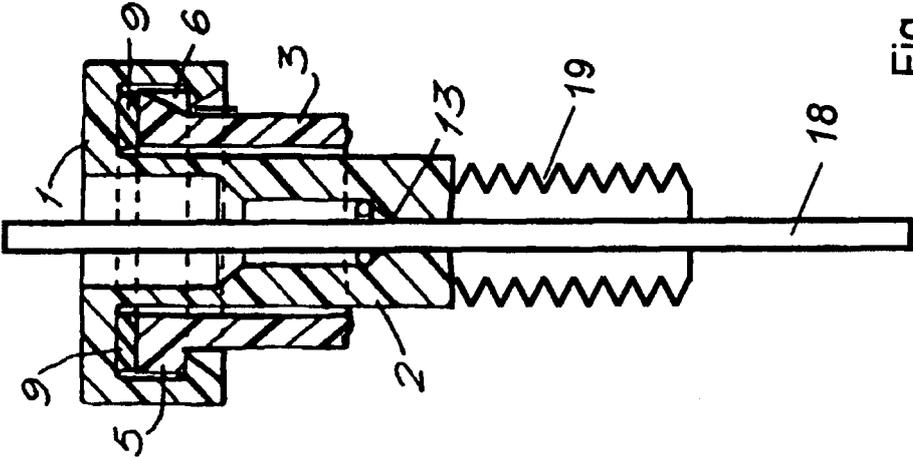


Fig. 5b

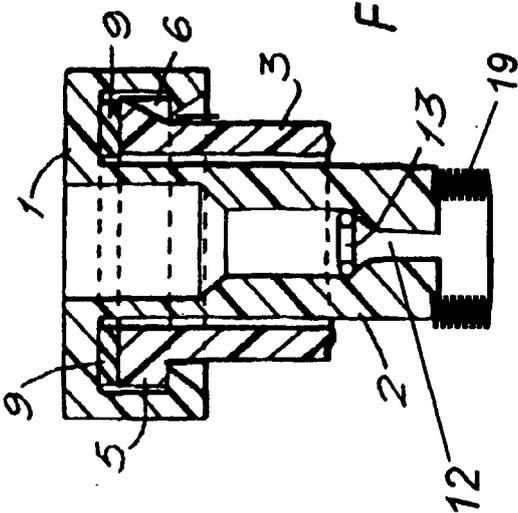


Fig. 5a