



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 325**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03798893 .8**

96 Fecha de presentación : **05.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1549372**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.07.2005**

54 Título: **Inhalador de polvo.**

30 Prioridad: **26.09.2002 DE 102 44 795**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.05.2011**

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA  
GmbH & Co. KG.  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Hochrainer, Dieter;  
Schiewe, Jörg;  
Zierenberg, Bernd y  
Dunne, Stephen**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 358 325 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhalador de polvo

5 La presente invención se refiere a un inhalador de polvo según el concepto general de la reivindicación 1.

Un inhalador de polvo de este tipo es conocido a través de la patente WO-A-90/07351.

10 Este tipo de inhaladores de polvo es necesario para disponer de fármacos inhalables. En el caso concreto de enfermedades pulmonares y bronquiales se necesitan fármacos preparados en forma de medicamentos inhalables (inhalativos).

15 En el marco de la presente invención se entiende bajo el término "fármaco" el ingrediente activo de un medicamento; también suele llamarse principio activo.

20 Además de las formulaciones en polvo, el término "formulación farmacológica" también comprende básicamente formulaciones en solución y en suspensión. Para cada tipo de formulación se han desarrollado diferentes sistemas de inhalación. Las soluciones y suspensiones se formulan en un disolvente farmacológicamente apropiado. Como disolvente puede emplearse principalmente, por ejemplo, agua o gases propelentes licuados. Anteriormente se habían usado de modo preferente hidrocarburos fluoroclorados, últimamente hidrocarburos fluorados. Para preparar este tipo de inhaladores propulsados con gases licuados muy volátiles, el medicamento se formula como solución o suspensión en el propelente.

25 En el marco de la presente invención figuran en primer plano las formulaciones en polvo y el inhalador de polvo necesario para su dispersión. No obstante en este punto hay que señalar que las tres diferentes formulaciones farmacológicas, por sus propiedades específicas, plantean requisitos muy distintos para el inhalador.

30 Los inhaladores suelen contener las formulaciones en un receptáculo y por lo tanto es necesario que las formulaciones empleadas tengan suficiente estabilidad. Para ello se pueden añadir al fármaco sustancias auxiliares que permitan ajustar las propiedades físico-químicas y controlar parámetros determinantes de la calidad, como disponibilidad y conservación, según lo deseado.

35 La formulación farmacológica contenida en un inhalador de polvo se atomiza y es aspirada por el paciente en forma de aerosol. Con esta finalidad los fármacos se preparan en forma inhalable.

40 Sin embargo en este proceso no se utiliza toda la **dosis** de aerosol **graduada**, sino solo parte de ella. Ello se debe a que parte de la formulación en polvo permanece en el recipiente, solo se arremolina y después vuelve a depositarse en otro lugar del inhalador.

45 La parte de la dosis graduada que sale por la boquilla del inhalador de polvo se denomina **dosis emitida**. En el proceso de inhalación las partículas de polvo solo pueden llegar al pulmón si su diámetro aerodinámico es menor de 5  $\mu\text{m}$ . Por consiguiente, también solo una parte de la dosis emitida puede llegar realmente al pulmón. Esta parte solo se puede determinar haciendo laboriosas pruebas al paciente. Por este motivo se desarrollaron ensayos in vitro que permiten calcular en un experimento simple de laboratorio la **fracción fina aerodinámica** correlacionada con la parte de dosis emitida que llega a los pulmones. La fracción fina aerodinámica se define como el porcentaje de dosis emitida que posee un diámetro aerodinámico de partícula inferior a 5,8  $\mu\text{m}$ .

50 En el marco de la presente invención hay que entender el diámetro aerodinámico de partícula como el diámetro de partícula correspondiente al diámetro equivalente de una esfera de 1  $\text{g}/\text{cm}^3$  de densidad que tenga la misma velocidad de sedimentación en el aire que las partículas analizadas.

Para obtener un contenido de fracción fina aerodinámica lo más alto posible las siguientes consideraciones son resolutivas.

55 Primero hay que preparar una formulación en polvo que contenga el fármaco en forma micronizada. La mayor parte de todas las partículas de fármaco debería tener un tamaño comprendido en el intervalo de 1 - 5  $\mu\text{m}$ . Teniendo en cuenta que, como material acumulado, el polvo micronizado tiene una gran tendencia a formar aglomerados de partículas, la formulación en polvo lleva generalmente sustancias auxiliares que facilitan la desaglomeración de las partículas de fármaco micronizadas y aumentan su fluidez. Otro parámetro cualitativamente relevante para la formulación en polvo es su estabilidad química y física. La estabilidad química está garantizada cuando el fármaco no se degrada a productos de descomposición durante el almacenamiento. La estabilidad física se refiere a que el valor medido del contenido de fracción fina aerodinámica no varíe durante el almacenamiento.

65 Durante el proceso de inhalación del paciente un inhalador de polvo apropiado debe convertir en aerosol una cantidad definida de formulación en polvo, la dosis graduada, de modo que se puedan alcanzar valores elevados de dosis emitida y de fracción fina aerodinámica. Para lograrlo, una función importante del inhalador de polvo es des-

aglomerar de la manera más eficiente posible los aglomerados del montón de partículas de fármaco presentes en la formulación en polvo, pues las partículas de mayor tamaño ya se depositan en la cavidad bucal y faríngea al aspirar y solo llegan al pulmón las partículas de diámetro aerodinámico inferior a 5 µm. Por tanto resulta una diferencia más o menos grande entre la parte de dosis emitida respecto a la dosis graduada y la fracción fina aerodinámica, que se controla de manera determinante mediante la eficiencia de la pulverización.

Teniendo en cuenta el historial de formas de ejecución practicadas, el tamaño de partícula debe ser reproducible en márgenes muy estrechos, con el fin de evitar oscilaciones de la dosis emitida y de la fracción fina aerodinámica. Por cada pulsación del inhalador debe dispensarse una cantidad de fármaco prácticamente igual, lo cual implica que las dosis emitidas tengan unas distribuciones del tamaño de partícula del fármaco aproximadamente iguales.

Pero también desde el punto de vista de la eficiencia y del uso más económico posible de los fármacos hay que procurar obtener la mayor fracción fina aerodinámica posible, tal como se ha definido arriba.

Según el estado técnico se pueden usar fundamentalmente dos sistemas distintos de inhaladores de polvo.

Los llamados **inhaladores pasivos** aprovechan en general el aire aspirado por el paciente para atomizar la formulación en polvo, sin necesidad de fuentes energéticas auxiliares – por ejemplo en forma de aire comprimido. Estos inhaladores de polvo están concebidos para contener el polvo en forma de una monodosis (dosis pregraduada), por ejemplo dentro de una cápsula prefabricada, o bien para disponer de varias cantidades predosificadas dentro de un receptáculo multidosis montado en el inhalador. Al utilizarlo se pincha la cápsula o uno de los receptáculos multidosis y entonces el polvo es vaciado y atomizado mediante el aire aspirado por el paciente.

El polvo también puede hallarse suelto (a granel) dentro del inhalador. En tal caso hay un dispositivo de dosificación que prepara una dosis unitaria antes de ésta sea extraída del inhalador mediante el aire aspirado por el paciente.

Es evidente que en los inhaladores de polvo descritos la fracción fina aerodinámica depende mucho de la forma de aspiración del paciente.

Teniendo en cuenta el historial de formas de ejecución practicadas se ha llegado al uso de los llamados **inhaladores de polvo activos**, los cuales disponen de energía almacenada, p.ej. gas comprimido. Con el empleo del gas comprimido para la emisión y atomización definida de la formulación en polvo se consigue la independencia de la forma de aspiración del paciente.

Para lograr una desaglomeración y atomización eficiente y obtener el tamaño de partícula deseado, así como una buena distribución del mismo, se emprendieron fundamentalmente dos vías, según el estado técnico.

En algunos inhaladores descritos en la literatura, la desaglomeración del polvo se facilita mediante el impacto de las partículas sobre las denominadas superficies deflectoras. Por ejemplo, las partículas de polvo se dirigen con ayuda de la presión hacia estas superficies deflectoras para conseguir su desaglomeración. Sin embargo sucede que una parte de las partículas de polvo que chocan contra las superficies deflectoras quedan depositadas y pegadas sobre ellas y por tanto no se puede obtener una dosificación muy exacta y reproducible.

El uso de gases comprimidos para desaglomerar formulaciones en polvo tiene el inconveniente de producir aerosoles de gran velocidad. Cuando las velocidades del aerosol son muy altas disminuye la parte de dosis que llega al pulmón. Por lo tanto, para los inhaladores de polvo que funcionan con gases comprimidos se diseñaron espaciadores/separadores adicionales que tienen la misión de reducir la velocidad de las partículas de aerosol formadas.

Estos espaciadores/separadores (o cámaras de desaglomeración), en los cuales se frena la velocidad de las partículas de polvo, van montados antes de la boquilla del inhalador y lo hacen voluminoso e inmanejable. Los inhaladores para el sector farmacéutico deben ser pequeños y manejables para que el paciente pueda llevar habitualmente el inhalador.

Con estos precedentes, el objetivo de la presente invención es proporcionar un inhalador de polvo, para dispersar formulaciones en polvo, que elimine o al menos minimice los conocidos problemas de los inhaladores de polvo del estado técnico y, sobre todo, genere una gran fracción de partículas sólidas menores de 5,8 µm.

Este objetivo se resuelve mediante un inhalador de polvo de construcción genérica, caracterizado porque lleva una tobera a través de la cual fluye el aerosol antes de salir del inhalador, tal como se define en la reivindicación 1.

En el inhalador de polvo según la presente invención el medio que ejerce la presión descarga el polvo almacenado y lo transporta a través de la tobera.

Aquí, el gas propelente se acelera mucho y arrastra consigo las partículas de polvo que transporta, dando lugar a su desaglomeración. Las elevadas velocidades de las moléculas de gas del medio propelente ejercen fuerzas de cizalladura sobre las partículas y rompen los aglomerados de las mismas.

En su forma de ejecución más sencilla la tobera consiste en un diafragma. La eficiencia de la desaglomeración se midió mediante un impactador de cascada, basándose en la distribución aerodinámica del tamaño de las partículas. Como magnitud decisiva se determinó el porcentaje de fracción fina respecto a la cantidad de polvo predosificado. Para ello se utilizaron 5 mg de Fenoterol HBr micronizado, como fármaco. A continuación se indica el contenido de fracción fina medido para esta variante de tobera.

Tabla 1

Tobera	Diámetro [mm]	Aire comprimido		Fracción fina [%]
		Volumen [ml]	Presión [bar]	
Diafragma	0,4	12	4	44
Diafragma	0,6	7,5	4	34
Diafragma	0,8	12	0,5	42

Se tomó como referencia un inhalador de la marca Handi-Haler®. Este aparato se describe, por ejemplo, en la patente EP 0911047. Este inhalador (Handihaler) está pensado para la inhalación de medicamentos en polvo contenidos en cápsulas. Se caracteriza por una carcasa que contiene dos ventanas, una tapa que tiene orificios de entrada de aire y está dotada de un tamiz fijado en una caja, una cámara de inhalación unida a la tapa y en contacto con un émbolo provisto de dos agujas afiladas que se mueve contra un muelle, así como una boquilla plegable unida con la carcasa, la tapa y una caperuza. Este aparato da un 18-20% de fracción fina de una cantidad predosificada de 5 mg de Fenoterol HBr, para una cantidad de aire de 4 l y una caída de presión de 4 kPa. Por lo tanto los valores de la tabla 1 denotan una eficiencia desaglomeradora claramente superior del sistema descrito en la presente invención.

Cuando un diafragma sirve de tobera se prefieren que los orificios tengan un diámetro de 0,1 hasta 3 mm, preferiblemente de 0,3 hasta 2 mm, sobre todo 0,5 hasta 1,5 mm.

En otra forma de ejecución del inhalador de polvo la tobera no es solamente un diafragma sencillo, sino una abertura con un tramo de admisión que se va estrechando. Esta tobera puede tener un desarrollo de ensanchamiento hacia su salida, de manera que en el centro presenta la forma de un tubo estrangulado cuyos ángulos con las tuberías parciales que de él parten pueden ser iguales o distintos. Un estrechamiento continuo del tramo de admisión y un ensanchamiento continuo del tramo de salida garantiza una aceleración y un frenado constante del flujo de aerosol. El flujo es laminar en la pared interior de la tobera y se evita la formación de zonas turbulentas y de las llamadas "zonas de aguas muertas" en las cuales el aerosol se detiene y no fluye más, es decir, que de alguna manera se paralice el flujo. La evitación de "zonas de aguas muertas" debe considerarse ventajosa por lo que respecta a la sedimentación de partículas de polvo.

En las toberas con tramo de admisión convergente y salida perforada, es decir sin salida divergente, se prefieren los orificios con un diámetro de 0,1 hasta 3 mm, preferiblemente de 0,3 hasta 2 mm, sobre todo de 0,5 hasta 1,5 mm.

En las toberas con tramo de admisión convergente y tramo de salida divergente se prefieren secciones estrechas de 0,1 hasta 3 mm de diámetro, preferiblemente de 0,3 hasta 2 mm, sobre todo de 0,5 hasta 1,5 mm.

En la tobera construida con tramo de admisión convergente y tramo de salida divergente la abertura de admisión de la tobera tiene preferiblemente un diámetro de 2 hasta 6 mm, sobre todo de 3 hasta 5 mm. El tramo de admisión tiene un recorrido cóncavo o lineal, preferiblemente con un ángulo de abertura de 10 hasta 50°. El tramo de admisión tiene preferiblemente una longitud de 3 hasta 10 mm, sobre todo de 5 hasta 8 mm.

En las toberas con salida divergente la abertura del tramo de salida tiene preferiblemente un diámetro de 0,1 hasta 10 mm, con especial preferencia de 0,3 hasta 7,5 mm, sobre todo de 0,4 hasta 5 mm. El ángulo de abertura del tramo de salida es de 7 hasta 15°, preferiblemente de 8 hasta 12°. No obstante el tramo de salida puede tener una forma divergente lineal seguida de un tramo tubular. Su longitud es preferiblemente de 3 hasta 50 mm, con especial preferencia de 5 hasta 15 mm.

Son especialmente ventajosas las formas de ejecución del inhalador de polvo cuya tobera es del tipo Laval.

En esta forma de ejecución del inhalador de polvo el aerosol fluye a través de la tobera, entrando primero por el tramo de admisión convergente, pasando luego por la pieza intermedia donde está la sección más estrecha y saliendo a continuación por el tramo divergente.

El aerosol se acelera en el tramo de admisión convergente, ya que el medio propelente gaseoso se acelera fuertemente arrastrando las partículas que contiene y transportándolas. Las fuerzas de cizallamiento ejercidas sobre las partículas por el medio propelente gaseoso, debido a las elevadas velocidades de las moléculas de gas, provocan la rotura de los agregados/aglomerados en partículas más pequeñas de menor diámetro, consiguiendo una desaglo-

meración. El aerosol alcanza la mayor velocidad en la sección más estrecha de la tobera, que se encuentra en la pieza intermedia, o después de ella.

5 Según la presión aplicada, en la tobera Laval el gas alcanza velocidades inferiores o superiores a la velocidad del sonido.

La velocidad del gas respecto a la velocidad del sonido se designa como número Mach (Ma). El número Mach se calcula como el cociente entre la velocidad del gas y la velocidad del sonido. Por tanto  $Ma = 1$  cuando la velocidad del gas alcanza el valor de la velocidad del sonido. Se habla de velocidad supersónica cuando  $Ma > 1$ .

10 Son ventajosas aquellas formas de ejecución de la tobera en que el medio propelente se acelera a velocidad supersónica en el tramo de salida.

15 Ello supone que la corriente de aerosol ya ha alcanzado la velocidad del sonido en la sección más estrecha de la tobera. En este caso, en que el aerosol ha alcanzado la velocidad del sonido en la pieza intermedia, es decir  $Ma = 1$ , la corriente de aerosol se acelera adicionalmente a una velocidad supersónica en el tramo de salida divergente de la tobera.

20 La velocidad alcanzada realmente en el tramo de salida divergente de la tobera – o sea el número Mach - depende exclusivamente de la presión aplicada antes de la entrada a la tobera. Las partículas de polvo no son aceleradas a una velocidad supersónica como las moléculas de gas, con lo cual resulta una diferencia de velocidad que a su vez produce fuerzas de cizallamiento que actúan sobre las partículas de polvo y las desaglomeran.

25 En esta forma de ejecución se forma una denominada onda de choque en el tramo de salida divergente. Al atravesar esta onda de choque las moléculas de gas son frenadas bruscamente hasta una velocidad infrasónica en un tramo corto de unos pocos milímetros. Las partículas de polvo, que antes de atravesar la onda de choque eran más lentas que las moléculas de gas, no se frenan tanto como estas últimas y por lo tanto después de atravesar la onda de choque tienen mayor velocidad que las moléculas de gas. En consecuencia se producen fuerzas de rozamiento y de cizallamiento extremadamente elevadas, que afectan a las partículas de polvo. El efecto es una desaglomeración adicional de las partículas, que mejora aún más la capacidad de inhalación gracias al tamaño de partícula y a la distribución del tamaño de partícula resultante. A continuación se indica el contenido de fracción fina para 5 mg de Fenoterol HBr micronizado, medido con unas variantes de tobera Laval.

Tabla 2

Tobera	Diámetro [mm]	Aire comprimido		Fracción fina [%]
		Volumen [ml]	Presión [bar]	
Laval	0,5	7,5	4	30
Laval	0,8	7,5	4	26
Laval	1,5	7,5	4	32

35 Valores de referencia: ver tabla 1

40 Como una velocidad de flujo demasiado grande reduce la cantidad de partículas finas que puede llegar al pulmón del paciente durante el proceso de inhalación, la velocidad a la salida de la boquilla no debería ser mayor de 20 m/s, preferiblemente no mayor de 10m/s, sobre todo no mayor de 5 m/s.

45 Teniendo en cuenta que deben generarse elevadas velocidades de flujo para desaglomerar el polvo al paso por una tobera, en general es necesario reducir la velocidad del aerosol en el tramo entre la tobera y la boquilla, lo cual se puede conseguir de diversas maneras sin necesidad de usar el inhalador de polvo de la presente invención con un espaciador. En detalle se efectúa preferentemente del siguiente modo:

A la salida de la tobera el aerosol puede mezclarse de varias maneras con el aire de respiración del paciente en el tramo entre la tobera y la boquilla.

50 La generación de una corriente turbulenta del aire aspirado por el paciente es una medida adecuada para ello. La nube de aerosol que sale de la tobera se inyecta en el torbellino del aire de aspiración, disminuyendo así el componente frontal de la velocidad de la nube de aerosol.

55 Otra medida para reducir la velocidad de flujo de la nube de aerosol consiste en diseñar la tobera de manera que el aire aspirado y la corriente de aerosol que sale de la tobera vayan en sentido opuesto, con lo cual también se puede lograr un frenado.

En una forma de ejecución alternativa la abertura del aire de aspiración está situada oblicua o perpendicularmente respecto a la dirección de flujo de la tobera.

5 A continuación se indica la velocidad del aerosol de la fracción fina medida para dos variantes diferentes y varias toberas a una distancia de 10 cm tras la tobera (tabla 3).

Tabla 3

Tobera	Diámetro [mm]	Aire comprimido		Velocidad del aerosol [m/s]
		Volumen [ml]	Presión [bar]	
Diafragma	0,8	2,5	4	19
Diafragma	0,6	6,7	1,5	12
Diafragma	0,6*	5,4	1,5	5
Diafragma	0,6**	5,4	1,5	2
Diafragma	0,4	16,7	0,5	3
Laval	0,5	5,4	1,5	2
* Generación de una corriente turbulenta del aire de aspiración del paciente				
** Aire de aspiración y flujo de aerosol saliente de la tobera en sentido opuesto				

10 Para reducir en el inhalador la velocidad de la nube de aerosol que sale de la tobera ha resultado ventajoso mezclar esta nube de aerosol con un flujo de aire que viene en sentido opuesto. Es conveniente que dicho flujo de aire en sentido opuesto sea generado por el proceso de aspiración del usuario. Mediante un inhalador de polvo se procura normalmente que el paciente también tome aire al aspirar la nube de polvo, a fin de poder garantizar un proceso de aspiración sin complicaciones. Para ello, p.ej., se pueden diseñar rendijas en la boquilla, a través de las cuales el paciente tome automáticamente también aire al aspirar la nube de polvo. En el inhalador de polvo de la presente invención estas aberturas de entrada de aire pueden estar formadas de modo que la corriente de aire fluya contra la nube de aerosol, bien como contracorriente pura o como chorro que frene la velocidad de la nube de aerosol. Desde el punto de vista constructivo esto puede resolverse, p.ej., colocando la boquilla perpendicularmente al trayecto que recorre la nube de aerosol al salir de la abertura de la tobera. Entonces las rendijas de entrada de aire también son perpendiculares a la boquilla y están en línea con el trayecto de salida de la nube de aerosol, pero en sentido opuesto a la tobera. Expresándolo de manera simplificada este tipo de construcción tendría forma de una T, con la tobera de la nube de aerosol y las entradas del aire de contracorriente a cada extremo del travesaño de la T, respectivamente, y la boquilla en el pie de la T.

25 En una forma de ejecución alternativa la tobera y las aberturas de entrada de aire desembocan en una cámara de turbulencia, se produce la mezcla y luego sale a través de una boquilla.

30 En el caso más sencillo la cámara de turbulencia puede ser un espacio hueco donde desemboque la tobera en algún punto del mismo. Las entradas de aire pueden desembocar en la cámara frente a la tobera o preferiblemente en dirección perpendicular u oblicua a la tobera. La cámara tiene una salida hacia la boquilla. Una línea imaginaria que salga de la tobera y otra que salga de la boquilla y entre en la cámara forman una línea recta o se encuentran en un ángulo o son colineales entre sí.

35 En el caso más sencillo el inhalador de polvo de la presente invención consta de una carcasa con una boquilla. En el interior de la carcasa, antes de la boquilla, se halla la tobera arriba descrita. También hay un espacio para contener la formulación en polvo que debe atomizarse.

40 El inhalador de polvo tiene preferiblemente un sistema de presurización que lleva gas comprimido hacia la cantidad dispersable de la formulación en polvo, la dispersa y el aerosol resultante se conduce hacia la boquilla a través del sistema de toberas arriba descrito, rompiendo las partículas más gruesas. El inhalador de polvo tiene en su interior canales que determinan el trayecto del gas cedido a presión a través del inhalador hacia la boquilla. En el espacio de alojamiento de la formulación en polvo prevista para ser dispersada el polvo está suelto o dentro de un contenedor, p.ej. en una cápsula o en un blíster, el cual, antes de que el gas comprimido lo atravesase, se abre de manera que el gas pueda arrastrar el polvo sin dejar prácticamente restos. Los inhaladores de un solo uso no tienen ninguna otra reserva para más dosificaciones de formulaciones en polvo. En el caso de un aparato de varios usos el inhalador puede llevar uno o varios depósitos para la formulación en polvo. El depósito puede ser simplemente un espacio que contiene la mezcla en polvo suelta y de ahí se transfieren cantidades graduadas a la cámara de pulverización. Como alternativa el depósito puede consistir en una serie de cápsulas llenas de formulación en polvo que se introducen en la cámara de pulverización de forma mecánica o manual. Por último el depósito también puede ser un blíster con muchas cavidades para la formulación en polvo, de modo que siempre se introduzca una de estas cavidades en la cámara de pulverización. Este sistema de depósitos y la transferencia de la formulación en polvo a la cámara de nebulización se conocen del estado técnico y por tanto no hace falta profundizar en este punto.

5 Como medio propelente el inhalador de polvo de la presente invención puede llevar un cartucho de aire comprimido, un cartucho relleno de otro gas que no sea aire, p.ej. nitrógeno, dióxido de carbono, un gas noble como helio o argón o incluso un hidrocarburo fluorado, un alcano y similares. Son ventajosas aquellas formas de ejecución del inhalador de polvo en que el medio propelente es un sistema que aspira aire del entorno y luego lo envía comprimido hacia la formulación que va a nebulizarse. Por una parte el aire, como soporte de las partículas de polvo, es el medio más inofensivo para el paciente y por otra parte es fácilmente asequible. La forma de ejecución preferida del inhalador de polvo toma del entorno la cantidad necesaria de aire, lo comprime y luego lo utiliza como medio soporte de la formulación de polvo. No es necesario el cambio de medio propelente, como cuando se usa uno cargado en un cartucho.

10 No obstante también pueden ser ventajosas las formas de ejecución del inhalador de polvo en que el sistema propelente incluye un cartucho de medio propelente comprimido. Al contrario que el inhalador de polvo antes descrito esta forma de ejecución es de construcción menos compleja y por tanto más económica y de menores dimensiones.

15 En cualquier caso el sistema del medio propelente permite que el usuario del inhalador pueda generar deliberadamente una descarga de medio propelente.

20 Son ventajosas las formas de ejecución del inhalador de polvo caracterizadas por llevar el dispositivo de almacenamiento de la formulación en polvo situado entre el sistema del medio propelente y la tobera, de manera que el medio propelente deba atravesar dicho dispositivo, el cual es preferentemente una cápsula llena de formulación en polvo. Las formas de ejecución preferidas del inhalador de polvo son aquellas en que la cápsula es un material consumible que puede sustituirse por un recambio. Para ello el inhalador de polvo lleva un mecanismo que permite el cambio de cápsula.

25 En esta forma de ejecución el medio propelente atraviesa el dispositivo de almacenamiento de la formulación en polvo y esparce o arrastra el polvo, de modo que de la cámara de almacenamiento sale el aerosol deseado.

30 Son ventajosas las formas de ejecución del inhalador de polvo en que el dispositivo de almacenamiento de la formulación en polvo lleva un recipiente blíster multidosis. Estos recipientes blíster multidosis pueden ser lineales, como una tira de blíster; planos, como hojas o aros de blíster, o tridimensionales, de forma cilíndrica o poliédrica. Dichos sistemas multidosis pueden llevar 2 hasta 90 dosis, preferiblemente 5 hasta 60 dosis, sobre todo 7 hasta 30 dosis, de modo que cada dosis esté contenida en una cavidad separada que se abre en el momento del uso mediante un mecanismo apropiado.

35 Como ya se ha explicado, se prefieren los inhaladores de polvo previstos para funcionar con aire como medio propelente.

40 Si el sistema del medio propelente no es por principio de accionamiento manual, sino que lleva un accionador mecánico – por ejemplo en forma de válvula de actuación – cuya apertura o cierre libera el medio propelente, son ventajosas aquellas formas de ejecución del inhalador de polvo cuya boquilla contiene un sensor de corriente que mide el flujo del aliento del paciente y a partir de cierto valor genera una señal de admisión para el sistema del medio propelente o su actuador.

45 El sensor mide el flujo de aire de la respiración del paciente y envía una señal de admisión al actuador, el cual abre y deja fluir el medio propelente cuando el caudal corresponde a un margen adecuado para la inhalación, pero no si este caudal está fuera del margen preferido. Esta apertura o cierre automático ahorra la instalación de un accionador adicional y facilita el uso y manejo del inhalador.

50 El inhalador de polvo de la presente invención tiene las siguientes ventajas frente al estado técnico:

- a partir de una cantidad de polvo predosificada y contenida en un receptáculo adecuado se genera un aerosol mediante el uso de energía en forma de un gas comprimido para vencer las fuerzas de aglomeración de las partículas de polvo micronizadas, con lo cual el aerosol resultante presenta una gran proporción de partículas finas menores de 5,8  $\mu\text{m}$ , comparativamente por encima del promedio,
- el sistema aquí descrito no necesita recurrir al uso de gases propelentes fluorados o de hidrocarburos fluoroclorados,
- 55 – la producción del aerosol y la distribución de tamaños de partícula resultante es independiente de la forma de respiración del paciente,
- gracias a la estructura del inhalador los restos de polvo que quedan en el aparato son mínimos, ya que el polvo se desaglomera por efecto del flujo de los gases en una tobera y no por el impacto contra deflectores,
- el inhalador descrito es pequeño, el paciente puede llevarlo cómodamente consigo,
- 60 – no hace falta usar el aparato con un “espaciador” – como en otros sistemas de pulverización “activos” (patente WO 99/6249) – porque en el aparato se genera una nube de aerosol que se desplaza lentamente mediante medidas oportunas.

65 Seguidamente la presente invención se explica con mayor detalle mediante varias formas de ejecución, según las figuras representadas, que muestran:

fig. 1 representación esquemática de un corte lateral de una primera forma de ejecución de un inhalador de polvo,

- fig. 2 representación esquemática de un corte lateral de una tobera en una segunda forma de ejecución de un inhalador de polvo,
- fig. 3a representación esquemática de una vista lateral de una primera forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis para el almacenamiento de la formulación en polvo,
- 5 fig. 3b representación esquemática de una vista lateral de una segunda forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis para el almacenamiento de la formulación en polvo,
- fig. 3c representación esquemática de una vista lateral de una tercera forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis para el almacenamiento de la formulación en polvo,
- 10 fig. 3d representación esquemática en perspectiva de una cuarta forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis para el almacenamiento de la formulación en polvo,
- fig. 3e representación esquemática en perspectiva de una quinta forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis para el almacenamiento de la formulación en polvo,
- fig. 4 representación esquemática de un corte lateral de una tobera en una tercera forma de ejecución de un inhalador de polvo,
- 15 fig. 5 representación esquemática de un corte lateral de una tobera en una cuarta forma de ejecución de un inhalador de polvo,
- fig. 6 representación esquemática de un corte lateral de una primera forma de ejecución de un dispositivo para frenar el flujo del aerosol,
- 20 fig. 7 representación esquemática de un corte lateral de una segunda forma de ejecución de un dispositivo para frenar el flujo del aerosol.

En lo sucesivo las mismas piezas llevan los mismos números de referencia.

25 La figura 1 muestra un esquema de un corte lateral de una primera forma de ejecución de un inhalador de polvo para la dispersión de formulaciones farmacéuticas de un medicamento.

El inhalador de polvo 1 lleva en su parte superior una boquilla 2. Dispone de una fuente auxiliar de energía en forma de un sistema de medio propelente 3, provisto de una bomba que está en contacto con el entorno mediante una válvula 4, en el cual se usa aire ambiental como medio propelente 8. El aire sirve de medio soporte de las partículas de polvo 7; durante la fase de expansión es aspirado a través de la válvula 4 por un émbolo accionado mediante un muelle 20 y al subir el émbolo es comprimido. No requiere el recambio del sistema de medio propelente, como sería el caso de un medio propelente almacenado en un cartucho.

30

El medio propelente 8 sale del sistema 3 mediante un accionador o válvula de actuación 5. En la forma de ejecución representada en la figura 1 hay un sensor de flujo 19 montado en la boquilla 2. El sensor de flujo 19 mide el caudal de aire al aspirar el paciente y genera una señal de entrada que actúa sobre la válvula 5. Ésta se abre y deja fluir el medio propelente 8 cuando el caudal está comprendido en un margen adecuado para la inhalación o, si dicho caudal está fuera de este margen preferente, el accionador 5 cierra el sistema del medio propelente 3. Esta apertura y cierre automático proporciona un uso más cómodo y optimiza las condiciones durante la inhalación.

35

A la salida del sistema 3 el medio propelente 8 fluye a través de un dispositivo de almacenamiento 6 de la formulación de polvo 7. El dispositivo de almacenamiento 6 de la formulación de polvo 7 dispone de una cápsula 15 llena de polvo 7. El mecanismo que permite cambiar la cápsula no está representado.

40

45 En esta forma de ejecución el medio propelente 8 atraviesa el dispositivo de almacenamiento 6 de la formulación de polvo 7 y arrastra una parte del polvo 7, de modo que después de fluir por la cámara de almacenamiento el aerosol 9 deseado lleva las partículas de polvo 7 dispersadas en el medio propelente gaseoso 8.

50 Luego el aerosol 9 pasa por la tobera 10, entrando primero en el tramo de admisión convergente 11, atravesando la pieza intermedia 13, donde la tobera 10 tiene su sección más estrecha 14, y pasando seguidamente a través del tramo de salida divergente 12 de la tobera 10. En este ejemplo de ejecución también se usa una tobera Laval.

En este proceso el aerosol 9 se acelera en el tramo de admisión convergente 11 y el medio propelente 8 aún más, arrastrando consigo y transportando las partículas de polvo 7. Las fuerzas de cizallamiento ejercidas sobre las partículas 7 por el medio propelente 8 rompen los agregados/aglomerados de partículas 7 en partículas más pequeñas de diámetro inferior, debido a las mayores velocidades de las moléculas de gas 8, con lo cual se logra una desaglomeración. El aerosol 9 alcanza su mayor velocidad en o tras la sección más estrecha 14 de la tobera 10, que se halla en la pieza intermedia 13.

55

60 La figura 2 muestra un esquema de un corte lateral de una tobera 10 correspondiente a una segunda forma de ejecución de un inhalador de polvo.

El aerosol, formado por las partículas de polvo dispersas en el medio propelente que sirve de soporte y por el propio medio propelente, penetra en el tramo de admisión convergente 11 de la tobera 10, se acelera, pasa por la sección más estrecha 14 situada en la pieza intermedia 13, para atravesar seguidamente el tramo de salida divergente 12 y abandonar la tobera 10 por la salida 17.

65



La tobera Laval 10 representada en la figura 2 se caracteriza por tener un tramo de salida 12 comparativamente largo, con un ángulo de apertura pequeño, en este caso de solo 11° aproximadamente.

5 Este tipo de toberas 10 se usa en inhaladores de polvo donde el flujo de aerosol se acelera en la tobera 10 hasta una velocidad supersónica, de manera que en el tramo de salida divergente 12 de la tobera 10 se forma una onda de choque Mach, no representada. Para acelerar el flujo de aerosol hasta una velocidad supersónica y asegurar que se forme el disco Mach en el tramo de salida 12, es necesario que la tobera 10 esté diseñada tal como se ha descrito.

10 Al atravesar esta zona de onda de choque Mach las moléculas de gas son frenadas fuertemente en un espacio de unas pocas décimas de milímetro, pasando de una velocidad supersónica a una velocidad infrasónica. Las partículas de polvo, que antes de la onda de choque Mach eran más lentas que las moléculas de gas, no se frenan tanto como las moléculas gaseosas y, por lo tanto, tras el choque Mach las partículas de polvo tienen mayor velocidad que las moléculas de gas. Como resultado se producen fuerzas de rozamiento y de cizalladura extremadamente  
15 altas, que actúan sobre las partículas de polvo disgregándolas.

La figura 3a muestra un esquema de una vista lateral de una primera forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis 22 para el almacenamiento de la formulación en polvo. El recipiente blíster multidosis 22 tiene la forma de una tira 23 con varias cápsulas 26 alineadas, cada una de las cuales contiene una dosis unitaria y se abre en el momento del uso mediante un mecanismo adecuado (no representado).  
20

La figura 3b muestra un esquema de una vista lateral de una segunda forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis 22 para el almacenamiento de la formulación en polvo. El recipiente blíster multidosis 22 tiene la forma de un disco 24 con varias cápsulas 26 dispuestas en un círculo.  
25

La figura 3c muestra un esquema de una vista lateral de una tercera forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis 22 para el almacenamiento de la formulación en polvo. El recipiente blíster multidosis 22 tiene la forma de un anillo plano 25 con varias cápsulas 26 dispuestas en un círculo.

30 La figura 3d muestra un esquema en perspectiva de una cuarta forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis 22 para el almacenamiento de la formulación en polvo. El recipiente blíster multidosis 22 es tridimensional y tiene forma cilíndrica. Estos sistemas multidosis pueden contener 2 hasta 90 dosis, preferiblemente 5 hasta 60 dosis, sobre todo 7 hasta 30 dosis, de modo que cada dosis está contenida en una cápsula 26 separada que se abre en el momento del uso mediante un mecanismo apropiado.

35 La figura 3e muestra un esquema en perspectiva de una quinta forma de ejecución de un recipiente blíster multidosis 22 para el almacenamiento de la formulación en polvo. El recipiente blíster multidosis 22 es tridimensional como el de la figura 3d y tiene forma poliédrica.

40 La figura 4 muestra un esquema de un corte lateral de una tobera 10 según una tercera forma de ejecución de un inhalador de polvo. Se trata de un diafragma 28 sin tramo de admisión convergente ni tramo de salida divergente.

45 La figura 5 muestra un esquema de un corte lateral de una tobera 10 según una cuarta forma de ejecución de un inhalador de polvo. Se trata de un diafragma 28 con un tramo de admisión convergente 11, pero sin tramo de salida divergente.

50 La figura 6 muestra un esquema de un corte lateral de una primera forma de ejecución de un dispositivo para frenar el flujo de aerosol. Los dos flujos, tanto el de aire aspirado en el canal de entrada 18 como el de aerosol en el canal 30, corren primero paralelamente por dos tubos coaxiales y el aire aspirado es transformado en una corriente turbulenta. El flujo de aerosol inyectado en esta corriente turbulenta tiene una velocidad reducida.

55 La figura 7 muestra un esquema de un corte lateral de una segunda forma de ejecución de un dispositivo para frenar el flujo de aerosol. El flujo de aire aspirado y el flujo de aerosol se dirigen uno contra el otro. Al encontrarse, y debido a la desviación de la corriente, se reduce la velocidad de avance del flujo de aerosol.

#### Lista de referencias

- |    |   |                               |
|----|---|-------------------------------|
|    | 1 | Inhalador de polvo            |
|    | 2 | Boquilla                      |
| 60 | 3 | Sistema del medio propelente  |
|    | 4 | Válvula                       |
|    | 5 | Válvula de accionamiento      |
|    | 6 | Dispositivo de almacenamiento |
|    | 7 | Formulación de polvo          |
| 65 | 8 | Medio propelente gaseoso      |
|    | 9 | Aerosol                       |

	10	Tobera
	11	Tramo de admisión
	12	Tramo de salida
	13	Pieza intermedia
5	14	Sección más estrecha
	15	Cápsula
	16	Dispositivo
	17	Orificio de salida de la tobera
	18	Canal de entrada
10	19	Sensor de flujo
	20	Muelle
	21	Émbolo
	22	Recipiente blíster multidosis
	23	Tira blíster
15	24	Disco blíster
	25	Anillo blíster
	26	Cápsula
	27	Cuerpo blíster
	28	Diafragma
20	29	Cámara de turbulencia
	30	Canal

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Inhalador de polvo (1) dotado de una fuente de energía auxiliar en forma de un sistema de medio propelente (3) y de un dispositivo que almacena una formulación farmacéutica en polvo (7), que al activarse el sistema de medio propelente forma un aerosol (9) con el medio propelente gaseoso (8) liberado por el sistema (3) y la formulación en polvo (7), de modo que las partículas de polvo están dispersas en el medio propelente gaseoso (8) y el inhalador (1) lleva una boquilla (2) y una tobera (10), **caracterizado porque** el aerosol (9) atraviesa la tobera (10) antes de salir del inhalador (1) y el medio propelente fluye a través del dispositivo que contiene la formulación farmacéutica en polvo (7), tomando consigo una parte de la formulación farmacéutica en polvo (7), con lo cual, tras atravesar el dispositivo de almacenamiento (6) el aerosol deseado (9), que lleva las partículas de polvo (7) dispersadas en el medio propelente gaseoso (8), pasa por la tobera (10) y seguidamente por el tramo de salida (12).
- 15 2. Inhalador de polvo (1) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la tobera (10) tiene la forma de un diafragma.
3. Inhalador de polvo (1) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la tobera (10) presenta un tramo de admisión convergente (11) adyacente al diafragma.
- 20 4. Inhalador de polvo (1) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la tobera (10) presenta un tramo de admisión convergente (11), una pieza intermedia (13) y un tramo de salida divergente (12) adyacente a la pieza intermedia (13).
- 25 5. Inhalador de polvo según la reivindicación 4, **caracterizado porque** en la pieza intermedia (13) se encuentra la sección más estrecha.
6. Inhalador de polvo (1) según la reivindicación 5, **caracterizado porque** la tobera (10) es una tobera Laval.
- 30 7. Inhalador de polvo (1) según las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado porque** la sección más estrecha (14) de la tobera (10) tiene un diámetro de 100  $\mu\text{m}$  hasta 1500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 400  $\mu\text{m}$  hasta 800  $\mu\text{m}$ .
8. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado porque** la tobera (10) tiene un tramo de salida divergente (12) en el cual el medio propelente (8) se acelera a velocidad supersónica.
- 35 9. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el sistema del medio propelente (3) posee una bomba que está en contacto con el entorno y utiliza el aire ambiental como medio propelente (8).
- 40 10. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** el sistema del medio propelente (3) incluye un cartucho que almacena un medio propelente (8) comprimido.
- 45 11. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** se utiliza aire como medio propelente (8).
12. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones 1 a 8 o 10 a 11, **caracterizado porque** se utiliza  $\text{N}_2$ ,  $\text{CO}_2$ , Ar o He como medio propelente (8).
- 50 13. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el dispositivo de almacenamiento (6) de la formulación en polvo (7) está colocado entre el sistema del medio propelente (3) y la tobera (10), a fin de que el medio propelente (8) atraviese el dispositivo (6).
14. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el dispositivo de almacenamiento (6) de la formulación en polvo (7) contiene una cápsula (15) llena de polvo (7).
- 55 15. Inhalador de polvo (1) según la reivindicación 14, **caracterizado porque** la cápsula (15) puede cambiarse como material consumible.
- 60 16. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones 1 hasta 13, **caracterizado porque** el dispositivo de almacenamiento (6) de la formulación en polvo (7) contiene un recipiente blíster multidosis.
17. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones 1 a 8 o 10 a 16, **caracterizado porque** la boquilla (2) lleva un sensor de flujo (19) que genera una señal de entrada para el sistema del medio propelente (3).
- 65 18. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** entre el tramo de salida (12) y la salida de la boquilla (2) se produce una corriente turbulenta del aire aspirado a través de un canal de entrada.

19. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la tobera (10) y un canal de entrada (18) del aire aspirado están dispuestos de manera que el flujo de aerosol que sale de la tobera (10) y el aire aspirado se dirijan uno contra el otro (fig. 7).
- 5 20. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado porque** la tobera (10) y un canal de entrada del aire aspirado están dispuestos de manera que el flujo de aerosol que sale de la tobera y el aire aspirado choquen en ángulo.
- 10 21. Inhalador de polvo (1) según una de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizado porque** el canal (30) que conduce el flujo de aerosol y los canales de entrada (18) del aire aspirado desembocan en una cámara de turbulencia (29) desde la cual la nube de aerosol se dirige hacia la tobera (10) (fig. 6).

Fig. 1

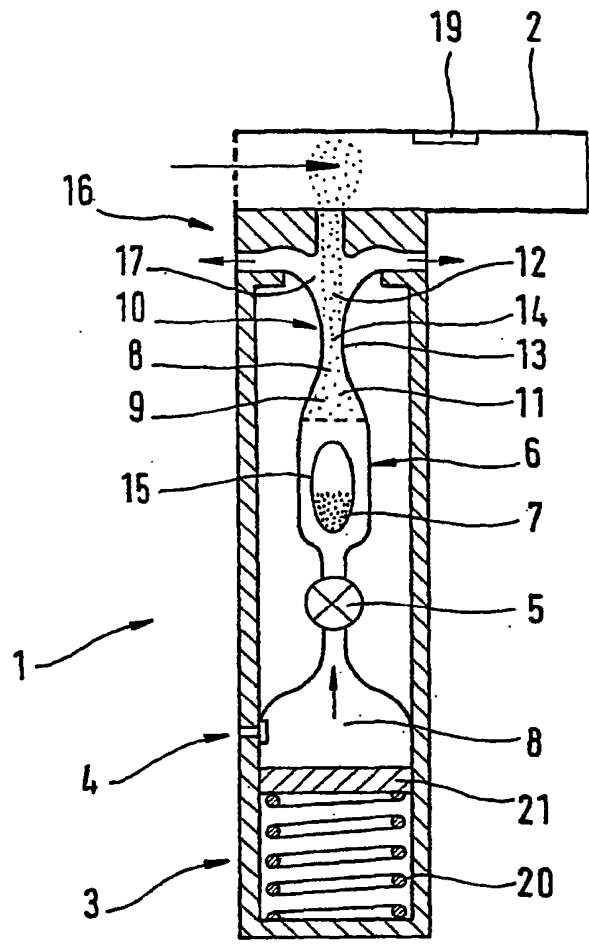


Fig. 2

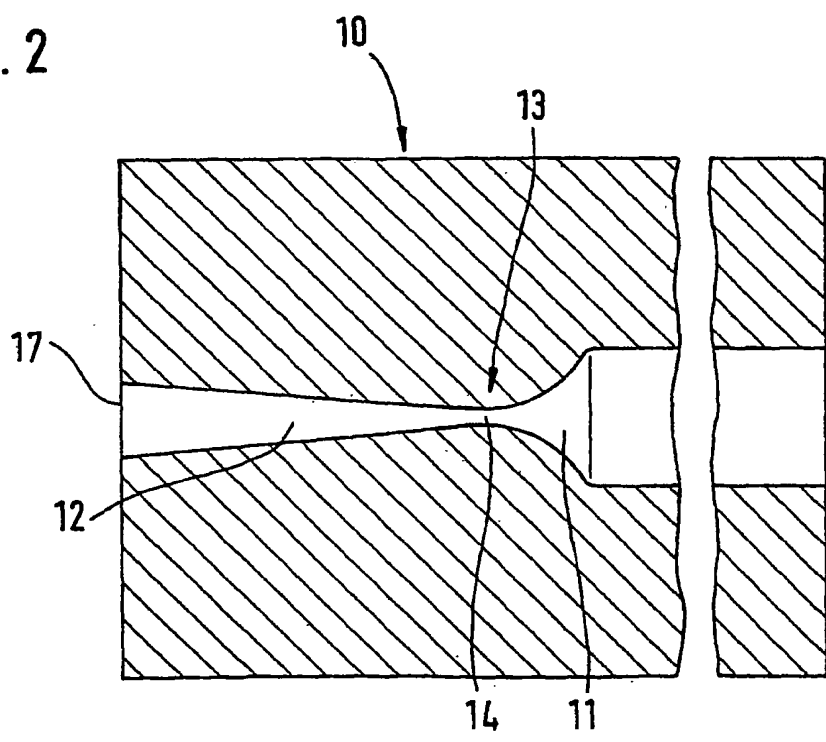


Fig. 3

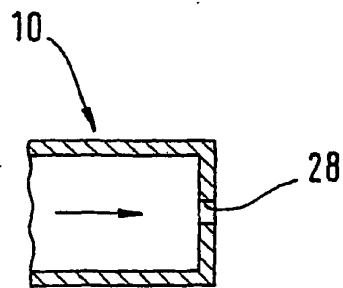
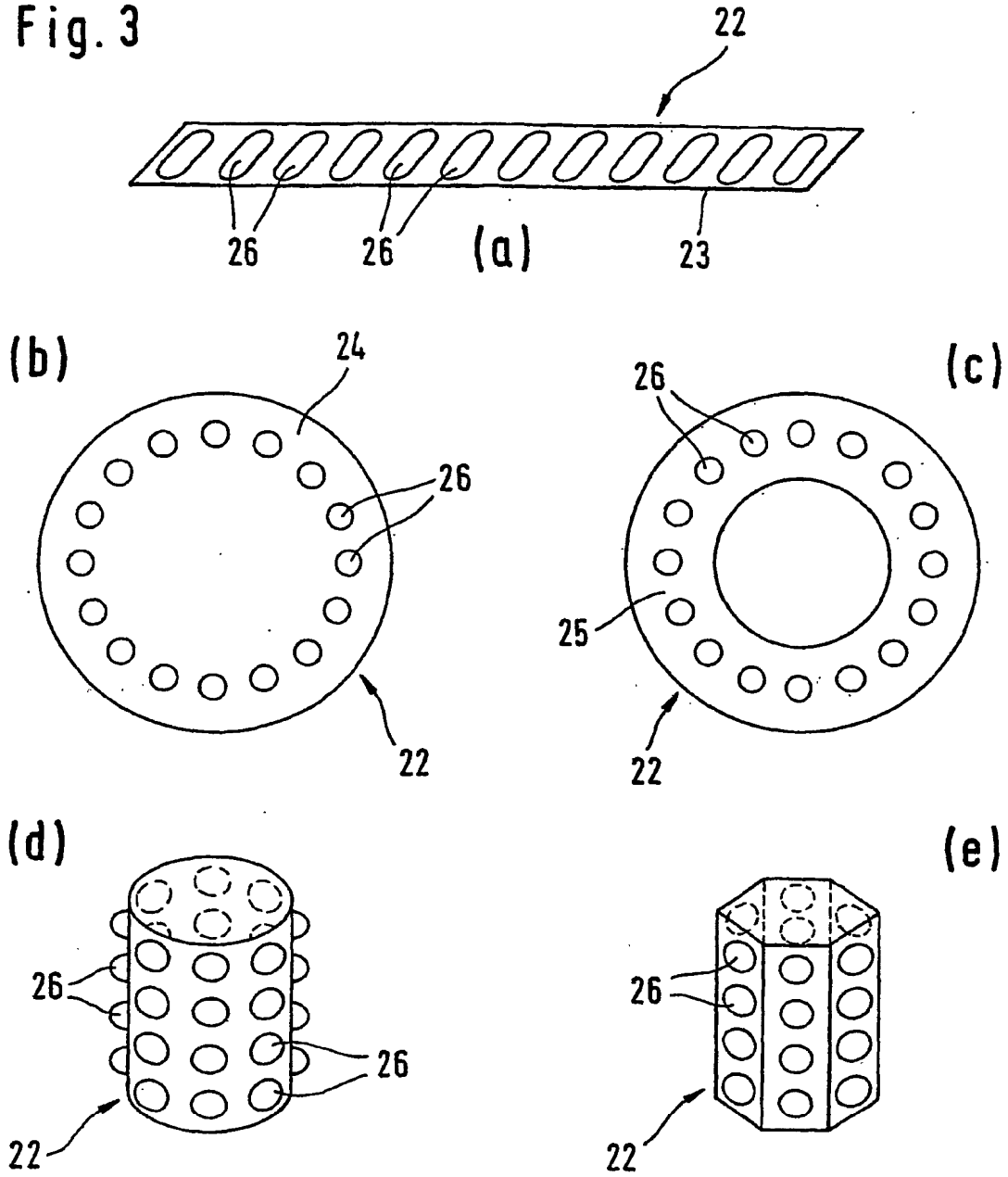


Fig. 4

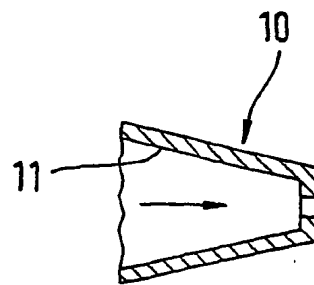


Fig. 5

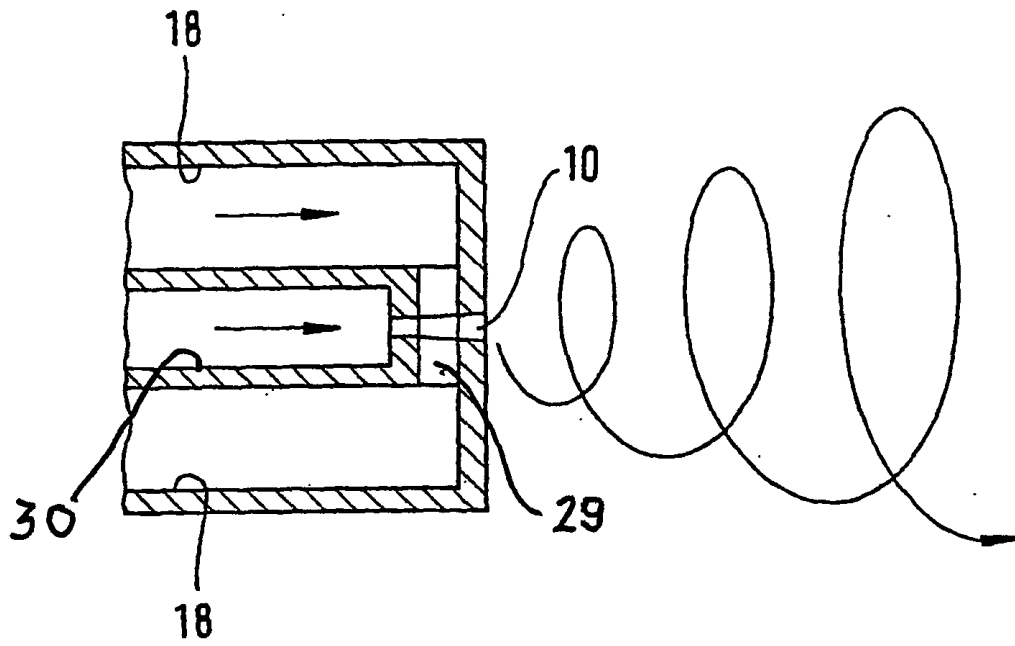


Fig. 6

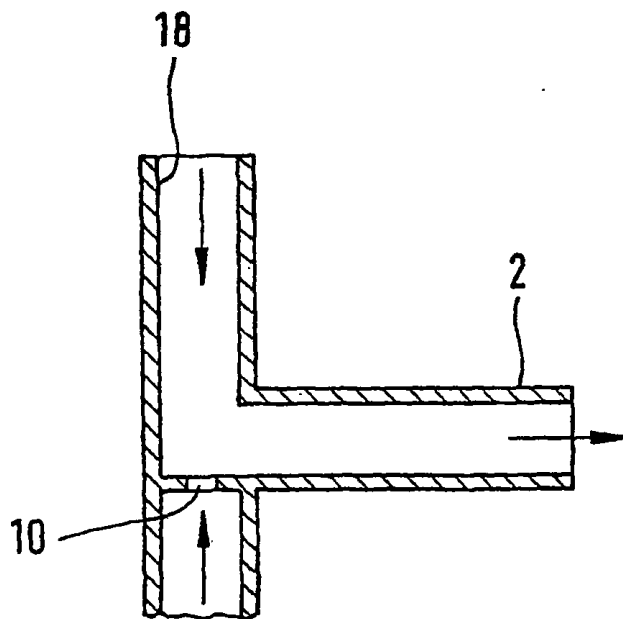


Fig. 7