



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 333**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02778846 .2**

96 Fecha de presentación : **14.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1443996**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54 Título: **Aparato de pulverización de aerosol que comprende un cuerpo y una pieza terminal conectables.**

30 Prioridad: **14.11.2001 US 336320 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4002 Basel, CH**  
**PH & T S.P.A.**

72 Inventor/es: **Burr, John, D.;**  
**Wood, Jeff, R.;**  
**Smith, Adrian, E.;**  
**Howard, John, A. y**  
**Niccolai, Fabrizio**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 333 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

Aparato de pulverización de aerosol que comprende un cuerpo y una pieza terminal conectables

### Antecedentes

5 La necesidad de un tratamiento terapéutico efectivo de los pacientes ha dado como resultado el desarrollo de una  
variedad de técnicas de administración de formulaciones farmacéuticas. Una técnica tradicional comprende la  
administración oral de una formulación farmacéutica en forma de pastilla, cápsula, elixir o similares. Sin embargo,  
en algunos casos la administración oral puede no ser deseable. Por ejemplo, muchas formulaciones farmacéuticas  
pueden degradarse en el tracto digestivo antes de que puedan ser absorbidas de manera efectiva por el cuerpo. La  
10 administración de medicamentos inhalados, en la que una formulación farmacéutica pulverizada en aerosol es oral  
o nasalmente inhalada por el paciente para administrar la formulación al tracto respiratorio del paciente, ha probado  
ser una alternativa particularmente efectiva y/o deseable. Por ejemplo, en una técnica de inhalación, se administra  
una formulación farmacéutica al interior de los pulmones de un paciente, donde puede ser absorbida en el torrente  
sanguíneo. Existen muchos tipos de dispositivos de inhalación que incluyen dispositivos que pulverizan un aerosol  
de polvo seco, dispositivos que comprenden una formulación farmacéutica almacenada o con un propelente  
15 inhalable, dispositivos que usan gas comprimido para pulverizar en aerosol una formulación farmacéutica líquida y  
dispositivos similares.

El documento US 5.989.217 divulga un dispositivo de administración de un medicamento para las cavidades  
nasales, que comprende una sección de sujeción de una cápsula formada con una cápsula que contiene una  
medicina en forma de polvo. Una sección de suministro de aire está conectada con el extremo inferior de la sección  
de sujeción de la cápsula y tiene un conducto para el suministro de aire que está en comunicación con la cámara  
que aloja la cápsula. Una sección de conducto bifurcada está conectada con el extremo superior de la sección de  
sujeción de la cápsula y tiene un conducto para el flujo de aire en comunicación con la cámara de alojamiento de la  
cápsula. El conducto para el flujo de aire se bifurca para formar una primera y una segunda parte de conducto de  
salida, que se disponen para formar un diseño generalmente en forma de Y. El primer y el segundo conducto para  
25 el medicamento están formados de forma tal que el aire de la sección de conducto ramificada fluye a su través para  
transportar el medicamento de la cápsula al interior de las cavidades nasales derecha e izquierda de un paciente. El  
primer y el segundo conducto están respectivamente en comunicación con el primer y el segundo conducto de la  
sección de conducto bifurcada. Un primer y un segundo orificio de pulverización están respectivamente en  
comunicación con el primer y el segundo conducto para el medicamento, el medicamento del primer conducto para  
30 el medicamento y el medicamento del segundo conducto para el medicamento son pulverizados respectivamente  
desde el primer y el segundo orificio de pulverización. El primer y el segundo orificio de pulverización tienen  
respectivamente un primer y un segundo eje que están separados entre sí en una distancia que oscila entre 12 y 25  
mm.

En una técnica de pulverización de aerosol de polvo seco, una cápsula que contiene un polvo seco inhalable se  
sitúa dentro de una cámara en un dispositivo de pulverización de aerosol. Dentro de la cámara, el polvo seco es al  
menos parcialmente vaciado y dispersado para pulverizar el aerosol en polvo seco de manera que pueda ser  
inhalado por un paciente. Sin embargo, en los dispositivos convencionales, la forma de acceso a la cámara a  
menudo tiende a producir errores y/o fallos del dispositivo. También, el polvo seco de la cavidad puede provocar  
que el mecanismo de acceso sea menos efectivo en su apertura y cierre de forma eficaz.

40 Por lo tanto, es deseable mejorar la forma de acceder a una cámara de un dispositivo de pulverización de aerosol.  
Además es deseable acceder a la cámara de forma que se reduzcan los errores y/o fallos del dispositivo. Además,  
es deseable acceder a la cavidad de manera que los restos de la cavidad tengan efectos adversos reducidos en el  
funcionamiento del dispositivo.

### Resumen

45 La presente invención satisface estas necesidades., En un aspecto de la invención, un aparato de pulverización de  
aerosol comprende un cuerpo y una pieza terminal que pueden conectarse entre sí mediante un mecanismo de  
conexión que evita la desconexión inadvertida de las partes.

En otro aspecto de la invención, un aparato de pulverización de aerosol comprende un cuerpo que tiene una  
entrada, una pieza terminal que tiene una salida, estando la pieza terminal conectada al cuerpo para definir una  
50 cámara, en el que la cámara tiene el tamaño adecuado para recibir una cápsula que contiene una formulación  
farmacéutica de manera que permita que la cápsula se mueva dentro de la cámara, un mecanismo de conexión  
para proporcionar una conexión selectiva de la pieza terminal con el cuerpo, en el que es necesaria una fuerza  
rotacional entre la pieza terminal con el cuerpo para conectar o desconectar la pieza terminal y el cuerpo,  
aplicándose la fuerza rotacional alrededor de un eje que pasa a través de la cámara, y un mecanismo perforador  
55 capaz de proporcionar una abertura en la cápsula, en el que cuando un usuario inhala, el aire penetra dentro de la

cámara a través de la entrada de manera que la formulación farmacéutica se pulveriza en aerosol dentro de la cámara y la formulación farmacéutica pulverizada en aerosol es administrada al usuario a través de la salida.

5 En otro aspecto de la invención, un aparato de pulverización de aerosol comprende un cuerpo que tiene una entrada, una pieza terminal que tiene una salida, conectándose la pieza terminal con el cuerpo para definir una cámara, en el que la cámara tiene el tamaño adecuado para recibir una cápsula que contiene una formulación farmacéutica de forma que permita que la cápsula se mueva dentro de la cámara, un mecanismo de conexión para proporcionar una conexión selectiva de la pieza terminal con el cuerpo, en el que el mecanismo de conexión comprende roscas engranables, y un mecanismo de perforación capaz de proporcionar una abertura en la cápsula, mediante lo cual cuando un usuario inhala, el aire penetra dentro de la cámara a través de la entrada de manera que la formulación farmacéutica se pulveriza en aerosol dentro de la cámara y la formulación farmacéutica pulverizada en aerosol es administrada al usuario a través de la salida.

15 En otro aspecto de la invención, el aparato de pulverización de aerosol comprende un cuerpo que tiene una entrada, una pieza terminal que tiene una salida, conectándose la pieza terminal con el cuerpo para definir una cámara, en el que la cámara tiene el tamaño adecuado para recibir una cápsula que contiene una formulación farmacéutica de manera que la cápsula pueda moverse dentro de la cámara, un mecanismo de conexión para proporcionar una conexión selectiva de la pieza terminal con el cuerpo, en el que el mecanismo de conexión comprende una protuberancia que puede recibirse dentro de una ranura, comprendiendo la ranura una parte que se extiende longitudinalmente y una parte que se extiende transversalmente, y un mecanismo de perforación capaz de proporcionar una abertura en la cápsula, mediante lo cual durante la inhalación, el aire penetra dentro de la cámara a través de la entrada de forma que la formulación farmacéutica es pulverizada en aerosol dentro de la cámara y la formulación farmacéutica pulverizada en aerosol es administrada al usuario a través de la salida.

25 En otro aspecto de la invención, un procedimiento para administrar una formulación farmacéutica pulverizada en aerosol comprende el suministro de un cuerpo y una pieza terminal, la pieza terminal puede conectarse al cuerpo cuando se aplica a la misma una fuerza rotacional para definir una cámara, la cámara tiene el tamaño adecuado para recibir una cápsula que contiene una formulación farmacéutica, en el que la fuerza de rotación se aplica alrededor de un eje que pasa a través de la cámara, y la formulación farmacéutica se pulveriza en aerosol cuando un usuario inhala provocando que el aire fluya a través de la entrada del cuerpo, dentro de la cámara y a través de la salida de la pieza terminal para administrar la formulación farmacéutica pulverizada en aerosol al usuario.

30 En otro aspecto de la invención, un procedimiento para pulverizar en aerosol una formulación farmacéutica comprende la inserción de una cápsula que contiene una formulación farmacéutica dentro de una cámara en el cuerpo, el giro de una pieza terminal con relación al cuerpo para conectar la pieza terminal al cuerpo, efectuándose la rotación alrededor de un eje que pasa a través de la cámara, antes, durante o después de insertar la cápsula dentro de la cámara, la disposición de una abertura en la cápsula y la inhalación a través de una abertura de la pieza terminal para provocar que el aire fluya al interior de la cámara a través de una entrada del cuerpo pulverizando así en aerosol la formulación farmacéutica.

### **Dibujos**

40 Estas características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con respecto a la siguiente descripción, reivindicaciones adjuntas y dibujos adjuntos que ilustran características ejemplares de la invención. Sin embargo, debe entenderse que cada una de las características puede usarse en la invención en general, no únicamente en el contexto de los dibujos particulares, y la invención incluye cualquier combinación de estas características, donde:

La figura 1 es una vista esquemática en sección lateral de una versión de un dispositivo de pulverización en aerosol de la invención con una pieza terminal y un cuerpo conectado;

45 La figura 2 es una vista esquemática en sección lateral de una versión de un dispositivo de pulverización, en aerosol de la figura 1 con la pieza terminal y el cuerpo desconectado;

La figura 3 es una vista esquemática en sección lateral de una versión de un dispositivo de pulverización en aerosol durante su uso;

La figura 4A es una vista esquemática en sección lateral de otra versión de un dispositivo de pulverización en aerosol;

50 La figura 4B es una vista esquemática en perspectiva del dispositivo de pulverización en aerosol de la figura 4A;

La figura 4C es una vista esquemática en sección a lo largo de la línea A - A de la figura 4B;

Las figuras 5A a 5C son vistas esquemáticas de versiones de mecanismos de conexión para su uso con el

dispositivo de pulverización de aerosol;

La figura 6A es una vista esquemática en sección lateral de una parte de otra versión de un dispositivo de pulverización en aerosol;

5 La figura 6B es una vista esquemática posterior del cuerpo de la versión del dispositivo de pulverización de aerosol de la figura 6A;

La figura 6C es una vista esquemática en sección lateral de la versión de un dispositivo de pulverización en aerosol de la figura 6A en una configuración conectada.

Las figuras 7A y 7B son vistas esquemáticas seccionales y en perspectiva, respectivamente, de una parte de otra versión de un dispositivo de pulverización en aerosol;

10 La figura 8 es una vista esquemática en perspectiva de una parte de otra versión de un dispositivo de pulverización en aerosol;

La figura 9 es una vista esquemática lateral de un cuerpo de una versión de un dispositivo de pulverización en aerosol;

15 La figura 10 es una vista esquemática en sección lateral de un cuerpo de otra versión de un dispositivo de pulverización en aerosol; y

Las figuras 11A a 11M ilustran partes de una versión específica de un dispositivo de pulverización en aerosol.

### Descripción

20 La presente invención se refiere a la administración de una formulación farmacéutica pulverizada en aerosol a un paciente. Aunque el proceso se ilustra en el contexto de la pulverización en aerosol de una formulación farmacéutica en polvo seco, la presente invención puede utilizarse en otros procesos y no debe limitarse a los ejemplos suministrados de aquí en adelante.

25 En la figura 1 se muestra esquemáticamente un dispositivo **100** de pulverización en aerosol de la presente invención. El dispositivo **100** de pulverización en aerosol incluye un cuerpo **105** y una pieza terminal **110** que puede unirse al cuerpo **105** para formar una cámara **115** dentro del cuerpo **105** y de la pieza terminal **110**. La pieza terminal **110** incluye un extremo **120** que define una salida **125**. El extremo **120** puede tener el tamaño y forma adecuados para ser introducido en la boca de un usuario. Alternativamente, el extremo **120** puede tener el tamaño y la forma adecuados para ser recibido en las fosas nasales de un usuario o puede tener el tamaño o la forma adecuados para ser recibido en una máscara, una cámara separadora, un circuito respirador o un dispositivo similar. El cuerpo incluye una o más entradas **130** en comunicación con la cámara **115**. Las entradas **130**, la cámara **115** y la salida **125** definen entre sí un conducto para el aire a través del dispositivo **100** de pulverización en aerosol. Consecuentemente, cuando un usuario se pone en contacto con la pieza terminal **110** e inhala o crea un vacío en la salida **125**, la formulación farmacéutica de la cámara **115** puede ser administrada al usuario a través de la salida **125**. En una versión, la formulación farmacéutica puede estar contenida dentro de una cápsula que puede situarse dentro de la cámara **115**, la cámara **115** tiene el tamaño adecuado para recibir la cápsula de manera que permita que la cápsula se mueva dentro de la cámara **115**. En esta versión, la pieza terminal **110** incluye un miembro perforado **135** que tiene una o más aberturas **140** en el mismo. El miembro perforado **135** bloquea suficientemente la cámara **115** para retener una cápsula dentro de la cámara **115**, mientras que las aberturas **140** permite que el aire y/u otro material pase a la salida **125**. Puede disponerse un mecanismo de conexión **150** para permitir la sujeción de la pieza terminal **110** en el cuerpo **105**.

40 En una versión, tal como la mostrada en la figura 2, el mecanismo **150** de conexión puede permitir desconectar el cuerpo **105** y la pieza terminal **110** para permitir el acceso a la cámara **115**. En esa versión, la pieza terminal **110** puede desconectarse del cuerpo **105** para permitir la inserción de una formulación farmacéutica dentro de la cámara, por ejemplo, permitiendo la inserción de una cápsula dentro de la cámara **115**. En esta versión, el mecanismo **150** de conexión incluye un miembro **150a** de conexión del cuerpo que coopera con un miembro **150b** de conexión de la pieza terminal para conectar y desconectar selectivamente la pieza terminal **110** y el cuerpo **105**.

50 Después de que la cápsula **160** se haya insertado dentro de la cámara **115**, la pieza terminal **110** puede sujetarse de nuevo en el cuerpo **105** para fijar la cápsula **160** dentro de la cámara **115**, tal como se muestra en la figura 3. La cápsula **160** se abre, por ejemplo perforando la cápsula **160** antes de la inserción dentro de la cámara **115**, tal como haciendo avanzar longitudinalmente un mecanismo perforador deslizante **162**. Cuando está abierta, la formulación farmacéutica de la cápsula puede salir de la cápsula **160**. En una versión, la formulación farmacéutica está en forma de polvo seco y el flujo de aire a través del conducto para el aire provoca que la formulación farmacéutica se pulverice en aerosol. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 3, un usuario puede poner en

contacto la pieza terminal **110** con su boca e inhalar, extrayendo así el aire a través de la salida **125**, tal como se muestra mediante la flecha **165**. Esta inhalación hace que el aire sea aspirado a través de las entradas **130**, según se muestra mediante las flechas **170**. El aire introducido hace que la cápsula **160** se agite dentro de la cámara **115**. La agitación provoca que la formulación farmacéutica en polvo seco salga de la cápsula **160** y se pulverice en aerosol en el conducto para el aire. La formulación farmacéutica pulverizada en aerosol pasa a través del miembro perforado **135** y es administrada al usuario donde puede ser inhalada hasta una posición en tracto respiratorio del usuario. En una realización particular, puede diseñarse una pluralidad de entradas **130** para hacer que el aire de la entrada **170** forme un torbellino dentro de la cámara, por ejemplo, orientándose al menos parcialmente de forma tangencial tal como se describe en la patente de EE.UU. 4.995.385 y en la patente de EE.UU. 4.069.819.

En dicha disposición, la cámara **115** comprende un eje longitudinal que descansa generalmente en la dirección **165** de la inhalación y la cápsula **160** puede insertarse longitudinalmente dentro de la cámara **115** de forma que el eje longitudinal de la cápsula puede ser paralelo al eje longitudinal de la cámara **115**. El flujo de aire en forma de torbellino provoca entonces que la cápsula gire dentro de la cámara **115** de forma que el eje longitudinal de la cápsula permanezca en un ángulo inferior a  $80^\circ$  y preferiblemente inferior a  $45^\circ$  con respecto al eje longitudinal de la cámara. En una versión, esta rotación es provocada por la anchura de la cámara que es menor que la longitud de la cápsula.

A menudo, el usuario cogerá el cuerpo **115** durante su uso mientras que inhala a través de la pieza terminal **110**. Se ha descubierto que haciendo esto, puede crearse una fuerza de desconexión en la dirección **165** de inhalación entre el cuerpo **105** y la pieza terminal **110**. Consecuentemente, el mecanismo **150** de conexión puede estar diseñado para evitar la desconexión no deseada de la pieza terminal **110** del cuerpo **105** durante el uso.

En una versión, el mecanismo **150** de conexión requiere la aplicación de una fuerza al menos parcialmente en una dirección diferente de la dirección **165** de inhalación para desconectar la pieza terminal **110** del cuerpo **105**. Así, en esta versión, la fuerza inadvertida de separación del usuario que se ejerce sobre la pieza terminal **110** y el cuerpo **105** durante el uso no genera una fuerza en la dirección requerida para la desconexión. Por ejemplo, la fuerza requerida para la desconexión puede ser una fuerza rotacional. En una versión particularmente preferida, la fuerza rotacional es una fuerza rotacional aplicada alrededor de un eje que pasa a través de la cámara. Por ejemplo, la fuerza rotacional puede aplicarse alrededor de un eje que pasa a través de la cámara y es paralela o coaxial con el eje longitudinal que pasa a través de la cámara. Dicha fuerza rotacional generalmente no es generada por el usuario durante la inhalación haciendo que la desconexión inadvertida sea más difícil. Ejemplos de mecanismos de conexión de este tipo se muestran esquemáticamente en las figuras 4 - 10.

En la versión de las figuras 4A, 4B y 4C el dispositivo **100** de pulverización en aerosol comprende un mecanismo **150** de conexión que incluye una protuberancia **175** sobre la pieza terminal **110** y una acanaladura o ranura **180** sobre el cuerpo **105**. Alternativamente, la protuberancia **175** puede estar dispuesta sobre el cuerpo **105** y la ranura puede disponerse sobre la pieza terminal **110**. La protuberancia **175** puede insertarse dentro de la ranura **180** para la sujeción de la pieza terminal **110** en el cuerpo **105**. Por ejemplo, en la versión mostrada, la ranura **180** puede comprender una parte **185** que se extiende longitudinalmente y una parte **190** que se extiende transversalmente. Para conectar las partes, la protuberancia **175** se inserta dentro de la parte **185** que se extiende longitudinalmente hasta que está en una posición alineada con la parte **190** que se extiende transversalmente y en cuyo momento la pieza terminal **110** se retuerce con relación al cuerpo **105** para hacer que la protuberancia **175** se deslice dentro de la parte **190** que se extiende transversalmente. Cuando la protuberancia **175** está dentro de la parte **190** que se extiende transversalmente, las paredes de la parte **190** que se extiende transversalmente evitan el movimiento de la protuberancia **175**, y así el movimiento de la pieza terminal **110** en la dirección **165** de inhalación. Consecuentemente, cuando el usuario inhala en la pieza terminal **110**, la pieza terminal **110** no puede desconectarse del cuerpo **105** solo como resultado de las fuerzas en la dirección **165** de inhalación. La figura 4C es una sección de corte a lo largo de la línea A - A de la parte **190** que se extiende transversalmente. Según se muestra, la parte **190** que se extiende transversalmente se extiende parcialmente alrededor de la circunferencia del cuerpo **105**. Alternativamente, la parte **190** que se extiende transversalmente puede extenderse completamente alrededor del cuerpo **105** o hasta una posición circunferencial diferente de la posición mostrada.

La ranura **180** puede estar diseñada adicionalmente para ayudar a fijar la protuberancia **175** dentro de la ranura **180**. Por ejemplo, según se muestra en las figuras 5A, 5B y 5C, la parte **190** que se extiende transversalmente puede incluir un miembro que sirva para fijar la protuberancia **175** dentro de la parte **190** que se extiende transversalmente. En la versión de la figura 5A, se dispone una proyección **195** tal como un bulto sobre la base de la parte **190** que se extiende transversalmente. Cuando se aplica suficiente fuerza rotacional, la protuberancia **175** puede deslizarse sobre la proyección **195** para situarse en una posición segura **200** en la ranura **180**, suministrando así un cierre de presión. Para desconectar las partes, la pieza terminal **110** puede retorcerse en la dirección opuesta con suficiente fuerza para provocar que la protuberancia **175** se deslice de nuevo más allá de la proyección **195**. Adicional o alternativamente, pueden disponerse una o más proyecciones **195** sobre las paredes laterales de

la parte **190** que se extiende transversalmente. En la versión de la figura 5B, la profundidad de la base **205** de la parte **190** que se extiende transversalmente disminuye gradualmente. Consecuentemente, a medida que se desliza la protuberancia **175** en la parte **190** que se extiende transversalmente, aumentan las fuerzas friccionales y la protuberancia **175** puede acunarse en una posición segura dentro de la ranura **180**. Para desconectar esta versión, se aplica una fuerza suficiente para vencer el acunamiento de la protuberancia **175** en la parte **190** que se extiende transversalmente. Alternativamente, las paredes laterales de la parte **190** que se extiende transversalmente pueden tener forma de V para crear el efecto cuña. En la versión mostrada en la figura 5C, la ranura **180** comprende una segunda parte **207** que se extiende longitudinalmente separada de la parte **185** que se extiende longitudinalmente y que se comunican entre sí mediante la parte **190** que se extiende transversalmente. Cuando está en la región delantera de la segunda parte **207** que se extiende longitudinalmente, la protuberancia **175** no puede moverse en la dirección transversal ni desde el movimiento en la dirección **165** de inhalación. Así, la fuerza generada mediante la inhalación no provoca la desconexión. Para la desconexión, la pieza terminal se mueve en una dirección opuesta a la dirección **165** de inhalación. Una proyección o superficie en forma de cuña, tal como se analizó anteriormente, puede disponerse adicionalmente en la segunda parte **207** que se extiende longitudinalmente para fijar adicionalmente la protuberancia **165**. Opcionalmente, puede situarse un miembro de empuje, tal como un resorte comprimido, para empujar la protuberancia en la dirección **165** de inhalación cuando la protuberancia está en la ranura **180**. El miembro de empuje servirá para fijar la protuberancia en la segunda parte **207** que se extiende longitudinalmente hasta que el usuario aplique una fuerza suficiente para vencer el empuje.

En otra versión, tal como la mostrada por ejemplo en las figuras 6A, 6B y 6C, el dispositivo **100** de pulverización de aerosol comprende un mecanismo **150** de conexión con una protuberancia **210** que se extiende longitudinalmente que puede recibirse en una ranura interior **215**. En la versión mostrada, la protuberancia longitudinal **210** está dispuesta sobre la pieza terminal **110** y la ranura interior **215** se dispone sobre el cuerpo **105**. Alternativamente, esto puede invertirse. La ranura interior **215** incluye un collar **220** que puede recibirse en un hueco **225** sobre la protuberancia **210** para evitar el movimiento de la pieza terminal **110** en la dirección **165** de inhalación cuando la pieza terminal **110** está sujeta en el cuerpo **105**, según se muestra en la configuración conectada mostrada en la figura 6C. Una parte del collar **220** tiene un tamaño reducido o estrechado para suministrar un acceso longitudinal **230** a la ranura **215**, tal como se muestra en la figura 6B que es una vista posterior del cuerpo **105** a lo largo de la línea B - B. Para sujetar la pieza terminal **110** en el cuerpo **105** en esta versión, la protuberancia **210** se inserta dentro del acceso longitudinal **230** de la ranura **215** hasta que la parte **235** del extremo se extienda más allá del collar **220**. La pieza terminal **110** se retuerce entonces de manera que la parte **235** del extremo se sitúe detrás del collar **220** y no pueda moverse en la dirección **165** de inhalación. Puede disponerse una proyección de cierre a presión o una superficie de cuña inclinada, tal como se analizó anteriormente, en la ranura **215** para fijar adicionalmente la protuberancia **210** dentro de la ranura **215**. Opcionalmente, puede disponerse múltiples protuberancias y ranuras, tal como se muestra.

Como puede verse en la figura 6C, esta versión del dispositivo **100** de pulverización en aerosol también suministra una superficie **240** substancialmente lisa dentro de la cámara **115**. Esta superficie lisa **240** puede aumentar de forma ventajosa el espacio de pulverización en aerosol de la cámara **115** creando así más espacio en el cual la cápsula puede vibrar. Adicionalmente, una superficie menos discontinua puede suministrar una vibración más consistente de la cápsula y, así, un vaciado más consistente de la cápsula. Las figuras 7A y 7B muestran otra versión del mecanismo **150** de conexión que suministra una superficie lisa cuando se encuentra en una configuración conectada. En esta versión, una protuberancia longitudinal **245** se extiende desde el cuerpo **105** y puede insertarse dentro de una abertura **250** en la superficie del extremo de la pieza terminal **110**. Alternativamente, la protuberancia **245** y la abertura **250** pueden invertirse. La abertura **250** incluye un collar **260** que puede encajarse alrededor o cerca de un hueco **265** sobre la protuberancia **245** cuando se encuentra en una configuración conectada para evitar que la pieza terminal **110** se mueva con relación al cuerpo **105** en la dirección **165** de inhalación. Para conectar las partes, una parte **270** del extremo de la protuberancia **245** se inserta dentro de la abertura **250** en el área agrandada **280**, tal como se muestra en la figura 7B. Las partes se hacen girar entonces una con relación a la otra de manera que la parte **270** del extremo se fije dentro de una cavidad **275** más allá del collar **260**. La cavidad **275** puede tener proyecciones de cierre a presión o superficie en cuña, tal como se analizó anteriormente, para fijar adicionalmente la protuberancia **245** dentro de la abertura **250**. Pueden disponerse múltiples protuberancias **245** y aberturas **250**.

En las versiones de las figuras 4 a 7, pueden disponerse marcas para ayudar al usuario cuando conecta o desconecta la pieza terminal **110** con el cuerpo **105**. Por ejemplo, tal como se muestra en la versión de la figura 7B, puede disponerse una primera marca **285** sobre la superficie exterior de la pieza terminal **110** y puede disponerse una segunda marca **290** sobre la superficie exterior del cuerpo **105**. Cuando la primera marca **285** y la segunda marca **290** están alineadas entre sí, las dos partes pueden desconectarse. Adicional o alternativamente, pueden disponerse marcas para indicar al usuario en qué dirección retorcer las partes para conectar o desconectar las partes.

En la figura 8 se muestra otra versión del dispositivo **100** de pulverización en aerosol que comprenden de un mecanismo **150** de conexión que debe forzarse al menos parcialmente en una dirección diferente de la dirección **165** de inhalación. En esta versión, el cuerpo **105** comprende una parte macho **300** que puede insertarse dentro de una parte hembra **305** en la pieza terminal **110**. Sobre la parte macho **300** hay roscas externas **310** que pueden engranar con las roscas internas **315** de la pieza terminal **100**. Consecuentemente, la pieza terminal **110** puede sujetarse en el cuerpo **105** enroscando las dos partes entre sí. El acoplamiento roscado evita que la pieza terminal **110** se desconecte del cuerpo **105** cuando se aplica una fuerza en la dirección **165** de inhalación. Se ha descubierto que esta disposición evita la desconexión de las partes durante la inhalación del usuario. Alternativamente, la disposición roscada mostrada en la figura 8 puede conmutarse de manera que la parte macho **300** esté en la pieza terminal **110** y la parte hembra **305** esté en el cuerpo **105**. Las roscas pueden ser roscas helicoidales estándar. Alternativamente, las roscas pueden comprender una serie de bultos y/o patillas que encajen de forma similar a un tornillo.

La disposición de la rosca puede diseñarse para evitar adicionalmente la desconexión de la pieza terminal **110** del cuerpo **105** durante el uso. Por ejemplo, la figura 9 muestra una versión de una parte roscada que tiene roscas con un paso de rosca alto. Se ha de terminado que cuando el ángulo de la rosca,  $a$ , es inferior a aproximadamente  $9^\circ$ , las fuerzas de inhalación en la dirección **165** de inhalación no son suficientes para desenroscar las partes. Consecuentemente, en una versión, las roscas tienen un ángulo de rosca inferior a aproximadamente  $9^\circ$ , y más preferiblemente inferior a aproximadamente  $7^\circ$ . Alternativa o adicionalmente, las roscas pueden estar conformadas para evitar adicionalmente la desconexión de la pieza terminal **110** y el cuerpo **105** cuando se aplica una fuerza en la dirección **165** de inhalación. Por ejemplo, en la versión mostrada en la figura 10, las roscas tienen una parte trasera **320** ahuecada para proporcionar el interbloqueo de las roscas y evitar así el desprendimiento de las roscas cuando están bajo tensión. En una versión, el ángulo del hueco,  $b$ , es inferior de  $90^\circ$ , más preferiblemente inferior a aproximadamente  $75^\circ$  y más preferiblemente inferior a aproximadamente  $60^\circ$ . Las roscas acoplables en la parte opuesta están conformadas para recibir la parte trasera **320** ahuecada.

Las figuras 11A a 11M ilustran partes de una versión específica de un dispositivo **100** de pulverización en aerosol. Las figuras 11A y 11B muestran, respectivamente, una vista en sección y una vista lateral de un tapón **500** que puede insertarse sobre la pieza terminal **110**. Las figuras 11C y 11D, muestran, respectivamente una vista en sección y una vista lateral de una versión específica **505** de un cuerpo **105**. La versión incluye una pluralidad de ranuras anguladas **510** que suministran una entrada **130** a la cámara **115**. Las figuras 11E y 11F muestran, respectivamente, una vista en sección y una vista lateral de una versión **515** de una pieza terminal **110**. La pieza terminal **110** puede conectarse y desconectarse del cuerpo **105** mediante una fuerza rotacional. La figura 11G muestra una vista posterior de la pieza terminal **110** de la figura 11E que muestra una versión arqueada **520** de un miembro perforado **135** dentro de la pieza terminal **110**. Las figuras 11H y 11I muestran, respectivamente, una versión **525** de un mecanismo perforador **162**. Un miembro perforador **530** en forma de U, según se muestra en la figura 11J, está asentado sobre el extremo de un miembro deslizante **535**. Según se muestra en la figura 11K puede usarse una posición **540** del dispositivo para suministrar una marca sobre el dispositivo. Las figuras 11L y 11K muestran, respectivamente, una vista en sección y una vista lateral de un dispositivo ensamblado de acuerdo con la versión con las figuras 11A a 11J. Para usar el dispositivo **100** de pulverización en aerosol de las figuras 11A a 11J, el usuario coge el dispositivo ensamblado, según se muestra en la figura 11L, y quita el tapón **500**. Cuando el usuario retuerce la pieza terminal **515** para hacer que se separen las roscas interiores de la pieza terminal **515** de las roscas exteriores del cuerpo **505** para desconectar la pieza terminal **515** del cuerpo **505**, suministrando así acceso a la cámara de forma que el usuario puede insertar una cápsula que contiene una formulación farmacéutica. Después de la inserción, la pieza terminal **515** se conecta con el cuerpo mediante un acoplamiento roscado y el mecanismo perforador **525** se hace avanzar para crear una o más aberturas dentro de la cápsula. El usuario coloca entonces su boca o nariz sobre la pieza terminal **515** e inhala a través de la pieza terminal **515**. La inhalación provoca que el aire fluya a través de las entradas **510** al interior de la cámara **115** donde hace que la cápsula se agite de forma que provoque que la formulación farmacéutica se pulverice en aerosol. La formulación farmacéutica pulverizada en aerosol fluye entonces a través de la pieza terminal al interior del tracto respiratorio del usuario. La sujeción giratoria de la pieza terminal **515** y el cuerpo **505** evita la desconexión inadvertida de la pieza terminal **515** como resultado de la presión de inhalación reduciendo así el riesgo de inhalación de la pieza terminal **515**.

En una versión preferida, la invención suministra un sistema y un procedimiento para pulverizar en aerosol una formulación farmacéutica y administrar la formulación farmacéutica a los pulmones del usuario. La formulación farmacéutica puede comprender medicamentos en polvo, soluciones o suspensiones de líquidos y similares, y puede incluir un agente activo.

El agente activo aquí descrito incluye un agente, medicamento, compuesto, composición de materia o sus mezclas que suministre algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, medicamentos, vacunas, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Según se usa aquí, los términos incluyen además cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto

5 localizado o sistémico en el paciente. El agente activo para su incorporación en la formulación farmacéutica aquí descrita puede ser un compuesto inorgánico u orgánico, incluyendo, sin limitación, medicamentos que actúen sobre nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, sistema circulatorio sanguíneo, zonas sinópticas, zonas de unión de los neurorreceptores, sistemas endocrino y hormonal, sistema inmunológico, sistema reproductivo, sistema esquelético, sistema autacóide, sistemas alimenticio y excretor, sistema de la histamina y sistema nervioso central. Pueden seleccionarse agentes activos adecuados entre, por ejemplo, hipnóticos y sedantes, estimulantes físicos, tranquilizantes, medicamentos respiratorios, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes para el Parkinson (antagonistas de la dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, medicamentos para la ansiedad (ansiolíticos), inhibidores del apetito, agentes para la migraña, constrictores musculares, antiinfecciosos (antibióticos, antivirales, antifungales, vacunas), antiartríticos, antipalúdicos, antieméticos, antiépilépticos, broncodilatadores, citoquinas, factores del crecimiento, agentes anticancerígenos, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, medicamentos cardiovasculares, antiarrítmicos, antioxidantes, agentes antiasmáticos, agentes hormonales incluyendo contraceptivos, simpaticomiméticos, diuréticos, agentes reguladores de los lípidos, agentes antiadrogénicos, desparasitantes, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes nutricionales y suplementos, suplementos para el crecimiento, agentes antienteríticos, vacunas, anticuerpos, agentes de diagnóstico y agentes de contraste. El agente activo, cuando se administra mediante inhalación, puede actuar local o sistémicamente.

20 El agente activo puede caer dentro de un número de clases estructurales, incluyendo, aunque no en sentido limitativo, moléculas pequeñas, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos y sustancias similares.

25 Ejemplos de agentes activos adecuados para su uso con esta invención, incluyen aunque no en sentido limitativo, una o más calcitoninas, eritropoietinas (EPO), factor VIII, factor IX, ceredasa, cercimas, ciclosporina, factores estimulantes de la colonia de granulocitos (GCSF), trombopoietinas (TPO), inhibidores de la alfa - 1 proteasa, alcatoninas, factores estimuladores de la colonia de macrófagos de granulocitos (GMCSF), hormonas del crecimiento, hormonas del crecimiento humano (HGH), hormonas de liberación de la hormona del crecimiento (GHRH), heparinas, heparinas de bajo peso molecular (LMWH), interferonas alfa, interferonas beta, interferonas gamma, receptores de la interleuquina - 1, interleuquina - 2, antagonistas del receptor de la interleuquina 1, interleuquina - 3, interleuquina - 4, interleuquina - 6, hormonas de liberación de la hormona luteinizante (LHRH), factor IX, insulinas, pro - insulinas, análogos de la insulina (por ejemplo, insulina mono - acilada) tal como la descrita en la patente de EE. UU. núm. 5.922.675, amilinas, péptidos - C, somatostatinas, análogos de las somatostatinas incluyendo octreotido, vasopresinas, hormonas estimuladoras de los folículos (FSH), factores del crecimiento similares a la insulina (IGF), insulintropinas, factores estimuladores de la colonia de macrófagos (M - CSF), factores del crecimiento de los nervios (NGF), factores del crecimiento del tejido, factores del crecimiento del keratinocito (KGF), factores del crecimiento glial, factores de la necrosis tumoral (TNF), factores del crecimiento endotelial, hormona paratiroides (PTH), limosina alfa - 1 del péptido similar al glucagón, inhibidores del IIb/IIIa, alfa - 1 antitripsinas, compuestos de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de VLA - 4, bisfosfonatos, anticuerpos del virus respiratorio sincitial, genes del regulador de la membrana de la fibrosis cística (CFTR), deoxireibonucleasas (Dnase), proteínas para el aumento bactericida / de la permeabilidad (BPI), anticuerpos anti - CMV, ácidos 13 - cis retinoicos, macrólidos tales como la eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davericina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, spiromicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, rokitamicina, andazitromicina, y swinolide A, fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, alatrofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, enoxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, sparfloxacina, temafloxacina, pefloxacina, amifloxacina, fleroxacina, tosufloxacina, prulifloxacina, irloxacina, pazufloxacina, clinafloxacina y sitafloxacina, aminoglicósidos tales como la gentamicina, netilmicina, paramecina, tobramicina, amikacina, kanamicina, neomicina y spretomicina, vancomicina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistemetato, polimixinas tales como polimixina B, capreomicina, bactitracina, penems; penicilinas incluyendo agentes sensibles a la penicilinas, tales como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a la penicilinas tales como meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos contra los microorganismos gram negativos tales como ampicilina, amoxicilina y hetacilina, cilina, y galampicilina, penicilinas anti pseudomonales tales como carbenicilinas, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas tales como cefpodoxima, cefprozil, ceftbuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cepradina, cefoxitin, cefamandola, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxil, cefaloglicin, cefuroximo, ceforanida, cefotaxima, cefaticina, cefacetrilo, defepimo, cefiximo, cefonicid, cefoperazona, cefotetan, cefmetazola, ceftazidima, loracarbef y moxalactamo, monobactams tales como aztreonam; y carbapenems tales como imipenem, meropenem, de isetiouato pentamidina, albuferol sulfato, lidocaína, metaproterenol sulfato, beclometasona diprepiionato, triamcinolona acetamida, budesonida acetona, fluticasona, ipratropium bromuro, flunisolida, cromolin sodio, ergotamina tartrato y cuando sean aplicables, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores y sales farmacológicamente aceptables de los anteriores. Con referencia los péptidos y proteínas, la invención tiene la intención de abarcar formas sintéticas, nativas, glicosiladas, no glicosiladas,



pegiladas, y fragmentos y análogos biológicamente activos de los mismos.

Agentes activos para su uso en la invención incluyen además ácidos nucleicos, como moléculas de ácido nucleico desnudas, vectores, partículas virales asociadas, ADN o ARN plasmídico u otras construcciones de ácido nucleico de tipo adecuado para la transfección o transformación de células, es decir adecuados para la terapia genética incluyendo la antisentido. Además, un agente activo puede comprender virus atenuados o muertos adecuados para su uso en vacunas. Otros medicamentos útiles incluyen aquéllos relacionados en la "Physician's Desk Reference" (edición más reciente).

La cantidad de agente activo en la formulación farmacéutica será la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente activa del agente activo por dosis unitaria para conseguir el resultado deseado. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del agente particular, de su actividad, de la severidad de la enfermedad a tratar, de la población de pacientes, de los requisitos de dosificación y del efecto terapéutico deseado. La composición generalmente contendrá entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 99% en peso de agente activo, típicamente entre aproximadamente un 2% y un 95% en peso de agente activo y más típicamente entre aproximadamente un 5% y un 85% en peso de agente activo, y dependerá también de las cantidades relativas de aditivos contenidos en la composición. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para agentes que son administrados en dosis de entre 0,001 mg/día y **100** mg/día, preferiblemente en dosis entre 0,01 mg/día y 75 mg/día y más preferiblemente en dosis de entre 0,10 mg/día y 50 mg/día. Debe entenderse que puede incorporarse más de un agente activo en las formulaciones aquí descritas y que el uso del término "agente" no excluye de ninguna forma el uso de dos o más de dichos agentes.

La formulación farmacéutica puede comprender un excipiente o portador farmacológicamente aceptable que puede ser administrado a los pulmones sin efectos toxicológicos adversos significativos para el sujeto, y particularmente para los pulmones del sujeto. Además del agente activo, una formulación farmacéutica puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos que sean adecuados para la administración pulmonar. Estos excipientes, si están presentes, están generalmente presentes en la composición en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 95% del peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 80% y más preferiblemente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 60% en peso. Preferiblemente, tales excipientes, en parte, servirán para mejorar adicionalmente las características de la composición del agente activo, por ejemplo suministrando una administración más eficiente y reproducible del agente activo, mejorando las características de manipulación del polvo, tal como su capacidad para fluir y su consistencia, y/o facilitando la fabricación y el llenado de las formas de dosificación unitarias. En particular, los materiales excipientes a menudo pueden funcionar para mejorar adicionalmente la estabilidad física y química del agente activo, minimizar el contenido de humedad residual y dificultar la absorción de humedad, y para mejorar el tamaño de la partícula, el grado de agregación; propiedades superficiales de las partículas tales como rugosidad, facilidad de inhalación y capacidad de selección de la diana de las partículas en el pulmón. También pueden suministrarse uno o más excipientes que sirvan como agentes de relleno cuando se desea reducir la concentración de agente activo en la formulación.

Excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la presente formulación farmacéutica incluyen, aunque no en sentido limitativo, aminoácidos, péptidos, proteínas, polímeros no biológicos, polímeros biológicos, carbohidratos tales como azúcares, azúcares derivados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados y polímeros de azúcares, que pueden estar presentes sólo en combinación. Excipientes adecuados son aquellos suministrados en el documento WO 96/32096. El excipiente puede tener temperaturas de transición a cristal (T<sub>g</sub>) por encima de aproximadamente de 35° C, preferiblemente por encima de 40° C, más preferiblemente por encima de 45° C y más preferiblemente por encima de aproximadamente 55° C.

Excipientes proteínicos ejemplares incluyen albúminas tales como la albúmina del suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, hemoglobina y similares. Aminoácidos adecuados (a parte de los péptidos de dileucil de la invención), que también pueden funcionar con capacidad de neutralización, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo, tirosina, triptofan, y similares. Se prefieren los aminoácidos y polipéptidos que funcionen como agentes dispersantes. Los aminoácidos que caen dentro de esta categoría incluyen aminoácidos hidrófobos tales como leucina, valina, isoleucina, tripofan, alanina, metionina, fenilalanina, torisina, histidina y prolina. Los excipientes peptídicos que mejoran la dispersibilidad incluyen dímeros, trímeros, tetrámeros y pentámeros que comprendan uno o más componentes de aminoácidos hidrófobos tales como aquellos descritos anteriormente.

Los excipientes de carbohidrato adecuados para su uso en la invención incluyen por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos tales como lactosa, sucrosa, trehalosa, celobiosa y similares; polisacáridos tales como rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones y similares; y alditoles tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol (glucitol), piranosil sorbitol,

mioinositol y similares.

La formulación farmacéutica también puede incluir un neutralizador o un agente para el ajuste del pH, típicamente una sal preparada a partir de un ácido o base orgánica. Neutralizadores representativos incluyen sales de ácidos orgánicos de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico, Tris, trometamino hidrocloreuro o neutralizadores de fosfato.

La formulación farmacéutica también puede incluir excipientes / aditivos poliméricos, por ejemplo, polivinilpiridonas, celulosas derivadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa, Ficoll (un azúcar polimérica), hidroxietil almidón, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas tales como 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina), glicoles de polietileno y pectina.

La formulación farmacéutica puede incluir adicionalmente agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensoactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80"), ésteres de sorbitan, lípidos (por ejemplo fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminos), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, zinc y otros cationes adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en la composición de acuerdo con la invención se relacionan en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy" 19ª edición, Williams & Williams, (1995), y en "Physian's Desk Reference", 52ª edición, Medical Economics, Montvale, NJ (1998).

El "diámetro másico medio" o "MMD" es una medida del tamaño medio de la partícula, ya que el polvo de la invención está generalmente poli-disperso (es decir, consta de una banda de tamaños de partícula). Los valores MMD aquí presentados son determinados mediante sedimentación centrífuga, aunque puede usarse cualquier número de las técnicas habitualmente utilizadas para medir el tamaño medio de las partículas. El "diámetro másico medio aerodinámico" o "MMAD" es una medida del tamaño aerodinámico de una partícula dispersa. El diámetro aerodinámico se usa para describir un polvo pulverizado en aerosol en términos de su comportamiento de sedimentación y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, generalmente en el aire, que la partícula. El diámetro aerodinámico engloba la forma de la partícula, la densidad y el tamaño físico de la partícula. Según aquí se utiliza, MMAD se refiere al punto medio o a la media de distribución del tamaño de las partículas aerodinámicas de un polvo pulverizado en aerosol que se determina mediante impacto en cascada.

En una versión, la formulación en polvo para uso en la presente invención incluye un polvo seco que tiene un tamaño de partícula seleccionado para permitir la penetración dentro de los alvéolos de los pulmones, esto es, preferiblemente un diámetro másico medio (MMD) de 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente inferior a 7,5  $\mu\text{m}$  y más preferiblemente inferior a 5  $\mu\text{m}$ , y habitualmente está en la banda de entre 0,1  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$  de diámetro. La eficacia de la dosis administrada (DDE) de este polvo puede ser superior al 30%, más preferiblemente superior al 40%, más preferiblemente superior al 50% y más preferiblemente superior al 60% y la distribución del tamaño de las partículas del aerosol es de aproximadamente un diámetro másico medio aerodinámico (MMAD) de 1,0 - 5,0  $\mu\text{m}$ , habitualmente 1,5 - 4,5  $\mu\text{m}$  MMAD y preferiblemente 1,5 - 4,0  $\mu\text{m}$  MMAD. Este polvo seco tiene un contenido de humedad inferior a aproximadamente el 10% en peso, habitualmente inferior al 5% en peso y preferiblemente inferior al 3% en peso. Dicho polvo se describe en los documentos WO 95/24183, WO 96/32149, WO 99/16419 y WO 99/16422.

Aunque la presente invención se ha descrito con un considerable detalle con respecto a ciertas versiones preferidas de la misma, son posibles otras versiones y alteraciones, permutaciones y equivalentes de la versión mostrada serán evidentes para aquellos expertos en la materia una vez leída la memoria técnica y estudiados los dibujos. Por ejemplo, los componentes cooperantes pueden invertirse o proporcionarse en mayor o menor número. También las diferentes características de la versión aquí presentada pueden combinarse de diferentes formas para proporcionar versiones adicionales de la presente invención. Además, se ha utilizado cierta terminología con propósitos de clarificación descriptiva y no para limitar la presente invención. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas no deben limitarse a la descripción de las versiones preferidas aquí presentadas y deben incluir la totalidad de las mencionadas alteraciones, permutaciones y equivalentes dentro del alcance de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un aparato (100) de pulverización de aerosol que comprende:

un cuerpo (105) que tiene una entrada (130) y

5 una pieza terminal (110) que tiene una salida (125), estando la pieza terminal (110) conectada al cuerpo (105) para definir una cámara (115), en el que la cámara tiene un tamaño adecuado para recibir una cápsula (160) que contiene una formulación farmacéutica de manera que permita que la cápsula se mueva dentro de la cámara,

**que se caracteriza por:**

la entrada (115) tiene una forma adecuada para suministrar un flujo de aire en forma de torbellino dentro de la cámara;

10 un mecanismo (150) de conexión para suministrar una conexión selectiva entre la pieza terminal (110) y el cuerpo (105), en el que es necesaria una fuerza rotacional entre la pieza terminal y el cuerpo para conectar y desconectar la pieza terminal y el cuerpo, aplicándose la fuerza rotacional alrededor de un eje que pasa a través de la cámara y en el que la pieza terminal puede desconectarse del cuerpo para permitir insertar o sacar la cápsula; y

un mecanismo (162) perforador capaz de suministrar una abertura en la cápsula;

15 mediante lo cual cuando un usuario inhala, el aire penetra dentro de la cámara a través de la entrada de manera que la formulación farmacéutica sea administrada al usuario a través de la salida.

2. Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cuerpo tiene una pluralidad de entradas.

20 3. Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el mecanismo de conexión comprende roscas engranables (310, 315).

4. Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el mecanismo de conexión comprende una protuberancia (175) que se recibe dentro de una ranura (180), comprendiendo la ranura una parte (185) que se extiende longitudinalmente y una parte (190) que se extiende transversalmente.

25 5. Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el mecanismo perforador está adaptado para perforar un solo extremo de la cápsula.

6. Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cámara es alargada y tiene un eje longitudinal, y en el que el eje longitudinal de la cámara y el eje longitudinal de la cápsula forman un ángulo menor de aproximadamente 45 grados durante el uso.

30 7. Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la cámara es alargada, y en el que la cápsula se recibe longitudinalmente dentro de la cámara.

8. Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el ancho de la cámara es menor que la longitud de la cápsula.

9. Un aparato (100) de pulverización de aerosol que comprende:

35 un cuerpo (105) que tiene una entrada (130);

una pieza terminal (110) que tiene una salida (125), pudiéndose conectar la pieza terminal con el cuerpo para definir una cámara (115), en el que la cámara tiene un tamaño adecuado para recibir una cápsula (160) que contiene una formulación farmacéutica, de manera que permita que la cápsula se mueva dentro de la cámara;

40 un mecanismo (150) de conexión para suministrar una conexión selectiva de la pieza terminal con el cuerpo, en el que el mecanismo de conexión comprende roscas engranables y la pieza terminal puede desconectarse del cuerpo para permitir insertar o sacar la cápsula;

**que se caracteriza porque:**

la entrada tiene una forma adecuada para suministrar un flujo (170) de aire en forma de torbellino dentro de la cámara; y

45 un mecanismo perforador (162) capaz de suministrar una abertura en la cápsula:

mediante lo cual cuando un usuario inhala, el aire penetra dentro de la cámara a través de la entrada de manera que la formulación farmacéutica se pulverice en aerosol dentro de la cámara y la formulación farmacéutica pulverizada en aerosol sea administrada al usuario a través de la salida.

5 **10.** Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en el que el mecanismo de conexión comprende roscas engranables (310, 315) que tienen un ángulo de rosca inferior a aproximadamente 9 grados.

**11.** Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en el que las roscas engranables incluyen una parte rebajada. (320)

10 **12.** Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la parte rebajada está rebajada formando un ángulo inferior a aproximadamente 75 grados.

**13.** Un aparato de pulverización de aerosol que comprende:

un cuerpo que tiene una entrada; y

15 una pieza terminal que tiene una salida, pudiéndose conectar la pieza terminal con el cuerpo para definir una cámara, en el que la cámara tiene el tamaño adecuado para recibir una cápsula que contiene una formulación farmacéutica, de manera que permita que la cápsula se mueva dentro de la cámara;

**que se caracteriza porque:**

la entrada tiene una forma adecuada para suministrar un flujo de aire en forma de torbellino dentro de la cámara;

20 un mecanismo de conexión para proporcionar una conexión selectiva de la pieza terminal con el cuerpo, en el que el mecanismo de conexión comprende una protuberancia que se puede recibir dentro de una ranura, comprendiendo la ranura una parte que se extiende longitudinalmente y una parte que se extiende transversalmente, y en el que la pieza terminal puede conectarse con el cuerpo deslizando la protuberancia dentro de la parte que se extiende transversalmente en una primera dirección, y el que la pieza terminal puede desconectarse del cuerpo deslizando la protuberancia dentro de la parte que se extiende transversalmente en la dirección opuesta para permitir insertar y sacar la cápsula;

25 mediante lo cual durante la inhalación el aire penetra dentro de la cámara a través de la entrada, de manera que la formulación farmacéutica se pulverice en aerosol y la formulación farmacéutica pulverizada en aerosol sea administrada al usuario a través de la salida.

**14.** Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la ranura comprende además un medio para fijar la protuberancia (175) dentro de la ranura (180).

30 **15.** Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el medio de fijación comprende una protuberancia (195) sobre la parte (190) que se extiende transversalmente.

**16.** Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en el que el medio de fijación comprende una o más superficies inclinadas en la ranura (180).

35 **17.** Un aparato de pulverización de aerosol de acuerdo con las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que el medio de fijación comprende una segunda parte (185) que se extiende longitudinalmente en la ranura (180).

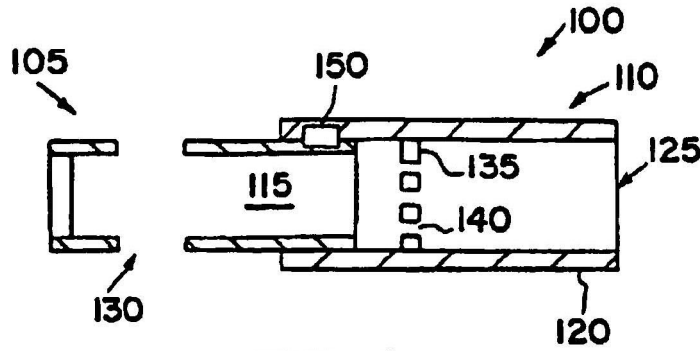


FIG. 1

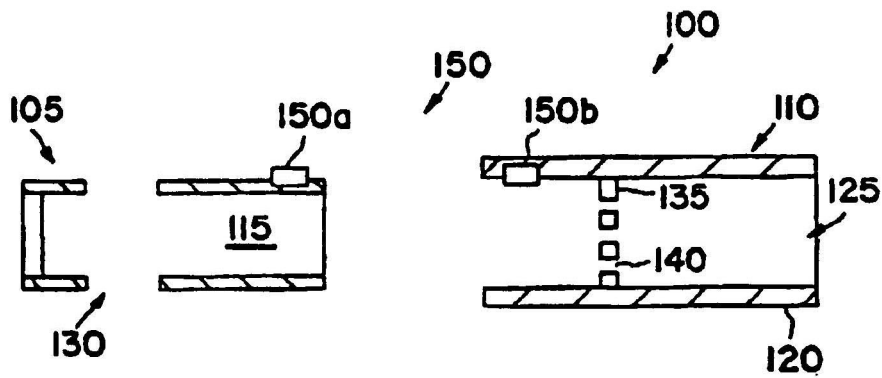


FIG. 2

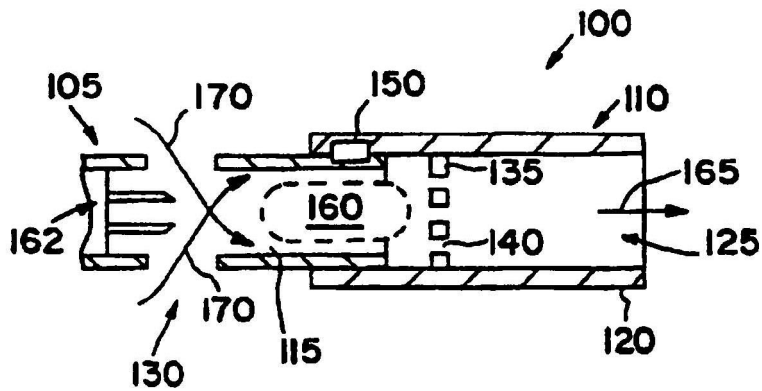
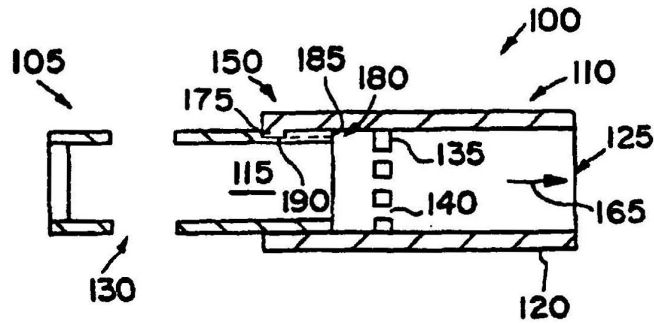
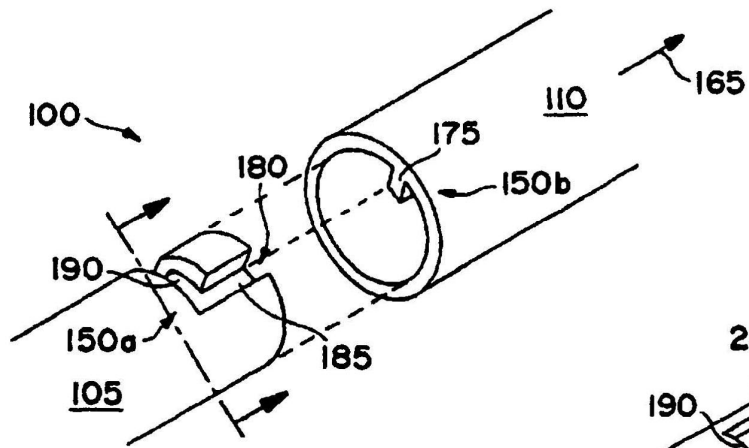


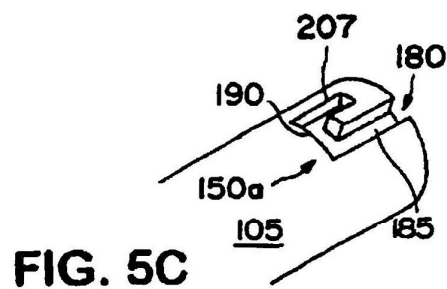
FIG. 3



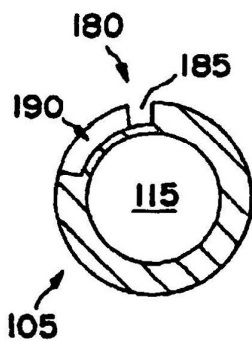
**FIG. 4A**



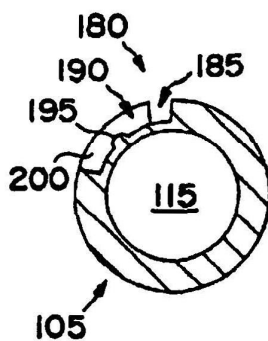
**FIG. 4B**



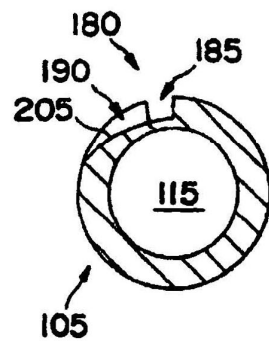
**FIG. 5C**



**FIG. 4C**



**FIG. 5A**



**FIG. 5B**

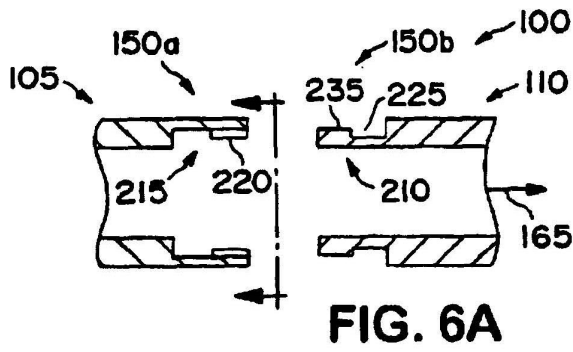


FIG. 6A

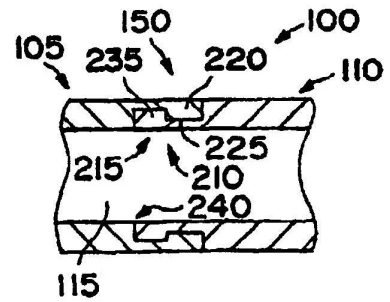


FIG. 6C

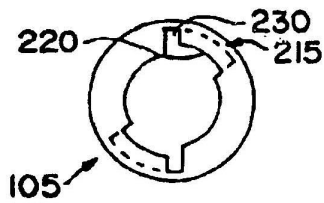


FIG. 6B

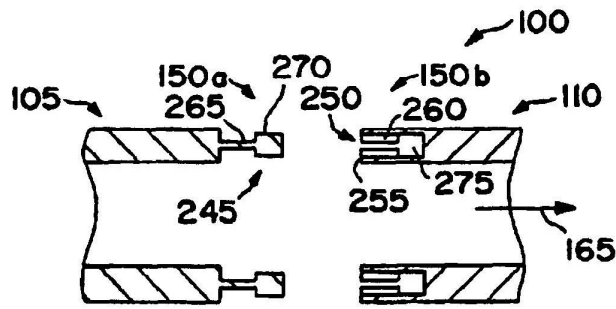


FIG. 7A

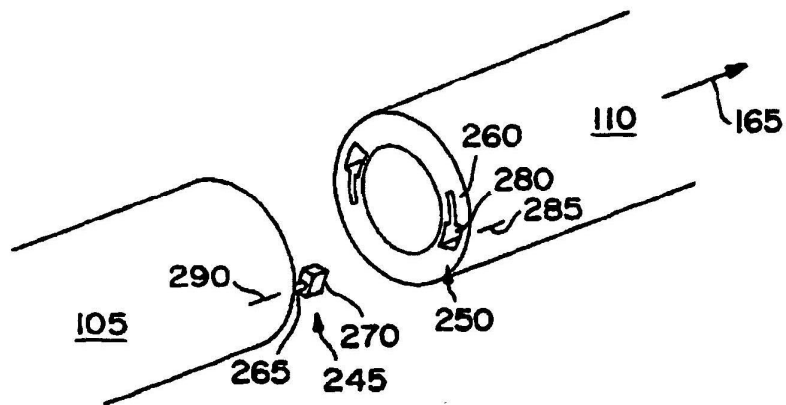
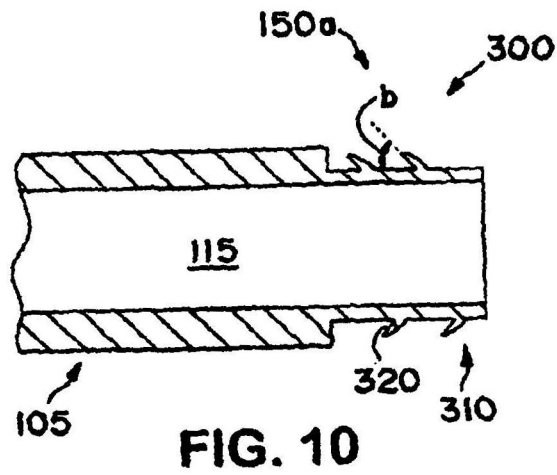
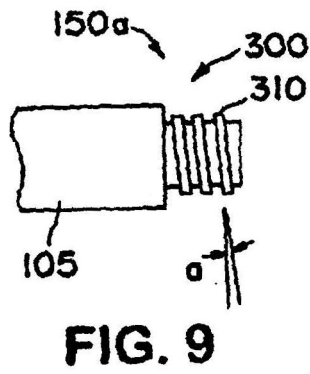
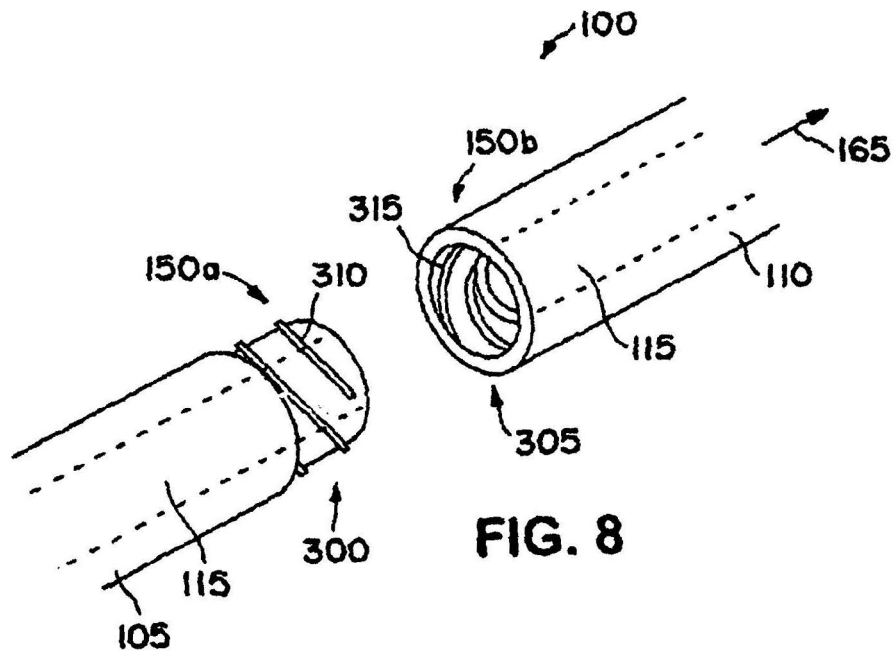


FIG. 7B





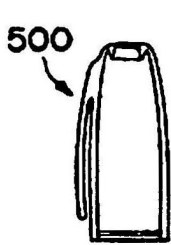


FIG. 11A

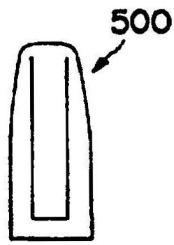


FIG. 11B

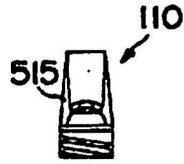


FIG. 11E

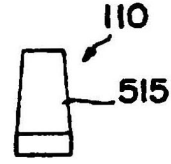


FIG. 11F



FIG. 11G



FIG. 11J

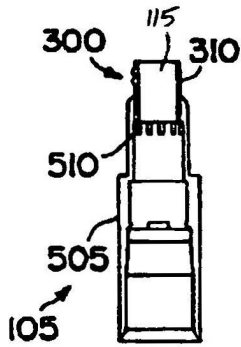


FIG. 11C

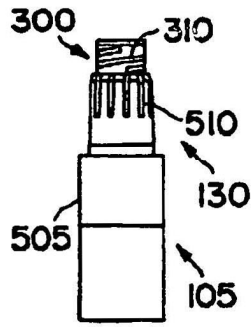


FIG. 11D

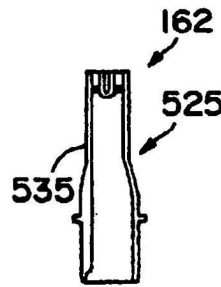


FIG. 11H

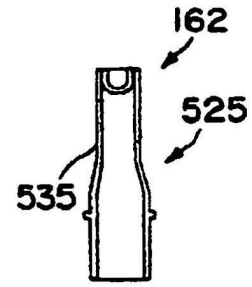


FIG. 11I

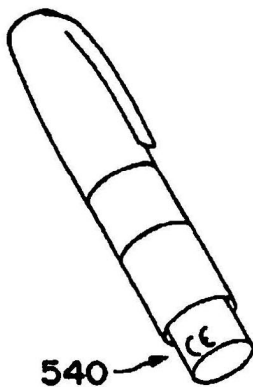


FIG. 11K



FIG. 11L

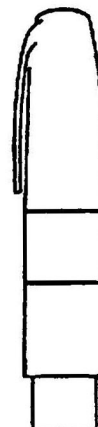


FIG. 11M