

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 038**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09178276 .3**  
96 Fecha de presentación: **20.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2186536**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54 Título: **Un separador o dispositivo de accionamiento para la eliminación inercial de la fracción no respirable de aerosoles medicinales**

30 Prioridad:  
**19.04.2002 US 373945 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.06.2012**

73 Titular/es:  
**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY  
3M CENTER POST OFFICE BOX 33427  
SAINT PAUL, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:  
**Stein, Stephen W.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 382 038 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

Un separador o dispositivo de accionamiento para la eliminación inercial de la fracción no respirable de aerosoles medicinales.

5 La presente invención se refiere a inhaladores de aerosoles médicos que emplean un separador o dispositivo de accionamiento para la eliminación inercial de la fracción no respirable del aerosol medicinal.

### Antecedentes de la invención

10 Los inhaladores de aerosoles medicinales se utilizan comúnmente para tratar diversas afecciones médicas. Es bien conocido que los aerosoles médicos, si bien se originan a partir de un inhalador de dosis medidas (MDI –“metered dose inhaler”), un inhalador de polvo seco (DPI –“dry powder inhaler”) o un nebulizador, consisten en una distribución de partículas de tamaños variables. Para que una partícula se considere respirable, lo que significa que  
15 tendrá una elevada probabilidad de depositarse en el pulmón al ser inhalada, debe tener un diámetro aerodinámico de menos que aproximadamente 4,7 micrómetros. Las partículas más grandes, no respirables, pueden depositarse en la boca y/o en la garganta de un paciente, lo que puede llevar consigo efectos indeseables. La deposición en la boca y/o en la garganta puede llevar consigo un sabor desagradable, así como, potencialmente, provocar efectos colaterales relativos a la administración del medicamento por una vía que no es de inhalación. Es, por tanto, deseable proporcionar una dosis de aerosol a un paciente que consista, fundamental o enteramente, en partículas respirables, esto es, una dosis que tenga una elevada fracción respirable.

20 En el desarrollo y fabricación de formulaciones de aerosol medicinal, sin embargo, es necesario tener en cuenta un gran número de factores, como, por ejemplo, la solubilidad y/o estabilidad del medicamento en un medio adecuado, la capacidad de preparar partículas pequeñas, y la necesaria dosificación. Muy a menudo, no es posible o práctico producir un aerosol medicinal en el que todas las partículas suministradas por un dispositivo convencional sean respirables. Se han realizado diversos esfuerzos para desarrollar separadores o dispositivos de accionamiento que proporcionen un recorrido más largo o más tortuoso entre el depósito de la formulación y el paciente, ya sea para  
25 eliminar el material no respirable, ya sea para dispersar los agregados más grandes en partículas pequeñas. Los separadores de inhalador medicinal han venido incorporando una distancia adicional y/o diversas configuraciones de desviadores o deflectores como método para la eliminación de partículas no respirables (documento US 5.676.130, de Gupte e al.; documento WO 92/04066, de Bisgaard). Se ha propuesto también el movimiento rotativo de una corriente de flujo de aire (documento US 6.073.629, de Hardy et al.) y, en particular, flujos de aire descritos como ciclónicos, en los que el flujo de aire se desplaza desde una entrada a una salida al efectuar un movimiento en espiral en una dirección a lo largo del eje central (documento US 5.476.093, de Lakinen; documento WO 02/00602, de Hamer et al.).

### Sumario de la invención

La invención se define en la reivindicación 1. Realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes 2-6.

35 Se ha encontrado ahora que ciertos tipos de separadores de ciclón pueden ser un modo altamente eficaz, compacto y robusto de aumentar la fracción respirable de un aerosol medicinal. Las partículas no respirables que se introducen en la entrada del separador son, preferiblemente, eliminadas de la corriente de aire por medio de una deposición inercial sobre las superficies internas del separador, con lo que se aumenta la fracción respirable del aerosol medicinal.

40 La presente invención comprende, de manera adicional, un inhalador de aerosol medicinal que comprende un separador de aerosol medicinal de la invención, de tal manera que la entrada del separador está en comunicación de fluido con un sistema de generación de aerosol y la salida del separador está en comunicación de fluido con una boquilla.

45 En otra realización, la invención comprende un inhalador de aerosol medicinal que comprende un sistema de generación de aerosol, un cámara de ciclón y una boquilla, de tal manera que la entrada de la cámara de ciclón está en comunicación de fluido con el sistema de generación de aerosol y la salida de la cámara de ciclón se encuentra en comunicación de fluido con la boquilla. La cámara de ciclón tiene un extremo distal, o más alejado, convergente o gradualmente estrechado y una salida que se extiende a través del extremo proximal, o más cercano.

50 La técnica anterior relevante en relación con la reivindicación 1 son los documentos EP-A-0682955 y US-A-5.186.166.

### Breve descripción de los dibujos

Se describirán, a continuación, realizaciones preferidas de la invención con mayor detalle en lo que sigue, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un separador de inhalador medicinal;

La Figura 2 es una vista en perspectiva de un separador de inhalador medicinal.

La Figura 3 es una vista en perspectiva de un separador de inhalador medicinal con un diagrama esquemático de una configuración de flujo de aire.

### Descripción detallada de la invención

5 La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de una realización preferida de un separador 100 de inhalador medicinal.

10 El separador 100 comprende una entrada 110 que está situada tangencialmente sobre una superficie circunferencial exterior de una cámara 130. La entrada 110 es adyacente a la cámara 130 a lo largo del extremo proximal, o más cercano, 132 de la cámara. Como se ha mostrado en la Figura 1, la entrada 110 es cilíndrica, pero puede ser también rectangular, oval, tubular o de cualquier otra forma similar que proporcione una abertura al interior de la cámara 130 a cuyo través pueda fluir el aire.

15 La cámara 130 tiene, preferiblemente, lados redondeados y el extremo proximal 132 de la cámara tiene, más preferiblemente, la forma de un cilindro que define un eje central 150. La cámara 130 tiene un estrechamiento gradual en su extremo distal, o más alejado, 134, preferiblemente con la forma de un cilindro que converge en sentido distal o de alejamiento. Como se muestra en la Figura 1, el cilindro convergente en sentido distal está cerrado por su extremo distal. Alternativamente, como se muestra en la Figura 2, el extremo distal 234 de la cámara 230 converge o se estrecha gradualmente hacia un punto que constituye el extremo distal de la cámara cónica, en contraposición con el extremo distal cónico truncado que se ha mostrado en la Figura 1.

20 El extremo proximal 132 de la cámara está tapado por una placa proximal 140. Como se muestra en la Figura 1, la placa proximal 140 puede ser plana, pero la función pretendida es tapar el extremo proximal de la cámara y así, por ejemplo, puede ser también de forma redondeada o curvada. La placa proximal 140 puede ser una pieza independiente que se fije a la cámara 130 o puede haberse hecho integral o de una pieza con la cámara 130.

25 Una salida 120 se extiende a través de la placa proximal 140 y se comunica con el interior de la cámara 130. En una realización preferida, la salida 120 se extiende en el interior de la cámara 130 hasta un nivel por debajo del fondo de la abertura de la entrada 110. En otra realización preferida, la relación entre la distancia de la prolongación de la salida en el interior de la cámara y la longitud del extremo proximal 132 de la cámara, está comprendida entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,0, y, más preferiblemente, entre 0,75 y 1,5. Como se ha mostrado, la salida 120 es de forma cilíndrica, pero puede también ser oval, tubular, rectangular o de cualquier forma similar que proporcione una abertura al interior de la cámara 130 a cuyo través pueda fluir el aire.

30 El eje central 140 pasa, preferiblemente, por la salida 120 donde la salida 120 pasa a través de la placa proximal 140. En una realización más preferida, la salida 120 define un eje de salida que es sustancialmente coaxial con el eje central 150, y es, de la forma más preferida, coaxial con el eje central 150, tal y como se muestra en la Figura 1.

35 Durante el uso, una corriente de aire fluye al interior de la entrada, pasa a través de la cámara y fluye al exterior por la salida. El flujo de aire que pasa a través de la cámara experimenta, preferiblemente, un flujo rotacional alrededor del eje central 150 y, más preferiblemente, experimenta un flujo rotacional de más de 360 grados alrededor del eje central 150. La extensión o prolongación de la salida dentro de la cámara inhibe un flujo rectilíneo directo desde la entrada hasta la salida y contribuye a permitir que la corriente de aire experimente múltiples rotaciones, lo que conduce a una mayor eficiencia en la extracción de las partículas no respirables. Aunque no es limitativo del ámbito de la invención, se considera como teoría que, en esta realización, el flujo de aire 160 entra por la entrada 130, simultáneamente rota alrededor del eje central 150 y se traslada en sentido distal dentro de la cámara 130, hasta ser constreñido por el estrechamiento gradual distal. Tras ser constreñido, el flujo de aire 160 es entonces redirigido a lo largo del eje central 150 y al exterior por la salida 120. La combinación del movimiento rotacional en sentido distal con la inversión de la dirección del flujo de aire provocada por el estrechamiento gradual constrictor, conduce a una eliminación eficiente de las partículas no respirables. Esta configuración del flujo de aire se ha mostrado esquemáticamente en la Figura 3.

40 La entrada 110 se ha definido sobre una superficie exterior circunferencial de la cámara que es adyacente al extremo proximal 132 de la cámara, de tal manera que queda tangencialmente alineada con el extremo proximal 132 de la cámara. Más preferiblemente, la entrada 110 es adyacente al extremo proximal 132 de la cámara donde el extremo proximal 132 se une a la placa proximal 140. Debe comprenderse que la entrada está configurada, preferiblemente, para dirigir un flujo de aire de entrada en una dirección sustancialmente circunferencial en el interior de la cámara y, por tanto, permite la creación de un flujo de aire rotacional, y que esto incluye pequeñas modificaciones en la posición de la entrada con respecto a la cámara.

45 En una realización preferida, pueden haberse proporcionado unos medios de recogida de partículas, no mostrados, en el interior del extremo distal de la cámara o adyacente a este. Las partículas pueden, por ejemplo, ser recogidas en el extremo distal de la cámara por medios adhesivos, tales como una cinta, pegamento, gel o un líquido con una elevada viscosidad. Las partículas pueden ser recogidas también dentro del extremo distal de la cámara o en

posición adyacente al mismo, por medios mecánicos, tales como una o más aberturas pequeñas practicadas en la parte distal de la cámara 130, que permiten a las partículas caer fácilmente a través de las aberturas, al interior de un depósito de recogida adyacente al extremo distal, de tal manera que las aberturas se han dimensionado con el fin de dificultar el paso de las partículas desde el depósito de recogida hacia atrás, de vuelta a la cámara. La recogida de las partículas en la base de, o en posición adyacente a, el extremo distal de la cámara permite un uso repetido del separador sin necesidad de limpiarlo o vaciarlo, y evita o limita la reentrada de partículas no respirables al seno de los flujos de aire generados por una administración subsiguiente.

Durante el uso, un flujo de aire que comprende un aerosol y que pasa a través de la entrada 110, al interior de la cámara 130, experimentará fuerzas centrífugas que pueden hacer que las partículas sólidas o líquidas del aerosol impacten con las superficies de la cámara 130. En particular las partículas más grandes tienen más inercia y una tendencia mayor a desviarse del flujo de aire, y tienen, por tanto, una mayor probabilidad de impactar sobre las superficies de la cámara. Debe comprenderse que un experto de la técnica apreciará que el tamaño y la forma de la entrada 110, de la salida 120 y de la cámara 130 pueden ajustarse para modificar la probabilidad de que las partículas de un tamaño dado impacten en la superficie de la cámara. En particular, el separador puede dimensionarse de tal manera que, para parámetros dados de velocidad del flujo de aire y densidad de las partículas, pueda estimarse un tamaño "de corte". Se esperará que las partículas más grandes que el tamaño "de corte" impacten en la superficie de la cámara y cabrá esperar que las partículas más pequeñas que el tamaño "de corte" pasen a través de la cámara 130 y salgan por la salida 110. Si bien, en teoría, puede ajustarse en escala a cualquier tamaño, se apreciará que la altura y la anchura del separador han de ser de un tamaño que sea cómodo de manejar por un paciente, y estas dimensiones serán, preferiblemente, de entre 1 cm y 20 cm, y, más preferiblemente, de entre 2 cm y 5 cm.

La presente invención comprende un inhalador de aerosol medicinal que comprende un separador de inhalador medicinal de acuerdo con la invención, de tal manera que la entrada del separador está en comunicación de fluido con un sistema de generación de aerosol y la salida del separador está en comunicación de fluido con una boquilla. En una realización preferida, el sistema de generación de aerosol comprende un bote de aerosol a presión, un sistema de generación de polvo seco o un sistema de nebulización.

### Ejemplos

#### Ensayo de recogida de partículas

Las características de recogida de partículas se ensayaron utilizando un Dispositivo de Impacto Marple Miller (MMI – "Marple Miller Impactor") Modelo 160, acoplado con una garganta USP (United States Pharmacopeia, USP 24 <601>), aerosoles, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo seco, Figura 4), y un caudal de flujo volumétrico de 50 l/min. La generación de aerosol se proporcionó por un DPI Turbohaler® (fabricado por la Astra Pharmaceuticals), un dispositivo de suministro de polvo seco disponible comercialmente. Para todos los ensayos, los receptáculos de etapa del MMI se revistieron con un agente surfactante o tensoactivo con el fin de evitar el rebote y un nuevo arrastre de las partículas.

La salida del dispositivo de suministro de polvo seco se conectó a la entrada del separador, y la salida del separador se conectó a la garganta USP.

La cantidad de medicamento depositado en los separadores y en cada componente individual del aparato MMI se determinó mediante el aclarado del componente con un volumen medido de un disolvente apropiado, y sometiendo el producto de aclarado a un análisis de HPLC estándar para determinar la concentración. Los datos que se obtuvieron por el análisis de HPLC fueron analizados para determinar la cantidad promedio de medicamento recogida por cada dosis suministrada. Los valores máxicos resultantes fueron entonces normalizados a la fracción de dosis suministrada que se recogió en cada componente individual del conjunto de ensayo.

Utilizando los valores de los componentes individuales, se calcularon la cantidad de deposición en la garganta, la masa respirable y la fracción respirable, para cada dispositivo. La deposición en la garganta se define como el porcentaje de la dosis total suministrada que se deposita en la garganta USP. La masa respirable se define como el porcentaje de la dosis total suministrada que se mide con un tamaño más pequeño que el límite respirable de 4,7 micrómetros en diámetro aerodinámico. La fracción respirable se define como el porcentaje de una dosis suministrada que llega a la entrada de la garganta y es más pequeña que el límite respirable. Cuando se utilizaba el MMI, la masa respirable se recogía en los receptáculos 2, 3, 4 y en el filtro. La masa recogida en la garganta y en los receptáculos 0 y 1 se consideró no respirable.

#### Ejemplo 1

Se construyó un separador del diseño general representado en la Figura 2, con las siguientes dimensiones: lumbrera de entrada de 1,0 cm de diámetro; diámetro interior de la cámara: 4,0 cm; altura del extremo no estrechado gradualmente de la cámara: 2,4 cm; altura del extremo gradualmente estrechado de la cámara: 4,8 cm, con un ángulo de convergencia de 22,6 grados; lumbrera de salida de 2,0 cm de diámetro, con un prolongación de 2,0 cm dentro de la cámara.

Se determinaron las características de recogida de partículas fijando el separador a un Turbohaler®, y estas se muestran en la Tabla 1. Se muestran las características de recogida de partículas para un Turbohaler® conectado directamente a la garganta USP, para su comparación.

Ejemplo 2

- 5 Se construyó un separador del diseño general representado en la Figura 2, con las siguientes dimensiones: lumbrera de entrada de 0,75 cm de diámetro; diámetro interior de la cámara: 3,0 cm; altura del extremo no estrechado gradualmente de la cámara: 1,8 cm; altura del extremo gradualmente estrechado de la cámara: 3,6 cm, con un ángulo de convergencia de 22,6 grados; lumbrera de salida de 1,5 cm de diámetro, con un prolongación de 1,5 cm dentro de la cámara.
- 10 Se determinaron las características de recogida de partículas fijando el separador a un Turbohaler®, y estas se muestran en la Tabla 1. Se muestran las características de recogida de partículas para un Turbohaler® conectado directamente a la garganta USP, para su comparación.

Ejemplo 3

- 15 Se construyó un separador del diseño general representado en la Figura 2, con las siguientes dimensiones: lumbrera de entrada de 0,5 cm de diámetro; diámetro interior de la cámara: 2,0 cm; altura del extremo no estrechado gradualmente de la cámara: 1,2 cm; altura del extremo gradualmente estrechado de la cámara: 2,4 cm, con un ángulo de convergencia de 22,6 grados; lumbrera de salida de 1,0 cm de diámetro, con un prolongación de 1,0 cm dentro de la cámara.
- 20 Se determinaron las características de recogida de partículas fijando el separador a un Turbohaler®, y estas se muestran en la Tabla 1. Se muestran las características de recogida de partículas para un Turbohaler® conectado directamente a la garganta USP, para su comparación.

Tabla 1				
	Turbohaler®	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Deposición en garganta (% del total)	53,4	0,01	0,04	0,03
Masa respirable (% del total)	39,5	24,1	10,8	8,5
Fracción respirable (% del total inhalado)	35,0	99,9	98,7	99,7

Ejemplo 4

- 25 Se construyó un separador del diseño general representado en la Figura 1, con las siguientes dimensiones: lumbrera de entrada de 1,02 cm de diámetro; diámetro interior de la cámara: 5,08 cm; altura del extremo no estrechado gradualmente de la cámara: 1,27 cm; altura del extremo gradualmente estrechado de la cámara: 1,27 cm, con un ángulo de convergencia de 56,3 grados; diámetro de la base del cuerpo de ciclón de 1,27 cm; lumbrera de salida de 2,03 cm de diámetro, con un prolongación de 1,78 cm dentro de la cámara.
- 30 Se determinaron las características de recogida de partículas fijando el separador a un Turbohaler®, y estas se muestran en la Tabla 2. Se muestran las características de recogida de partículas para un Turbohaler® conectado directamente a la garganta USP, para su comparación.

Ejemplo 5

- 35 Se construyó un separador del diseño general representado en la Figura 1, con las siguientes dimensiones: lumbrera de entrada de 1,02 cm de diámetro; diámetro interior de la cámara: 5,08 cm; altura del extremo no estrechado gradualmente de la cámara: 1,27 cm; altura del extremo gradualmente estrechado de la cámara: 1,27 cm, con un ángulo de convergencia de 56,3 grados; diámetro de la base del cuerpo de ciclón de 1,27 cm; lumbrera de salida de 2,03 cm de diámetro, con un prolongación de 1,27 cm dentro de la cámara.

Se determinaron las características de recogida de partículas fijando el separador a un Turbohaler®, y estas se muestran en la Tabla 2. Se muestran las características de recogida de partículas para un Turbohaler® conectado directamente a la garganta USP, para su comparación.

Tabla 2			
	Turbohaler®	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Deposición en garganta (% del total)	53,4	0,1	0,2
Masa respirable (% del total)	39,5	25,8	23,5
Fracción respirable (% del total)	35,0	99,6	99,0

5

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un inhalador de aerosol medicinal, que comprende: un sistema de generación de aerosol; una boquilla, y un separador (100, 200) de inhalador medicinal, que comprende una cámara (130, 230) que tiene un extremo proximal, o más cercano, (132, 232), cerrado por una placa proximal (140, 240), una entrada (110, 210), alineada tangencialmente en el extremo proximal (132, 232) de la cámara (130, 230) y en comunicación de fluido con el sistema de generación de aerosol, un extremo distal o más alejado (134, 234), convergente o gradualmente estrechado y que está cerrado, y una salida (120, 220), que se extiende a través de la placa proximal (140, 240), al interior de la cámara (130, 230) y en comunicación con esta, y en comunicación de fluido con la boquilla.
- 10 2.- Un inhalador medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el sistema de generación de aerosol comprende un bote de aerosol a presión.
- 3.- Un inhalador medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el sistema de generación de aerosol comprende un sistema de generación de polvo seco.
- 4.- Un inhalador medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el extremo distal gradualmente estrechado y cerrado (134, 234) del separador (100, 200) se ha formado como un cilindro convergente.
- 15 5.- Un inhalador medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el extremo proximal (134, 234) de la cámara (130, 230) del separador es cilíndrico.
- 6.- Un inhalador medicinal de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual la salida del separador está situada de tal manera que el eje central (150, 250) definido por el extremo proximal cilíndrico (134, 234), pasa a través de la salida (120, 220).

20

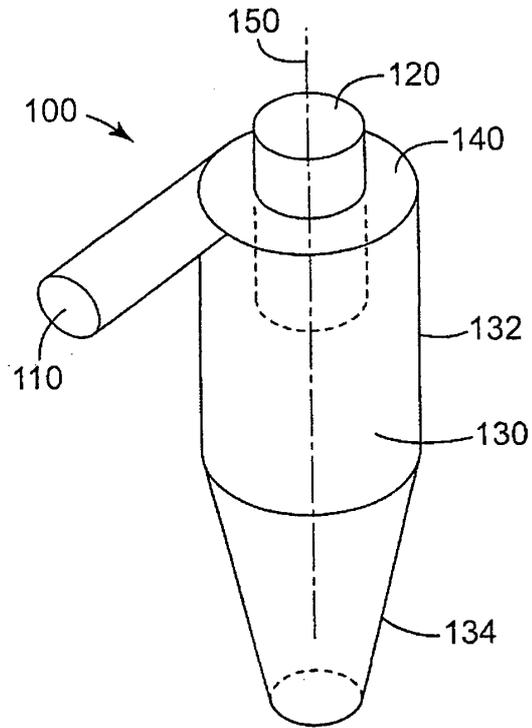


FIG. 1

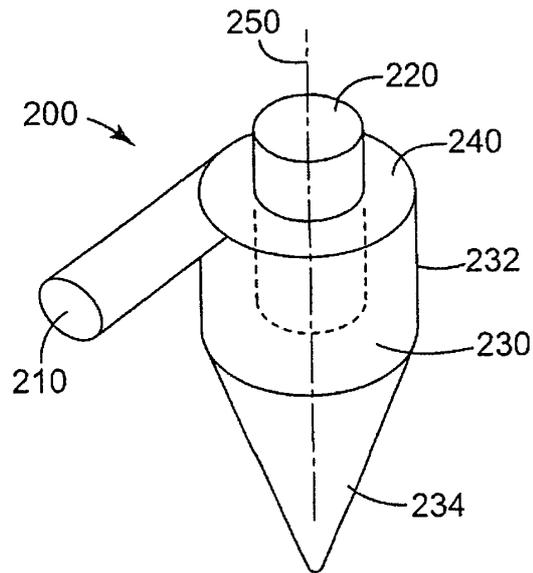


FIG. 2

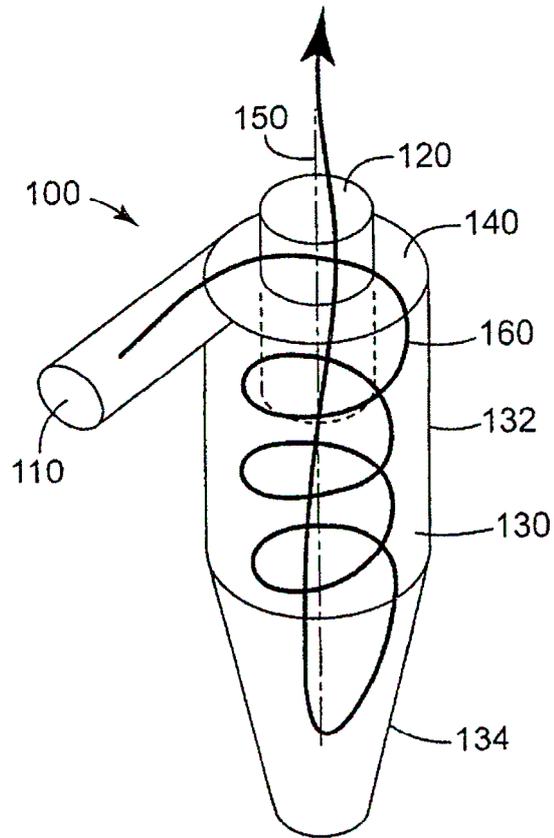


FIG. 3