

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 213**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05818351 .8**
96 Fecha de presentación: **09.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1827543**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Inhaladores de polvo seco**

30 Prioridad:
09.12.2004 GB 0427028

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2012

73 Titular/es:
**CAMBRIDGE CONSULTANTS LIMITED
SCIENCE PARK, MILTON ROAD
CAMBRIDGE CB4 0DW, GB**

72 Inventor/es:
**HARRIS, David, Stuart y
SMITH, Simon, James**

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 383 213 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

Inhaladores de polvo seco

Esta invención se refiere a inhaladores para suministrar por inhalación sustancias en forma de polvo al sistema respiratorio de un usuario.

- 5 Los inhaladores de polvo seco (DPIs) se utilizan convencionalmente para suministrar sustancias medicamentosas activas a los pulmones de un usuario para tratar el asma y otras dolencias respiratorias. El principio básico sobre el que trabajan tales inhaladores es que el usuario sostiene el inhalador en su boca y toma aliento a través del dispositivo, estableciendo así un flujo de aire que atrapa partículas de medicamento de modo que son arrastradas al sistema respiratorio del usuario. El medicamento puede estar en la forma de un polvo libre, o más habitualmente el medicamento está ligado a
- 10 partículas portadoras tales como lactosa. Por supuesto, se puede utilizar una mezcla de partículas de medicamento.

El tamaño agregado de partícula de la combinación de partículas de medicamento y partículas portadoras es generalmente superior a 1-5 μm (micrómetros), que es el intervalo de tamaño diana para que las partículas sean inspiradas de modo efectivo al interior de la parte profunda de los pulmones. Los DPIs necesitan por tanto desagregar las partículas (esto es, separar las partículas de medicamento de tamaño respirable de las partículas portadoras más

15 grandes).

Además, existe una tendencia de que las partículas respirables se aglomeran durante el almacenamiento. El DPI debe desagregar por tanto estas partículas finas (respirables). A pesar de esto, los DPIs conocidos son bastante ineficaces desagregando las partículas de medicamento. El número de partículas de tamaño respirable como proporción de la salida total del inhalador es conocido como la fracción de partículas finas (FPF). En inhaladores convencionales típicos, la

20 fracción de partículas finas puede ser tan baja como un 30%, y es típico un 40-50%. Además, en muchos dispositivos la FPF depende del caudal de inhalación del usuario, de modo que el rendimiento es inconsistente tanto entre usuarios como de un uso al siguiente. Por supuesto, una FPF baja conduce asimismo a que gran parte del medicamento se desperdicie. El problema adicional con una FPF inconsistente es que es imposible controlar la dosis que recibe realmente el usuario.

25 Una FPF baja es particularmente problemática ya que las partículas que no se inhalan completamente tienden a golpear la parte posterior de la garganta del usuario y se depositan ahí. Existe alguna evidencia que sugiere un vínculo entre la deposición de medicamentos de base esteroide en la garganta de un usuario y un riesgo aumentado de cáncer de garganta o de pulmón.

Un problema adicional con los inhaladores de polvo seco existentes es que las partículas portadoras (por ejemplo, lactosa) tienden asimismo a ser inhaladas y golpear la parte posterior de la garganta, lo que da lugar a una sensación áspera desagradable. La acumulación de lactosa puede ser asimismo un factor que contribuye a la candidiasis oral.

30

Los DPIs convencionales son sensibles habitualmente a la humedad, lo que puede afectar tanto a la FPF como a la consistencia en la dosis suministrada.

Ha habido diversas propuestas en la técnica para disposiciones en las cuales la fracción de partículas finas sea incrementada. Sin embargo, estos dispositivos presentan a menudo otros inconvenientes diversos. En primer lugar, requieren sistemas activos tales como aire presurizado, lo que significa que son complejos y por lo tanto caros de fabricar; y voluminosos e incómodos de utilizar. Como requieren típicamente aplicar una fuerza manual significativa antes de la inhalación, su utilización es más lenta y no pueden ser utilizados por aquellos con una motricidad limitada. Además, tales disposiciones funcionan con dosis individuales, por oposición a una cantidad dosificada a partir de un depósito a granel.

35

40 Finalmente, tales disposiciones tienden a ser accionables tan sólo en una orientación concreta.

Es un objeto de la invención proporcionar un inhalador de polvo seco que alivie al menos algunos de los problemas expuestos anteriormente.

El documento WO 03/089036 divulga un espaciador de un inhalador medicinal que tiene las características del preámbulo de la reivindicación 1.

45 La invención proporciona un inhalador de polvo seco como se define en la reivindicación 1.

Así pues, aquellos expertos en la técnica observarán que de acuerdo con la invención la respiración del usuario es aspirada a través de dos trayectorias distintas, esto es, las trayectorias de flujo de aire principal y de derivación, y que la trayectoria de flujo de aire principal incluye una cámara de ciclón inverso. La trayectoria principal atrapa la sustancia en polvo requerida y la hace pasar a través de la cámara de ciclón en la cual se establece un ciclón de flujo inverso. El ciclón de flujo inverso al que se hace referencia tiene un significado particular distinto del uso genérico del término ciclón en la técnica que significa cualquier forma de aire circulante. Un ciclón de flujo inverso es uno en el que el aire circula en dos columnas generalmente concéntricas en direcciones axiales opuestas.

50

Esta disposición es particularmente ventajosa en la presente solicitud por una variedad de razones.

5 En primer lugar, el patrón de flujo en un ciclón de flujo inverso, con un vórtice externo "libre", en espiral hacia abajo, y un vórtice interno "forzado", en espiral hacia arriba, da lugar a una fluctuación sustancial en velocidad tangencial a lo ancho de la cámara. Este gradiente de velocidad pronunciado encontrado en el flujo provoca una desagregación eficiente de las partículas. Además, las partículas están sometidas a estas fuerzas de cizalla relativamente elevadas tanto cuando viajan hacia abajo hacia la base de la cámara como asimismo cuando retornan hacia arriba de la cámara en el vórtice interno, forzado. Esta trayectoria de flujo relativamente larga sobre sustancialmente la totalidad de la cual puede tener lugar la desagregación conduce a una porción significativamente aumentada de partículas finas en el flujo de aire atrapado a medida que viaja hacia la salida de la cámara de ciclón.

10 En segundo lugar, el vórtice forzado, central, que viaja hacia arriba desde la base de la cámara es relativamente compacto y bien definido. Como se conoce en la técnica, el radio medio de circulación de una partícula depende de su peso, y por lo tanto de su tamaño. Así pues, seleccionando cuidadosamente un radio concreto de circulación, se puede conseguir un umbral de corte en tamaño de partícula muy definido. Seleccionando un radio equivalente a 5 µm o menos, se puede conseguir una fracción de partículas finas todavía mayor. Tal selectividad se pueda obtener, por ejemplo, mediante un "localizador de vórtice" que comprende un tubo que se proyecta en una cierta longitud dentro de la cámara de ciclón, que proporciona la salida a la cámara.

20 En tercer lugar, la inversión de la dirección vertical de desplazamiento de las partículas en la base de la cámara provoca el atrapamiento en el ciclón de las partículas portadoras desagregadas, y cualquier medicamento o partículas en combinación que sean demasiado grandes, y que de este modo no sean inhaladas por el usuario. Esto reduce sustancialmente la deposición de partículas grandes en la garganta del usuario con los problemas referidos anteriormente. La separación de las partículas grandes, retenidas en el inhalador, de las partículas más finas, que son inhaladas, se ve como un beneficio importante que puede ser conseguido de acuerdo con la invención.

25 En cuarto lugar, el tiempo de residencia de las partículas aumenta enormemente (procurando así un mayor número de oportunidades de separación). Típicamente, en un DPI convencional todo el medicamento se evacúa en 0,5 segundos. De acuerdo con modos de realización preferidos de la invención, las partículas permanecen en el dispositivo durante toda la duración de la inhalación. Esto maximiza las fuerzas de cizalla para una entrada de energía dada. De acuerdo con invención, sólo una proporción del aire inhalado por el usuario es arrastrada a través de la cámara de ciclón. El resto es arrastrado a través de la trayectoria de flujo de aire de derivación al interior de la boquilla sin pasar a través de la cámara de ciclón. El solicitante ha encontrado que este flujo de aire de derivación es importante para limitar el caudal a través de la cámara de ciclón, y controlar la resistencia global al flujo de aire del dispositivo percibida por el usuario. Si hubiera un caudal demasiado grande a través de la cámara de ciclón, la velocidad de las partículas sería demasiado grande e incluso las partículas finas respirables se separarían y por tanto quedarían retenidas en el ciclón. Por lo tanto, el ciclón debe ser lo suficientemente grande para permitir que las partículas respirables escapen para un caudal dado. En la práctica, esto podría significar que la cámara sería demasiado grande para ser incorporada en un dispositivo fácilmente portable, tal que pudiera ser transportado en un bolsillo o bolso.

35 Sin embargo, utilizando la derivación, el caudal a través de la cámara puede ser limitado sin tener que aumentar la resistencia global de inhalación del inhalador, lo que aumentaría indeseablemente el tiempo requerido para que un usuario aspirara una respiración completa a través del dispositivo.

40 Las resistencias relativas de las trayectorias de flujo de aire principal y de derivación pueden ser establecidas durante la fabricación de modo que se otorgue un caudal predeterminado a través de ciclón a un caudal de inhalación promedio estándar. Se puede encontrar que esto proporciona resultados satisfactorios. Sin embargo, si se desea mejorar la consistencia de la fracción de partículas finas y de la dosis suministrada es preferible proporcionar, de acuerdo con al menos algunos modos de realización, medios para variar la resistencia de flujo de la trayectoria de flujo de aire de derivación de tal modo que dicha resistencia disminuya con caudales de inhalación crecientes. De acuerdo con tal característica, el caudal a través de la cámara de ciclón puede ser mantenido más consistentemente incluso a la vista de una tasa de inhalación variable por el usuario, ya que la resistencia en la trayectoria de derivación se ajustará automáticamente a la tasa de inhalación del usuario. Por ejemplo, si el usuario inhala más intensamente que el promedio, la resistencia de la trayectoria de flujo de aire de derivación disminuirá, permitiendo así que un mayor flujo de aire de derivación satisfaga el caudal en exceso sin aumentar el caudal a través de la cámara de ciclón en la misma proporción o, idealmente, en absoluto.

55 La resistencia de flujo variable mencionada anteriormente en la trayectoria de derivación podría ser obtenida en una diversidad de maneras. En un ejemplo sencillo, se podría proporcionar una o más solapas deformadas de modo elástico que se extendieran a través de toda o de parte de la trayectoria del flujo de aire de derivación. En un modo de realización conveniente previsto, se podría utilizar una válvula de estrella. Estas comprenden generalmente un tapón de material elástico a lo ancho de un tubo con una serie de ranuras radiales que permiten la flexión hacia fuera de segmentos individuales, permitiendo así que un fluido fluya más allá de la válvula. Dichas válvulas se caracterizan porque a medida

que el caudal de fluido a través de las mismas aumenta, la flexión de los segmentos individuales aumenta igualmente, agrandando así la abertura generalmente en forma de estrella que se crea. Tal procedimiento se encuentra habitualmente en los recipientes domésticos para fluidos viscosos tales como salsas, productos de baño, etc.

5 De acuerdo con invención, el flujo de aire de derivación y el flujo de aire principal se encontrarán, bien sea antes o tras alcanzar la boquilla. El modo en el que los flujos de aire se mezclan tras encontrarse no es crítico para el funcionamiento básico de la invención. Sin embargo, en algunos modos de realización preferidos, el flujo de derivación se dispone para rodear el aire que ha pasado a través de la cámara de ciclón y que tiene, por lo tanto, las partículas de sustancia atrapadas en el mismo. El solicitante ha apreciado que esto es beneficioso para ayudar a impedir la deposición de partículas de sustancia en la superficie interna de la boquilla a reducir la velocidad angular residual de las partículas que abandonan la cámara de ciclón, y al asegurar que las partículas que abandona el flujo circulante tienen una probabilidad reducida de ser depositadas en las paredes interiores. Al dirigir el aire de derivación a lo largo de las paredes de la boquilla de la cámara de mezclado, este aire tiende a fluir a lo largo de la pared debido al efecto de Coanda.

15 La cámara de ciclón podría ser dispuesta como una pieza integral del inhalador. Sin embargo, el solicitante ha apreciado que existe un inconveniente potencial menor en esta disposición, ya que aunque las partículas portadoras se retienen beneficiosamente en la cámara de ciclón en lugar de ser inhaladas por el usuario, la acumulación de partículas portadoras y partículas grandes de medicamento o de combinación, particularmente en la base de la cámara de ciclón, no es deseable, no en menor medida porque podría conducir a que fueran atrapadas de nuevo en dosis sucesivas. Si se proporciona una cámara de ciclón integral, este problema podría ser superado al proporcionar una puerta, solapa, tapón o similar que podría ser retirado periódicamente para permitir vaciar las partículas portadoras de la cámara. Sin embargo, esto no es lo ideal ya que tal limpieza es con toda probabilidad delicada y engorrosa, y por lo tanto poco probable de que se lleva a cabo con suficiente regularidad.

20 De acuerdo con una característica particularmente preferida prevista por el solicitante, la cámara de ciclón se proporciona mediante una pieza separable. Esto podría ser llevado a cabo en un dispositivo multipieza que puede ser desmontado para facilitar la limpieza/vaciado del tipo referido anteriormente, si bien esto permite mucho más ventajosamente que la cámara de ciclón sea sustituida de manera regular, preferiblemente tras cada uso, esto es, la cámara de ciclón se proporciona como una parte desechable.

25 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que al proporcionar la cámara de ciclón como una pieza desechable, se obvian los inconvenientes expuestos anteriormente asociados con partículas portadoras retenidas, ya que tras cada uno o más usos, las piezas, incluyendo la cámara, pueden ser desechadas e instalada una nueva. Asimismo, esto hace que el dispositivo sea generalmente más higiénico.

30 La cámara está conformada de tal modo que al menos una parte de la cámara tiene un área en sección transversal decreciente en una dirección que se aleja de la entrada de aire, para establecer así en uso un ciclón de flujo inverso en la cámara. Cuando se proporciona una cámara de ciclón inverso como se definió anteriormente, de acuerdo con la invención, el área en sección transversal decreciente se podría obtener de diversas formas. Como ejemplo, la cámara podría ser generalmente cilíndrica, con una protuberancia hacia adentro cónica o troncocónica desde la base de la misma para otorgar el área en sección transversal interna reducida que da lugar al patrón del flujo de ciclón inverso descrito anteriormente. Preferiblemente, sin embargo, la pared externa de la cámara se abocina hacia la base. Esto podría ser un abocinado curvo, pero preferiblemente la forma es en general troncocónica. Se ha identificado que esto ofrece el patrón de flujo de ciclón inverso más eficiente.

35 La cámara, incluyendo su entrada de aire, se dispondrá de modo que se establezca el vórtice necesario cuando el usuario inhale. Aunque existen otras maneras de conseguir esto, convenientemente la entrada de aire está dirigida de modo sustancialmente tangencial. Preferiblemente, la cámara tiene una sección cilíndrica en la región de la entrada de aire. Esto facilita el establecimiento del flujo de aire de vórtice libre.

40 En general, la salida de la cámara se proporcionará aproximadamente al mismo nivel de la entrada de aire o por debajo de la misma. Esto maximiza el beneficio ofrecido por el patrón de flujo de ciclón inverso.

45 El medicamento en polvo u otra sustancia podría ser dosificado a partir de un depósito a granel o podría ser mantenido en dosis medidas individualmente. Cuando la cámara de ciclón se proporciona como una pieza reemplazable, es preferible que una o más dosis de la sustancia en polvo se dispongan asimismo en la pieza reemplazable. Esto es una disposición particularmente ventajosa ya que simplifica el suministro de los dos elementos "consumibles", esto es, el propio medicamento en polvo u otra sustancia y la cámara que se sustituye regularmente. De nuevo, en estos modos de realización el medicamento o similar podría ser dosificado a partir de un depósito en una pieza reemplazable, aunque se prefiere proporcionar una o más dosis discretas. Esto simplifica la construcción, lo que por supuesto permite minimizar los costes de producción de la pieza reemplazable y, de acuerdo con otra característica preferida, permite que las dosis se sellen individualmente lo que las protege de contaminación, especialmente por humedad y contaminación cruzada entre dosis usadas y no usadas.

- Una pieza retirable para un inhalador de polvo seco que comprende una cámara de ciclón y una cantidad de sustancia en polvo para su inhalación es claramente un modo de realización de la invención ventajoso o incluido en modos de realización ventajosos. Cuando se proporciona una pluralidad de dosis discretas estas serán, por supuesto, a menudo idénticas entre sí. Sin embargo, se prevé que en algunos modos de realización será beneficioso que las dosis varíen de tamaño.
- Se puede disponer en la pieza reemplazable una o una pluralidad de cámaras de circulación o de ciclón. Se podría asociar con cada cámara una pluralidad de dosis, esto es, de modo que una cámara dada sea reutilizada un número de veces pequeño, aunque se prefiere que esté asociada una única dosis con la cámara o con cada una de ellas. Asimismo, se podrían almacenar separadamente dos o más polvos medicamentosos en una cámara de ciclón, por ejemplo con dos o más entradas tangenciales a la cámara de ciclón.
- La pieza reemplazable podría estar dotada, en general, de una o una pluralidad de cámaras de circulación o de ciclón y una o una pluralidad de dosis de polvo. Preferiblemente, la cámara y/o cámaras está protegida mediante una membrana rompible, por ejemplo, una lámina de polímero o metálica para proteger la formulación frente a condiciones ambientales.
- Incluso cuando la cámara de ciclón no está dispuesta en una pieza reemplazable, el medicamento u otro polvo podría estarlo. Esto tendría las ventajas mencionadas anteriormente de aislamiento del medicamento antes de su uso, etc. En tales disposiciones, el medicamento se libera preferiblemente mediante el acto de instalar la pieza reemplazable en el inhalador. Por ejemplo, cuando el medicamento se almacena en una membrana rompible, el inhalador podría estar dispuesto para ser perforado cuando la pieza rompible se instale.
- Aunque hasta ahora sólo se han mencionado específicamente modos de realización de la invención en los cuales las partículas atrapadas encuentran una única cámara de ciclón, esto no es esencial. Así pues, el inhalador podría estar dotado con dos o más cámaras de circulación o de ciclón. Estas podrían estar dispuestas en serie entre sí, en paralelo entre sí, o una mezcla de ambos. Un ejemplo de esto último ocurriría cuando dos o más antecámaras paralelas alimentan una única cámara aguas abajo o, por el contrario, cuando una única antecámara alimenta una pluralidad de cámaras aguas abajo. Por supuesto, existen muchas posibles variantes que dependen del número de cámaras provistas. Una posibilidad en particular es que se pudieran proporcionar una o más cámaras de ciclón o circulación en una pieza reemplazable y una o más cámaras adicionales dispuestas integralmente con el inhalador. Por ejemplo, la cámara en la pieza reemplazable podría actuar principalmente para atrapar partículas portadoras y podrían ser desechadas a continuación junto con la parte desechable, actuando las cámaras subsiguientes en el inhalador principalmente para mejorar la desagregación o selección de partículas respirables.
- Volviendo al almacenamiento de dosis discretas predosificadas, en algunos modos de realización preferidos estas podrían estar dotadas de una segunda membrana para aislarlas del resto del interior de la pieza desechable. Esto mejoraría adicionalmente la protección frente a humedad y contaminación. Esto permitiría que el polvo entrara en la corriente de aire en una región específica del pasaje de aire lo que podría ser beneficioso para el rendimiento. En algunos modos de realización preferidos, se proporcionan medios desecantes asociados con la dosis de polvo almacenada. Una posibilidad sería proporcionar cristales desecantes en una bolsa separada físicamente pero comunicada gaseosamente. Sin embargo, un ejemplo preferido sería proporcionar una capa diferente en una membrana de retención de polvo.
- De acuerdo con todos los modos de realización de la invención, la dosis de polvo estaría dispuesta para ser introducida en el aire inhalado y atrapada por el mismo en cualquier punto conveniente del sistema. Por ejemplo, el polvo podría estar almacenado en la cámara de ciclón y liberado en el momento adecuado en el interior de la cámara. Alternativamente, el polvo podría ser introducido en el ciclón mediante el localizador de vórtice cuando este se proporcione. Preferiblemente, sin embargo, el polvo es atrapado antes de su entrada en la cámara de ciclón. En algunos modos de realización preferidos esto tiene lugar en el conducto que conduce a la cámara de ciclón, aunque en una disposición ventajosa se proporciona una antecámara adicional aguas arriba de la cámara de ciclón en la cual se suministra el polvo. Preferiblemente, esta antecámara está dispuesta para promover un flujo de aire circulatorio en la misma. Eso tiene la ventaja de proporcionar un flujo de "enjuagado/barrido" para recoger polvo eficientemente de la superficie interior de la cámara. Esto es particularmente beneficioso en aplicaciones en las que las partículas de polvo no fluyen muy bien.
- Volviendo a la forma de la cámara de ciclón inverso de área abocinada, el solicitante ha diseñado algunos posibles elementos mediante los cuales se puede mejorar el rendimiento de la cámara. En algunos modos de realización preferidos, la base de la cámara de ciclón se conforma generalmente con parte de la superficie de un toroide, lo que se ha encontrado que mejora generalmente el establecimiento del patrón de flujo de ciclón inverso, sino que asimismo mejora más concretamente una circulación local compacta de las partículas más grandes que son atrapadas en la base de la cámara de ciclón.
- En otro elemento preferido potencial, la base de la cámara de ciclón está dotada de una serie de nervios concéntricos, esto es, tiene un perfil escalonado. En algunas circunstancias, esto puede dar lugar a un patrón de flujo más deseable.
- En otro elemento preferido potencial, se pueden proporcionar nervios verticales en la cámara para mejorar el rendimiento.

5 Todavía en otra posibilidad, el acabado superficial de la pared de la cámara podría hacerse rugoso o liso como sea deseable para otorgar un patrón de flujo apropiado. El acabado superficial podría variar incluso de rugoso a liso o viceversa para influir en el flujo particular, ya que el solicitante ha observado que la rugosidad de la superficie afecta al rendimiento del ciclón. Por supuesto, se puede emplear cualquier combinación de los elementos mencionados anteriormente.

Si se prefiere, cuando la cámara de ciclón está protegida por una membrana rompible, esta podría ser perforada tras la instalación en el inhalador, aunque en al menos algunos modos de realización preferidos esta es perforada preferiblemente por el paciente cuando la dosis está lista para ser tomada. Preferiblemente, el tubo de salida se proyecta dentro de la cámara para formar un localizador de vórtices.

10 Las dimensiones del inhalador pueden ser elegidas para ajustarse a la aplicación concreta deseada. Sin embargo, las características establecidas aquí son especialmente ventajosas en inhaladores que pueden ser sostenidos con una mano. Preferiblemente, el diámetro de la cámara de ciclón está entre 5 y 100 mm, más preferiblemente entre 5 y 50 mm, y como lo más preferiblemente entre 8 y 20 mm.

15 En otra forma preferida de la invención, un inhalador incluye una boquilla tubular, una carcasa abierta, una estructura de soporte y un soporte de medicamento. En esta forma, la carcasa abierta tiene dos paredes laterales que se extienden desde una porción superior y definen una región interior entre las paredes laterales. La carcasa incluye al menos un primer puerto y un segundo puerto que se extienden a través de la misma.

20 La estructura de soporte se dispone en la región interior de la carcasa y cierra sustancialmente la región interior. La estructura de soporte incluye un miembro de base dispuesto en oposición a la porción superior y un miembro de soporte de la boquilla que se extiende desde este hasta la porción superior.

25 El miembro de soporte de la boquilla incluye una primera guía del flujo de aire que se extiende a través del mismo de la boquilla fuera de dicha región interior, a través de dicha región interior hasta dicho miembro de base y a través del mismo, hasta un primer miembro de perforación tubular que se extiende de dicho miembro de base hasta puntos fuera de dicha región interior. El miembro de soporte de la boquilla incluye además opcionalmente una segunda guía de flujo de aire que se extiende a través del mismo de dicha boquilla fuera de dicha región interior hasta puntos dentro de dicha región interior. El miembro de base incluye un segundo miembro de perforación tubular que se extiende desde el mismo hasta puntos fuera de dicha región interior.

30 El miembro de base incluye además un miembro de canal que se extiende entre dicho miembro de base y dicha carcasa, en donde dicho miembro de canal define una primera subporción de dicha región interior y una segunda subporción, en donde dichas subporciones primera y segunda están aisladas neumáticamente entre sí. La segunda subregión se acopla neumáticamente con dicho segundo puerto y dicha segunda guía de flujo de aire, y dicha primera subregión se acopla neumáticamente con dicho primer puerto y dicho segundo miembro de perforación tubular.

35 El soporte de medicamento tiene preferiblemente forma de copa, con un borde periférico adaptado para soportar en el mismo un recipiente de medicamento que tiene una parte superior plana que se puede alinear sustancialmente con dicho borde periférico. El recipiente de medicamento usado preferiblemente con el inhalador incluye un primer rehundido y un segundo rehundido que se extienden desde el mismo, que están interconectados mediante un canal. El recipiente de medicamento tiene una membrana perforable fijada a su superficie superior, que abarca dichos rehundidos y forma unas cámaras primera y segunda. Los rehundidos primero y segundo se pueden alinear con dichos miembros de perforación primero y segundo, y están adaptados para recibir a los mismos respectivamente cuando dicho recipiente de medicamento se sitúa en dicho soporte de medicamento.

40 El soporte de medicamento está acoplado de modo pivotante con dicha estructura de soporte y se puede situar entre (i) una primera posición en la que dicho borde periférico se acopla con dicho miembro de soporte y dichos miembros de perforación primero y segundo se extienden a través del plano dicha parte superior de dicho recipiente de medicamento cuando dicho recipiente de medicamento está situado en dicho soporte de medicamento, y (ii) una segunda posición en la que dicho recipiente de medicamento puede ser retirado del mismo o insertado en el mismo.

Preferiblemente, el primer rehundido del recipiente de medicamento tiene forma troncocónica.

50 Con dicho recipiente de medicamento en dicho soporte de medicamento y como respuesta a la inhalación por un usuario en dicha boquilla, se establece un flujo de aire a lo largo de una primera trayectoria de flujo de aire desde puntos externos a dicho inhalador a través de dicho primer puerto, dicha primera subregión, dicho segundo miembro de perforación, dicho segundo rehundido de dicho soporte de medicamento, dicho canal que interconecta dichas cámaras primera y segunda, dicha primera cámara, dicho primer miembro de perforación, dicha primera guía de flujo de aire, y un primer puerto de la boquilla en dicha boquilla, hasta puntos exteriores a dicho inhalador y, opcionalmente, a lo largo de una segunda trayectoria de flujo de aire desde puntos externos a dicho inhalador a través de dicho segundo puerto, dicha segunda subregión, y un segundo puerto de la boquilla en dicha boquilla, hasta puntos exteriores a dicho inhalador.

En una forma preferida, dicha primera trayectoria del flujo de aire y dicha segunda trayectoria de flujo de aire están aisladas neumáticamente en dicho inhalador.

5 Para el uso terapéutico de medicamentos, dicha primera cámara del recipiente de medicamento incluye en la misma un medicamento en polvo seco. Preferiblemente, dicho medicamento incluye un medicamento en partículas y un portador en partículas, en el que al menos algunas de las partículas de medicamento están acopladas con las partículas portadoras.

10 En una forma preferida, el miembro de base es sustancialmente plano y en el que dicha primera guía de flujo de aire se extiende a lo largo de un eje sustancialmente paralelo al plano de dicho miembro de base. En otra forma preferida, dicha primera guía de flujo de aire se extiende a lo largo de un eje desalineado angularmente en un ángulo A con respecto al plano de dicho miembro de base, en el que el ángulo A está aproximadamente en el intervalo de 30-60°, y más preferiblemente es de, aproximadamente, 45°.

15 Un recipiente de medicamento que es fácilmente utilizable con el inhalador, o puede ser utilizado con otros inhaladores, tiene una parte superior plana e incluye un primer rehundido y un segundo rehundido que se extienden desde la misma, en el que los rehundidos están interconectados mediante un canal. El recipiente de medicamento tiene una membrana perforable fijada a dicha superficie superior y que abarca dichos rehundidos formando unas cámaras primera y segunda, en el que dichos rehundidos primero y segundo pueden ser alineados con, y adaptados para recibir, miembros de perforación primero y segundo respectivamente cuando dicho recipiente de medicamento se sitúa en un soporte de medicamento de un inhalador. Preferiblemente, dicho primer rehundido es troncocónico, y más preferiblemente dicho primer rehundido está conformado de tal modo que, cuando dicha membrana es perforada sobre dichos rehundidos primero y segundo, y se establece un diferencial de presión entre dichos rehundidos primero y segundo, y la presión en dicho primer rehundido es inferior a la presión en dicho segundo rehundido, se establece un ciclón de flujo inverso en dicho primer rehundido. En uso, dicha primera cámara incluye en la misma un medicamento de polvo seco. Preferiblemente, dicho medicamento incluye un medicamento en partículas y un portador en partículas, en el que al menos algunas de las partículas de medicamento están acopladas con partículas portadoras.

20

25 Ciertos modos de realización preferidos de la invención se describirán a continuación tan sólo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

la figura 1 es un diagrama en sección esquemática de un inhalador de acuerdo con la invención;

la figura 2 muestra el montaje de la pieza reemplazable de la figura 1;

la figura 3 es una vista en sección transversal de la pieza reemplazable de la figura 2;

la figura 4 es un diagrama esquemático que muestra el funcionamiento del inhalador;

30 la figura 5 es una vista en planta del flujo de aire mostrado en la figura 4;

la figura 6 muestra el flujo de aire de ciclón inverso en la cámara;

la figura 7 muestra un modo de realización alternativo de la cámara de ciclón con una base toroidal;

la figura 8 muestra cinco configuraciones diferentes de las cámaras de ciclón A-E utilizadas para comprobar el rendimiento de un ciclón de flujo inverso;

35 la figura 9 muestra los resultados de la prueba de rendimiento de las cámaras A-E de la figura 8 comparadas con dos inhaladores de polvo seco convencionales; y

las figuras 10 a 24 muestran esquemáticamente diversos modos de realización alternativos posibles de la invención.

40 Con referencia a la figura 1, se describirá la construcción general y el funcionamiento de un inhalador de polvo seco de acuerdo con la invención. Como esta y otras figuras son diagramas esquemáticos que pretenden demostrar las relaciones funcionales entre los diversos elementos, no muestran necesariamente los elementos en sus relaciones espaciales precisas.

45 El inhalador está dividido en general en dos partes: una parte reutilizable 1; y una parte reemplazable 9. La parte reutilizable 1 comprende generalmente un tubo de entrada de aire 2; un tubo de salida de medicamento atrapado 4 en comunicación fluida con una boquilla 6; y un tubo de aire de derivación 8, asimismo en comunicación fluida con la boquilla 6.

La pieza reemplazable 9 se muestra esquemáticamente, separada de la pieza reutilizable, en la figura 1 y en mayor detalle en las figuras 2 y 3. Está constituida de un cuerpo inferior 22, una pieza de tapa superior 24 y una membrana laminar superpuesta 20. El cuerpo inferior 22 podría ser de material plástico escogido de modo que tenga una baja permeabilidad a la entrada de humedad. Fabricada en la parte inferior se encuentra una cámara de torbellino 14 aproximadamente

semihemisférica, conectada mediante un canal 18 con una cámara de ciclón 16 troncocónica.

La pieza superior 24 es de lámina conformada, para definir un alojamiento 10 situado por encima de la cámara de torbellino 14 y que contiene una única dosis de medicamento en polvo. Cualquier forma de medicamento en polvo podría ser utilizada, ya sea ligada a partículas portadoras tales como lactosa o en una forma de polvo libre. La pieza superior 24 define asimismo una abertura 26 superpuesta con la cámara de ciclón. Una tapa de lámina 20 incorporada cierra herméticamente de modo transversal la ampolla 10 y la abertura 26 para impedir la entrada de humedad.

El funcionamiento del inhalador descrito anteriormente se describirá a continuación. Se apreciará que esto es una descripción del funcionamiento típico y no es aplicable necesariamente a todos los modos de realización. Para preparar el inhalador para su uso, el usuario debe instalar en primer lugar la ampolla desechable 9 en la pieza reutilizable del inhalador 1. Una vez insertada la parte de ampolla 9, la tapa laminar 20 y subsiguientemente la base del alojamiento de dosificación 10 se perforan mediante el tubo de entrada de aire 2 cuando este se introduce en la cámara de torbellino 14, liberando la dosis de polvo seco 12 en la cámara de torbellino 14. El extremo del tubo de entrada 2 está conformado para contribuir a una penetración limpia de la lámina. El tubo de salida 4 está afilado de modo similar de modo que penetre en la tapa laminar a través de la abertura 26 y se introduzca en cierta medida en la cámara de ciclón 16.

El usuario inhala a continuación a través de la boquilla 6, succionando aire tanto a través del tubo de entrada de aire 2 como de la entrada de aire de derivación 8. El flujo de aire a través del inhalador se muestra en las figuras 4 y 5. Como el tubo de entrada 2 está desalineado respecto al eje central de la cámara de torbellino 14, el aire que fluye a través de la entrada 2 entra en la cámara 14 tangencialmente y establece un flujo de torbellino de "enjuagado". Esto contribuye a asegurar que toda la dosis de polvo es limpiada de la cámara. Como el aire en esta cámara 14 pasa típicamente varias veces alrededor de la cámara recogiendo el polvo, esto contribuye asimismo a alargar la duración del suministro de medicamento mediante la inhalación. El flujo de partículas atrapadas sale de la cámara de torbellino 14 y a lo largo del canal 18, el cual a su vez dirige el flujo tangencialmente a la parte superior de la cámara de ciclón 16. La forma en sección transversal y el área del canal 18 en su salida al interior de la cámara de ciclón 16 se eligen de modo que se promueva una curva bien definida de grado de eficiencia en la cámara de ciclón 16. Esto se optimizaría en base a una aplicación específica.

El patrón de flujo de ciclón inverso resultante en la cámara de ciclón 16 se muestra con mayor detalle en la figura 6. La entrada tangencial de aire y la porción superior de pared cilíndrica establecen una circulación en volumen de aire alrededor de la periferia de la cámara 16. La entrada del canal de comunicación 18 presenta asimismo un ángulo ligeramente hacia abajo de modo que el flujo de aire sea una espiral superficial descendente conocida como vórtice "libre" 17a. Debido a la conservación del momento angular, la velocidad de giro del vórtice libre aumenta a medida que el flujo de aire es limitado por la superficie interna abocinada de la porción troncocónica de la cámara 16a. A medida que el vórtice libre 17a golpea la base de la cámara 16b, es reflejado para formar un "vórtice forzado" compacto dentro del vórtice libre y retorna a lo largo del eje de la cámara.

En la parte superior de cámara 16 el extremo del tubo de salida 4 que se proyecta hacia abajo forma un localizador de vórtice. El localizador de vórtice 4 define de modo efectivo un radio de circulación de corte máximo para que partículas atrapadas abandonen la cámara. Las partículas que circulan a un radio superior al del localizador de vórtice 4 no escapan sino que caerán bien de nuevo en el ciclón o caerán a la base de la cámara 16b.

A medida que entran partículas de polvo en la cámara de ciclón 16 para ser transportadas hacia abajo, estas circulan alrededor de la cámara 16 varias veces. A medida que se desplazan, las partículas experimentan una fuerza de cizalla que surge de los gradientes de velocidad espacial relativamente elevados que tienen lugar cuando se mide a lo ancho de los dos vórtices 17a, 17b. Esta fuerza de cizalla tiende a desagregar y desaglomerar las partículas, de modo que el tamaño promedio de las partículas se reduce y las partículas de medicamento circulan separadamente de las partículas portadoras.

En la base de la cámara la inversión de la dirección provoca que las partículas más pesadas, tales como las partículas portadoras salgan del flujo principal para quedar atrapadas en corrientes de Foucault en el fondo de la cámara o simplemente asentarse en el fondo de la cámara. En un modo de realización alternativo ilustrado en la figura 7, la cámara de ciclón 16' comprende una base 28 que tiene forma toroidal. Esta forma mejora la recogida de grandes partículas indeseadas en la base de la cámara 16 al promover que circulen en corrientes de Foucault que las atrapan en la base de modo que no pueden ser inhaladas por el usuario.

Las partículas más ligeras que permanecen atrapadas viajan de nuevo a la cámara 16 en el vórtice forzado 17b, lo que da lugar a una oportunidad adicional de desagregación. El diámetro de las partículas portadoras es superior a la profundidad de la capa fronteriza en la pared de la cámara de ciclón, y por lo tanto las partículas grandes no permanecen estacionarias en la pared de la cámara de ciclón sino que continúan circulando liberando partículas finas mediante la inhalación. Se observará por lo tanto que al contrario que las partículas que son arrastradas una vez alrededor de una cámara de torbellino como se conoce del estado de la técnica anterior, la trayectoria de flujo obtenida de acuerdo con la

invencción otorga una trayectoria larga a través de la cámara, y de este modo un tiempo de residencia largo que mejora la eficiencia de desagregación, al aumentar el número de oportunidades que tienen las partículas finas de ser retiradas de las partículas portadoras. Las partículas más pequeñas con menor momento circulan a un radio relativamente corto mientras que las partículas más grandes con mayor momento circulan a un radio más grande. En la parte superior de la cámara, el localizador de vórtice 4 selecciona las partículas más pequeñas, por ejemplo, aquellas de 5 µm de diámetro o menos, mientras que el resto permanece en la cámara como se explicó anteriormente.

El flujo de aire del vórtice forzado abandona la cámara de ciclón 16 a través del localizador de vórtice 4 y pasa a lo largo de la boquilla 6 al interior de la boca del usuario. La boquilla divergente 6 ralentiza el flujo de aire antes de que este entre en la boca del usuario, de modo que no golpee con fuerza contra la parte posterior de la garganta del usuario. El flujo de aire de derivación a través de la entrada 8 es dirigido lo largo de la superficie interior de la pared de la boquilla 6, creando así un flujo de aire envolvente mediante el efecto de Coanda, de modo que se reduzca la probabilidad de que se deposite polvo sobre la superficie interior. Al rodear el aire que sale de la cámara 16, el aire de derivación contribuye igualmente a reducir su velocidad de circulación residual.

Sin embargo, la función principal del flujo de aire de derivación a través de la entrada 8 es limitar el flujo de aire a través de ciclón. Si toda la respiración fuera a ser arrastrada a través de la cámara de ciclón, todas las partículas tendrían una velocidad superior y, por lo tanto, un radio de circulación más grande, y para un tamaño de corte dado (por ejemplo, 5 µm), el diámetro del localizador de vórtice tendría que ser igualmente más grande, con el fin de permitir que escapen las partículas respirables. Esto requeriría de una cámara de ciclón demasiado grande para ser incorporada en un dispositivo manual conveniente. Además, la entrada de aire de derivación puede contribuir a limitar la variación del flujo de aire a través de la cámara de ciclón 16 cuando la tasa de inhalación varía. Si la tasa de inhalación aumenta, el flujo de aire de derivación aumenta igualmente, lo que limita el incremento del flujo de aire en el ciclón y de este modo la tendencia del ciclón a volverse demasiado eficiente, esto es, a que el diámetro de corte de la partícula sea demasiado bajo para suministrar la dosis completa.

La forma y dimensiones de la entrada de aire de derivación 8 está diseñada para ajustar la resistencia global del inhalador y la proporción de un flujo de aire de respiración promedio que pasa a través del ciclón con relación al flujo de aire de derivación. En modos de realización adicionales (no mostrados), la entrada de aire de derivación puede incluir una válvula de resistencia variable tal como una válvula de estrella elástica, que reduce en resistencia a medida que aumenta el flujo de aire a través de la misma, de modo que mantiene substancialmente constante el flujo de aire a través de la cámara de ciclón. Alternativamente, se puede proporcionar una o más solapas deformadas elásticamente en el conducto de flujo de aire de derivación 8, aumentando el grado de abertura de las solapas con un aumento en la tasa de inhalación.

Para cuando el medicamento en polvo entra en el sistema respiratorio del usuario, contendrá generalmente una proporción alta de partículas de 5 µm o menos (esto es, una fracción de partículas finas elevada). Estas pueden ser inhaladas hasta la parte profunda de los pulmones en donde serán más efectivas. Además, se deposita muy poca cantidad del medicamento o del portador en la parte posterior de la garganta del usuario, lo que es beneficioso médicamente y desde el punto de vista del confort del usuario.

Ejemplos

La figura 8 muestra cinco configuraciones diferentes de cámaras de ciclón A-E utilizadas en una prueba de rendimiento. Los diámetros de la cámara de ciclón abarcan de 10 a 20 mm. La figura 9 muestra los resultados de la prueba de rendimiento para los ciclones A-E en comparación con dos inhaladores de polvo seco convencionales. Se observa que la fracción de partículas finas conseguida utilizando los ciclones A-E está por encima de 69%, y es tan grande como el 81%, en comparación con tan sólo 30-40% para inhaladores de polvo seco convencionales. Esto es el resultado de la deposición de partículas grandes por encima del tamaño de corte en la base de la cámara de ciclón, de modo que la fracción de partículas finas mejora enormemente. El tamaño de las partículas separadas por los ciclones A-E se redujo asimismo a 2-3 micrómetros en todas las configuraciones. Así pues, las cámaras de ciclón de estas configuraciones separan partículas de un tamaño mucho más fino, respirable de lo que se puede conseguir mediante inhaladores de polvo seco convencionales, por lo que la concentración de partículas finas en la dosis emitida aumenta en comparación con la formulación convencional.

La figura 10 muestra una pieza reutilizable 11 de un inhalador para su uso con una ampolla desechable 9, como se describió anteriormente con referencia a las figuras 2 y 3. La pieza reutilizable 11 comprende dos porciones articuladas, la inferior de las cuales define un compartimiento interno 30 en el cual se puede ajustar la ampolla desechable 9. Una pareja de collares se dispone en el compartimiento 30 para recibir las cámaras de torbellino y ciclón 14, 16, y ubicar así positivamente la ampolla 9. La porción superior tiene una superficie interna que se enfrenta a la parte superior de la ampolla 9 y desde la cual se proyectan los extremos afilados de los tubos de entrada y salida 2, 4. Para utilizar el inhalador el cuerpo principal 11 se abre articuladamente para ajustar la ampolla 9 en el compartimiento, que se cierra a continuación para perforar la ampolla lista para su inhalación. Tras

su uso, el inhalador puede ser abierto y la ampolla utilizada se desecha.

En otro modo de realización mostrado en la figura 11, se empuja una ampolla desechable 9 en el interior de un cuerpo principal 21 a través de una ranura 32. En este modo de realización, la ampolla 9 puede ser alojada en una ranura en el cuerpo del inhalador 21 lista para su uso pero sin perforar su tapa laminar, de modo que el inhalador 21 que almacenan la ampolla 9 pueda ser transportado por el usuario hasta que sea necesario, sin exponer y contaminar los contenidos de la ampolla 9. Cuando el usuario está listo para administrarse una dosis, la ampolla 9 puede ser perforada y conectada así con las partes necesarias del inhalador 21 apretando un botón 34. El usuario abre la tapa 36 de la boquilla e inhala a través de la boquilla 38. Cerrar la tapa 36 de la boquilla de nuevo sobre la boquilla 38 podría provocar en algunos modos de realización la expulsión de la ampolla 9 utilizada del inhalador 21.

En un modo de realización adicional, mostrado en la figura 12, la ampolla desechable 9 se ajusta en un cuerpo del inhalador 31 que comprende un cuerpo 40 fabricado en un material de plástico flexible. El cuerpo 40 está articulado de tal modo que pueda ser abierto por flexión para ajustar la ampolla 9, y a continuación cerrado apretando para perforar la ampolla 9 y dejarla lista para su uso. La elasticidad del cuerpo plástico 40 mantiene una conexión fluida entre el inhalador 31 y la ampolla 9 perforada en su interior.

Con referencia a continuación a las figuras 13 a 17, se apreciará que puede ser ventajoso ajustar a un inhalador un cartucho que comprende una pluralidad de ampollas selladas separadas, de modo que el usuario no tenga que ajustar una ampolla desechable separada cada vez que se requiere una dosis.

La figura 13 muestra tal inhalador 41 con un tambor principal 42 en el cual se puede insertar un casete cilíndrico 44 que comprende un conjunto de ampollas individuales separadas circunferencialmente, cada una con una estructura similar a la descrita con referencia a las figuras 2 y 3. El inhalador 41 almacena así de modo útil un número de ampollas selladas. Para usar el inhalador 41 un usuario retira la tapa 46 de la boquilla lista para inhalar a través de la boquilla 48. Al presionar un botón 50 en el tambor 42 del inhalador 41 se perfora una de las ampollas de modo que su dosis puede ser inhalada. Tras su uso, el cartucho se hace avanzar mediante el giro de una anilla 52 que se acopla con el casete 44 de modo que una ampolla sin usar es girada hasta una posición por debajo del botón 50. El inhalador se ceba a continuación y queda listo para un uso posterior. Una vez que todas las ampollas en el cartucho han sido utilizadas, el cartucho 44 puede ser retirado y sustituido.

La figura 14 muestra una disposición alternativa en la cual un inhalador 51 comprende un tapón giratorio 54 que hace avanzar una tira enrollada 55 de ampollas almacenada en el tambor 56 del inhalador 51. La ampolla alineada para su siguiente uso es perforada al oprimir un botón 58 en el lado inferior del tambor 56 antes de que el usuario inhale. El extremo de la tira 55 con las ampollas utilizadas se expulsa a través de una ranura 60 en el tambor 56 y puede ser arrancado.

La figura 15 muestra un inhalador 61 y un cartucho de ampollas 65 en forma de disco. El cuerpo inferior del disco de cartucho 65a se puede apreciar más claramente en la figura 17. El disco 65 comprende una pluralidad de ampollas 67 selladas separadamente, separadas circunferencialmente. El cuerpo del inhalador 61 está articulado de modo que puede ser abierto para ajustar un cartucho de disco 65 entre las piezas superior 62 e inferior 64 y cerrado a continuación para sostener y almacenar el cartucho de disco 65. Una ampolla se activa oprimiendo un botón 66 en la parte superior del inhalador 62, lo que perfora la capa laminar del modo descrito anteriormente. Cuando una ampolla concreta es utilizada, el cartucho puede ser hecho avanzar mediante el giro de la parte inferior del inhalador 64 para alinear una nueva ampolla con los tubos de entrada y salida (no mostrados).

En la figura 16, se muestra otra disposición en la cual un cartucho de disco desechable 65 está contenido en un casete 70. El casete 70 y el cartucho 65 se insertan conjuntamente en un cuerpo del inhalador 71. Antes de cada uso, las dos mitades de la tapa de la boquilla 72 se giran hacia atrás, haciendo avanzar así el cartucho 65 dentro del casete 70 para exponer una ampolla sin utilizar. La nueva ampolla se perfora a continuación oprimiendo un botón 74 en el inhalador 71 listo para inhalar. La ventaja del casete separado 70 para contener el cartucho 65 dentro del inhalador es que en cualquier momento tan sólo se expone una ampolla para su uso. Una vez que la ampolla ha sido utilizada, se gira en interior del casete 70 y queda aislada así del inhalador 71, de modo que cualquier resto de polvo que quede en la ampolla no puede contaminar una nueva dosis de otra ampolla. Esto es particularmente importante cuando permanecen partículas de medicamento en la ampolla, y podrían afectar a la dosis de otra ampolla.

Un modo de realización adicional de la invención se muestra en las figuras 18-24. En la figura 18, un inhalador de polvo seco 110 se muestra con una carcasa externa 112, un protector de la boquilla 114 articulado, y un soporte de dosis 116. La carcasa 112 ilustrada incluye siete puertos de entrada de flujo de aire, cinco denotados por el número de referencia 118A y dos denotados por el número de referencia 118B. Al igual que en el modo de realización anteriormente descrito, el inhalador 110 está adaptado para dispensar una sustancia en polvo

seco/medicamento a lo largo de una trayectoria principal de flujo de aire (MP) que se extiende de los puertos 118A, a través de un primer tubo de perforación 124 (no mostrado en la figura 18), un recipiente para una dosis 122 con una cara laminar (no mostrado en la figura 18), un segundo tubo de perforación 120 (no mostrado en la figura 18), y un puerto de medicamento 126 en una boquilla 128 (no mostrada en la figura 18), situado por debajo del protector de la boquilla 114. Una trayectoria secundaria de flujo de aire de derivación (SP) dentro de la carcasa 112 se extiende de los puertos 118B directamente hasta un puerto de derivación 130 (no mostrado en la figura 18) en la boquilla 128. En modos de realización alternativos, existe tan sólo una trayectoria primaria de flujo de aire, sin ninguna trayectoria secundaria de flujo de aire.

El recipiente de dosis 122 se muestra (sin su cara laminar) en las figuras 19 y 20, aunque la cara laminar se muestra en línea de puntos en la figura 19 desplazada de la porción principal del recipiente de dosis 122 y por encima de la misma. El recipiente de dosis 122 está fabricado preferiblemente de plástico moldeado e incluye una cámara de entrada 132 y una cámara de salida 134 que se extiende desde un miembro de cara plano 136. Un canal 138 interconecta las cámaras 132 y 134. Una cara laminar perforable o laminado 140, mostrada en línea de puntos en la figura 19, y no mostrada en la figura 20, está fijada al miembro de cara 16, y abarca y sella herméticamente las cámaras 132 y 134. La cámara de entrada 132 sirve como un depósito para un medicamento en polvo seco listo para dispensar. La cámara de salida 134 sirve como guía de aire de flujo de desaglomeración, adaptado para efectuar una separación de las partículas de medicamento relativamente pequeñas de las partículas portadoras relativamente grandes atrapadas en el flujo de aire a lo largo de la trayectoria MP en uso. La cámara 134 está conformada por establecer un ciclón de flujo inverso y una separación de medicamento/portador, como se describió anteriormente en conjunción con las figuras 4-7. El recipiente de dosis 122 está conformado para ajustar de modo retirable dentro del soporte de dosis 116.

La carcasa 112 aloja una estructura de punzón/boquilla 150, mostrada en la figura 21. La estructura 150 incluye una porción de base 152 desde la que se extiende un divisor de canal MP/SP 154 hasta una superficie interna de la carcasa 112 entre los puertos 118A y 118B. La estructura 150 incluye además un miembro de soporte de la boquilla 156 que se extiende desde la misma, que soporta la boquilla 128. Un miembro de canal de MP 158 se extiende entre el miembro de soporte 156 y la porción de base 152, y define en la misma una porción de la trayectoria principal de flujo de aire entre la boquilla 128 y el primer tubo de perforación 120, que se extiende hacia abajo (como se muestra en la figura 21) desde la porción de base 152. El segundo tubo de perforación 124 se extiende asimismo hacia abajo (como se muestra en la figura 21) desde el miembro de base 152. Un conjunto de pivote 160 para soportar de modo pivotante el soporte de dosis 116 con relación a soporte 150 se extiende desde la porción más a la izquierda (como se muestra en la figura 21) del miembro de base 152. Una porción de collar 162 se extiende alrededor del miembro de canal de MP 158 en la unión del miembro de canal de MP 158 y el soporte de boquilla 156. La porción de collar incluye un primer puerto de SP 164 a un lado del miembro de canal de MP 158 y un segundo puerto de SP 166 (no mostrado en la figura 21) al otro lado del miembro de canal 158. Los puertos de SP primero y segundo 164 y 166 acoplan los puertos 118B y la región rodeada por la carcasa 112, el divisor de canal de MP/SP 154 y el soporte de boquilla 156, con puertos 130A y 130B respectivos (no mostrados en la figura 21) del puerto secundario 130 de la boquilla 128. En un modo de realización que no incluye una trayectoria secundaria de flujo de aire, los puertos 164 y 166, 130A y 130B no se hallan presentes.

Las figuras 22 y 23 muestran una vista en sección (alrededor de un plano central) y en perspectiva (alrededor de un plano central) del soporte de dosis 116, conectado de modo funcional con el conjunto de pivote 160 de la estructura 150. En estas figuras, el soporte de dosis 116 está completamente girado hacia la porción de base 152 y soporta el recipiente de dosis 122 con su miembro de cara 136 enrasado contra la cara inferior (como se muestra en la figura 26) de la porción de base 152. En esta posición, los tubos de perforación 125 y 124 se muestran como perforando través de la lámina 140 fijada al miembro de cara 136. En esta posición del soporte de dosis 116 y estructura 150, se establece la trayectoria principal de flujo MP, como se describe a continuación. El recipiente de medicamento 122 puede ser retirado o sustituido haciendo pivotar el soporte de dosis 136 en dirección contrahoraria (como se muestra en la figura 22) con respecto a la estructura 150, para permitir una holgura para retirar y sustituir el recipiente de medicamento 122. Un conjunto de pivote 170 (para soportar de modo pivotante el protector de la boquilla 114) se dispone en el extremo izquierdo (como se muestra en las figuras 22 y 23) del soporte de dosis 116. La figura 23A muestra una vista en planta de la boquilla 128, que muestra los puertos 126, 130A y 130B.

La figura 24 muestra la carcasa del inhalador 112, el soporte de medicamento 116 y el recipiente de medicamento 122, como se muestra en las figuras 22 y 23, y muestra además el protector de la boquilla 114 en su posición abierta y lista para su uso, girado en dirección contrahoraria (como se muestra en la figura 24) con relación a soporte de medicamento 116. Cuando el inhalador 110 no está en uso, es preferible que el protector de la boquilla 114 se gire en dirección horaria hasta una posición cerrada (como se muestra en la figura 18) con respecto al soporte de medicamento 116. En una forma preferida del inhalador 110, el protector de la boquilla 114 está deformado de modo elástico hacia su posición cerrada, o es ajustable a presión en la misma, y el soporte de

medicamento 116 está deformado elásticamente hacia su posición cerrada, o es ajustable a presión en la misma, a la conveniencia del usuario.

Al usar el inhalador 110, un usuario transporta preferiblemente el inhalador 110 en su posición cerrada (como se muestra en la figura 18, con el protector de la boquilla en su sitio sobre la boquilla y el soporte de medicamento en su posición cerrada, y el usuario tiene consigo un suministro preparado de al menos un recipiente de medicamento 122. Con el fin de tomar una dosis de medicamento, el usuario hace pivotar el protector de la boquilla 114 a su posición abierta y hace pivotar el soporte de medicamento 116 a su posición abierta. El usuario inserta a continuación un recipiente de medicamento 122 (con su lámina 140 intacta) en el soporte de medicamento 116. El usuario hace pivotar a continuación el soporte de medicamento 116 a su posición cerrada. Esta acción provoca que los tubos de perforación 120 y 124 perforen la lámina 140 y entren en las cámaras 134 y 132 respectivamente. La acción de hacer pivotar el soporte de medicamento 116 a su posición cerrada establece la trayectoria de flujo de aire MP, de los puertos 118A, a través del tubo de perforación 124, la cámara 132, el canal 138, la cámara 124, el interior 158A del miembro de canal 158, hasta el puerto 126 de la boquilla 128. La trayectoria secundaria de flujo SP existe en todo momento de los puertos 118B a los puertos 130A y 130B de la boquilla 128, como se describió anteriormente.

El usuario sitúa a continuación sus labios alrededor de la boquilla 126 e inhala a través de su boca. Como resultado, el usuario establece un flujo primario de aire a lo largo de la trayectoria principal de flujo MP. En la cámara 132, el medicamento y las partículas portadoras asociadas son atrapados en el flujo de aire primario. A medida que el flujo de aire pasa por medio del canal 128 al interior de la cámara 134 y luego a través de la misma, las partículas de medicamento/portadoras se desaglomeran, dejando las partículas portadoras en la cámara 134, mientras que las partículas de medicamento viajan a lo largo de la trayectoria principal del flujo de aire MP a través del interior 158A del miembro de canal 158 hasta el puerto 126 de la boquilla 128, y al interior de la boca del usuario. Al mismo tiempo, se arrastra aire exterior a través de las piezas 118B para formar un flujo de aire secundario directamente a los puertos 130A y 130B de la boquilla 126. En esta mejora, la trayectoria MP y la trayectoria SP están completamente separadas en el inhalador 110. En algunas formas de la invención, cualquiera o ambas de las trayectorias MP y SP puede incluir ajustadores de flujo, que pueden efectuar una impedancia neumática deseada a lo largo de las trayectorias respectivas, como se desee.

El soporte de medicamento puede tener dos cámaras interconectadas, como se describió anteriormente, o puede incorporar tan sólo una única cámara, con ambos tubos de perforación adaptados para entrar en la única cámara.

En algunas formas de la invención, se utiliza una válvula de muelle en la trayectoria secundaria de flujo, de modo que con caudales bajos, una porción relativamente alta del aire total (esto es, primario y secundario) fluya a través de la trayectoria primaria, y a través de la cámara de ciclón, manteniendo el flujo de aire a través del ciclón relativamente constante. De nuevo, en algunos modos de realización, no existe flujo de aire secundario.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que los modos de realización expuestos anteriormente ofrecen disposiciones sencillas y convenientes para inhaladores de polvo seco en los cuales las partículas demasiado grandes son retenidas en el dispositivo, elevando así la fracción de partículas finas de lo que se inhala y reduciendo los problemas debidos a partículas inhaladas demasiado grandes. Esto proporciona beneficios significativos para el usuario en un paquete comercialmente atractivo. Algunas características clave de los modos de realización preferidos incluyen lo siguiente. En primer lugar, un ciclón de flujo inverso para desagregar eficientemente las partículas de medicamento respirables (finas) de la fracción de transporte gruesa (por ejemplo, lactosa). Esto se consigue aumentando el tiempo de residencia de las partículas (por lo tanto, un mayor número de oportunidades de separación), y maximizando las fuerzas de cizalla para una entrada de energía dada. En segundo lugar, el ciclón de flujo inverso separa y retiene la fracción de transporte gruesa, esto es, sólo las partículas de medicamento respirables (finas) son emitidas tras la inhalación. En tercer lugar, el uso de un flujo de aire de derivación para controlar la eficiencia de separación del ciclón de flujo inverso y para ajustar la resistencia de flujo de aire del dispositivo.

En cuarto lugar, la geometría del ciclón se ubica en un componente desechable, para maximizar la uniformidad del contenido de la dosis (DCU), al impedir la acumulación de partículas de medicamento entre dosis.

En quinto lugar, la formulación se predosifica en una ampolla a prueba de humedad, obteniendo así dosis precisas y un rendimiento independiente de las condiciones ambientales. Finalmente, una ampolla desechable que retiene la fracción no respirable aerodinámicamente durante la inhalación y mecánicamente tras la inhalación.

Sin embargo, estos modos de realización son sólo ejemplos del gran número de posibles implementaciones de la invención y muchas variables y alternativas son posibles. Por ejemplo, no es esencial que la cámara de ciclón esté dispuesta en la parte desechable, el inhalador podría estar fabricado como una unidad integral manteniendo aún así muchos de los beneficios de la invención, concretamente aquellos relativos a la provisión de un ciclón de flujo

inverso con una trayectoria de flujo de aire de derivación.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador de polvo seco que comprende:
una trayectoria principal de flujo de aire (2, 14, 18, 16, 4; 118A, 124, 122, 120) que incluye una cámara de ciclón inverso (16; 134) que tiene una entrada de aire (18, 138) dispuesta para dirigir aire de tal modo que circule
5 alrededor de la periferia de la cámara, estando conformada dicha cámara (16; 134) de tal modo que al menos una parte de la cámara (16; 134) disminuye en área en sección transversal en una dirección que se aleja de la entrada de aire (18; 138), saliendo el aire de dicha cámara tras una inversión de dirección en la base de la cámara (16; 134) de modo que por ello, en uso, se establezca un ciclón de flujo inverso en la cámara (16; 134);
caracterizado por comprender además una trayectoria de flujo de aire de derivación (8; 118B, 130) que se desvía
10 de la cámara de ciclón inverso (16; 134), en el que las trayectorias el flujo de aire principal y de derivación comunican con una boquilla (6; 126).
2. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además medios para variar la resistencia de flujo de la trayectoria de flujo de aire (8; 118B, 130).
3. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el flujo de aire de derivación se dispone para rodear el aire que ha pasado a través de la cámara de ciclón inverso (16; 134).
15
4. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende además un soporte de medicamento (116) acoplado de modo pivotante con el inhalador.
5. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho soporte de medicamento (116) tiene forma de copa.
- 20 6. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un miembro de perforación tubular (4; 120) en el que dicho miembro de perforación (4; 120) se proyecta en el interior de la cámara de ciclón inverso (16; 134) para formar un localizador de vórtice.
7. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cámara de ciclón inverso (16; 134) está provista mediante una pieza retirable (9; 122).
- 25 8. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha pieza retirable (9; 122) comprende una pluralidad de dichas cámaras de ciclón inverso (16; 134).
9. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en el que dicha pieza retirable (9; 122) comprende además una cámara de circulación (14; 132).
- 30 10. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7, 8 o 9, en el que la pieza retirable (9; 122) comprende un primer rehundido (14; 132) y un segundo rehundido (16; 134), estando cubierto cada rehundido por una membrana rompible (20; 140) o membranas rompibles respectivas.
11. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 10, en el que una membrana rompible (20; 140) abarca tanto el primer rehundido (14; 132) como el segundo rehundido (16; 134).
- 35 12. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que, en uso, la membrana rompible (20; 140) o una de las membranas rompibles, es perforada por un usuario cuando la dosis está lista para ser tomada.
13. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 10, 11 o 12, en el que dicho primer rehundido (14; 132) y dicho segundo rehundido (16; 134) están interconectados mediante un canal (18; 138).
- 40 14. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que dicho primer rehundido comprende una cámara de circulación (14; 132) y dicho segundo rehundido comprende dicha cámara de ciclón inverso (16; 134).
15. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-14, en el que dicha pieza retirable (9; 122) comprende una o más dosis de una sustancia en polvo que son liberadas mediante el acto de instalar la pieza retirable (9; 122) en el inhalador.
- 45 16. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 15, en el que se proporcionan medios desecantes asociados con la (las) dosis almacenada(s) de polvo.
17. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la pared externa de dicha cámara de ciclón inverso (16; 134) se abocina hacia la base.

18. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha cámara de ciclón inverso (16; 134) tiene en general forma troncocónica
19. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha cámara de ciclón inverso (16; 134) tiene una sección cilíndrica en la región de la entrada de aire (18; 138).
- 5 20. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha cámara de ciclón inverso (16; 134) está dotada de una salida (4; 120) al mismo nivel aproximadamente de la entrada de aire (18; 138) o por debajo de la misma.
21. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base de la cámara de ciclón inverso (16; 134) se conforma generalmente con parte de la superficie de un toroide.
- 10 22. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base de la cámara de ciclón inverso (16; 134) está dotada de una serie de nervios concéntricos.
23. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se disponen unos nervios verticales en la cámara de ciclón inverso (16; 134).
- 15 24. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie de la pared de la cámara de ciclón inverso (16; 134) está tratada para dar un patrón de flujo apropiado.
25. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diámetro de la cámara de ciclón inverso (16; 134) está entre 5 y 100 mm.

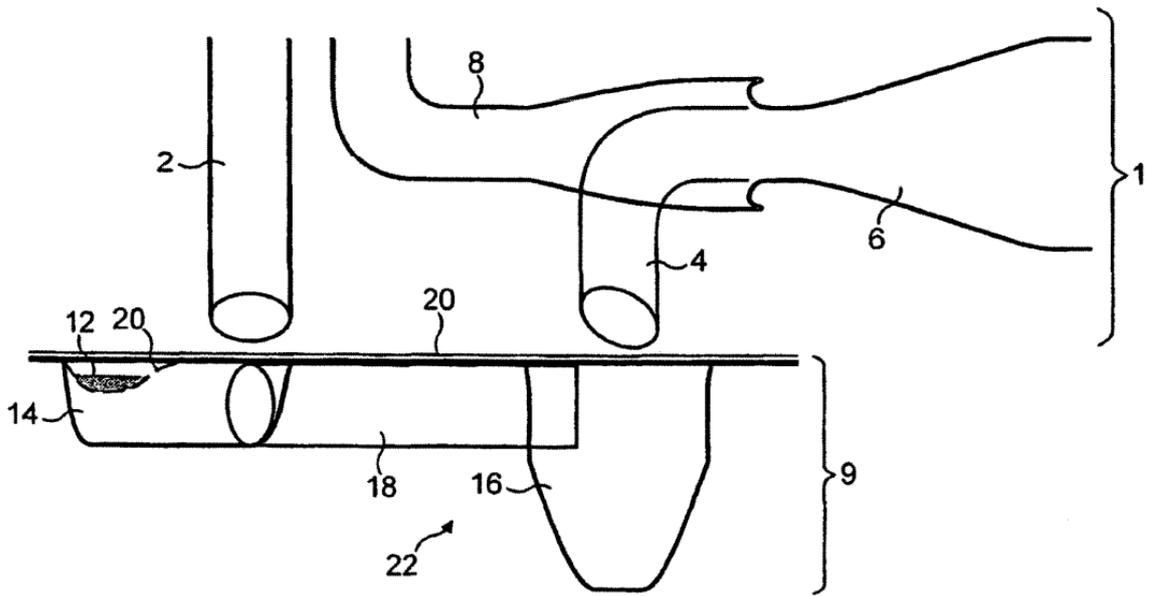


FIG. 1

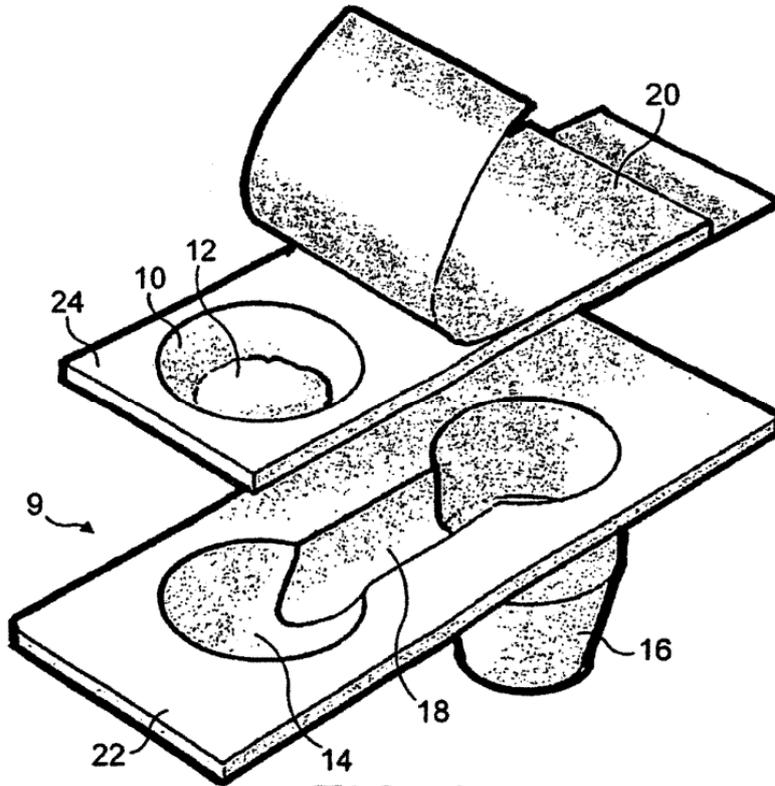
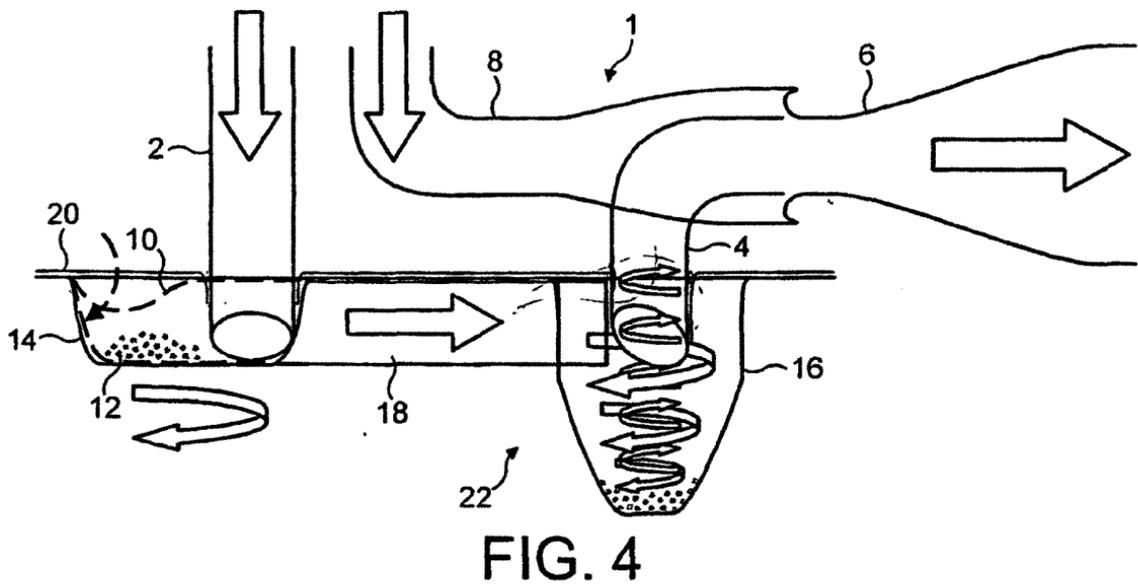
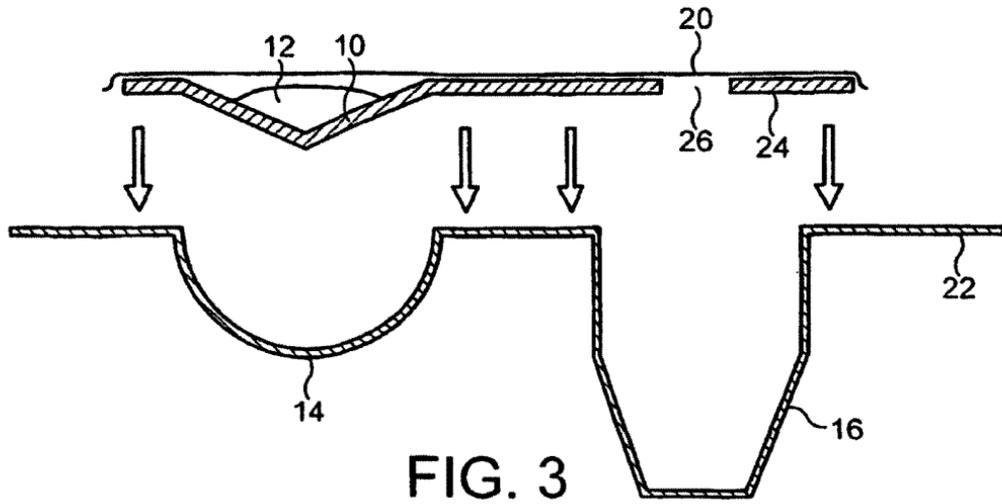


FIG. 2



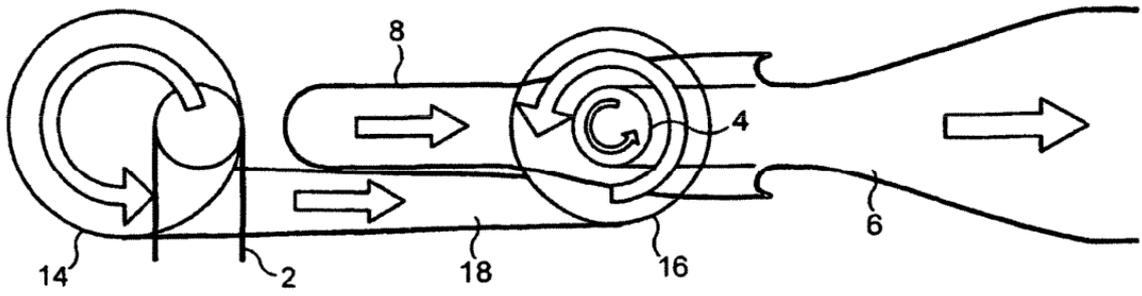


FIG. 5

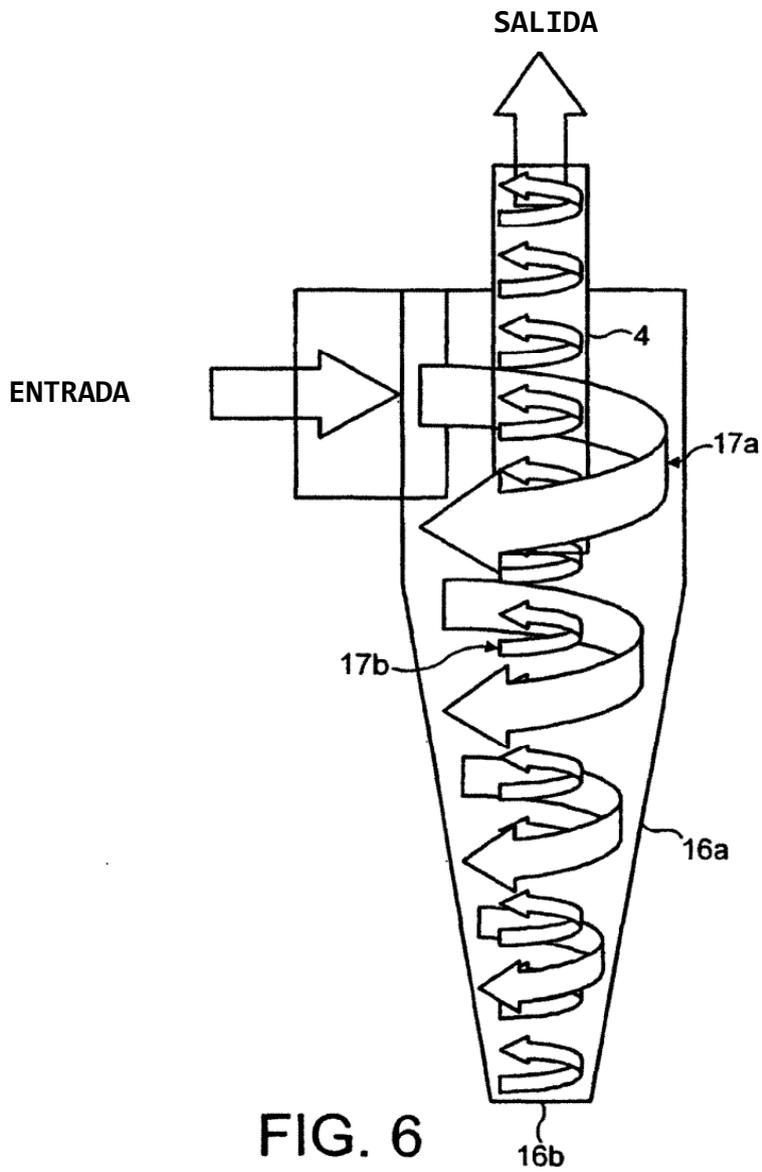


FIG. 6

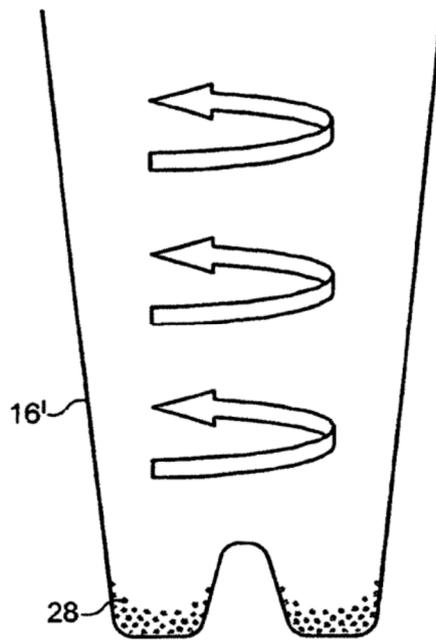


FIG. 7

Configuración Esquema	A	B	C	D	E
Objetivo	Multidosis	Punto de corte pequeño	Punto de corte intermedio	Punto de corte grande	Relación de aspecto alargada 2:1
Diámetro (mm)	10	14	17	20	14
Longitud (mm)	14	20	24,4	28,6	28
Diámetro de corte (mm)	TBC	3-4	4-5	5-6	3-4
DP (Pa)	TBC	61	25	12	21

FIG. 8

TIPO DE DISPOSITIVO	CAUDAL (l min ⁻¹)	% ACTIVO EN LA FORMULACIÓN	FRACCIÓN DE PARTÍCULAS FINAS (%)	DIÁMETRO AERODINÁMICO MÁSSICO PROMEDIO (µm)
DPI convencional 1	28,3	15	34,53	3,85
DPI convencional 2	28,3	15	37,31	3,79
Ciclón E	28,3	15	75,73	2,44
Ciclón D	28,3	15	79,10	2,56
Ciclón C	28,3	15	80,60	2,31
Ciclón B	28,3	15	78,65	2,39
Ciclón A	23,0	15	69,15	2,65

FIG. 9

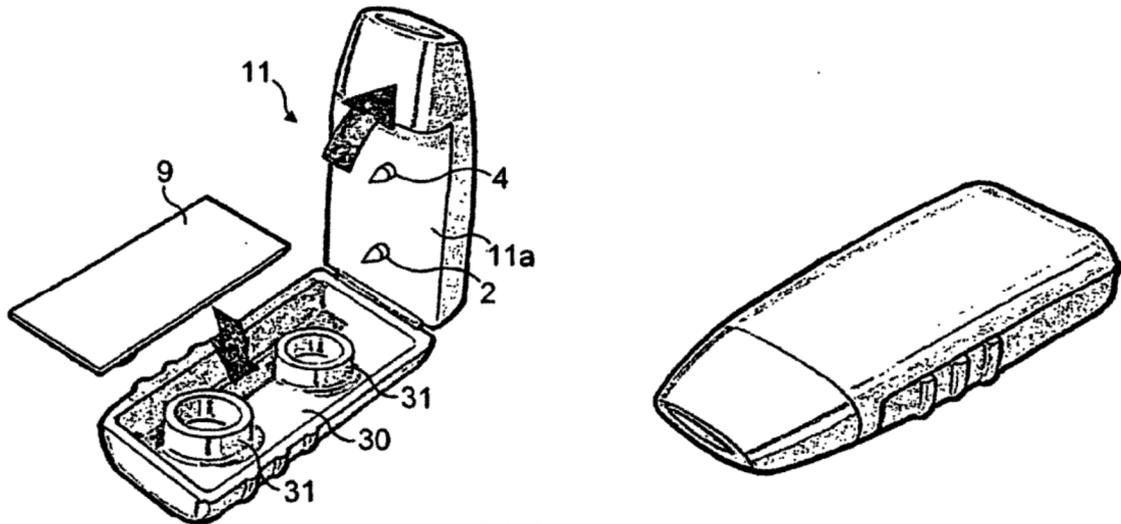


FIG. 10

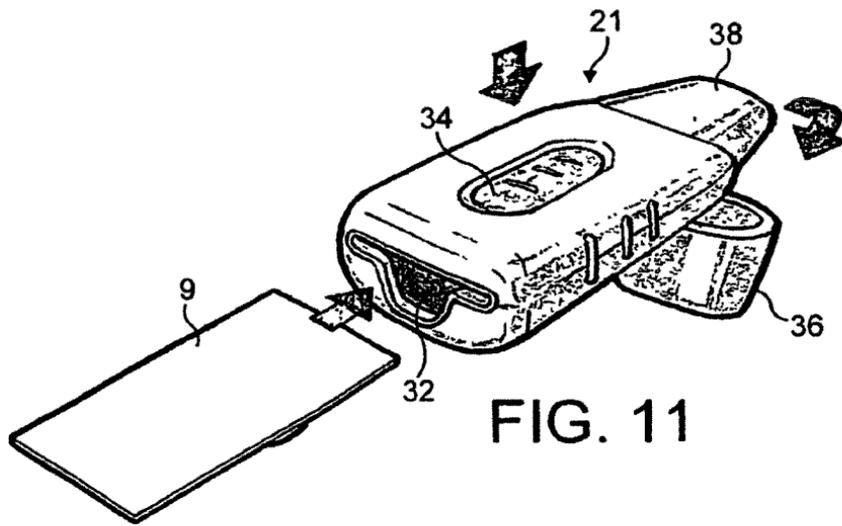


FIG. 11

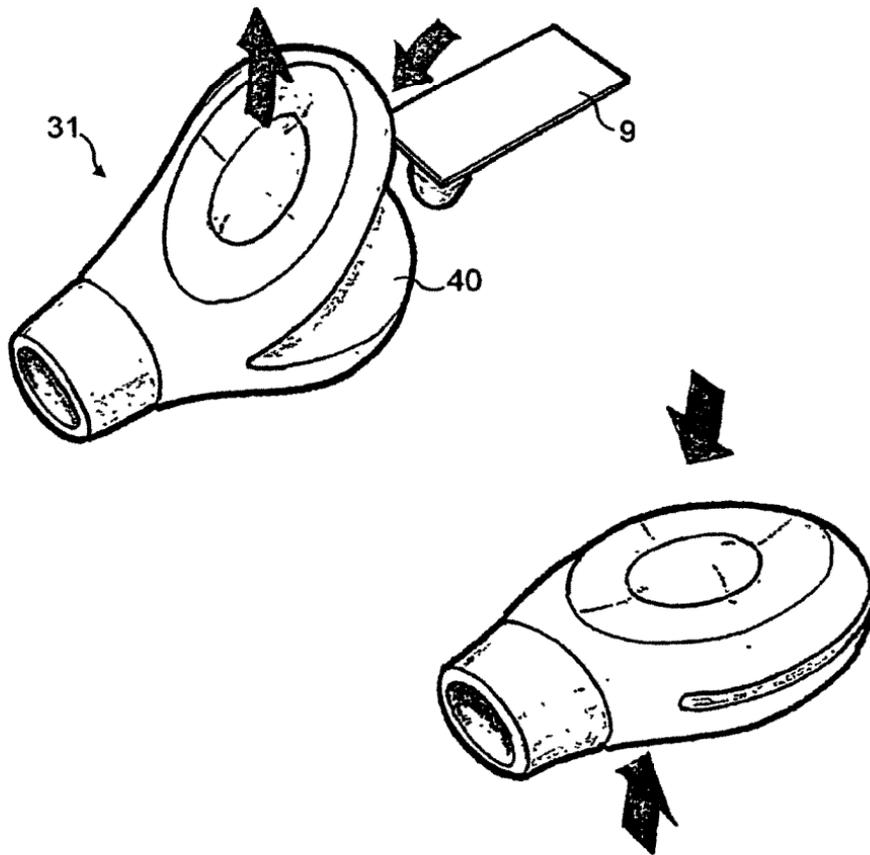


FIG. 12

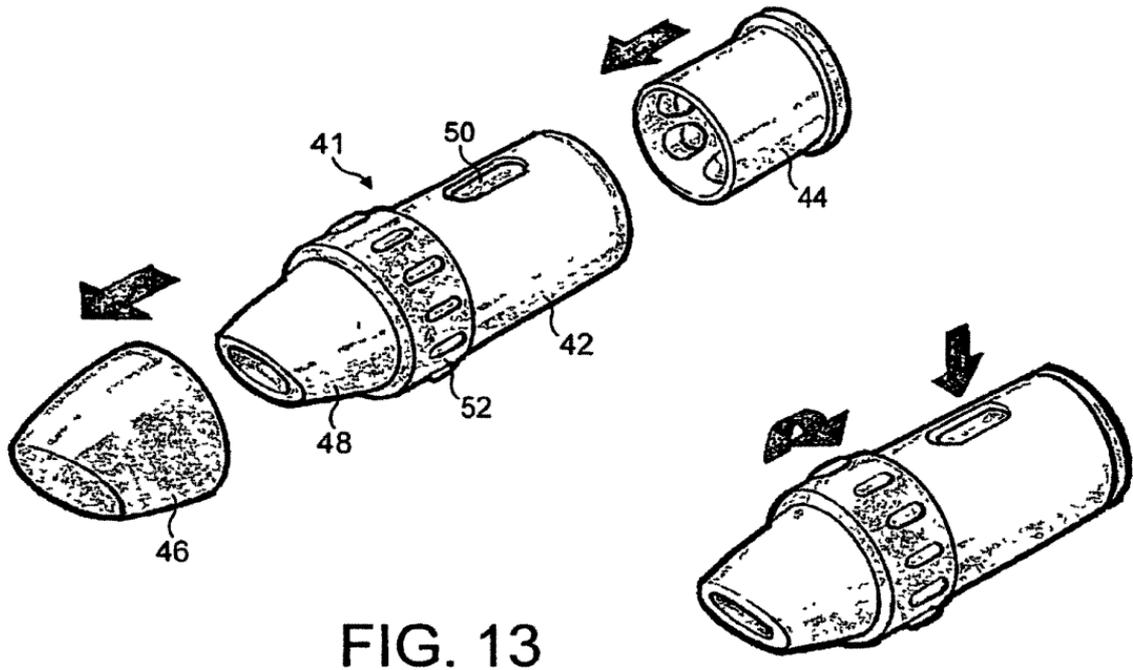


FIG. 13

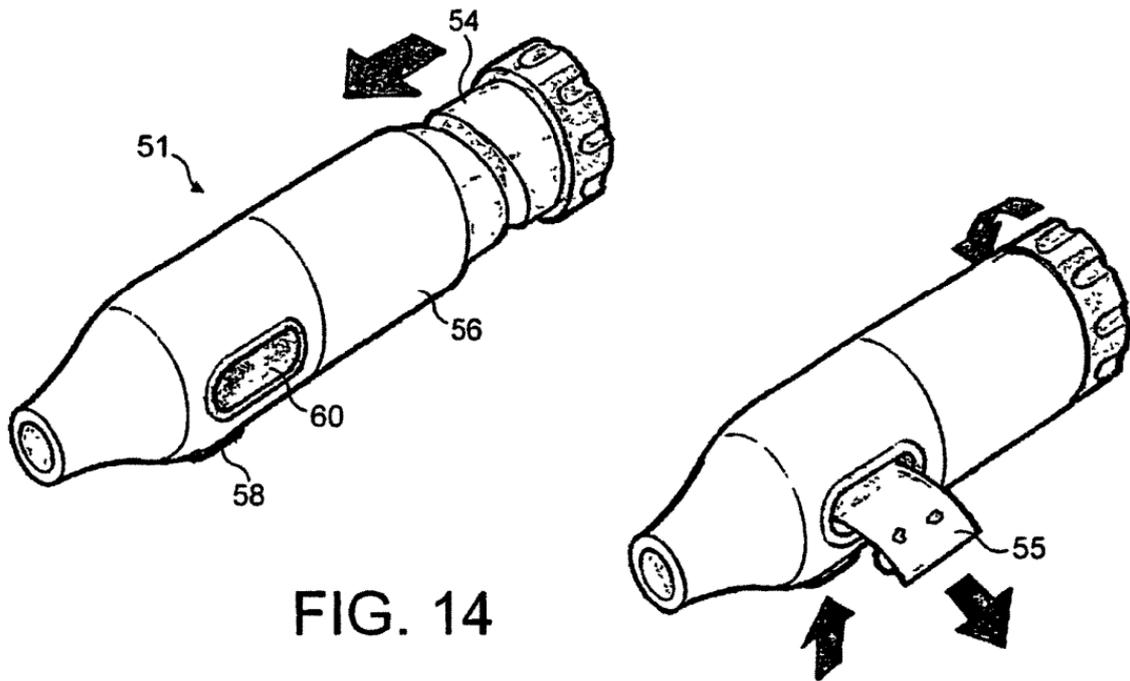


FIG. 14

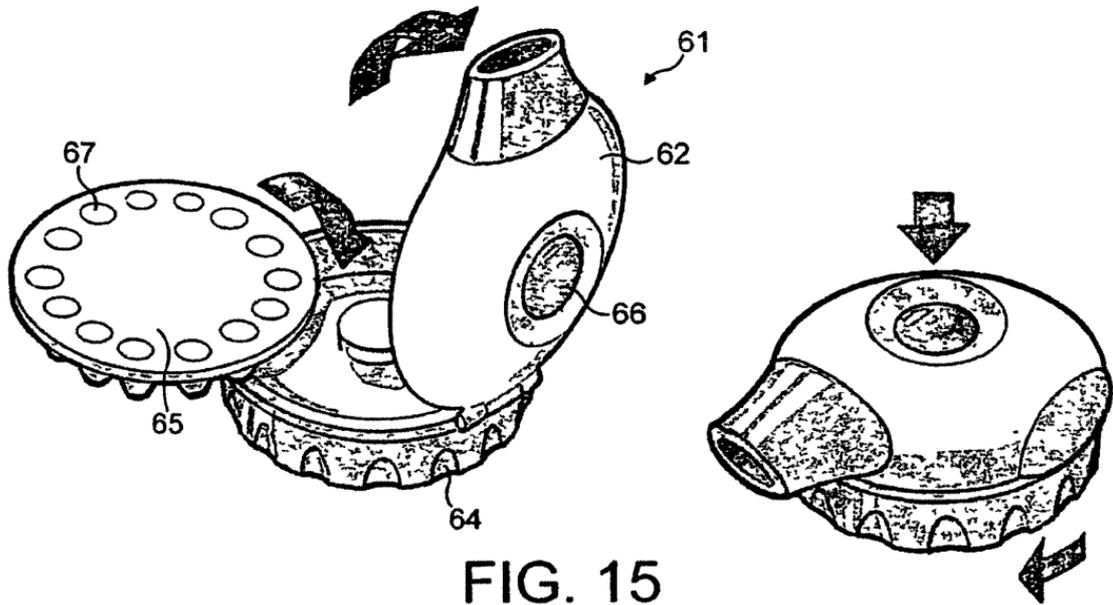


FIG. 15

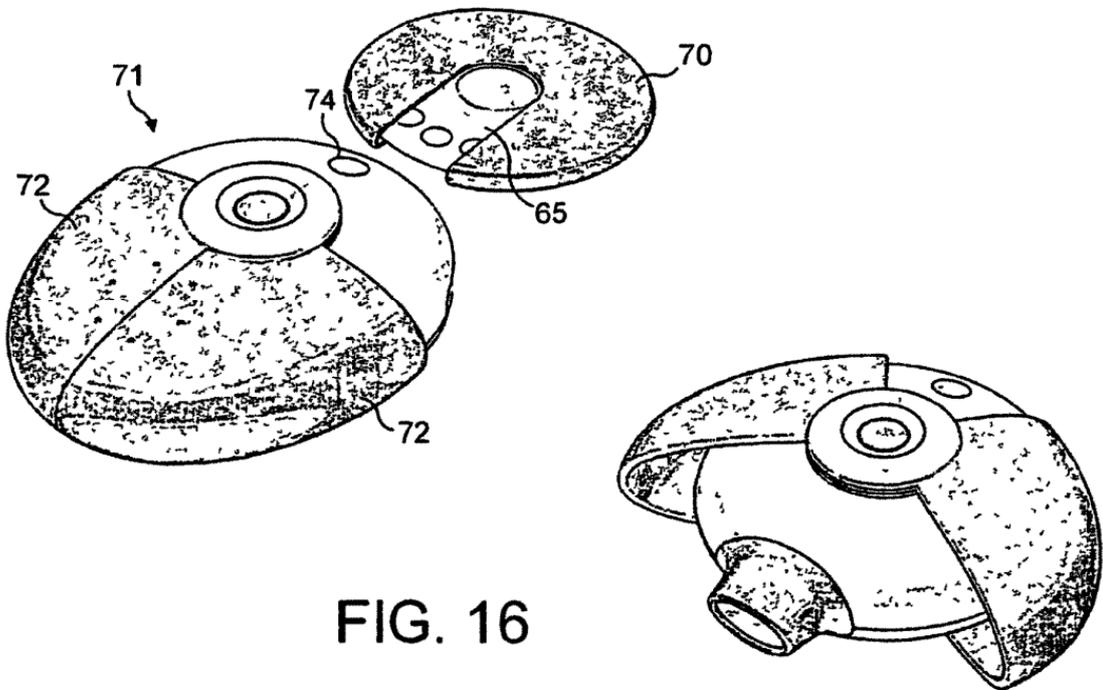


FIG. 16

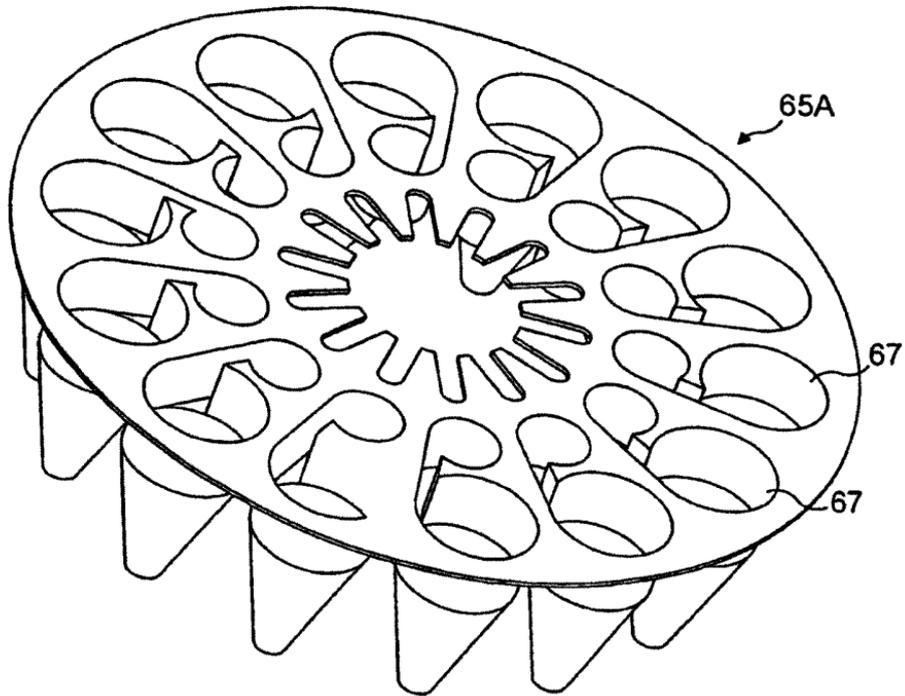


FIG. 17

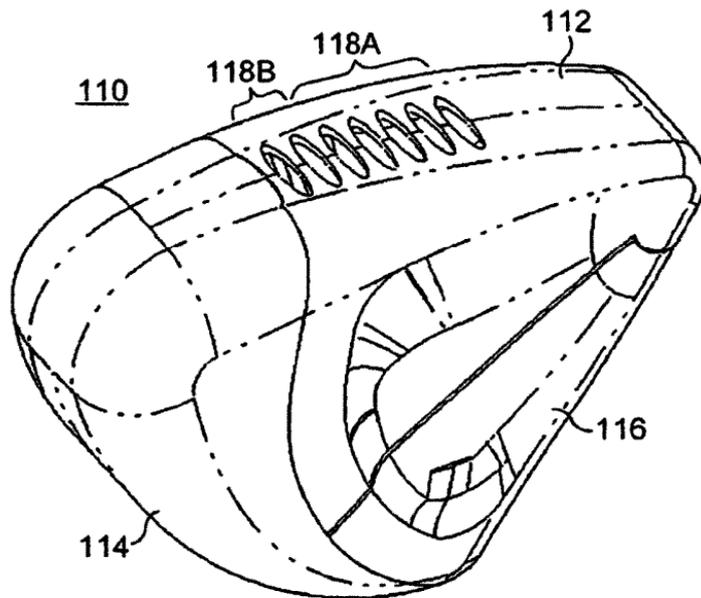
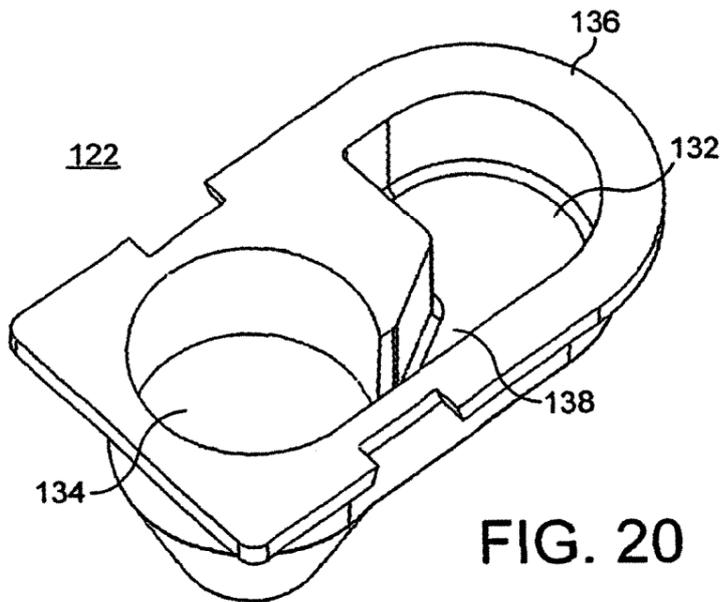
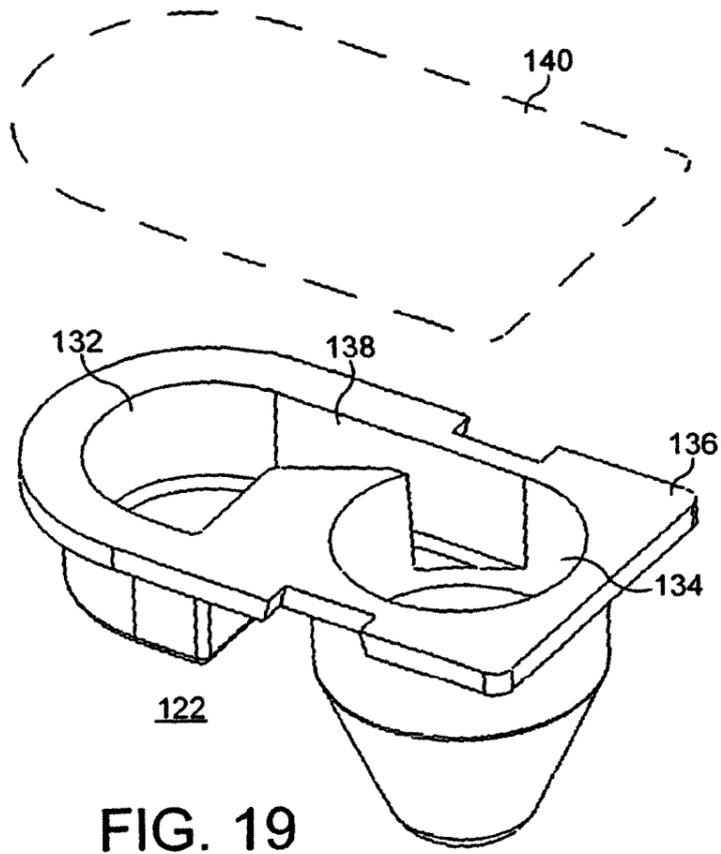
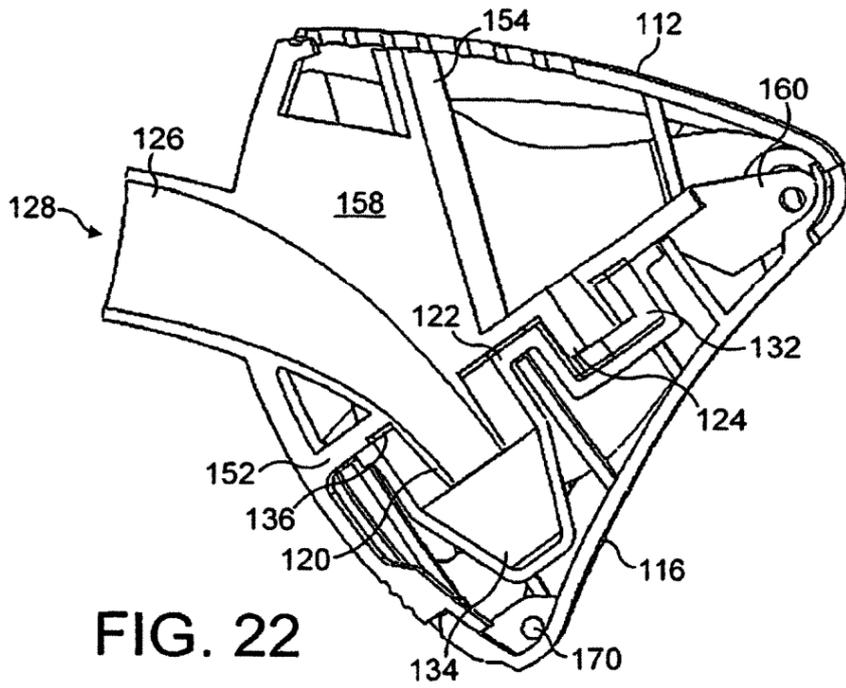
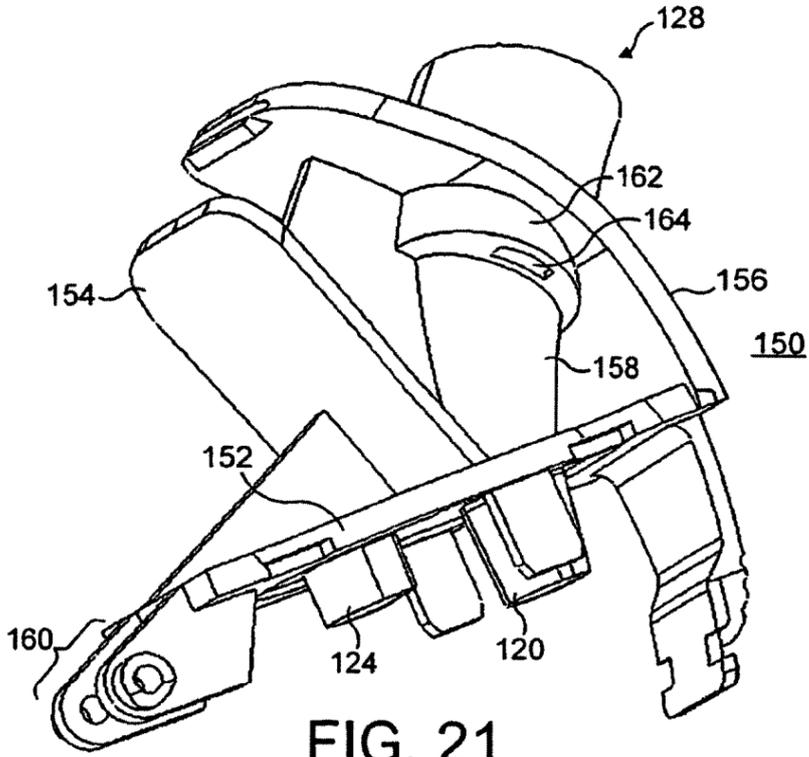
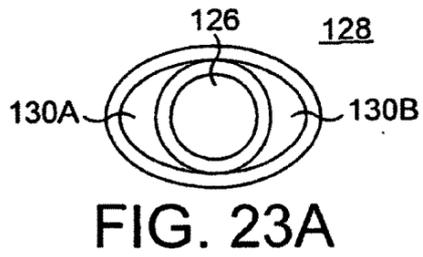
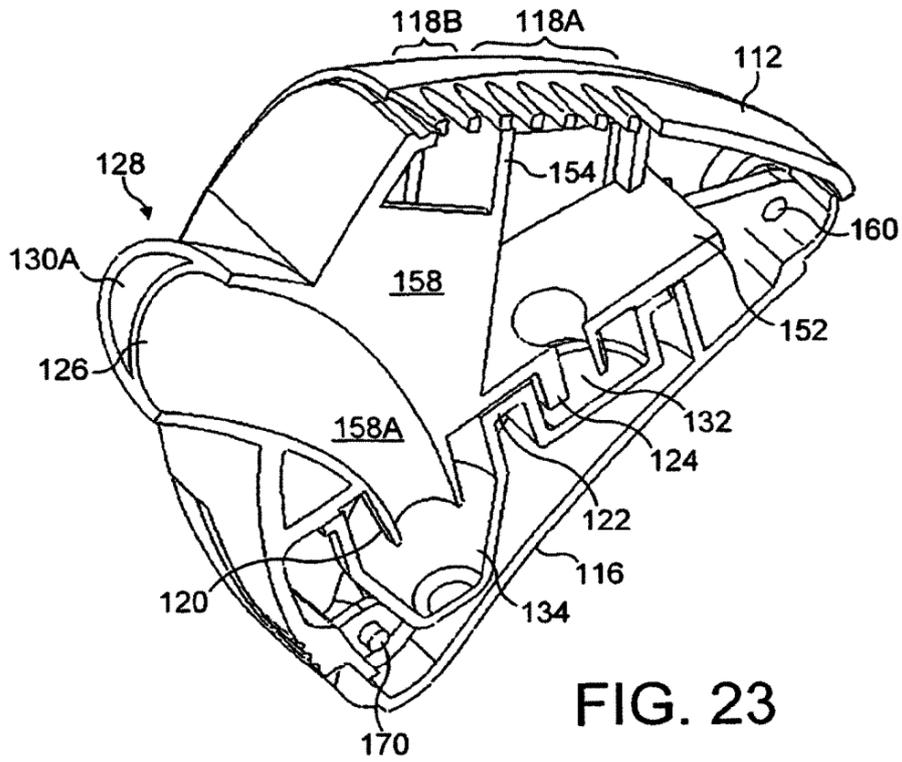


FIG. 18







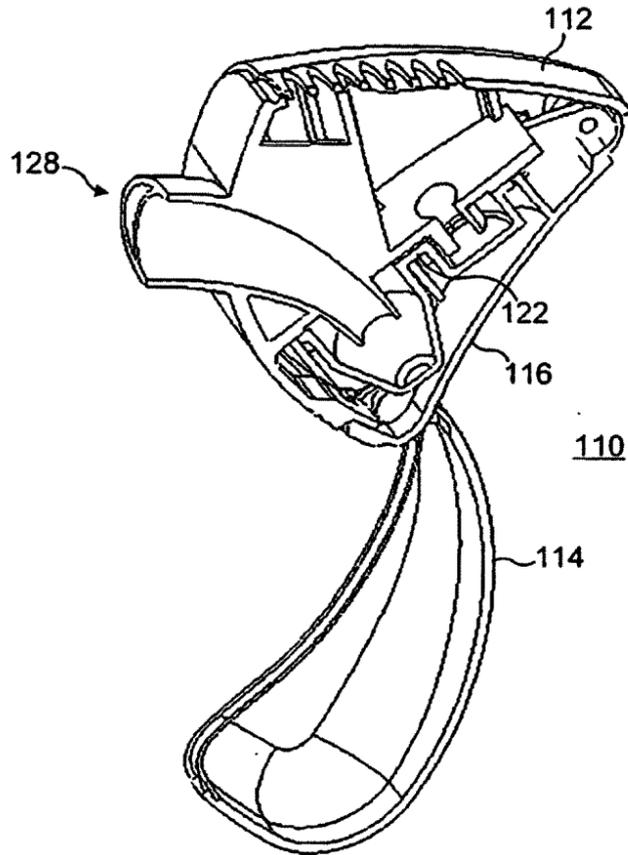


FIG. 24

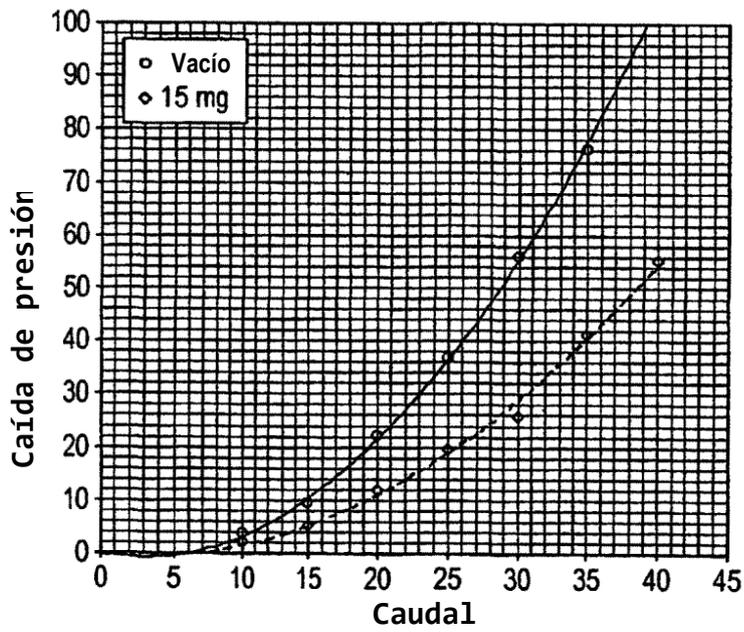


FIG. 25