(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 564 165**

(51) Int. CI.:

A61M 15/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2004 E 04750009 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 1615689**

(54) Título: **Aparato de aerosolización con guía de alineación para la perforación de la cápsula**

(30) Prioridad:

09.04.2003 US 461748 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2016

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4002 Basel, CH

(72) Inventor/es:

DUNKLEY, MICHAEL JOHN;
TUCKWELL, JONATHAN DAVID;
VERNON-HARCOURT, EDWARD WILLIAM;
GLUSKER, MARK J. y
PABOOJIAN, STEVE

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Aparato de aerosolización con guía de alineación para la perforación de la cápsula

Antecedentes

La necesidad de tratamiento terapéutico eficaz de pacientes ha dado como resultado el desarrollo de una variedad de técnicas para administrar una formulación farmacéutica a un paciente. Una técnica tradicional implica la administración oral de una formulación farmacéutica en forma de una pastilla, una cápsula, o similar. La administración de fármacos inhalables, en donde un paciente inhala una formulación farmacéutica aerosolizada por vía oral o por vía nasal para administrar la formulación al tracto respiratorio del paciente, también ha demostrado ser una forma eficaz de administración. En una técnica de inhalación, se administra una formulación farmacéutica profundamente dentro de los pulmones de un paciente donde puede absorberse al torrente sanguíneo. En otra técnica de inhalación, se administra localmente una formulación farmacéutica a un sitio particular, tal como un pulmón infectado. Existen muchos tipos de dispositivos de inhalación incluyendo dispositivos que aerosolizan una formulación farmacéutica de polvo seco.

Un tipo de dispositivo de inhalación aerosoliza una formulación farmacéutica que se almacena en una cápsula. Por ejemplo, una dosis o una parte de una dosis de una formulación farmacéutica de polvo seco puede almacenarse en una cápsula, y la cápsula puede insertarse en un dispositivo de aerosolización que puede aerosolizar la formulación farmacéutica. La aerosolización puede lograrse liberando energía almacenada. Por ejemplo, la aerosolización puede lograrse utilizando la energía suministrada durante la inhalación del usuario, tal como el flujo de aire inhalado, para aerosolizar la formulación farmacéutica.

Antes, durante o después de insertarse en el dispositivo de aerosolización, la cápsula se abre para exponer la formulación farmacéutica. La apertura de la cápsula puede realizarse, por ejemplo, perforando la cápsula, rasgando la cápsula o separando las partes de la cápsula. Cuando la cápsula se abre apropiadamente y cuando se suministra energía de aerosolización, la formulación farmacéutica se aerosoliza de modo que el usuario puede inhalarla y puede administrarse una dosis o una parte de una dosis de la formulación farmacéutica aerosolizada al tracto respiratorio del usuario.

Sin embargo, el uso incorrecto del dispositivo de aerosolización puede dar como resultado la administración de una cantidad inferior a la deseada de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, si una cápsula no se abre apropiada o completamente antes del proceso de aerosolización, la cantidad de formulación farmacéutica que está aerosolizándose puede reducirse o el flujo de la formulación farmacéutica aerosolizada puede no ser de una calidad suficientemente alta como para administrar una cantidad deseable al usuario. Además, la formulación farmacéutica residual dentro del aparato de aerosolización puede limitar la eficacia del proceso de perforación de la cápsula.

El documento US 4069819 da a conocer un dispositivo de inhalación de forma cilíndrica para la administración de medicamentos de forma finamente dividida, que tiene una cámara de nebulización para una cápsula con el medicamento. Están previstos una serie de orificios de entrada de aire en la periferia de la parte inferior de la cámara de nebulización, cuyos ejes están desviados del eje central de la cámara de nebulización. Una o más agujas accionadas por un pulsador agujerean la cápsula y liberan el medicamento en polvo.

Por tanto, es deseable poder mejorar la eficacia y reproducibilidad de un mecanismo de apertura de ~~una~~ cápsula para un aparato de aerosolización. Además es deseable poder proporcionar tal apertura de la cápsula de una manera que aumente la vida útil del aparato de aerosolización.

Sumario

La presente invención satisface estas necesidades. En un aspecto de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, un mecanismo de perforación de cápsula tiene una guía de alineación de cápsula que mejora la calidad y constancia de las perforaciones de las cápsulas. Adicionalmente, la guía de alineación prolonga la vida útil del aparato de aerosolización.

En otro aspecto de la invención, un aparato de aerosolización comprende una carcasa que define una cámara que tiene una o más entradas de aire, estando la cámara dimensionada para recibir una cápsula que contiene una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse; un mecanismo de perforación dentro de la carcasa, comprendiendo el mecanismo de perforación una guía de alineación y un elemento de perforación, en el que la guía de alineación comprende una superficie adaptada para entrar en contacto con la cápsula mientras que el elemento de perforación se hace avanzar dentro de la cápsula para crear una abertura en la cápsula, y en el que al menos una parte de la superficie está inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con el eje longitudinal de la cápsula; y una sección de extremo asociada con la carcasa, estando la sección de extremo dimensionada y conformada para recibirse en la boca o la nariz de un usurario de modo que el usuario puede inhalar a través de la

sección de extremo para inhalar la formulación farmacéutica aerosolizada que ha salido de la cápsula a través de la abertura creada en la cápsula.

En otro aspecto de la invención, un aparato de aerosolización comprende una carcasa que define una cámara que tiene una o más entradas de aire, estando la cámara dimensionada para recibir una cápsula que contiene una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse; un mecanismo de perforación dentro de la carcasa, comprendiendo el mecanismo de perforación una guía de alineación y un elemento de perforación, en el que la guía de alineación comprende una superficie adaptada para entrar en contacto con la cápsula mientras que el elemento de perforación se hace avanzar dentro de la cápsula para crear una abertura en la cápsula, y en el que la superficie comprende uno o más salientes para entrar en contacto con la cápsula; y una sección de extremo asociada con la carcasa, estando la sección de extremo dimensionada y conformada para recibirse en la boca o la nariz de un usuario de modo que el usuario puede inhalar a través de la sección de extremo para inhalar la formulación farmacéutica aerosolizada que ha salido de la cápsula a través de la abertura creada en la cápsula.

En otro ejemplo de referencia, un método para proporcionar acceso a una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse comprende proporcionar una cápsula que contiene una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse; poner en contacto la cápsula con la superficie de una guía de alineación, estando la superficie inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con el eje longitudinal de la cápsula; y hacer avanzar un elemento de perforación a través de la pared de la cápsula para crear una abertura en la cápsula.

En otro ejemplo de referencia, un método para proporcionar acceso a una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse comprende proporcionar una cápsula que contiene una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse; poner en contacto la cápsula con la superficie de una guía de alineación, comprendiendo la superficie uno o más salientes para entrar en contacto con la cápsula; y hacer avanzar un elemento de perforación a través de la pared de la cápsula para crear una abertura en la cápsula.

En otro ejemplo de referencia, a método de aerosolización de una formulación farmacéutica comprende insertar una cápsula que contiene una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse en una cámara; poner en contacto la cápsula con la superficie de una guía de alineación, estando la superficie inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con el eje longitudinal de la cápsula y/o que tiene uno o más salientes para entrar en contacto con la cápsula; hacer avanzar un elemento de perforación a través de la pared de la cápsula para crear una abertura en la cápsula; aerosolizar la formulación farmacéutica en la cápsula haciendo fluir aire a través de la cámara; y administrar la formulación farmacéutica aerosolizada al tracto respiratorio de un usuario durante la inhalación del usuario.

Dibujos

Estas características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor teniendo en cuenta la siguiente descripción, las reivindicaciones adjuntas y los dibujos adjuntos que ilustran características a modo de ejemplo de la invención. Sin embargo, se entiende que cada una de las características pueden usarse en la invención en general, no simplemente en el contexto de los dibujos particulares, y la invención incluye cualquier combinación de estas características, donde:

la figura 1A es una vista lateral en sección esquemática de una versión de un aparato de aerosolización en una posición de reposo;

la figura 1B es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 1A justo antes de la perforación de la cápsula;

la figura 1C es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 1A a medida que la cápsula está perforándose;

la figura 1D es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 1A justo después de la perforación de la cápsula;

la figura 1E es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 1A en uso;

la figura 2A es una vista lateral en sección esquemática de otra versión de un aparato de aerosolización en una posición de reposo;

la figura 2B es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 2A justo antes de la perforación de la cápsula;

la figura 2C es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 2A a medida que la cápsula está perforándose;

la figura 2D es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 2A justo después de la perforación de la cápsula;

la figura 2E es una vista lateral en sección esquemática de la versión de un aparato de aerosolización mostrada en la figura 2A en uso;

la figura 3 es un gráfico que muestra la eficacia de usar una guía de alineación según la presente invención; y

la figura 4 es una vista en perspectiva esquemática de una versión de una guía de alineación.

Descripción

La presente invención se refiere a un aparato de aerosolización. En particular, la invención se refiere a un aparato de aerosolización que puede aerosolizar un polvo contenido en una cápsula. Aunque el procedimiento se ilustra en el contexto de aerosolizar una formulación farmacéutica de polvo seco para inhalación, la presente invención puede usarse en otros procedimientos y no debe limitarse a los ejemplos proporcionados en el presente documento.

Un aparato 100 de aerosolización según la presente invención se muestra esquemáticamente en la figura 1A. El aparato 100 de aerosolización comprende una carcasa 105 que define una cámara 110 que tiene una o más entradas 115 de aire y una o más salidas 120 de aire. La cámara 110 está dimensionada para recibir una cápsula 125 que contiene una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse. Un mecanismo de perforación 130 comprende una guía de alineación 132 que tiene una superficie 133 de asiento y un conducto 134 en el que se recibe de manera deslizante un elemento 135 de perforación. Cerca de o adyacente a la salida 120 está una sección 140 de extremo que puede dimensionarse y conformarse para recibirse en la boca o la nariz de un usuario de modo que el usuario puede inhalar a través de una abertura 145 en la sección 140 de extremo que está en comunicación con la salida 120.

El aparato 100 de aerosolización utiliza un flujo de aire a través de la cámara 110 para aerosolizar la formulación farmacéutica en la cápsula 125. Por ejemplo, las figuras 1A a 1E ilustran el funcionamiento de una versión de un aparato 100 de aerosolización en el que se usa un flujo de aire a través de la entrada 115 para aerosolizar la formulación farmacéutica y la formulación farmacéutica aerosolizada fluye a través de la salida 120 de modo que puede administrarse al usuario a través de la abertura 145 en la sección 140 de extremo. El aparato 100 de aerosolización se muestra en su estado inicial en la figura 1A. La cápsula 125 se coloca dentro de la cámara 110 y la formulación farmacéutica está contenida dentro de la cápsula 125.

Para usar el aparato 100 de aerosolización, la formulación farmacéutica en la cápsula 125 se expone para permitir que se aerosolice. En la versión de las figuras 1A a 1E, el mecanismo 130 de perforación se hace avanzar dentro de la cámara 110 aplicando una fuerza 150 al mecanismo 130 de perforación. Inicialmente, la guía 132 de alineación y el elemento 135 de perforación se hacen avanzar como una unidad hasta la posición mostrada en la figura 1B. En esta posición, la superficie 133 de asiento entra en contacto con la cápsula 125 para centrar la cápsula 125 sobre la guía 132 de alineación. Por ejemplo, un usuario puede presionar contra una superficie del mecanismo 130 de perforación para provocar que el mecanismo 130 de perforación se deslice dentro de la carcasa 105. Al continuar aplicando la fuerza 150, el elemento 135 de perforación se hace avanzar al interior y a través de la pared de la cápsula 125, tal como se muestra en la figura 1C. El elemento de perforación puede comprender una o más puntas 152 afiladas para facilitar el avance a través de la pared de la cápsula 125. El mecanismo 130 de perforación se retrae entonces hasta la posición mostrada en la figura 1D, dejando una abertura 160 a través de la pared de la cápsula 125 para exponer la formulación farmacéutica en la cápsula 125.

Entonces se hace fluir aire u otro gas a través de una entrada 115, tal como se muestra mediante las flechas 165 en la figura 1E. El flujo de aire provoca que la formulación farmacéutica se aerosolice. Cuando el usuario inhala 170 a través de la sección 140 de extremo, la formulación farmacéutica aerosolizada se administra al tracto respiratorio del usuario. En una versión, el flujo 165 de aire puede provocarse por la inhalación 170 del usuario. En otra versión, puede eyectarse aire comprimido u otro gas dentro de la entrada 115 para provocar el flujo 165 de aire de aerosolización.

La creación apropiada de la abertura 160 en la cápsula 125 permite una administración eficiente y eficaz de la formulación farmacéutica aerosolizada al usuario. En cambio, la creación incorrecta de la abertura 160 puede conducir a una administración ineficiente y menos eficaz del medicamento a un usuario. Por tanto una punta 152 apropiadamente afilada puede ayudar en la creación de aberturas constantes en la cápsula. Además, es importante que la punta 152 afilada se alinee apropiadamente con la cápsula 125 para garantizar la creación apropiada de la abertura 160.

Por consiguiente, para aumentar la eficiencia y eficacia del aparato 100 de aerosolización, la guía 132 de alineación puede diseñarse para mejorar la alineación de la cápsula. En una versión, la superficie 133 de asiento está colocada de modo que al menos una parte de la superficie está en un ángulo, a, en relación con un eje transversal de más de 35 grados, más preferiblemente de desde 35 grados hasta 55 grados, más preferiblemente desde 40 grados hasta 53 grados y lo más preferiblemente de aproximadamente 45 grados. Guías de alineación convencionales, tales como las disponibles de PH&T Pharma en Milán, Italia, y las descritas en la solicitud PCT WO 02/083220, tienen un ángulo, a, menor de 33 grados. El ángulo aumentado, a, de la superficie 133 de asiento proporciona un ángulo disminuido, b, en relación con el eje longitudinal de la cápsula 125 y/o el eje longitudinal de la cámara 110 y/o el eje longitudinal del elemento 135 de perforación. El ángulo, b, de la superficie 133 de asiento en relación con uno o más de estos ejes es preferiblemente menor de 55 grados, más preferiblemente de desde 35 grados hasta 55 grados, más preferiblemente desde 37 grados hasta 50 grados y lo más preferiblemente de aproximadamente 45 grados. Se ha descubierto inesperadamente que el ángulo aumentado, a, de la superficie 133 de asiento mejora significativamente la alineación de la cápsula y prolonga inesperadamente la vida útil eficaz del aparato 100 de aerosolización.

En las figuras 2A a 2E se muestra una versión de un aparato 100 de aerosolización que comprende una guía 132 de alineación según la presente invención. En esta versión, la carcasa 105 del aparato 100 de aerosolización comprende un cuerpo 205 y una pieza 210 de extremo retirable. La pieza 210 de extremo puede retirarse del cuerpo 205 para insertar una cápsula 125 en la cámara 110 que se forma cuando el cuerpo 205 y la pieza 210 de extremo se conectan entre sí. La pieza 210 de extremo comprende un tabique 215 que bloquea el extremo delantero de la cámara 110, y el tabique 215 tiene la una o más salidas 120 extendiéndose a su través. Un ejemplo de un aparato de aerosolización con un tabique 215 y una cámara 110 se describe en la patente estadounidense 4.069.819 y en la patente estadounidense 4.995.385. En una disposición de este tipo, la cámara 110 comprende un eje longitudinal que ese encuentra generalmente en el sentido de inhalación, y la cápsula 125 puede insertarse en sentido longitudinal en la cámara 110 de modo que el eje longitudinal de la cápsula puede ser paralelo al eje longitudinal de la cámara 110. En la versión de las figuras 2A a 2E, la cámara 110 está dimensionada para recibir una cápsula 125 que contiene una formulación farmacéutica de una manera que permite que la cápsula se mueva dentro de la cámara 110. Las entradas 115 comprenden una pluralidad de ranuras 220 orientadas tangencialmente. Cuando un usuario inhala 170 a través de la pieza 210 de extremo, se provoca que el aire exterior fluya a través de las ranuras 220 tangenciales tal como se muestra mediante las flechas 225 en la figura 2E. Este flujo 225 de aire crea un flujo de aire en remolino dentro de la cámara 110. El flujo de aire en remolino provoca que la cápsula 125 entre en contacto con el tabique 215 y luego se mueva dentro de la cámara 110 de una manera que provoca que la formulación farmacéutica salga de la cápsula 125 y se arrastre dentro del flujo de aire en remolino. En una versión, la cápsula 125 puede rotar dentro de la cámara 110 de una manera en la que el eje longitudinal de la cápsula permanece en un ángulo inferior a 80 grados, y preferiblemente inferior a 45 grados con respecto al eje longitudinal de la cámara. El movimiento de la cápsula 125 en la cámara 110 puede provocarse por la anchura de la cámara 110 que es menor que la longitud de la cápsula 125. En una versión específica, la cámara 110 comprende una sección 230 de sección transversal decreciente que termina en un borde 235. Durante el flujo de aire en remolino en la cámara 110, el extremo delantero de la cápsula 125 entra en contacto con y reposa sobre el tabique 215 y una pared lateral de la cápsula 125 entra en contacto con el borde 235 y se desliza y/o rota a lo largo del borde 235. Este movimiento de la cápsula es particularmente eficaz para forzar que una gran cantidad de la formulación farmacéutica pase a través de una o más aberturas 160 en la parte posterior de la cápsula 125.

La una o más aberturas 160 en la parte posterior de la cápsula 125 en la versión de las figuras 2A a 2E se crean mediante un mecanismo 130 de perforación que tiene un elemento 135 de perforación tal como cualquiera de los descritos anteriormente que puede deslizarse dentro del cuerpo 205. El mecanismo 130 de perforación, mostrado en su posición de reposo en la figura 2A, comprende un émbolo 240 unido en su extremo 245 delantero al elemento 135 de perforación, que en la versión mostrada es una grapa 250 con forma de U que tiene dos puntas 152 afiladas como en cualquier versión descrita anteriormente o similar. El mecanismo 130 de perforación comprende además un elemento 255 de alineación que pone en contacto el émbolo 240 y/o el elemento 135 de perforación y puede deslizarse en relación con el émbolo 240 y el elemento 135 de perforación. Para crear las aberturas 160 en la cápsula 125, el usuario aplica una fuerza 150 al émbolo 240, tal como se muestra en la figura 2B, tal como presionando contra la superficie 155 de extremo del émbolo 240 con el índice o pulgar del usuario. La fuerza 150 provoca que el émbolo se deslice dentro del cuerpo 205. Un contacto de fricción ligera entre el émbolo 240 y la sección 260 posterior del elemento 255 de alineación provoca que el elemento 255 de alineación también se deslice dentro del cuerpo 205 hasta que una superficie 265 de asiento delantera del elemento 255 de alineación entra en contacto con la cápsula 125, tal como se muestra en la figura 2B. La superficie 265 de asiento delantera, que puede estar en ángulo con un ángulo, a, tal como se comentó anteriormente, entra en contacto con la cápsula 125 y sujeta la cápsula 125 entre el elemento 255 de alineación y el tabique 215. La aplicación continuada de fuerza 150 provoca que el émbolo 240 y el elemento 135 de perforación se deslicen en relación con el elemento 255 de alineación, tal como se muestra en la figura 2C, haciendo avanzar el elemento 135 de perforación a través de las aberturas 270 en la superficie 265 de asiento delantera y dentro de la cápsula 125. Tras la eliminación de la fuerza 150, un resorte 275 u otro elemento de desviación empuja el mecanismo 130 de perforación de nuevo a su posición de reposo. Por ejemplo, el resorte 275 puede entrar en contacto con un hombro 280 en el cuerpo 205 y presionar una pestaña 285 sobre el émbolo 240 hacia un reborde 290 en el cuerpo 205. El ajuste por fricción entre el émbolo 240 y el elemento

255 de alineación también devuelve al elemento 255 de alineación a su posición retraída cuando el émbolo retorna a su posición retraída.

En otra versión, el aparato 100 de aerosolización puede estar configurado de manera diferente a la mostrada en las figuras 1A a 1D y 2A a 2E. Por ejemplo, la cámara 100 puede estar dimensionada y conformada para recibir la cápsula 125 de modo que la cápsula 125 es perpendicular al sentido de inhalación, tal como se describe en la patente estadounidense 3.991.761. También se describe en la patente estadounidense 3.991.761 que el mecanismo 130 de perforación puede perforar ambos extremos de la cápsula 125. En tal versión, el elemento 135 de perforación de la presente invención puede proporcionarse para perforar uno o ambos extremos de la cápsula 125. En otra versión, la cámara puede recibir la cápsula 125 de una manera en la que fluye aire a través de la cápsula 125 tal como se describe por ejemplo en la patente estadounidense 4.338.931 y en la patente estadounidense 5.619.985. En otra versión, la aerosolización de la formulación farmacéutica puede lograrse mediante gas a presión que fluye a través de las entradas, tal como se describe por ejemplo en la patente estadounidense 5.458.135, la patente estadounidense 5.785.049 y la patente estadounidense 6.257.233, o propelente, tal como se describe en la publicación PCT WO 00/72904 y la patente estadounidense 4.114.615.

La figura 3 ilustra gráficamente las ventajas de usar una guía 132 de alineación según la presente invención. Los rombos muestran la dosis emitida resultante usando una guía de alineación convencional que tiene una superficie de asiento con un ángulo, a, inferior a 33 grados. Tal como puede observarse, el dispositivo pierde eficacia tras aproximadamente 20 accionamientos. Sin embargo, la guía de alineación que tiene una superficie de asiento que tiene un ángulo, a, de aproximadamente 45 grados proporciona un uso eficaz incluso tras 80 accionamientos, tal como se muestra mediante los círculos y cuadrados.

En la figura 4 se muestra otra versión de una guía 132 de alineación. En esta versión, la superficie 133 de asiento comprende uno o más salientes, tales como nervios 300, que sirven para entrar en contacto con la cápsula durante el proceso de perforación. Los nervios 300 crean depresiones 305 en las que puede depositarse formulación farmacéutica en polvo residual. Al proporcionar las depresiones 305 y reducir de ese modo la cantidad de polvo residual sobre la parte de la superficie 133 de asiento que entra en contacto con la cápsula, se mejora la eficacia del aparato de aerosolización y se prolonga la vida útil del aparato de aerosolización. Los nervios 300 pueden extenderse longitudinalmente, tal como se muestra, y/o pueden extenderse en una dirección perpendicular. En una versión, los nervios 300 que se extienden longitudinalmente, tal como se muestra, están en un ángulo, a, tal como se describió anteriormente. La superficie de la superficie 133 de asiento y/o los nervios 300 puede comprender un material de baja fricción para reducir adicionalmente el desgaste sobre la superficie. Alternativa o adicionalmente, los salientes pueden estar en forma de otras partes elevadas tales como protuberancias y/o las depresiones pueden estar formadas por indentaciones, tales como terrones o valles, en la superficie.

En una versión preferida, la invención proporciona un sistema y método para aerosolizar una formulación farmacéutica y administrar la formulación farmacéutica al tracto respiratorio del usuario, y en particular a los pulmones del usuario. La formulación farmacéutica puede comprender medicamentos en polvo, suspensiones o disoluciones líquidas, y similares, y pueden incluir un agente activo.

El agente activo descrito en el presente documento incluye un agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla de los mismos que proporciona algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. Esto incluye alimentos, complementos alimenticios, nutrientes, fármacos, vacunas, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Tal como se usa en el presente documento, los términos incluyen además cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado o sistémico en un paciente. Un agente activo para su incorporación en la formulación farmacéutica descrita en el presente documento puede ser un compuesto inorgánico u orgánico, incluyendo, sin limitación, fármacos que actúan sobre: los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinópticos, sitios de uniones neuroefectoras, sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductor, el sistema esquelético, sistemas autacoides, los sistemas alimentario y excretor, el sistema de histamina y el sistema nervioso central. Pueden seleccionarse agentes activos adecuados de, por ejemplo, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, fármacos respiratorios, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos (antagonistas de dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, fármacos antiansiedad (ansiolíticos), supresores del apetito, agentes antimigrañosos, agentes de contracción muscular, agentes antiinfecciosos (antibióticos, antivirales, antifúngicos, vacunas), antiartríticos, antimalariales, antieméticos, anepilépticos, broncodilatadores, citocinas, factores de crecimiento, agentes anticancerígenos, agentes antitrombóticos, agentes antihipertensores, fármacos cardiovasculares, antiarrítmicos, antioxidantes, agentes antiasmáticos, agentes hormonales incluyendo anticonceptivos, agentes simpatomiméticos, diuréticos, agentes de regulación lipídica, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes nutricionales y complementos, complementos de crecimiento, agentes antienteritis, vacunas, anticuerpos, agentes de diagnóstico y agentes de contraste. El agente activo, cuando se administra mediante inhalación, puede actuar local o sistémicamente.

El agente activo puede pertenecer a una de varias clases estructurales, incluyendo pero sin limitarse a moléculas

pequeñas, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas que pueden provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos, y similares.

Los ejemplos de agentes activos adecuados para su uso en esta invención incluyen pero no se limitan a uno o más de calcitonina, anfotericina B, eritropoyetina (EPO), factor VIII, factor IX, ceredasa, cerezima, ciclosporina, factor estimulante de las colonias de granulocitos (GCSF), trombopoyetina (TPO), inhibidor de alfa-1 proteinasa, elcatonina, factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF), hormona de crecimiento, hormona de crecimiento humana (HGH), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, receptor de interleucina-1, interleucina-2, antagonista de receptor de interleucina-1, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), factor IX, insulina, proinsulina, análogos de insulina (por ejemplo, insulina monoacilada tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.922.675), amilina, péptido C, somatostatina, análogos de somatostatina incluyendo octreotida, vasopresina, hormona estimulante del folículo (FSH), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), insulintropina, factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de crecimiento tisulares, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento endoteliales, hormona paratiroidea (PTH), péptido similar al glucagón - timosina alfa 1, inhibidor IIb/IIIa, alfa-1 antitripsina, compuestos de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de VLA-4, bisfosfonatos, anticuerpo frente al virus respiratorio sincitial, gen regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (ADNasa), proteína bactericida/de aumento de la permeabilidad (BPI), anticuerpo anti-CMV, ácido 13-cis-retinoico, macrólidos tales como eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davercina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiromicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, rokitamicina, andazitromicina y swinolida A; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, trovafloxacino, alatrofloxacino, moxifloxicino, norfloxacino, enoxacino, grepafloxacino, gatifloxacino, lomefloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, pefloxacino, amifloxacino, fleroxacino, tosufloxacino, prulifloxacino, irloxacino, pazufloxacino, clinafloxacino y sitafloxacino, aminoglucósidos tales como gentamicina, netilmicina, paramecina, tobramicina, amikacina, kanamicina, neomicina y estreptomicina, vancomicina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistimetato, polimixinas tales como polimixina B, capreomicina, bacitracina, compuestos de tipo penem; penicilinas incluyendo agentes sensibles a penicilinasa como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a penicilinasa como meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos frente a microorganismos Gram-negativos como ampicilina, amoxicilina y hetacilina, cilina y galampicilina; penicilinas contra pseudomonas como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas como cefpodoxima, cefprozilo, ceftbuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrina, cefoxitina, cefamandol, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetrilo, cefepima, cefixima, cefonicid, cefoperazona, cefotetán, cefmetazol, ceftazidima, loracarbef y moxalactama, monobactamas como aztreonam; y carbapenems tales como imipenem, meropenem, pentamidina isetiouato, sulfato de albuterol, lidocaína, sulfato de metaproterenol, diprepionato de beclometasona, triamcinolona acetamida, acetónido de budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, cromolina sódica, tartrato de ergotamina y cuando sea aplicable, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores y formas de sales farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En referencia a péptidos y proteínas, la invención pretende englobar formas sintéticas, nativas, glicosiladas, no glicosiladas, pegiladas, y fragmentos biológicamente activos y análogos de los mismos.

Los agentes activos para su uso en la invención incluyen además ácidos nucleicos, como moléculas de ácido nucleico desnudo, vectores, partículas virales asociadas, ADN o ARN de plásmido u otros constructos de ácido nucleico de un tipo adecuado para la transfección o transformación de células, es decir, adecuados para terapia génica incluyendo antisentido. Además, un agente activo puede comprender virus inactivados o atenuados vivos adecuados para su uso como vacunas. Otros fármacos útiles incluyen los enumerados dentro del Physician's Desk Reference (edición más reciente).

La cantidad de agente activo en la formulación farmacéutica será la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo por dosis unitaria para lograr el resultado deseado. En la práctica, esto variará dependiendo del agente particular, su actividad, la gravedad del estado que va a tratarse, la población de pacientes, los requisitos de dosificación y el efecto terapéutico deseado. La composición contendrá generalmente cualquiera de desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 99% en peso de agente activo, normalmente desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 95% en peso de agente activo, y más normalmente desde aproximadamente el 5% hasta el 85% en peso de agente activo, y también dependerá de las cantidades relativas de aditivos contenidos en la composición. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para agentes activos que se administran en dosis de desde 0,001 mg/día hasta 100 mg/día, preferiblemente en dosis de desde 0,01 mg/día hasta 75 mg/día, y más preferiblemente en dosis de desde 0,10 mg/día hasta 50 mg/día. Se entiende que puede incorporarse más de un agente activo en las formulaciones descritas en el presente documento y que el uso del término "agente" de ningún modo excluye el uso de dos o más de tales agentes.

La formulación farmacéutica puede comprender un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable que puede

absorberse en los pulmones sin efectos toxicológicos adversos significativos para el sujeto, y particularmente para los pulmones del sujeto. Además del agente activo, una formulación farmacéutica puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos que son adecuados para administración pulmonar. Estos excipientes, si están presentes, están presentes generalmente en la composición en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 95% por ciento en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 80%, y más preferiblemente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 60% en peso. Preferiblemente, tales excipientes, en parte, servirán para mejorar adicionalmente las características de la composición de agente activo, por ejemplo proporcionando una administración más eficaz y reproducible del agente activo, mejorando las características de manejo de polvos, tales como fluidez y consistencia, y/o facilitando la fabricación y llenado de formas de dosificación unitarias. En particular, los materiales de excipiente pueden funcionar a menudo mejorando adicionalmente la estabilidad física y química del agente activo, minimizando el contenido en humedad residual y obstaculizando la captación de humedad, y potenciando el tamaño de partícula, el grado de agregación, las propiedades de superficie de partículas, tales como rugosidad, facilidad de inhalación y el direccionamiento de las partículas al pulmón. También puede proporcionarse uno o más excipientes para que sirvan como agentes de carga cuando se desea reducir la concentración del agente activo en la formulación.

Los excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la presente formulación farmacéutica incluyen pero no se limitan a aminoácidos, péptidos, proteínas, polímeros no biológicos, polímeros biológicos, hidratos de carbono, tales como azúcares, azúcares derivatizados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados y polímeros de azúcar, que pueden estar presentes individualmente o en combinación. Los excipientes adecuados son los proporcionados en el documento WO 96/32096. El excipiente puede tener una temperatura de transición vítrea (Tg) por encima de aproximadamente 35ºC, preferiblemente por encima de aproximadamente 40ºC, más preferiblemente por encima de 45ºC, lo más preferiblemente por encima de aproximadamente 55ºC.

Los excipientes proteicos a modo de ejemplo incluyen albúminas tales como albúmina sérica humana (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, hemoglobina, y similares. Los aminoácidos adecuados (fuera de los péptidos de dileucilo de la invención), que también pueden funcionar en una capacidad de tamponamiento, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo, tirosina, triptófano, y similares. Se prefieren aminoácidos y polipéptidos que funcionan como agentes dispersantes. Los aminoácidos que se encuentran dentro de esta categoría incluyen aminoácidos hidrófobos tales como leucina, valina, isoleucina, triptófano, alanina, metionina, fenilalanina, tirosina, histidina y prolina. Los excipientes peptídicos que potencian la capacidad de dispersión incluyen dímeros, trímeros, tetrámeros y pentámeros que comprenden uno o más componentes de aminoácidos hidrófobos tales como los descritos anteriormente.

Los excipientes de hidratos de carbono adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitolsorbitol (glucitol), piranosilsorbitol, mioinositol y similares.

La formulación farmacéutica también puede incluir un tampón o un agente de ajuste del pH, normalmente una sal preparada a partir de una base o ácido orgánico. Los tampones representativos incluyen sales de ácido orgánico de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico, tampones Tris, clorhidrato de trometamina o fosfato.

La formulación farmacéutica también puede incluir excipientes/aditivos poliméricos, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, ficoles (un azúcar polimérico), hidroxietilalmidón, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y sulfobutiléter-β-ciclodextrina), polietilenglicoles y pectina.

La formulación farmacéutica puede incluir además agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo cloruro de benzalconio), edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo polisorbatos tales como “TWEEN 20” y “TWEEN 80”), ésteres de sorbitano, lípidos (por ejemplo fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolamines), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo colesterol), y agentes quelantes (por ejemplo EDTA, zinc y otros cationes adecuados de este tipo). Se enumeran otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en las composiciones según la invención en “Remington: The Science & Practice of Pharmacy”, 19ª ed, Williams & Williams, (1995), y en el “Physician’s Desk Reference”, 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998).

“Mediana del diámetro en masa” o “MMD” es una medida del tamaño de partícula medio, puesto que los polvos de la invención son generalmente polidispersos (es decir, consisten en un intervalo de tamaños de partícula). Los valores de MMD tal como se notifican en el presente documento se determinan mediante sedimentación centrífuga, aunque puede usarse cualquiera de varias técnicas empleadas comúnmente para medir el tamaño de partícula medio.

“Mediana del diámetro aerodinámico en masa” o “MMAD” es una medida del tamaño aerodinámico de una partícula polidispersada. El diámetro aerodinámico se usa para describir un polvo aerosolizado en cuanto a su comportamiento de sedimentación, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, generalmente en aire, que la partícula. El diámetro aerodinámico engloba la conformación de la partícula, la densidad y el tamaño físico de una partícula. Tal como se usa en el presente documento, MMAD se refiere al punto medio o la mediana de la distribución del tamaño de partícula aerodinámico de un polvo aerosolizado determinado mediante impacto en cascada.

En una versión, la formulación en polvo para su uso en la presente invención incluye un polvo seco que tiene un tamaño de partícula seleccionado para permitir la penetración en los alveolos de los pulmones, es decir, preferiblemente una mediana del diámetro en masa (MMD) de 10 μm, preferiblemente menor de 7,5 μm y lo más preferiblemente menor de 5 μm, y estando habitualmente en el intervalo de 0,1 μm a 5 μm de diámetro. La eficacia de dosis administrada (DDE) de estos polvos puede ser mayor del 30%, más preferiblemente mayor del 40%, más preferiblemente mayor del 50% y lo más preferiblemente mayor del 60% y la distribución del tamaño de partícula del aerosol es de aproximadamente 1,0 - 5,0 μm de mediana del diámetro aerodinámico en masa (MMAD), habitualmente de 1,5 - 4,5 μm de MMAD y preferiblemente de 1,5 - 4,0 μm de MMAD. Estos polvos secos tienen un contenido en humedad por debajo de aproximadamente el 10% en peso, habitualmente por debajo de aproximadamente el 5% en peso y preferiblemente por debajo de aproximadamente el 3% en peso. Tales polvos se describen en los documentos WO 95/24183, WO 96/32149, WO 99/16419 y WO 99/16422.

En una versión, tal como se comentó anteriormente, la formulación farmacéutica puede estar contenida dentro de una cápsula 125. La cápsula 125 puede ser de una conformación, tamaño y material adecuados para contener la formulación farmacéutica y proporcionar la formulación farmacéutica en un estado que puede usarse. Por ejemplo, la cápsula puede comprender una pared que comprende un material que no reacciona adversamente con la formulación farmacéutica. Además, la pared puede comprender un material que permite que la cápsula se abra para permitir que la formulación farmacéutica se aerosolice. En una versión, la pared comprende uno o más de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMC combinada con polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, agar, o similares. En una versión, la cápsula puede comprenden secciones que se unen telescópicamente, tal como se describe por ejemplo en la patente estadounidense 4.247.066. El tamaño de la cápsula puede seleccionarse para que contenga adecuadamente la dosis de la formulación farmacéutica. Los tamaños oscilan generalmente desde un tamaño de 5 hasta un tamaño de 000 oscilando los diámetros externos entre aproximadamente 4,91 mm y 9,97 mm, oscilando las alturas entre aproximadamente 11,10 mm y aproximadamente 26,14 mm, y oscilando los volúmenes entre aproximadamente 0,13 ml y aproximadamente 1,37 ml, respectivamente. Están disponibles comercialmente cápsulas adecuadas de, por ejemplo, Shionogi Qualicaps Co. en Nara, Japón y Capsugel en Greenwood, Carolina del Sur. Tras el llenado, la parte superior puede colocarse sobre la parte inferior para formar la conformación de la cápsula y contener el polvo dentro de la cápsula, tal como se describe en la patente estadounidense 4.846.876, la patente estadounidense 6.357.490 y en la solicitud PCT WO 00/07572 publicada el 17 de febrero de 2000.

Aunque la presente invención se ha descrito en considerable detalle con respecto a determinadas versiones preferidas de la misma, otras versiones son posibles, y a los expertos en la técnica les resultarán evidentes alteraciones, permutaciones y equivalentes de la versión mostrada tras una lectura de la memoria descriptiva y el estudio de los dibujos. Por ejemplo, los componentes cooperadores pueden revertirse o proporcionarse en menor o mayor número. Además, las diversas características de las versiones en el presente documento pueden combinarse de diversos modos para proporcionar versiones adicionales de la presente invención. Además, se ha usado una determinada terminología para los fines de claridad de descripción, y no para limitar la presente invención. Por tanto, cualquier reivindicación adjunta no debe limitarse a la descripción de las versiones preferidas contenidas en el presente documento y debe incluir todas de tales alteraciones, permutaciones y equivalentes tal como se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Aparato (100) de aerosolización que comprende: una carcasa (105) que define una cámara (110) que tiene una o más entradas (115) de aire, estando la cámara dimensionada para recibir una cápsula (125) que contiene una formulación farmacéutica que puede aerosolizarse,

un mecanismo (130) de perforación dentro de la carcasa, comprendiendo el mecanismo de perforación una guía (132) de alineación y un elemento (135) de perforación, en el que la guía de alineación comprende una superficie (133) adaptada para entrar en contacto con la cápsula (125) mientras que el elemento (135) de perforación se hace avanzar dentro de la cápsula (125) para crear una abertura (160) en la cápsula, caracterizado porque

la superficie (133) comprende un conducto (134) y el elemento (135) de perforación se desliza dentro del conducto, y en el que la superficie comprende uno o más salientes para entrar en contacto con la cápsula (125) y al menos una parte de la superficie (133) está inclinada en un ángulo en relación con el eje longitudinal de la cápsula (125); y comprendiendo la carcasa (105) un cuerpo (205) y una pieza (210) de extremo conectada de manera retirable al cuerpo (205) de la carcasa, estando la pieza de extremo dimensionada y conformada para recibirse en la boca o la nariz de un usuario de modo que el usuario puede inhalar a través de la pieza (210) de extremo para inhalar la formulación farmacéutica aerosolizada que ha salido de la cápsula a través de la abertura (160) creada en la cápsula (125), y en el que la pieza (210) de extremo puede retirarse del cuerpo (205) de la carcasa (105) para proporcionar acceso a la cámara (110).

2. Aparato (100) de aerosolización según la reivindicación 1, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con el eje longitudinal de la cápsula (125).

3. Aparato (100) de aerosolización según la reivindicación 2, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo de desde 35 hasta 55 grados en relación con el eje longitudinal de la cápsula (125).

4. Aparato (100) de aerosolización según la reivindicación 1, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo que es de desde 37 hasta 50 grados en relación con el eje longitudinal de la cápsula (125).

5. Aparato (100) de aerosolización según la reivindicación 1, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo de aproximadamente 45 grados en relación con el eje longitudinal de la cápsula (125).

6. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el mecanismo (130) de perforación está al menos parcialmente dentro de la cámara (110).

7. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con el eje longitudinal del elemento (135) de perforación.

8. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con el eje longitudinal de la cámara (110).

9. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con el sentido de inhalación.

10. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie (133) puede moverse dentro de la cámara (133).

11. Aparato (100) de aerosolización según la reivindicación 10, en el que la superficie (133) está inclinada en un ángulo que es inferior a 55 grados en relación con la dirección de movimiento de la superficie.

12. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el mecanismo (130) de perforación comprende un par de elementos (135) de perforación.

13. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento (135) de perforación está adaptado para perforar sólo un extremo de la cápsula (125).

14. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cámara (110) es alargada y en el que la cápsula (125) se recibe en el sentido longitudinal dentro de la cámara alargada.

15. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la anchura de la cámara (110) es menor que la longitud de la cápsula (125).

16. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la entrada (115) está conformada para crear un flujo de aire en remolino dentro de la cámara (110).

17. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los salientes comprenden uno o más nervios (300).

18. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los salientes comprenden una o más protuberancias.

19. Aparato (100) de aerosolización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie (133) comprende un material de baja fricción.

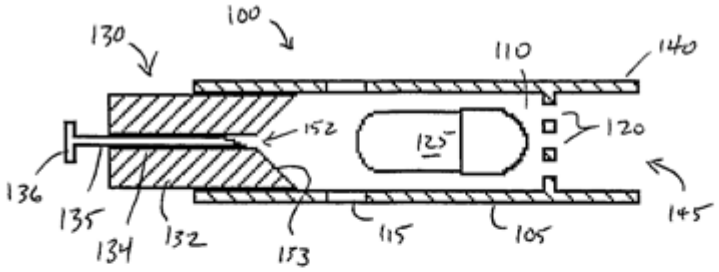

Figura 1A

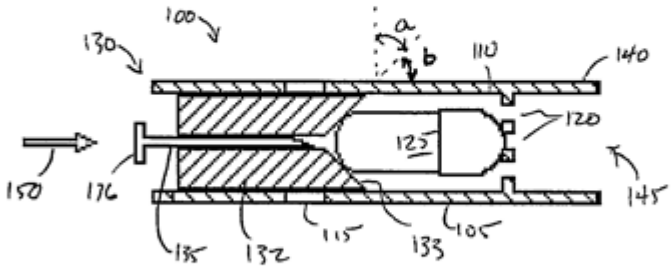

Figura 1B

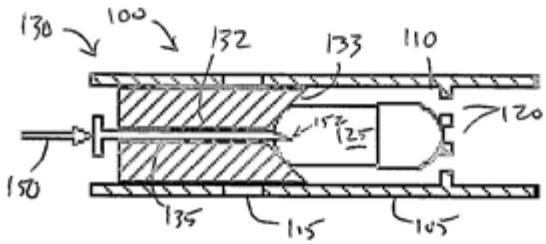

Figura 1C

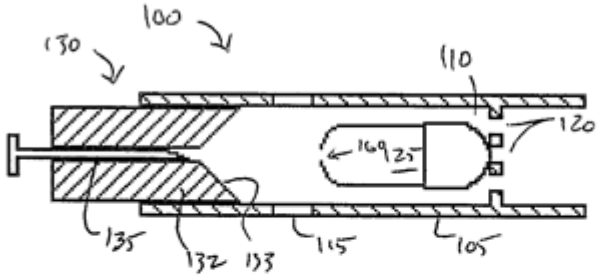

Figura 1D

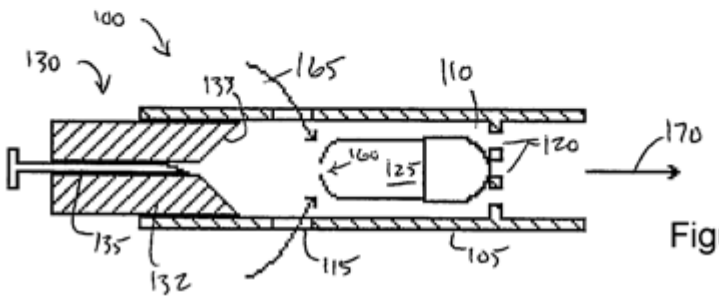

Figura 1E

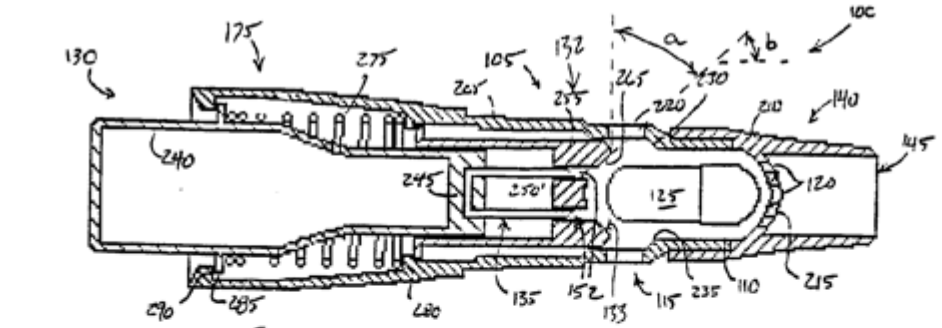

Figura 2A

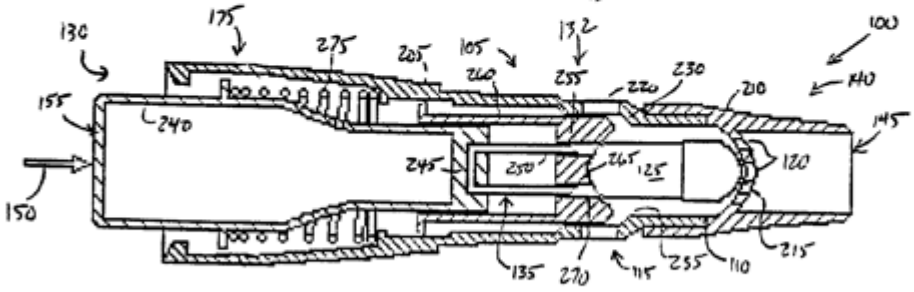

Figura 2B

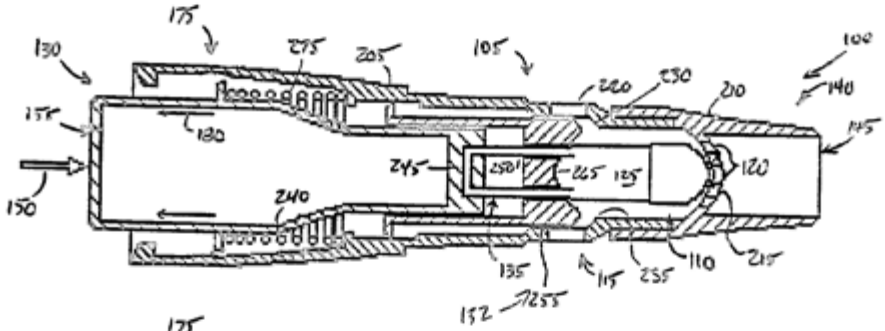

Figura 2C

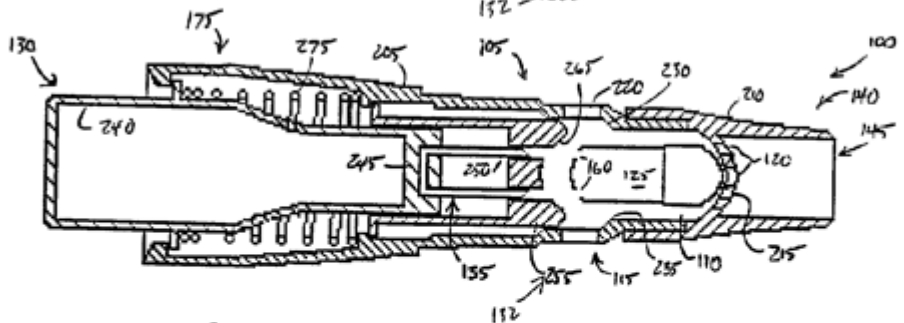

Figura 2D

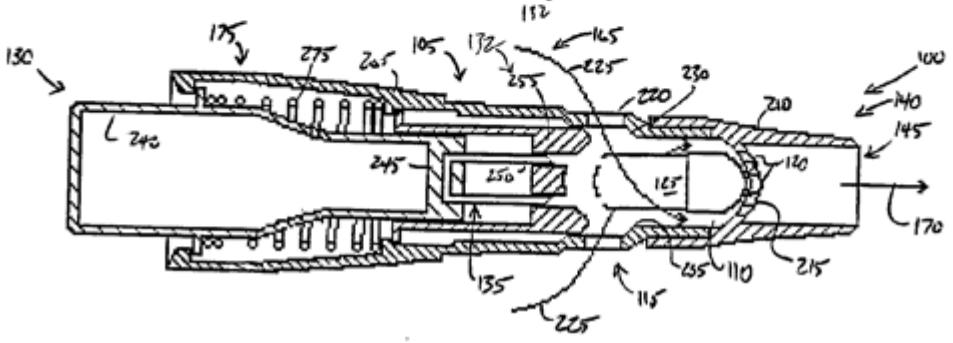

Figura 2E

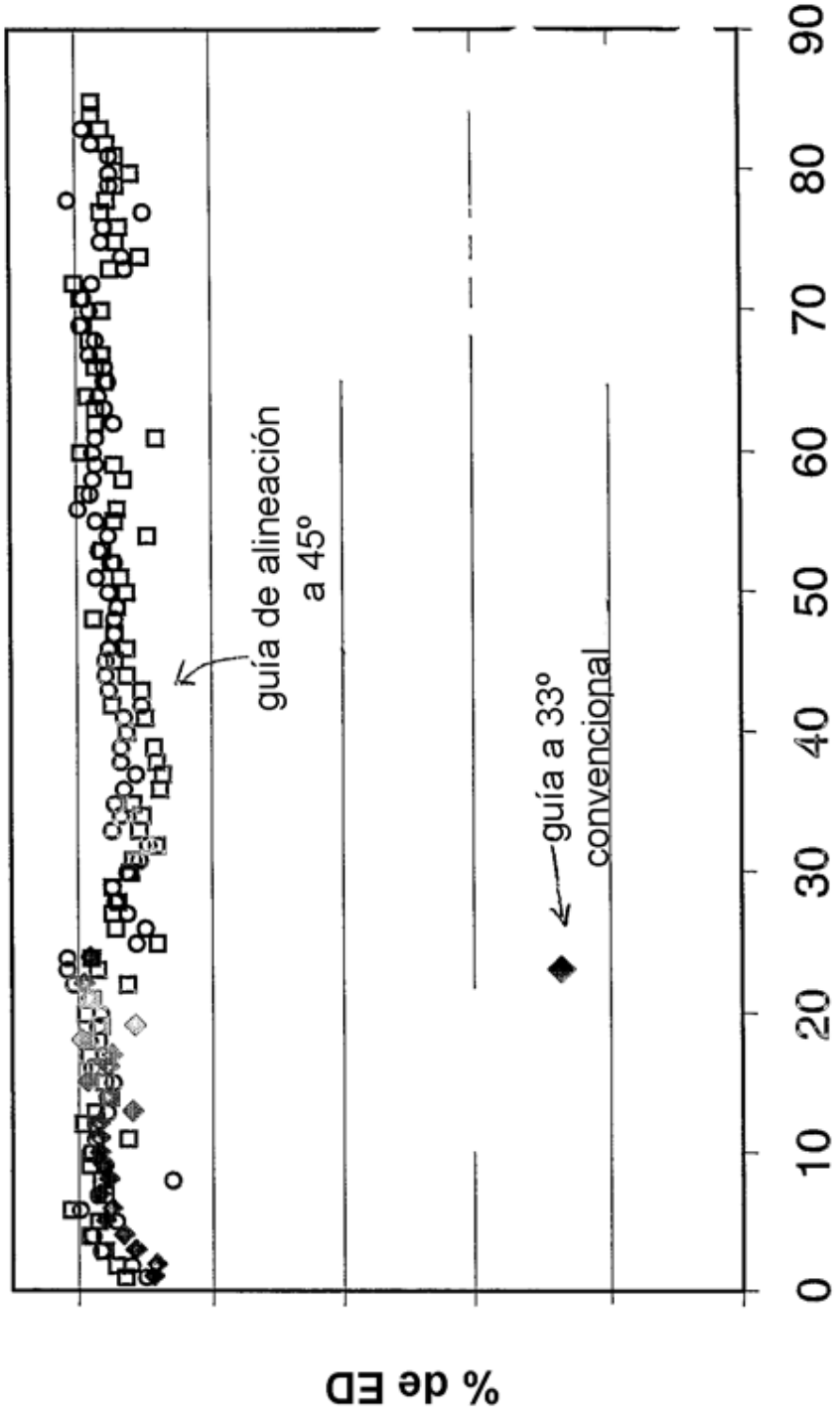
% de ED
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Accionamientos
guía de alineación a 45º
guía a 33º convencional

Figura 3

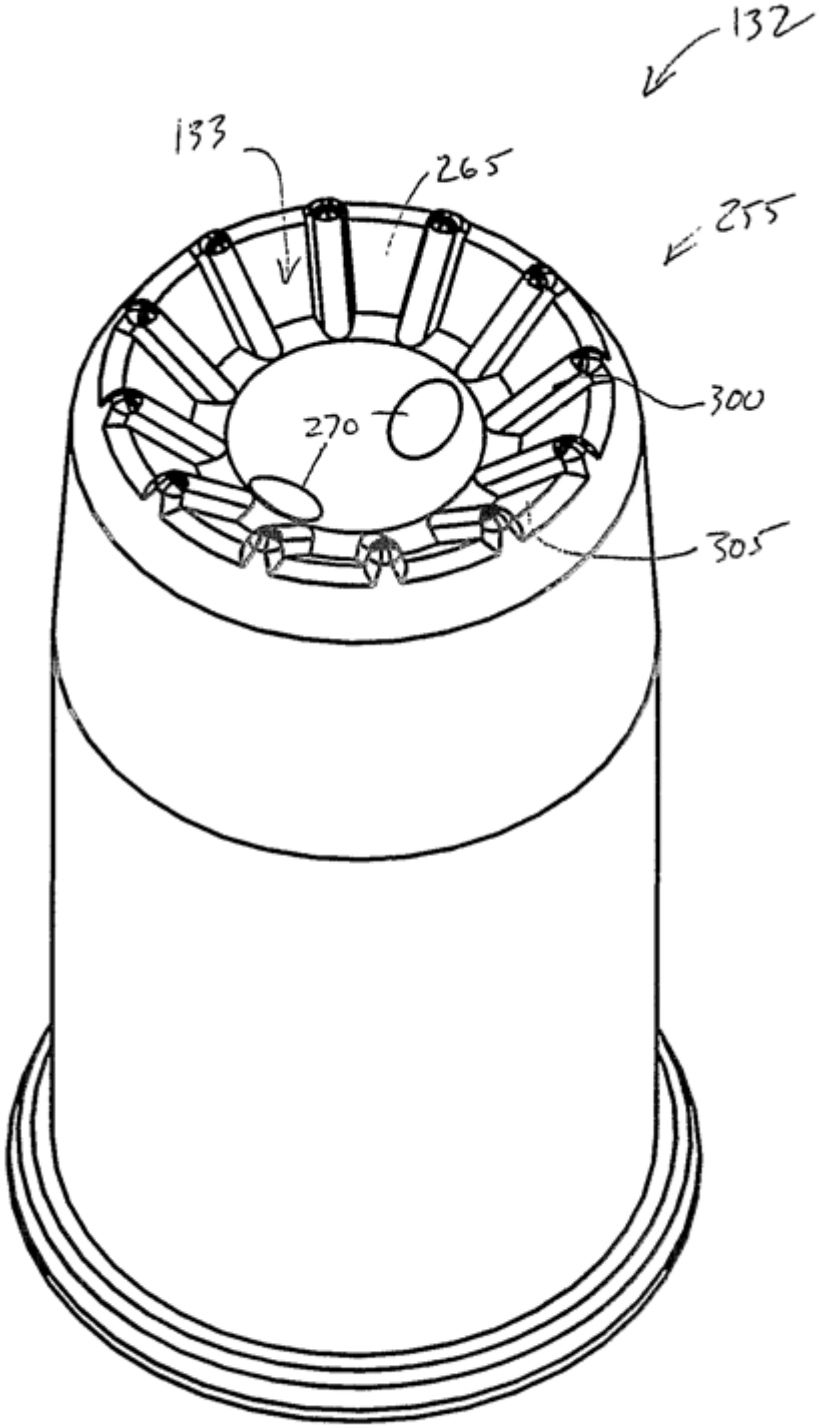

Figura 4