

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 803**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2010 E 12196742 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2596827**

54 Título: **Adaptador del flujo de aire para inhalador de polvo seco accionado por la respiración**

30 Prioridad:

06.11.2009 GB 0919465
27.01.2010 US 298705 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

73 Titular/es:

NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Ridings Point, Whistler Drive
Castleford, West Yorkshire WF10 5HX, GB

72 Inventor/es:

BLAIR, JULIAN ALEXANDER;
BUCK, DANIEL;
HAZENBERG, JAN GEERT y
ZENG, XIAN-MING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 620 803 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

Adaptador del flujo de aire para inhalador de polvo seco accionado por la respiración

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un desaglomerador para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

5 Antecedentes de la invención

Los inhaladores de polvo seco accionados por la respiración se usan para entregar medicamentos a los tractos respiratorios de los pacientes. Típicamente tales inhaladores comprenden un depósito, o depósitos, para almacenar el medicamento en polvo seco, unos medios para la aerosolización del medicamento en polvo seco, y unos medios para entregar el medicamento aerosolizado al paciente, tales como una boquilla. Típicamente, en uso, el medicamento en polvo seco se administra desde un depósito y a continuación es aerosolizado como consecuencia de una presión baja producida por la respiración en la boquilla. Una vez aerosolizado, el medicamento generalmente abandonará el inhalador a través de la boquilla y será inhalado.

El medicamento en polvo seco conocido está compuesto por unas partículas muy pequeñas y a menudo se proporciona en una composición que incluye un portador tal como la lactosa. En consecuencia, pueden formarse al azar unos aglomerados o agregados del medicamento en polvo seco antes de ser entregados al paciente. Por lo tanto, han sido necesarios unos inhaladores de polvo seco accionados por la respiración con unos medios para romper los aglomerados del medicamento, o del medicamento y el portador del medicamento antes de la inhalación.

Los desaglomeradores para inhaladores de polvo seco accionados por la respiración están descritos en el documento WO 01/97889. El documento W 01/60341 A1 también describe un desaglomerador para un inhalador de polvo seco que comprende una cámara ciclónica.

No obstante, existe una necesidad continua de reducir la dependencia de la tasa del flujo de los inhaladores de polvo seco accionados por la respiración y, en particular, la dependencia de la tasa del flujo de la dosis entregada del medicamento que entregan. En particular, es necesario asegurarse de que grupos de pacientes diferentes reciban sustancialmente la misma dosis entregada por el inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

También es necesario proporcionar unos inhaladores de polvo seco accionados por la respiración, y en particular aquéllos con desaglomeradores, los cuales proporcionan unas mejores características de la dosis entregada. Particularmente, son necesarios unos inhaladores de polvo seco accionados por la respiración que proporcionen una uniformidad mejorada de la dosis entregada.

Éstos y otros problemas son abordados por un desaglomerador para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración de acuerdo con la reivindicación independiente. Otras realizaciones ventajosas se describen en las reivindicaciones dependientes.

Compendio de la invención

Por lo tanto, en un primer aspecto la presente invención proporciona un desaglomerador para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración como se define en la reivindicación 1.

Sorprendentemente se ha encontrado que proporcionando un desaglomerador para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende un adaptador de flujo de aire con medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador a un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire, se reduce la dependencia de la tasa del flujo del dispositivo

Sin estar ligado a cualquier teoría particular, se cree que esto es debido a que mientras que el adaptador del flujo de aire de la invención provoca un aumento de la tasa del flujo volumétrico, es decir el volumen de aire que pasa a través del adaptador del flujo de aire por segundo, para una presión baja dada producida por una respiración dada en el extremo distal del adaptador del flujo de aire, realmente baja la tasa del flujo lineal a través del conducto, es decir la velocidad del aire que pasa a través del conducto, para una presión baja dada producida por una respiración. La consecuencia de esto es que un aumento o disminución dados, es decir un cambio, en la presión baja producida por una respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire da como resultado un cambio reducido de la tasa del flujo lineal a través del conducto. Por lo tanto, se reduce la dependencia de la tasa del flujo del inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

Se ha comprobado además sorprendentemente que disponiendo los medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire se mejoran las características de entrega de la dosis de un inhalador de polvo seco accionado por la respiración, y en particular la uniformidad de la dosis entregada por el inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

Esto es particularmente sorprendente debido a que, como se ha explicado antes, para una presión baja dada producida por la respiración se reduce la tasa del flujo lineal a través del conducto. Se habría esperado que esto redujera el funcionamiento del inhalador de polvo seco accionado por la respiración, más que mejorarlo, debido a que se pensó que unas tasas del flujo mayores típicamente llevarían a una mayor desaglomeración y a una mejor entrega de la dosis.

Sin estar ligado a cualquier teoría particular, se cree que la mejora es porque, en uso, la dispersión del medicamento que abandona el conducto está limitada por el flujo de aire secundario formado por los medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire.

En una realización preferida de la invención, los medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire comprenden al menos un segundo conducto. Preferiblemente, el al menos un segundo conducto comprende dos, tres, cuatro o seis conductos. Típicamente, el conducto y al menos un segundo conducto son sustancialmente paralelos, preferiblemente paralelos.

Se prefieren varios segundos conductos porque, en uso, proporcionan un control mejorado del medicamento que abandona el conducto y por lo tanto unas mejores características de la dosis entregada. Sin estar ligado a cualquier teoría particular, dos segundos conductos controlarán la dispersión del medicamento en un plano, tres segundos conductos controlarán la dispersión del medicamento en dos planos, y cuatro segundos conductos controlarán la dispersión del medicamento en dos planos mejor que tres segundos conductos. Más segundos conductos proporcionan incluso un mayor control sobre la dispersión del medicamento.

Preferiblemente, el extremo distal del conducto comprende una primera brida circunferencial. En una realización el al menos un segundo conducto tiene la forma de al menos una abertura en la primera brida circunferencial. Preferiblemente, la primera brida circunferencial comprende dos, cuatro o seis aberturas.

El conducto y/o al menos un segundo conducto pueden tener una sección transversal de cualquier forma. Preferiblemente, la forma de la sección transversal del conducto y/o de al menos un segundo conducto es circular, triangular o cuadrada, más preferiblemente circular. El diámetro del conducto y/o de al menos un segundo conducto pueden variar a lo largo de la longitud del conducto y/o de al menos un segundo conducto, por ejemplo el conducto y/o al menos un segundo conducto pueden ser troncocónicos, aunque el diámetro del conducto y/o de al menos un segundo conducto puede también ser constante a lo largo de su longitud. En realizaciones preferidas el conducto y/o al menos un segundo conducto son cilíndricos.

En una realización preferida, la relación de la suma de las áreas de la sección transversal del al menos un segundo conducto con respecto al área de la sección transversal del conducto es tal que cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire de al menos aproximadamente el 5%, preferiblemente al menos aproximadamente el 15%, preferiblemente al menos aproximadamente el 20%, más preferiblemente desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50%, más preferiblemente desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40%, y aún más preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30%, del flujo de aire resultante pasa a través del al menos un segundo conducto.

Típicamente, la suma de las áreas de la sección transversal de las aberturas en la primera brida circunferencial será desde aproximadamente $0,75 \text{ mm}^2$ hasta aproximadamente 20 mm^2 , más preferiblemente desde aproximadamente 5 mm^2 hasta aproximadamente 16 mm^2 , e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 9 mm^2 hasta aproximadamente 11 mm^2 . Cuando el al menos segundo conducto es con una forma distinta de las aberturas en la primera brida circunferencial, la suma de las áreas de la sección transversal del al menos un segundo conducto puede también estar en los intervalos preferidos anteriores.

Típicamente, el conducto tendrá un área de la sección transversal desde aproximadamente 25 mm^2 hasta aproximadamente 50 mm^2 , preferiblemente desde aproximadamente 30 mm^2 hasta aproximadamente 45 mm^2 , y más preferiblemente desde aproximadamente 35 mm^2 hasta aproximadamente 45 mm^2 .

En una realización adicional, el adaptador del flujo de aire comprende una segunda brida circunferencial en el extremo proximal del adaptador del flujo de aire, típicamente la segunda brida circunferencial comprende al menos una abertura, preferiblemente cuatro aberturas. Típicamente, el número de aberturas en la segunda brida circunferencial coincidirá con el número de aberturas en la primera brida circunferencial.

Preferiblemente, la suma de las áreas de la sección transversal de las aberturas en la segunda brida circunferencial será desde aproximadamente $0,75 \text{ mm}^2$ hasta aproximadamente 20 mm^2 , más preferiblemente desde aproximadamente 5 mm^2 hasta aproximadamente 16 mm^2 , e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 9 mm^2 hasta aproximadamente 11 mm^2 . Típicamente la suma de las áreas de la sección transversal de las aberturas en la segunda brida circunferencial será la misma que las de aquéllas en la primera brida circunferencial.

5 En una realización adicional, la relación de la suma de las áreas de la sección transversal de las aberturas en la segunda brida circunferencial con respecto al área de la sección transversal del conducto es tal que cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire, al menos aproximadamente el 5%, preferiblemente al menos aproximadamente el 15%, más preferiblemente desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50%, más preferiblemente desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40%, y aún más preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30%, del flujo de aire resultante pasa a través de las aberturas.

10 Típicamente el adaptador del flujo de aire tiene la forma de una única estructura unitaria, aunque en algunas realizaciones puede comprender más de una pieza. Preferiblemente, el adaptador del flujo de aire tiene la forma de una única estructura unitaria moldeada por inyección.

El desaglomerador comprende una pared interior que define una cámara de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje desde un primer extremo a un segundo extremo, una lumbrera de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar comunicación de fluidos entre un pasaje de entrega de polvo seco de un

15 El desaglomerador comprende una pared interior que define una cámara de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje desde un primer extremo hasta un segundo extremo; una lumbrera de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar una comunicación de fluidos entre un pasaje de entrega de polvo seco de un inhalador y el primer extremo de la cámara de turbulencia; al menos una lumbrera de entrada en la pared interior de la cámara de turbulencia contigua al primer extremo de la cámara de turbulencia que proporciona una comunicación de fluidos entre una zona exterior al desaglomerador y el primer extremo de la cámara de turbulencia; una lumbrera de salida que proporciona una comunicación de fluidos entre el segundo extremo de la cámara de turbulencia y el adaptador del flujo de aire; por lo que una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire hace que el aire fluya al interior de la cámara de turbulencia a través de la lumbrera de suministro de polvo seco y de la lumbrera de entrada.

25 Además de las ventajas antes descritas para el adaptador del flujo de aire, se ha comprobado después que introduciendo el adaptador del flujo de aire en combinación con un desaglomerador se puede mejorar el rendimiento del desaglomerador propiamente dicho. Sin estar ligado a cualquier teoría particular, se cree que esto se debe al menor flujo lineal del aire a través del conducto como resultado de que el adaptador del flujo de aire tiene el efecto de reducir los cambios en la velocidad del aire que fluye a través de la cámara de turbulencia del desaglomerador como resultado de los cambios correspondientes en la presión baja producida por la respiración. Durante el uso, esto tiene el efecto de reducir la dependencia de la tasa del flujo de la dosis de partículas finas entregada.

30 Además, la tasa del flujo lineal menor a través del conducto puede también tener el efecto de reducir la formación de vórtices secundarios y un flujo de aire estancado dentro de la cámara de turbulencia, y unas áreas de gran pureza en las paredes de la cámara de turbulencia, pudiendo las dos afectar adversamente al funcionamiento del desaglomerador.

35 En una realización el desaglomerador comprende además unas paletas en el primer extremo de la cámara de turbulencia que se extienden, al menos en parte, radialmente hacia afuera desde el eje de la cámara, teniendo cada una de las paletas una superficie oblicua frente a, al menos en parte, una dirección transversal al eje.

40 En una realización adicional la al menos una lumbrera de entrada comprende dos lumbreras de entrada diametralmente opuestas.

45 La invención por lo tanto proporciona un desaglomerador para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración, comprendiendo el desaglomerador: un adaptador del flujo de aire que proporciona una comunicación fluida entre la lumbrera de salida y una zona exterior al desaglomerador; una pared interna que define una cámara de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje desde un primer extremo a un segundo extremo; una lumbrera de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar una comunicación fluida entre un pasaje de entrega de polvo seco de un inhalador y el primer extremo de la cámara de turbulencia; al menos una lumbrera de entrada en la pared interna de la cámara de turbulencia contigua al primer extremo de la cámara de turbulencia que proporciona una comunicación fluida entre una zona exterior del desaglomerador y el primer extremo de la cámara de turbulencia; una lumbrera exterior que proporciona una comunicación fluida entre el segundo extremo y el adaptador del flujo de aire; y en donde el adaptador del flujo de aire comprende al menos una lumbrera de derivación de la cámara de turbulencia para permitir que el aire fluya independientemente de la cámara de turbulencia desde una zona exterior del desaglomerador a un extremo distal del adaptador del flujo de aire cuando una presión baja provocada por la respiración se aplica en el extremo distal del adaptador del flujo de aire.

55 Preferiblemente, la baja presión producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire también produce que el aire fluya en la cámara de turbulencia a través de la lumbrera de suministro de aire seco y la lumbrera de entrada. Típicamente el al menos una lumbrera de derivación de la cámara de turbulencia comprenderá al menos, dos preferiblemente cuatro, lumbreras de derivación de la cámara de turbulencia.

5 Se ha encontrado que introduciendo una lumbrera de derivación de la cámara de turbulencia en un desaglomerador que comprende una pared interna que define una cámara de turbulencia, el funcionamiento del desaglomerador puede ser mejorado. Si estar comprometido por cualquier teoría particular, se cree que esto es debido a que la lumbrera de derivación de la cámara de turbulencia hace descender la tasa de flujo de aire a través de la lumbrera de salida del desaglomerador. Un flujo de aire lineal inferior a través de la lumbrera de salida tiene el efecto de reducir las fluctuaciones en la velocidad del aire que fluye a través de la cámara de turbulencia del desaglomerador como resultado de los cambios en la baja presión producida por la respiración. Durante el uso, esto tiene el efecto de reducir la dependencia de la tasa de flujo de la dosis de partículas finas entregada, es decir la masa de la sustancia activa inferior a 5 μm . La dosis de partículas finas puede ser medida de acuerdo a s. 2.9.18 de la Farmacopea Europea 6.0 usando un Anderson Cascade Impactor.

10 Adicionalmente, la baja tasa de flujo lineal a través de la lumbrera de salida puede también tener el efecto de reducir la formación de vórtices secundarios y de un flujo de aire estancado dentro de la cámara de turbulencia, y de áreas muy abruptas sobre las paredes de la cámara de turbulencia, todas las cuales pueden afectar negativamente al funcionamiento del desaglomerador.

15 En una realización la relación de la suma de las áreas de la sección transversal del al menos una lumbrera de derivación de la cámara de turbulencia con el área de la sección transversal de la galería de salida es tal que cuando se aplica una presión baja provocada por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire al menos el 5%, preferiblemente al menos aproximadamente el 15%, más preferiblemente desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50%, más preferiblemente desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40%, e incluso más preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% del flujo de aire resultante es dirigido a través del al menos una lumbrera de derivación de la cámara de turbulencia.

20 Típicamente, la suma de las áreas de la sección transversal del al menos una lumbrera de derivación de la cámara de derivación estará formada desde aproximadamente 0,75 mm^2 hasta aproximadamente 20 mm^2 , más preferiblemente desde aproximadamente 5 mm^2 hasta aproximadamente 16 mm^2 , e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 9 mm^2 hasta aproximadamente 11 mm^2 .

25 Típicamente, la lumbrera de salida tendrá un área de la sección transversal de desde aproximadamente 25 mm^2 hasta aproximadamente 50 mm^2 , preferiblemente desde aproximadamente 30 mm^2 hasta aproximadamente 45 mm^2 , y más preferiblemente desde aproximadamente 35 mm^2 hasta aproximadamente 45 mm^2 .

30 En una realización el desaglomerador comprende además unas paletas en el primer extremo de la cámara de turbulencia que se extiende al menos en parte radialmente hacia afuera desde el eje de la cámara, teniendo cada una de las paletas una superficie oblicua enfrente, al menos en parte, a una dirección transversal al eje.

35 En una realización adicional el al menos una lumbrera de entrada comprende dos lumbreras de entrada diametralmente opuestas.

40 En otra realización más el adaptador del flujo de aire comprende un conducto que tiene una brida circunferencial, y en donde la al menos una lumbrera de derivación de la cámara de turbulencia tiene la forma de al menos una abertura, preferiblemente al menos dos aberturas, más preferiblemente al menos cuatro aberturas, en la brida circunferencial.

45 En un aspecto adicional de la invención se dispone un inhalador de polvo seco accionado por la respiración. Típicamente, un inhalador del depósito de polvo seco accionado por la respiración.

50 En todavía otro aspecto la invención proporciona un método para la desaglomeración de polvo seco en un inhalador de polvo seco accionado por la respiración, que comprende: dirigir un primer flujo de aire accionado por la respiración para arrastrar un polvo seco desde un inhalador a un primer extremo de una cámara de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje longitudinal desde el primer extremo a un segundo extremo, el primer flujo de aire dirigido en una dirección longitudinal; dirigir un segundo flujo de aire accionado por la respiración en una dirección sustancialmente transversal al primer extremo de la cámara de turbulencia de modo que los flujos de aire primero y segundo accionados por la respiración choquen y se combinen sustancialmente; dirigir una porción de los flujos de aire combinados en un camino espiral hacia el segundo extremo de la cámara de turbulencia; entregar todos los flujos de aire combinados y cualquier polvo seco arrastrado en ellos a través de una lumbrera de salida en el segundo extremo de la cámara de turbulencia a un adaptador del flujo de aire; y dirigir un tercer flujo de aire accionado por la respiración al adaptador del flujo de aire, habiendo sido derivado de la cámara de turbulencia el tercer flujo de aire accionado por la respiración.

55 Preferiblemente, el tercer flujo de aire accionado por la respiración se combina con los flujos de aire accionados por la respiración después de que hayan abandonado el adaptador del flujo de aire. Típicamente, el tercer flujo de aire accionado por la respiración se combina con el flujo de aire primero y segundo accionados por la respiración en la boca de un paciente.

5 En una realización el tercer flujo de aire accionado por la respiración representa al menos aproximadamente el 5%, preferiblemente al menos aproximadamente el 15%, más preferiblemente desde aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, más preferiblemente desde aproximadamente el 15% a aproximadamente el 40%, e incluso más preferiblemente desde aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% del flujo de aire que abandona el adaptador del flujo de aire.

A lo largo de la descripción en donde se hacen referencias a porcentajes éstos se refieren al porcentaje en volumen.

10 En una realización una porción del flujo de aire combinado primero y segundo es desviado por las paletas unidas fijamente no rotacionalmente al primer extremo de la cámara de turbulencia y que se extienden al menos en parte radialmente hacia afuera desde el eje de la cámara de turbulencia, en donde cada una de las paletas tiene una superficie oblicua enfrente, al menos en parte, a una dirección transversal al eje, de modo que la primera porción del flujo de aire sea desviado en una dirección sustancialmente longitudinal hacia el segundo extremo de la cámara de turbulencia.

15 En un aspecto adicional la invención proporciona un método para modificar el flujo de aire a través de la lumbrera de salida de un desaglomerador de un inhalador de polvo seco. El método comprende los pasos de proporcionar un adaptador del flujo de aire que comprende un conducto que tiene un extremo próximo y un extremo distal, comprendiendo además el adaptador del flujo de aire medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto; disponer el conducto de modo que proporcione una comunicación fluida desde la lumbrera de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del conducto; y aplicar una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire de modo que el aire fluya a través del conducto y los medios para permitir que el aire fluya desde el extremo proximal del adaptador hasta el extremo distal del adaptador independientemente. Típicamente, el método para modificar el flujo de aire a través de la lumbrera de salida de un desaglomerador reducirá la tasa del flujo lineal a través de la lumbrera de salida.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una vista del extremo distal de un adaptador del flujo de aire.

La Figura 2 muestra una vista del extremo proximal de un adaptador del flujo de aire.

30 La Figura 3 muestra una realización alternativa del adaptador del flujo de aire.

La Figura 4 muestra un desaglomerador para uso con el adaptador del flujo de aire.

La Figura 5 muestra un desaglomerador que incluye una lumbrera en derivación de la cámara de turbulencia.

La Figura 6 muestra un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

La Figura 7 muestra una sección a través de un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

35 Descripción detallada

En una realización, un desaglomerador para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración comprende un adaptador del flujo de aire para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración, comprendiendo el adaptador del flujo de aire: un conducto que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en donde el extremo proximal permite la comunicación de fluidos desde una lumbrera de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del conducto, y en donde el adaptador del flujo de aire comprende además medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire.

45 La Figura 1 muestra un adaptador del flujo de aire de acuerdo con la invención, en particular muestra el extremo distal del adaptador (100) del flujo de aire. El adaptador del flujo de aire comprende un conducto (101) con una primera brida circunferencial (106). El conducto mostrado tiene una sección transversal circular; no obstante, puede tener una sección transversal con cualquier forma, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

50 El adaptador del flujo de aire comprende también unos medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (102, 103, 104, 105) del flujo de aire. Los medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (102, 103, 104, 105) del flujo de aire tienen la forma de cuatro aberturas en la primera brida circunferencial (106). En realizaciones alternativas puede haber otro número de aberturas, por ejemplo una, dos, tres, cinco, seis, siete, ocho o más. Las aberturas tienen una sección transversal

circular; no obstante, pueden tener una sección transversal con cualquier forma, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

5 La Figura 2 muestra una vista del extremo proximal (201) del adaptador (200) del flujo de aire. El adaptador del flujo de aire comprende un conducto (202) con una primera brida circunferencial (203). El conducto mostrado tiene una sección transversal circular; no obstante, puede tener una sección transversal con cualquier forma, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

10 El adaptador del flujo de aire comprende unos medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (204, 205, 206, no mostrado el cuarto) del flujo de aire. Los medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (204, 205, 206, no mostrado el cuarto) tienen la forma de cuatro aberturas en la primera brida circunferencial (203).

15 En realizaciones alternativas puede haber otro número de aberturas, por ejemplo una, dos, tres, cinco, seis, ocho o más. Las aberturas mostradas tienen una sección transversal circular; no obstante, pueden tener la sección transversal con cualquier forma, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

20 El adaptador (200) del flujo de aire mostrado en la Figura 2 comprende además una segunda brida circunferencial (208). La segunda brida circunferencial comprende cuatro aberturas (210, 211, 212, la cuarta no mostrada). No obstante, la brida circunferencial puede comprender cualquier número de aberturas, por ejemplo una, dos, tres, cinco, seis, u ocho aberturas. Las aberturas tienen una sección transversal circular; no obstante pueden tener una sección transversal con cualquier forma, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

Las bridas circunferenciales primera y segunda pueden tener cualquier forma; no obstante, preferiblemente son de una forma que les permite acoplarse a la boquilla de un inhalador de polvo seco. Preferiblemente, se acoplan de modo que durante el uso el aire no fluye a través de la superficie de acoplamiento.

25 El extremo proximal (209) del conducto (202) permite la comunicación de fluidos desde una lumbrera de salida del desaglomerador hasta el extremo distal del conducto. En particular, el adaptador (200) del flujo de aire mostrado en la Figura 2 tiene una superficie de acoplamiento (214) para acoplarse con la lumbrera de salida de una lumbrera de salida del desaglomerador. Preferiblemente, se acoplan de modo que durante el uso el aire no fluya a través de la superficie de acoplamiento. Se entiende que en ciertas realizaciones la lumbrera de salida y el adaptador del flujo de
30 aire puedan ser una estructura unitaria.

La Figura 3 muestra una vista del extremo proximal (301) del adaptador (300) del flujo de aire. El adaptador del flujo de aire comprende un conducto (302) con una primera brida circunferencial (303). El conducto mostrado tiene una sección transversal circular; no obstante, puede tener cualquier forma, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

35 El adaptador del flujo de aire comprende también unos medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (304, 305, 306, no mostrado el cuarto) del flujo de aire. Los medios para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador hasta un extremo distal del adaptador del flujo de aire independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador tienen la forma de
40 cuatro segundos conductos (304, 305, 306, no mostrado el cuarto) que van desde la segunda brida circunferencial (308) hasta la primera brida circunferencial (309). Los segundos conductos mostrados tienen unas secciones transversales circulares (310, 311, 312, la cuarta no mostrada); no obstante, la sección transversal puede tener cualquier forma, por ejemplo circular, cuadrada o triangular.

45 El extremo proximal (309) del conducto (302) es apropiado para hacer una comunicación de fluidos con la lumbrera de salida de un desaglomerador de un inhalador de polvo seco. En particular, el adaptador (300) del flujo de aire mostrado en la Figura 3 tiene una superficie de acoplamiento (310) para acoplarse con una lumbrera de salida de un desaglomerador de un inhalador de polvo seco. Preferiblemente, se acoplan de modo que durante el uso el aire no fluya a través de la superficie de acoplamiento. Se entiende que en ciertas realizaciones la lumbrera de salida y el adaptador del flujo de aire pueden ser una estructura unitaria.

50 El adaptador del flujo de aire de la invención puede ser moldeado a partir de cualquier material polimérico apropiado. Los materiales poliméricos apropiados incluyen el polipropileno y el acronitrilo butadieno estireno (ambos disponibles en BASF).

55 La Figura 4 muestra un desaglomerador (400) apropiado para incluir el adaptador (no mostrado) del flujo de aire. El desaglomerador (400) comprende: una pared interior (412) que define una cámara de turbulencia (414) que se extiende a lo largo de un eje (A) desde un primer extremo (418) hasta un segundo extremo (420); una lumbrera (422) de suministro de polvo seco en el primer extremo (418) de la cámara de turbulencia (414) para proporcionar una comunicación de fluidos entre un pasaje de entrega de polvo seco de un inhalador y el primer extremo (418) de

la cámara de turbulencia (414); al menos una lumbrera (424, 425) de entrada en la pared interior (412) de la cámara de turbulencia (414) contigua al primer extremo (418) de la cámara de turbulencia (414) que proporciona una comunicación de fluidos entre una zona exterior al desaglomerador (400) y el primer extremo (418) de la cámara de turbulencia (414); una lumbrera (432) de salida que proporciona una comunicación de fluidos entre el segundo extremo (420) de la cámara de turbulencia (414) y un adaptador (no mostrado) del flujo de aire; con lo que una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (no mostrado) del flujo de aire hace que el aire fluya al interior de la cámara de turbulencia (414) a través de la lumbrera (422) de suministro de polvo seco y de la lumbrera (424, 425) de entrada.

Preferiblemente, la al menos una lumbrera (424, 425) de entrada comprende dos lumbreras (424, 425) de entrada diametralmente opuestas que se extienden en una dirección sustancialmente transversal al eje A y sustancialmente tangenciales a la sección transversal circular de la cámara de turbulencia (414). Como consecuencia, los flujos de aire, ilustrados por las flechas 2 y 3 en la Figura 4, que entran en la cámara de turbulencia (414) a través de las lumbreras de entrada están al menos inicialmente dirigidos transversalmente con respecto al eje A de la cámara de turbulencia y chocan con el flujo de aire que entra a través de la lumbrera (422) de suministro para crear turbulencia. Los flujos de aire combinados, ilustrados por la flecha 4 en la Figura 4, chocan a continuación con la pared interior (412) de la cámara de turbulencia (414), forman un vórtice y crean una turbulencia adicional cuando se mueven hacia el segundo extremo (420) de la cámara de turbulencia.

Con referencia a la Figura 4, el desaglomerador (400) incluye unas paletas (426) en el primer extremo (418) de la cámara de turbulencia (414) que se extienden, al menos en parte, radialmente hacia afuera desde el eje A de la cámara de turbulencia. Cada una de las paletas (426) tiene una superficie oblicua (428) que está frente a, al menos en parte, en una dirección transversal al eje A de la cámara de turbulencia. Las paletas (426) están dimensionadas de modo que al menos una porción de los flujos de aire combinados 4 choquen con las superficies oblicuas (428). Preferiblemente, las paletas comprenden cuatro paletas (426), cada una extendiéndose entre un centro (430) alineado con el eje A y la pared (412) de la cámara de turbulencia (414).

Como se muestra en la Figura 4, el desaglomerador (400) incluye además una lumbrera (432) de salida para proporcionar una comunicación de fluidos entre el segundo extremo (420) de la cámara de turbulencia (414) y el adaptador (no mostrado) del flujo de aire. Una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (no mostrado) del flujo de aire hace que el aire fluya a través de la lumbrera (422) de suministro y los flujos de aire 2, 3 a través de las lumbreras de entrada y extraiga el flujo de aire combinado 4 a través de la cámara de turbulencia (414). El flujo de aire combinado 4 sale a continuación de la cámara de turbulencia (414) a través de la lumbrera (432) de salida. Preferiblemente la lumbrera (432) de salida se extiende sustancialmente transversal al eje A, de modo que el flujo de aire 4 choque con una pared interior de la lumbrera (432) de salida y cree una turbulencia adicional.

Durante el uso del desaglomerador en combinación con un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que incluye un pasaje de entrega de polvo seco y un depósito de polvo seco para exponer una determinada cantidad de polvo seco en el pasaje de entrega, la inhalación del paciente en el extremo distal del adaptador del flujo de aire hace que los flujos de aire 2 y 3 entren a través de, respectivamente, la lumbrera (422) de suministro de polvo seco y las lumbreras de entrada. Aunque no mostrado, el flujo de aire a través de la lumbrera (422) de suministro arrastra el polvo seco al interior de la cámara de turbulencia (414). El flujo de aire y el polvo seco arrastrado son dirigidos por la lumbrera (422) de suministro al interior de la cámara de turbulencia en una dirección longitudinal, en tanto que los flujos de aire 2 y 3 procedentes de las lumbreras de entrada son dirigidos en una dirección transversal, de modo que los flujos de aire choquen y sustancialmente se combinen.

Una porción del flujo de aire combinado 4 y del polvo seco arrastrado chocan a continuación con las superficies oblicuas (428) de las paletas (426) haciendo que las partículas y cualesquiera aglomerados del polvo seco impacten contra las superficies oblicuas y choquen entre sí. La geometría de la cámara de turbulencia (414) hace que el flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado sigan un trayecto en espiral turbulento, o vórtice, a través de la cámara de turbulencia. Como se apreciará, las secciones transversales decrecientes de la cámara de turbulencia (414) cambian continuamente la dirección y aumentan la velocidad del flujo de aire combinado 4 en espiral y del polvo seco arrastrado. De este modo, las partículas y cualesquiera aglomerados del polvo seco impactan constantemente contra la pared (412) de la cámara de turbulencia (414) y chocan entre sí, dando como resultado una acción de molido o fractura entre las partículas y los aglomerados. Además, las partículas y los aglomerados desviados de las superficies oblicuas (428) de las paletas (426) provocan posteriores impactos y colisiones. Los constantes impactos y colisiones hacen que cualesquiera aglomerados se rompan en partículas adicionales, y hagan que las partículas sustancialmente se micronicen.

Después de salir de la cámara de turbulencia (414), la dirección del flujo de aire combinado 4 y del polvo seco arrastrado es de nuevo cambiada hacia una dirección transversal con respecto al eje A, a través de la lumbrera (432) de salida. El flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado conservan un componente de turbulencia del flujo, de modo que el flujo de aire 4 y el polvo seco arrastrado forman unas turbulencias espirales a través de la lumbrera (432) de salida. Como el polvo micronizado y cualesquiera aglomerados que quedan mantienen la turbulencia impartida desde la cámara de turbulencia (414), el flujo turbulento provoca unos impactos adicionales en

la lumbrera (432) de salida para dar como resultado una rotura adicional de cualesquiera aglomerados que queden antes de ser inhalados por un paciente.

La Figura 5 muestra un desaglomerador (500) que incluye el adaptador (501) del flujo de aire de acuerdo con la invención. El desaglomerador (500) comprende: un adaptador (501) del flujo de aire que proporciona una comunicación de fluidos entre la lumbrera (530) de salida y una zona exterior al desaglomerador; una pared interior (512) que define una cámara de turbulencia (514) que se extiende a lo largo de un eje (B) desde un primer extremo (518) hasta un segundo extremo (520); una lumbrera (522) de suministro de polvo seco en el primer extremo (518) de la cámara de turbulencia (514) para proporcionar una comunicación de fluidos entre un pasaje de entrega de polvo seco de un inhalador y el primer extremo (518) de la cámara de turbulencia (514); al menos una lumbrera (524, 525) de entrada en la pared interior (512) de la cámara de turbulencia (514) contigua al primer extremo (518) de la cámara de turbulencia (514) que proporciona una comunicación de fluidos entre una zona exterior al desaglomerador y el primer extremo (518) de la cámara de turbulencia; una lumbrera (530) de salida proporciona una comunicación de fluidos entre el segundo extremo (520) y el adaptador (501) del flujo de aire; y al menos una lumbrera (502, 503, 504, 505) en derivación de la cámara de turbulencia. La al menos una lumbrera (502, 503, 504, 505) en derivación de la cámara de turbulencia permite que el aire fluya (mostrado por las flechas etiquetadas 5) desde un extremo proximal del adaptador del flujo de aire hasta un extremo distal del adaptador (501) del flujo de aire independientemente de la cámara de turbulencia (514) cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire. La presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (501) del flujo de aire hace también que el aire fluya al interior de la cámara de turbulencia (514) a través de la lumbrera (522) de suministro de polvo seco y de la al menos una lumbrera (524, 525) de entrada. El flujo de aire combinado (flecha 4) abandona el adaptador (501) del flujo de aire a través del conducto (507) (mostrado por la flecha 6).

La al menos una lumbrera en derivación de la cámara de turbulencia mostrada en la Figura 5 tiene la forma de cuatro aberturas (502, 503, 504, 505) en una primera brida circunferencial (506) de un conducto (507) del adaptador (501) del flujo de aire. El adaptador (501) del flujo de aire mostrado en la Figura 5 comprende además una segunda brida circunferencial (508) opcional que también comprende cuatro aberturas (509, 510, 511, la cuarta no mostrada). Cuando están presentes, en uso, las aberturas (509, 510, 511, la cuarta no mostrada) en la segunda brida circunferencial (508) forman parte también de la lumbrera en derivación de la cámara de turbulencia.

El adaptador del flujo de aire mostrado en la Figura 5 se puede reemplazar por el adaptador del flujo de aire mostrado en la Figura 3. En dicha disposición, los segundos conductos de la Figura 3 realizan la función de lumbreras en derivación de la cámara de turbulencia. En realidad, cualquiera de los adaptadores del flujo de aire aquí descritos cuando están combinados con un desaglomerador como está expuesto en la Figura 4 proporcionan una lumbrera en derivación de la cámara de turbulencia.

Preferiblemente, la relación de la suma de las áreas de la sección transversal de la al menos una lumbrera en derivación de la cámara de turbulencia con respecto al área de la sección transversal de la lumbrera de salida es tal que cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire, al menos el 5%, preferiblemente al menos aproximadamente el 15%, más preferiblemente desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50%, más preferiblemente desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40%, y aún más preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30%, del flujo de aire resultante es dirigido a través de la al menos una lumbrera en derivación de la cámara de turbulencia.

El porcentaje del flujo de aire que fluye a través de las diferentes piezas del adaptador del flujo de aire y del desaglomerador puede calcularse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. En particular puede calcularse midiendo el flujo volumétrico a través de un adaptador del flujo de aire de acuerdo con la invención con un gradiente de presión dado y comparándolo con el flujo volumétrico a través de un adaptador del flujo de aire similar con el mismo conducto, pero no significa que permita que el aire fluya desde un extremo próximo del adaptador hasta un extremo distal del adaptador independientemente del flujo de aire en el conducto cuando se aplica una presión baja producida por la respiración en el extremo distal del adaptador del flujo de aire. En esta situación ambas mediciones se harían con el mismo gradiente de presión, preferiblemente 4KPa. Se puede aplicar el mismo método en el caso de desaglomeradores que comprenden adaptadores del flujo de aire que comprenden lumbreras en derivación de la cámara de turbulencia. No obstante, en esta situación son las lumbreras en derivación de la cámara de turbulencia las que se eliminan.

Unos inhaladores apropiados de polvo seco accionados por la respiración para incluir los desaglomeradores y los adaptadores del flujo de aire de la presente discusión se describen en el documento US 6.748.947 y se venden con el nombre comercial de SPIROMAX™.

La Figura 6 muestra el aspecto exterior de un inhalador (600) de polvo seco accionado por la respiración de acuerdo con la invención. El inhalador de polvo seco accionado por la respiración comprende un adaptador (601) del flujo de aire que tiene un conducto (602) y cuatro segundos conductos (603, 604, 605, 606). En esta situación el conducto (602) y los segundos conductos (603, 604, 605, 606) tienen unas secciones transversales circulares.

La Figura 7 muestra un inhalador (700) de polvo seco accionado por la respiración que comprende un desaglomerador (701) que incluye un adaptador (702) del flujo de aire de acuerdo con la invención.

El adaptador (702) del flujo de aire comprende un conducto (703) con una primera brida circunferencial (704) que comprende cuatro aberturas (no mostradas). El adaptador del flujo de aire comprende además una segunda brida circunferencial (705) que también comprende cuatro aberturas (no mostradas). Las aberturas en las bridas circunferenciales primera y segunda realizan la función de lumbreras en derivación de la cámara de turbulencia. Por consiguiente, en uso, una presión baja accionada por la respiración en el extremo distal (706) del adaptador (702) del flujo de aire hace que el aire fluya a través de las aberturas (no mostradas) en las bridas circunferenciales primera (704) y segunda (705). La presión baja accionada por la respiración en el extremo distal (706) del adaptador (702) del flujo de aire hace también que el aire arrastre el medicamento y lo entregue a la cámara de turbulencia (707) a través de una lumbrera de suministro.

En uso, un primer flujo de aire accionado por la respiración para arrastrar un polvo seco desde un inhalador es dirigido al interior de un primer extremo de la cámara de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje longitudinal desde el primer extremo hasta un segundo extremo. El primer flujo de aire es dirigido en una dirección longitudinal. Un segundo flujo de aire accionado por la respiración es a continuación dirigido en una dirección sustancialmente transversal al interior del primer extremo de la cámara de turbulencia de modo que los flujos de aire primero y segundo accionados por la respiración chocan y sustancialmente se combinan. Una porción de los flujos de aire combinados es a continuación dirigida en un trayecto espiral hacia el segundo extremo de la cámara de turbulencia, y todos los flujos de aire combinados y cualquier polvo seco arrastrado en ellos son entregados a través de una lumbrera de salida en el segundo extremo de la cámara de turbulencia a un adaptador del flujo de aire. Un tercer flujo de aire accionado por la respiración es dirigido al adaptador del flujo de aire que ha pasado en derivación la cámara de turbulencia. Típicamente, en uso, el tercer flujo de aire accionado por la respiración se formará antes de que el flujo de aire accionado por la respiración sea suficiente para arrastrar el medicamento.

Preferiblemente, una porción de los flujos de aire primero y segundo combinados es desviada por las paletas fijadas no rotacionalmente conectadas al primer extremo de la cámara de turbulencia y que se extienden, al menos en parte, radialmente hacia afuera desde el eje de la cámara de turbulencia. Cada una de las paletas tiene una superficie oblicua frente a, al menos en parte, una dirección transversal al eje, de modo que la porción de los flujos de aire combinados sea desviada en una dirección sustancialmente longitudinal hacia el segundo extremo de la cámara de turbulencia.

Típicamente, el medicamento en polvo seco usado en el inhalador de polvo seco accionado por la respiración comprende un medicamento activo seleccionado a partir del grupo que consta de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, agonistas del β_2 -adrenorreceptor, agentes antiinfecciosos, antihistaminas y las combinaciones de ellos.

Los agentes antiinflamatorios apropiados incluyen corticoesteroides y AINEs. Los corticoesteroides apropiados que pueden ser usados incluyen los corticoesteroides orales y los inhalados y sus profármacos que tienen una actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, 6a,9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1, éster S-fluorometílico del ácido 4-dieno-17-carbotioico, éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6a,9a-difluoro-11-hidroxi-16a-metil-3-oxo-17a-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17p-carbotioico, ésteres de beclometasonas (p. ej. éster de 17-propionato o éster de 17,21-dipropionato), ésteres de budesonida, flunisolida, mometasona (p. ej. éster de furoato), acetonido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR- 106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, 6a,9c-difluoro-11-hidroxi-16a-metil-17a-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1, 4-dieno-17, éster S-fluorometílico del ácido 8-carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6a,9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil)oxy]-11-hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17p-carbotioico, más preferiblemente éster S-fluorometílico del ácido 6a,9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotioico.

Los AINEs apropiados incluyen el cromoglicato sódico, el nedocromilo sódico, los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, la teofilina, los inhibidores de PDE-4 o los inhibidores mezclados de PDE3/PDE4), los antagonistas del leucotrieno, los inhibidores del leucotrieno de síntesis, inhibidores de iNOS, los inhibidores de la triptasa y la elastasa, los antagonistas de beta-2 integrina y los agonistas o antagonistas receptores de la adenosina (por ejemplo, los agonistas de la adenosina 2a), los antagonistas de la citocina (por ejemplo la chemoquina) o los inhibidores de la síntesis de la citocina.

Otros apropiados (agonistas del β_2 -adrenorreceptor incluyen el salmeterol (por ejemplo como el xinafoato), el salbutamol (por ejemplo como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo como el fumarato), el fenoterol o la terbutalina y las sales de ellos.

Agentes anticolinérgicos apropiados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M1 y M2. Compuestos que incluyen el alcaloide de las plantas de belladona como está ilustrado por las similitudes de la atropina, la

escopolamina, la homatropina, y la hiosciamina; estos compuestos se administran normalmente como una sal, siendo aminas terciarias.

5 Anticolinérgicos particularmente apropiados incluyen el ipratropio (por ejemplo como el bromuro), vendidos con el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo como el bromuro), el glicopirrolato (por ejemplo como el bromuro), y el tiotropio (por ejemplo como el bromuro) (CAS-139404-48-1). También se interés están: la metantelina (CAS-53-46-3), el bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), el metil bromuro de anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-2), el bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), el copirrolato (Robinul), el yoduro de isopropanisa CAS-71-81-8), el bromuro de mepenzolato (Patente de EEUU 2.918.408), el cloruro de tridihexietilo (Patilona, CAS-4310-35-4), y el metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9). Véanse también el hidrocloreto de ciclopentalato (CAS-5870-29-1), la tropicamida (CAS-1508-75-4), el hidrocloreto de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), la pirenzepina (CAS-29868-97-1), la telenzepina (CAS-80880-90-9), el AF-DX 116, o la metoctramina, y los compuestos descritos en el documento WO01/04118.

15 Las antihistaminas apropiadas (también denominadas como antagonistas del receptor H1) incluyen cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1, y son seguros para el uso humano. Todos son unos inhibidores reversibles y competitivos de la interacción de la histamina con los receptores de H1. Unos ejemplos incluyen las etanolaminas, las etilenodiaminas, y las alquilaminas. Además, otra primera generación de antihistaminas incluyen las que pueden estar caracterizadas como con base en la piperacina y las fenotiacinas. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, tienen una relación de actividad-estructura similar ya que mantienen el grupo etileno central (las alquilaminas) o se asemejan al grupo amina terciario con piperacina o piperidina. Unos antagonistas a modo de ejemplo son los siguientes: Etanolaminas: el maleato de carboxinamina, el fumarato de clemastina, el hidrocloreto de difenilhidramina, y el dimenhidrinato.

20 Etilenodiaminas: maleato de pirlamina, HCl de tripelenamina, citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clofeniramina y sus sales tales como la sal de maleato y acrivastina.

25 Piperacinas: HCl de hidroxicina, pamoato de hidroxicina, HCl de ciclicina, lactato de ciclizina, HCl de meclizina, y HCl de cetiricina.

Piperidinas: astemizola, HCl de levocastina, loratadina o su análogo descarboetoxilado y terfenadina e hidrocloreto de terfenadina y fexofenadina u otra sal farmacéutica aceptable.

El hidrocloreto de acelastina es también otro antagonista del receptor H1 que puede ser usado en combinación con un inhibidor de PDE4.

30 Las antihistaminas particularmente aceptables incluyen metapirileno y loratadina.

35 Generalmente, las partículas de medicamentos en polvo apropiadas para la entrega en la zona bronquial y alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico de menos 10 micras, preferiblemente menos de 6 micras. Se pueden usar partículas dimensionadas si se desea la entrega a otras porciones del tracto respiratorio tal como la cavidad nasal, la boca o la garganta. El medicamento puede ser entregado como un fármaco puro, aunque más apropiadamente se prefiere que los medicamentos sean entregados junto con excipientes (portadores) que sean apropiados para la inhalación. Los excipientes apropiados incluyen excipientes orgánicos tales como los polisacáridos (por ejemplo, la celulosa y similares), la lactosa, la glucosa, el manitol, los aminoácidos, y las maltodextrinas, y excipientes inorgánicos tales como el carbonato cálcico o el cloruro sódico. La lactosa es un excipiente preferido.

40 Las partículas de los medicamentos en polvo y/o el excipiente pueden ser producidos por unas técnicas convencionales, por ejemplo por micronización, molienda o tamizado.

45 Adicionalmente, el medicamento y/o los polvos del excipiente pueden ser tratados ingenierilmente con unas densidades, intervalos de tamaño, o características particulares. Las partículas pueden comprender agentes activos, surfactantes, materiales que forman paredes, u otros componentes considerados deseables por aquéllos con una experiencia ordinaria.

REIVINDICACIONES

1. Un desaglomerador (400; 500; 701) para un inhalador de polvo seco accionado por la respiración, comprendiendo el desaglomerador (400; 500; 701):
- 5 Una pared interna (412; 512) que define una cámara de turbulencia (414; 514) que se extiende a lo largo de un eje longitudinal (A, B) desde un primer extremo (418; 518) a un segundo extremo (420; 520);
- al menos una lumbrera de entrada (424; 425; 524; 525) en la pared interna (412; 512) de la cámara de turbulencia (414; 514) contigua al primer extremo de la cámara de turbulencia (414; 514) que proporciona una comunicación fluida entre una zona exterior al desaglomerador (400; 500; 701) y el primer extremo (418; 518) de la cámara de turbulencia (414; 514), y que dirige el flujo de aire a la cámara de turbulencia en una dirección transversal;
- 10 una lumbrera de salida (432; 530);
- un adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire;
- en donde el adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire proporciona una comunicación fluida entre la lumbrera de salida (432; 530) y una zona exterior al desaglomerador (400; 500; 701) y la lumbrera de salida (432; 530) proporciona una comunicación fluida entre el segundo extremo (420; 520) y el adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire; y
- 15 en donde el adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire comprende al menos una lumbrera de desvío (102-105; 204-206; 304-306; 502-505; 603-606) de la cámara de turbulencia para permitir que el aire fluya desde un extremo proximal del adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire a un extremo distal del adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire independientemente de la cámara de turbulencia (414; 514) cuando se aplica una baja presión producida por la respiración al extremo distal del adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire; y
- 20 caracterizado por que el desaglomerador comprende además una lumbrera (422; 522) de suministro de polvo seco en el primer extremo (418; 518) de la cámara de turbulencia (414; 514) para proporcionar una comunicación fluida entre un pasaje de entrega de polvo seco de un inhalador y el primer extremo (418; 518) de la cámara de turbulencia (414; 514) y dirigir el flujo de aire y el polvo arrastrado a la cámara de turbulencia en una dirección longitudinal.
- 25
2. Un desaglomerador de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la baja presión producida por la respiración en el extremo distal del adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire hace que el aire fluya a la cámara de turbulencia (414; 514) a través de la lumbrera (422; 522) de suministro de polvo seco y a la lumbrera de entrada (424; 425; 524; 525).
- 30
3. Un desaglomerador de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en donde la relación entre la suma de las áreas de la secciones transversales de la al menos una lumbrera de desvío (102-105; 204-206; 304-306; 502-505; 603-606) con el área de la sección transversal de la lumbrera de salida (432; 530) es tal que cuando se aplica una baja presión producida por la respiración al extremo distal del adaptador (100; 200; 300; 501; 601; 702) del flujo de aire al menos el 5%, preferiblemente al menos el 20%, del flujo de aire resultante se dirige a través de la al menos una lumbrera de desvío (102-105; 204-206; 304-306; 502-505; 603-606) de la cámara de turbulencia.
- 35
4. Un desaglomerador de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el adaptador del flujo de aire (100; 200; 300; 501; 601; 702) comprende un conducto (101; 202; 302; 507; 602; 703) que tiene una primera brida circunferencial (106; 203; 303; 506; 704), y en donde la al menos una lumbrera de desvío (102-105; 204-206; 304-306; 502-505; 603-606) de la cámara de turbulencia tiene la forma de al menos una abertura, preferiblemente cuatro, en la primera brida circunferencial (106; 203; 303; 506; 704).
- 40
5. Un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende un desaglomerador (400; 500; 701) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 45

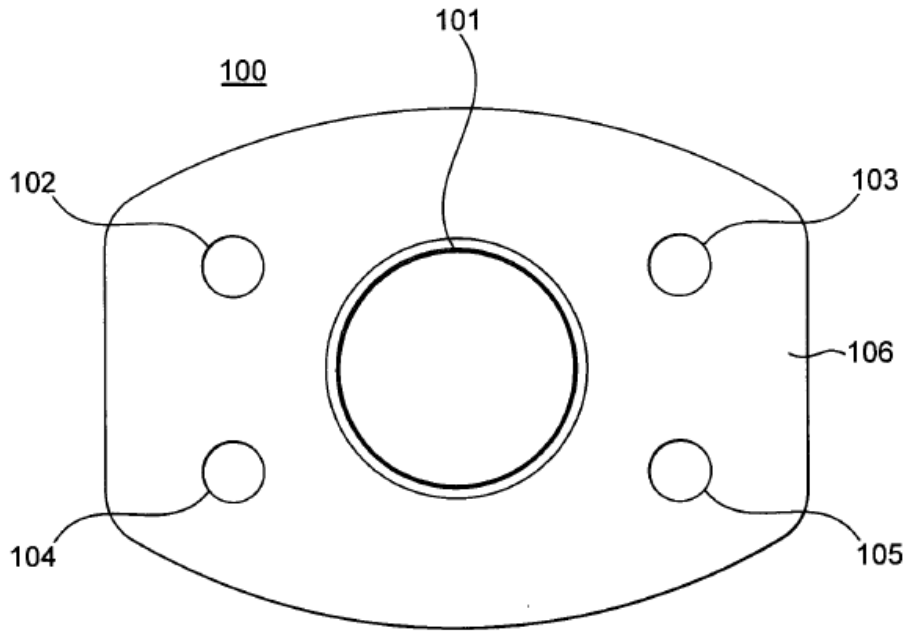


FIG. 1

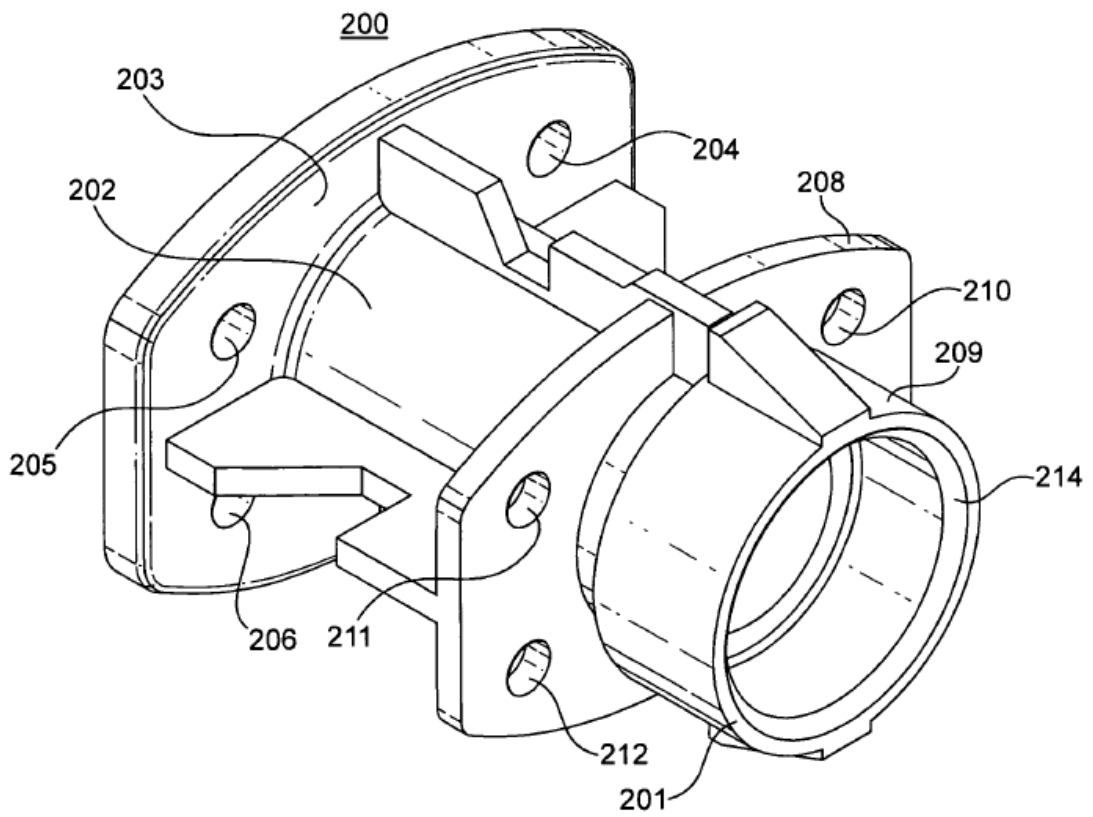


FIG. 2

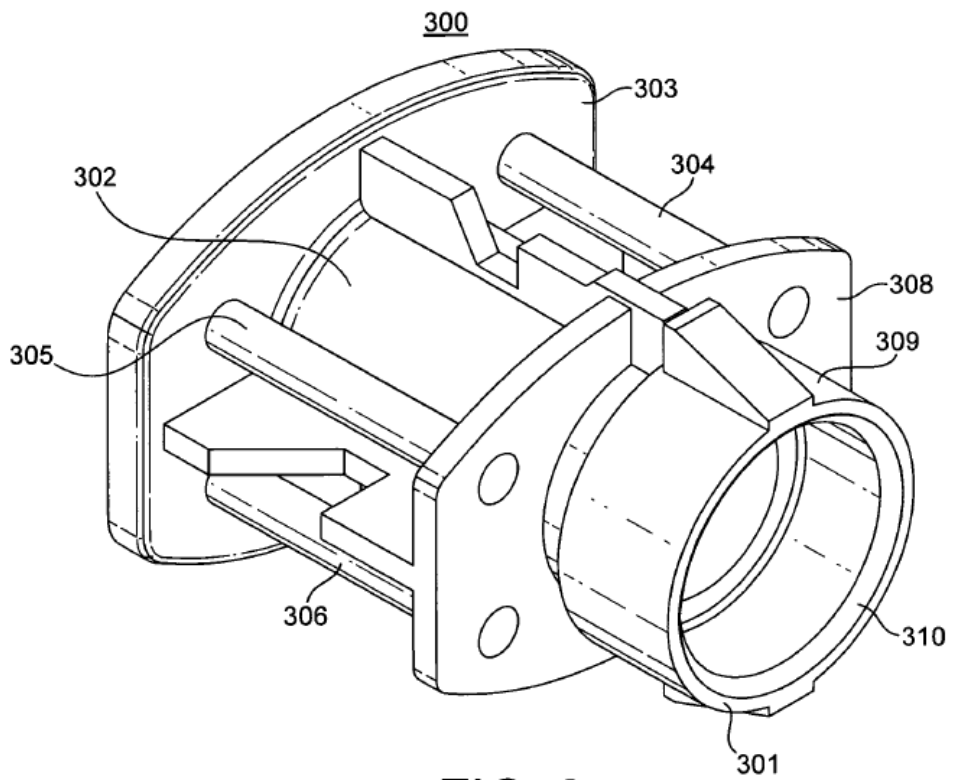


FIG. 3

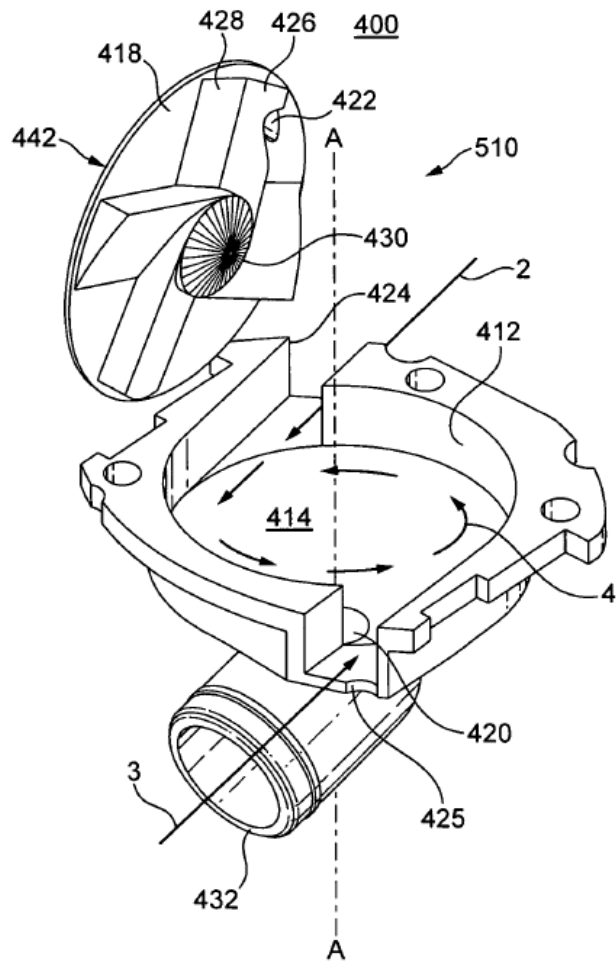


FIG. 4

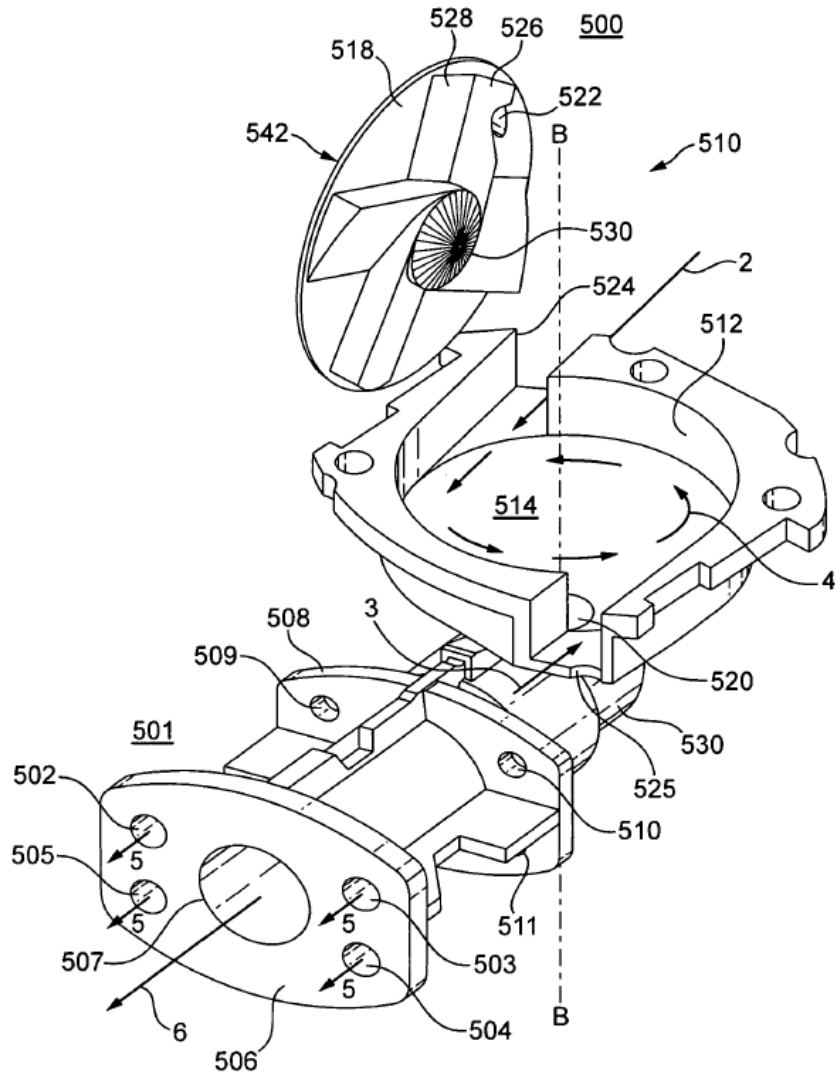


FIG. 5

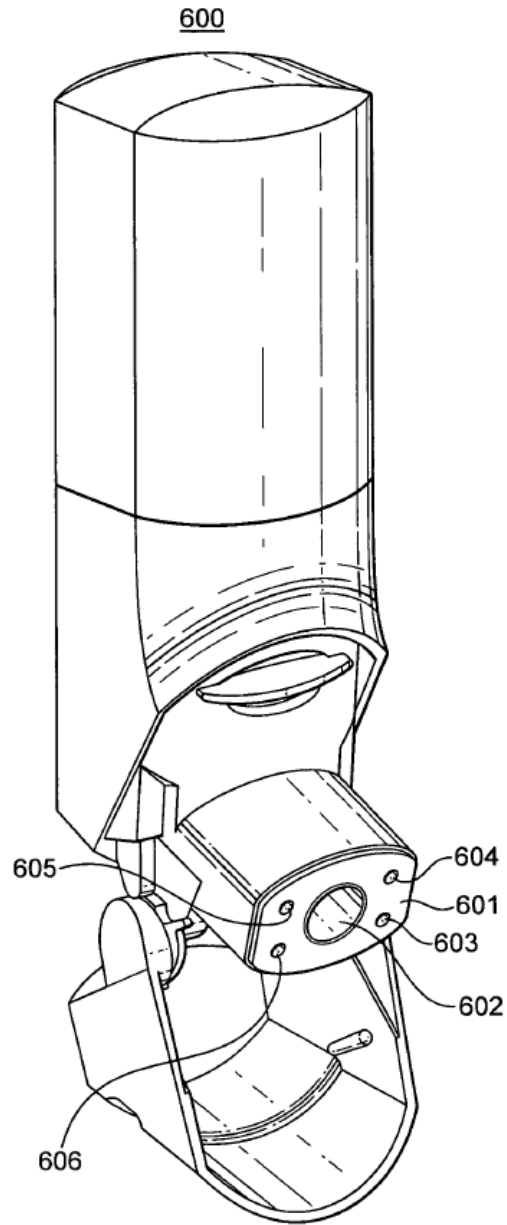


FIG. 6

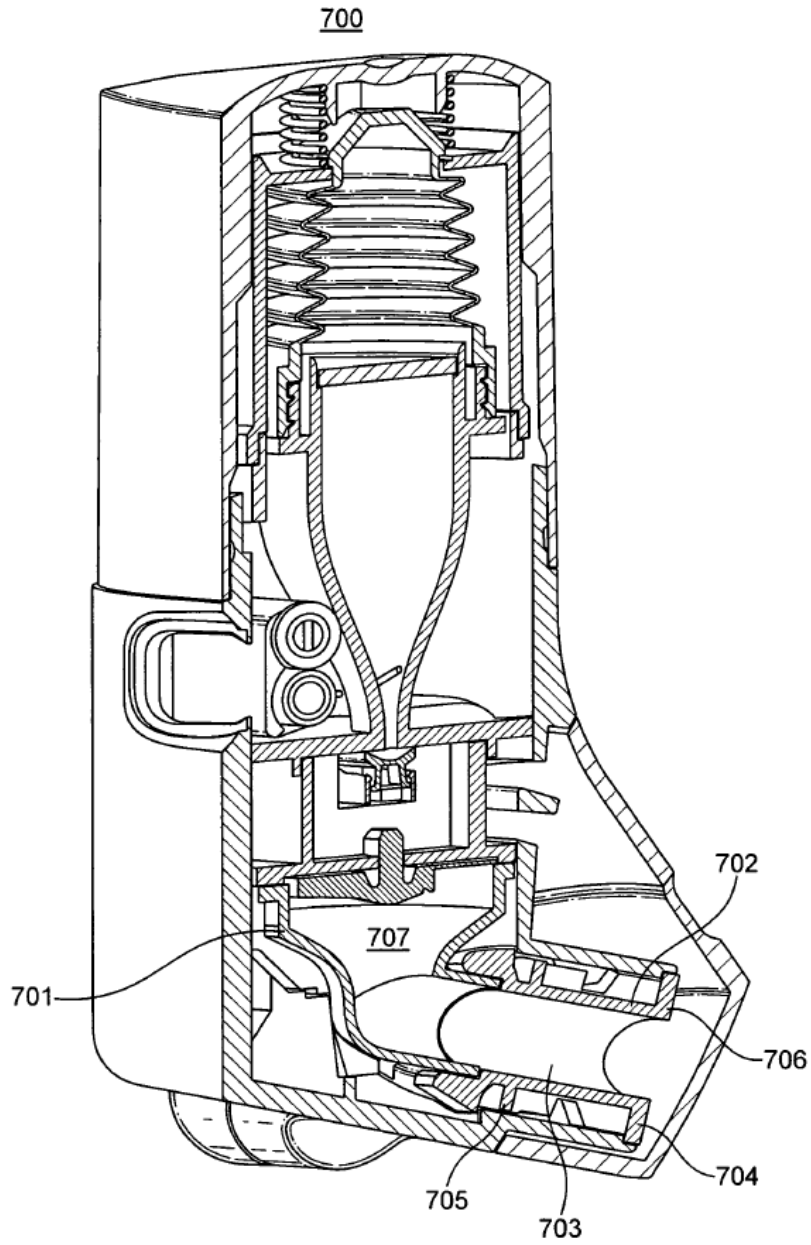


FIG. 7