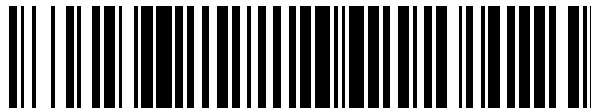


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 606**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2003 PCT/US2003/032803**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2004 WO04050139**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2003 E 03789712 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 1581281**

54 Título: **Dispositivo de inhalación para producir un aerosol de fármaco**

30 Prioridad:

27.11.2002 US 429586 P
27.11.2002 US 429776 P
20.05.2003 US 442385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2019

73 Titular/es:

ALEXZA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2091 Stierlin Ct.
Mountain View, CA 94043, US

72 Inventor/es:

CROSS, STEPHEN;
HODGES, CRAIG, C.;
HALE, RON, L.;
LLOYD, PETER, M.;
MYERS, DANIEL, J.;
QUINTANA, REYNALDO, J.;
RABINOWITZ, JOSHUA, D.;
TOM, CURTIS y
WENSLEY, MARTIN, J.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 702 606 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

Dispositivo de inhalación para producir un aerosol de fármaco

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de inhalación para producir partículas de aerosol de fármaco de un tamaño deseado para la inhalación.

Antecedentes de la invención

10 Los compuestos terapéuticos pueden ser administrados mediante una diversidad de vías, dependiendo de la naturaleza del fármaco, el perfil farmacocinético deseado, la conveniencia del paciente y el coste, entre otros factores. Entre las vías de administración de fármacos más comunes están la oral, intravenosa (IV), intramuscular (IM), intraperitoneal (IP), subcutánea, transdérmica, transmucosal, y mediante inhalación a las vías respiratorias del paciente.

15 La vía de inhalación de la administración de fármacos ofrece diversas ventajas para determinados fármacos, y en el tratamiento de determinadas afecciones. Debido a que el fármaco administrado pasa rápidamente desde las vías respiratorias al flujo sanguíneo, el fármaco puede estar activo a los pocos minutos de la administración. Este rápido efecto del fármaco es claramente ventajoso para afecciones tales como el asma, anafilaxis, dolor, etc., en las que se desea un alivio inmediato.

Además, el fármaco es utilizado de manera más eficiente por el paciente, ya que el fármaco es introducido en el flujo sanguíneo sin pasar primero a través del hígado, como es el caso para la administración oral de fármacos. Por consiguiente, la dosis terapéutica de un fármaco administrado por inhalación puede ser sustancialmente menor, por ejemplo, la mitad de la requerida para la dosis oral.

20 Finalmente, debido a que la administración por inhalación es conveniente, puede esperarse que la satisfacción del paciente sea alta.

25 Tal como se conoce, una administración en aerosol eficiente a los pulmones requiere que las partículas tengan ciertas características de penetración y de asentamiento o de difusión. Para partículas más grandes, la deposición en la zona profunda de los pulmones ocurre por asentamiento gravitacional y requiere que las partículas tengan un tamaño de asentamiento eficaz, definido como el diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD, Mass Median Aerodynamic Diameter), de entre 1-3,5 μm . Para partículas más pequeñas, la deposición en la zona profunda de los pulmones ocurre mediante un proceso de difusión que requiere disponer de un tamaño de partícula en el intervalo de 10-100 nm, típicamente 20-100 nm. Los tamaños de partícula comprendidos en el intervalo entre 10-100 nm y 1-3,5 μm tienden a tener una penetración deficiente y una deposición deficiente. Por lo tanto, un dispositivo de administración de fármaco por inhalación para la administración a la zona profunda de los pulmones debería producir un aerosol que tenga partículas en uno de estos dos intervalos de tamaños.

Otra característica importante de un dispositivo de administración de aerosol es el control sobre la dosis total administrada, es decir, la cantidad de aerosol generada debería ser predecible y repetible de una dosificación a otra.

35 Otras características deseables para un dispositivo de inhalación son una buena capacidad de almacenamiento del producto, sin pérdida significativa de la actividad del fármaco.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar un dispositivo de inhalación de aerosol que proporcione estas características en un dispositivo de inhalación simple y de fácil uso.

40 El documento WO00/21598 describe un generador de aerosol y procedimientos para fabricar y usar un generador de aerosol. El generador de aerosol incluye un conducto de flujo que tiene una entrada y una salida; un calentador dispuesto con relación al conducto de flujo para calentar el conducto de flujo, una fuente de material a volatilizar en comunicación con la entrada del conducto de flujo; una válvula para abrir y cerrar la comunicación entre la fuente de material, la entrada del conducto de flujo; y una disposición de presurización para causar que el material en la fuente de material sea introducido al conducto de flujo cuando la válvula está en una posición abierta. El generador de aerosol incluye además una fuente de energía para operar el calentador, la válvula; y un dispositivo de control para controlar el suministro de energía desde la fuente de energía al calentador y la válvula. Un dispositivo de medición en un inhalador incluye una fuente presurizada de fluido medicado y una cámara de dosificación configurada para administrar un volumen predeterminado de fluido a un conducto de flujo calentado en el inhalador.

Sumario de la invención

La invención incluye un dispositivo para administrar un fármaco por inhalación o por administración nasal, en forma de

aerosol compuesto de partículas de fármaco con tamaños deseados, típicamente expresados como diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) de las partículas de aerosol. El dispositivo incluye un cuerpo que define una cámara de flujo directo o pasante interior que tiene aberturas de cámara aguas arriba y aguas abajo. Una unidad de administración de fármacos contenida en el interior de la cámara está diseñada para producir, tras el accionamiento, un vapor de fármaco calentado en una región de condensación de la cámara adyacente al sustrato y entre las aberturas de cámara aguas arriba y aguas abajo, de manera que el gas aspirado a través de la región de la cámara a un caudal de gas seleccionado sea eficaz para condensar el vapor de fármaco para formar partículas de condensación de fármaco que tienen un tamaño de partícula MMAD seleccionado, por ejemplo, cuando se usa para la administración a la zona profunda de los pulmones, de entre 10-100 nm o entre 1-3,5 μm . Para este fin, el dispositivo incluye una válvula de control de flujo de gas dispuesta aguas arriba de la unidad de administración de fármacos para limitar el caudal de gas a través de la región de condensación al caudal de gas seleccionado, por ejemplo, para limitar el flujo de aire a través de la cámara a medida que el aire es aspirado por la boca del usuario al interior y a través de la cámara. También hay incluido un interruptor de accionamiento para accionar la unidad de administración de fármacos, de manera que la unidad pueda ser controlada para producir vapor cuando el caudal de gas a través de la cámara es igual al caudal seleccionado o está dentro de un intervalo de caudales seleccionado.

El interruptor de accionamiento puede activar la unidad de administración de fármacos de manera que la unidad produzca vapor cuando se consigue el caudal de aire seleccionado; o de manera alternativa, el interruptor de accionamiento puede activar la unidad de administración de fármacos después de que se alcance el caudal de aire seleccionado en el interior de la cámara.

En una realización general, la válvula de flujo de gas está diseñada para limitar el caudal de aire a través de la cámara, a medida que el usuario aspira aire a través de la cámara por la boca. En una realización específica, la válvula de flujo de gas incluye un puerto de entrada que se comunica con la cámara, y una aleta o mariposa deformable adaptada para desviar o restringir el flujo de aire lejos del puerto de manera creciente, con una caída de presión creciente a través de la válvula. En otra realización, la válvula de flujo de gas incluye el interruptor de accionamiento, en el que un movimiento de la válvula en respuesta a una diferencia de presión de aire a través de la válvula actúa para cerrar el interruptor. En todavía otra realización, la válvula de flujo de gas incluye un orificio diseñado para limitar el caudal de aire al interior de la cámara.

El dispositivo puede incluir también una válvula de derivación que se comunica con la cámara aguas abajo de la unidad para compensar la disminución en el flujo de aire producida por la válvula de control de flujo de gas, a medida que el usuario aspira aire al interior de la cámara.

El interruptor de accionamiento puede incluir un termistor que es sensible a los efectos disipadores de calor del flujo de gas a través de la cámara. El dispositivo puede incluir además un interruptor activado por usuario cuyo accionamiento es eficaz para calentar el termistor, antes de la activación de la unidad de administración de fármacos por el termistor para iniciar el calentamiento de la unidad de administración de fármacos.

La unidad de administración de fármacos puede incluir un sustrato conductor de calor que tiene una superficie exterior, una película de fármaco formada sobre la superficie de sustrato, y una fuente de calor para calentar el sustrato a una temperatura eficaz para vaporizar dicho fármaco. La fuente de calor puede ser, por ejemplo, una fuente eléctrica para producir un calentamiento resistivo del sustrato, o una fuente de calor química para producir un calentamiento del sustrato mediante la iniciación de una reacción exotérmica. Preferiblemente, la unidad de administración de fármacos es eficaz para vaporizar la película de fármaco, después del accionamiento, en un periodo de menos de 1 segundo, más preferiblemente, en 0,5 segundos.

Para producir las partículas de condensación con tamaños MMAD en el intervalo de 1-3,5 μm , la cámara puede tener paredes con superficies sustancialmente lisas, y el caudal de gas seleccionado puede estar en el intervalo de 4-50 l/minuto.

Para producir las partículas de condensación con tamaños MMAD en el intervalo de 20-100 nm, la cámara puede proporcionar barreras de flujo de gas para crear turbulencias de aire en el interior de la cámara de condensación. Estas barreras son colocadas típicamente a unas pocas decenas de micrómetros (milésimas de pulgada) desde la superficie de sustrato.

Estos y otros objetos y características de la invención serán más evidentes con la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención junto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en sección simplificada de un dispositivo de inhalación construido según una realización de la invención;

Las Figs. 2A y 2B son gráficos de caudales de aire a través del dispositivo de la invención, que muestran el flujo de aire a través de las regiones de flujo primaria y secundaria, y la relación de temporización deseada entre el nivel de flujo de aire y la vaporización de fármaco;

La Fig. 3 es una vista en perspectiva, parcialmente en despiece ordenado, del dispositivo mostrado en la Fig. 1;

5 La Fig. 4A es un gráfico del tamaño de partícula de condensación de aerosol (MMAD) como una función del caudal de aire en ausencia de turbulencia interna para una cámara de flujo de aire que tiene un área de sección transversal de 1 cm², y caudales de aire entre 5 y 30 litros/minuto; y la Fig. 4B muestra la fracción de deposición alveolar de partículas de aerosol como una función del tamaño de partícula;

10 Las Figs. 5A-5F ilustran los diferentes tipos de válvulas de flujo de gas adecuadas para su uso en el dispositivo de la invención;

Las Figs. 6A-6C ilustran diferentes tipos de circuitería de accionamiento adecuados para su uso en el dispositivo de la invención;

Las Figs. 7A-7E son reproducciones fotográficas que muestran el desarrollo de las partículas de aerosol en el dispositivo durante un período de aproximadamente 500 ms; y

15 Las Figs. 8A-8C muestran configuraciones de control de flujo de aire alternativas en el dispositivo de la invención.

Descripción detallada de la invención

20 La Fig. 1 es una vista en sección transversal simplificada de un dispositivo 20 de inhalación para administrar un fármaco por inhalación. El dispositivo incluye un cuerpo 22 que define una cámara 24 de flujo directo o pasante interior que tiene aberturas 26, 28 de cámara aguas arriba y aguas abajo, respectivamente. Una unidad 30 de administración de fármacos contenida en el interior de la cámara es operable, tras su accionamiento, para producir un vapor de fármaco calentado en una región 32 de condensación de la cámara adyacente al substrato y entre las aberturas de cámara aguas arriba y aguas abajo. Tal como se detallará más adelante, cuando el gas se hace fluir a través de la superficie de la unidad de administración de fármacos, con flujo laminar o con turbulencia, a una velocidad seleccionada, el vapor de fármaco se condensa para formar partículas de condensación de fármaco que tienen un tamaño de partícula MMAD seleccionado. Tal como apreciará una persona con conocimientos en la materia, la velocidad del gas a través de la cámara puede ser controlada cambiando el caudal de gas volumétrico, el área transversal en el interior de la cámara y/o la presencia o ausencia de estructuras que producen turbulencia en el interior de la cámara. Para la inhalación, dos intervalos de tamaño ejemplares están comprendidos entre aproximadamente 1 y 3,5 μm y entre 0,02 y 0,1 μm.

30 El dispositivo incluye una válvula 34 de control de flujo de gas dispuesta en o adyacente a la abertura aguas arriba de la cámara para limitar el caudal de gas a través de la región de condensación de la cámara a un caudal de gas seleccionado. Típicamente, el gas que se hace fluir a través de la cámara es aire aspirado a través de la cámara por la boca del usuario, es decir, por el usuario que aspira aire por el extremo aguas arriba de la cámara del dispositivo. A continuación, se describen diversos tipos de válvula de flujo de gas adecuados para su uso en la invención, con respecto a las Figs. 5A-5F.

35 Includido también en el dispositivo, hay un interruptor de accionamiento, indicado generalmente en 36, para accionar la unidad de administración de fármacos. El interruptor permite que la unidad de administración de fármacos sea controlada para producir vapor cuando el caudal de aire a través de la región de condensación de la cámara es igual al caudal seleccionado. Tal como se verá, el interruptor es accionado típicamente por el flujo de aire a través de la cámara, de manera que a medida que el usuario aspira aire a través de la cámara, la producción de vapor se inicia cuando el flujo de aire a través de la región de condensación alcanza el caudal de aire seleccionado para producir partículas de condensación de tamaño deseado. A continuación, se describen diversos tipos de interruptores de activación adecuados para su uso en la invención, con respecto a las Figs. 6A-6C.

40 En una realización general, el interruptor está construido para activar la unidad de administración de fármacos antes de que el caudal de gas en la cámara alcance el caudal seleccionado. En esta realización, la temporización del accionamiento es tal que la unidad de administración de fármacos inicia su producción de vapor de fármaco aproximadamente en el momento en el que, o después de que, el flujo de gas a través de la cámara alcanza su caudal de gas seleccionado. En otra realización, la unidad de administración de fármacos es accionada cuando el caudal de gas a través de la cámara alcanza el caudal seleccionado. En todavía otra realización, la unidad de administración de fármacos es accionada en un momento seleccionado después de que se haya alcanzado el caudal seleccionado.

50 La región de condensación en el dispositivo, en la que el vapor de fármaco caliente es condensado para formar partículas de aerosol de tamaño deseado, incluye aquella parte de la cámara entre la unidad de administración de fármacos y la pared interior de la cámara, y puede incluir una parte de la cámara entre el extremo aguas abajo de la unidad de

administración de fármacos y la abertura aguas abajo de la cámara. Es en esta región donde el flujo de gas es controlado a un caudal deseado y, de esta manera, a una velocidad durante la formación de aerosol.

5 Tal como se muestra esquemáticamente en la Fig. 1, la unidad 30 de administración de fármacos en el dispositivo incluye generalmente un substrato 38 conductor de calor que tiene una superficie 40 exterior, una película 42 del fármaco a ser administrado formada sobre la superficie exterior del substrato, y una fuente 44 de calor para calentar el substrato a una temperatura eficaz para vaporizar el fármaco. En la realización ilustrada, el substrato es un depósito cilíndrico ahusado cerrado en su extremo aguas arriba. Un material preferido para el substrato es acero inoxidable, que se ha demostrado que es aceptable para la estabilidad del fármaco.

10 La película de fármaco incluye el fármaco a ser administrado en forma pura, o mezclado con excipientes adecuados. Los fármacos ejemplares adecuados para su uso incluyen cualquier fármaco que pueda ser vaporizado a una temperatura típicamente entre 250°-560°C. Preferiblemente, el fármaco es uno que puede ser vaporizado con pocos o ningún producto de degradación de fármaco. Tal como se ha informado en diversas solicitudes de titularidad común, muchas clases de fármacos pueden ser vaporizadas de manera exitosa con poca o ninguna degradación, particularmente cuando la capa de fármaco tiene un espesor de película seleccionado entre aproximadamente 0,01 y 10 μm . La cantidad de fármaco presente es preferiblemente suficiente para proporcionar una dosis terapéutica, aunque el dispositivo puede ser usado también para ajustar una dosis terapéutica mediante dosificación múltiple. El área total del substrato sobre el que se aplica la película puede ser ajustada de manera correspondiente, de manera que la cantidad total de fármaco disponible para la formación de aerosol constituya una dosis terapéutica. Una vaporización típicamente en menos de 0,5 segundos es permitida por la delgadez del revestimiento de fármaco. Esencialmente, la naturaleza delgada del revestimiento de fármaco expone una gran fracción del compuesto calentado al flujo de aire, resultando en que casi todo el compuesto se vaporiza y se enfría en el aire antes de la degradación térmica. En el espesor de película usado en el dispositivo, las partículas de aerosol que tienen menos del 5% de productos de degradación son producidas en un amplio intervalo de temperaturas máximas de substrato.

25 La fuente de calor para vaporizar el fármaco puede ser un elemento calentador resistivo, por ejemplo, el propio substrato, o cables resistivos colocados contra la superficie interior del substrato. De manera alternativa, y tal como se muestra en la Fig. 1, la fuente 44 de calor es un material químicamente reactivo que experimenta una reacción exotérmica tras el accionamiento, por ejemplo, por una chispa o un elemento calentador. En la realización particular mostrada, el accionamiento es producido por una chispa suministrada al extremo aguas arriba del material químico, iniciando una reacción exotérmica que se extiende en una dirección aguas abajo a aguas arriba en el interior de la unidad de administración de fármacos, es decir, en la dirección opuesta al flujo de gas en el interior de la cámara durante la formación de aerosol. Un material químico ejemplar incluye una mezcla de Zr y MoO_3 , en una relación en peso de aproximadamente el 75%:25%. La mezcla puede contener aglutinantes, tales como alcohol de polivinilo o nitrocelulosa, y un iniciador que comprende aditivos, tales como boro y KClO_3 , para controlar la reacción. En cualquier caso, y tal como se ha indicado anteriormente, el material debería ser formulado para producir un calentamiento completo sobre la superficie del substrato en un periodo de 2 segundos o menos, preferiblemente en el intervalo de 10-500 ms.

Una temperatura máxima ejemplar de la superficie de la unidad de administración de fármacos es de 375°C. La temperatura puede ser modificada mediante cambios en la formulación del combustible. Debido a que las altas purzas de fármaco son obtenidas a temperaturas más altas que las necesarias para una vaporización completa, puede haber una gran ventana dentro de la cual la dosis emitida y la pureza del aerosol son ambas altas y consistentes.

40 Tal como se ha indicado anteriormente, el interruptor 36 de accionamiento en el dispositivo está diseñado para accionar la unidad de administración de fármacos con relación al flujo de aire a través de la cámara del dispositivo, de manera que la unidad de administración de fármacos produzca vapor de fármaco cuando el caudal de aire a través de la cámara es suficiente para producir partículas de aerosol del tamaño deseado. En una realización general, descrita más adelante con respecto a las Figs. 6A-6C, el interruptor es controlado por el flujo de aire a través de la cámara, de manera que la unidad de administración de fármacos sea activada cuando (o justo antes o después de que) el caudal de aire en el dispositivo alcanza su velocidad deseada. De manera alternativa, el interruptor puede ser activado por el usuario, permitiendo que el usuario inicie la formación de vapor de fármaco a medida que el aire es aspirado al interior del dispositivo. En esta última realización, el dispositivo puede proporcionar una señal, tal como un tono audible, al usuario, cuando se alcanza la velocidad deseada del flujo de aire a través del dispositivo.

50 En la descripción siguiente del control del flujo de gas a través del dispositivo, se supondrá que el gas aspirado por el dispositivo es aire aspirado por la inhalación del usuario. Sin embargo, se apreciará que por lo tanto el gas, o una parte del mismo, puede ser suministrado por un cartucho o fuente de gas separado, tal como una fuente de gas CO_2 o nitrógeno. Un gas inerte o no oxidante puede ser ideal, por ejemplo, en la vaporización de un fármaco que es lábil a la descomposición oxidativa a temperatura elevada, es decir durante la vaporización. En este caso, el "gas" aspirado por el usuario puede ser una combinación de un gas puro suministrado a través de la región de condensación, y el aire aspirado por el usuario aguas abajo de la región de condensación, o puede ser solo gas puro.

En la realización mostrada en la Fig. 1, el flujo de aire entre los extremos aguas arriba y aguas abajo del dispositivo es controlado tanto por la válvula 34 de flujo de gas, que controla el flujo de aire en la abertura aguas arriba del dispositivo, y por lo tanto a través de la región de condensación de la cámara, como por una válvula 46 de derivación situada adyacente al extremo aguas abajo del dispositivo. La válvula de derivación coopera con la válvula de control de gas para controlar el flujo a través de la región de condensación de la cámara, así como la cantidad total de aire aspirado a través del dispositivo.

En particular, y tal como se observa en la gráfica de flujo de aire en la Fig. 2A, el flujo de aire total volumétrico a través del dispositivo, indicado en I, es la suma del caudal P de aire volumétrico a través de la válvula 34, y el caudal B de aire volumétrico a través de la válvula de derivación. La válvula 34 actúa para limitar el aire aspirado al interior del dispositivo a un nivel P preseleccionado, por ejemplo, 15 l/minuto, correspondiente al caudal de aire seleccionado para producir partículas de aerosol de un tamaño seleccionado. Una vez alcanzado este nivel de flujo de aire seleccionado, el aire adicional aspirado al interior del dispositivo crea una caída de presión a través de la válvula 46 que entonces permite el flujo de aire a través de la válvula al interior del extremo aguas abajo del dispositivo adyacente a la boca del usuario. De esta manera, el usuario detecta una inhalación completa, en la que las dos válvulas distribuyen el flujo de aire total entre el caudal P de aire deseado y el caudal B de aire de derivación.

La Fig. 2A indica también la temporización del calentamiento para la unidad de administración de fármacos, en la que el tiempo de calentamiento se define como el tiempo durante el cual se aplica suficiente calor a la sustancia de fármaco para causar una vaporización rápida del fármaco. Tal como se observa aquí, el tiempo de calentamiento, indicado por el rectángulo rayado, está destinado a que ocurra dentro del periodo durante el cual el flujo P de aire está al caudal de aire deseado, por ejemplo, dentro del periodo de tiempo indicado en los puntos a y b en la figura. Puede apreciarse que, si un usuario aspira más o menos, la diferencia en el caudal de aire es acomodada por los cambios en B, permaneciendo P constante siempre que I sea mayor que P.

La Fig. 2B muestra el mismo efecto de distribución gas, pero trazado como una serie de perfiles de flujo durante cinco periodos de tiempo diferentes durante la operación del dispositivo. Tal como se observa aquí, el caudal de gas a través de la región de condensación en el dispositivo, indicado en P en la figura, permanece relativamente constante, mientras que el caudal total de gas, indicado en I aumenta durante los cuatro primeros intervalos de tiempo, a continuación, disminuye.

La velocidad lineal del flujo de aire el fármaco bajo vaporización afecta al tamaño de partícula de las partículas de aerosol producidas por condensación de vapor, de manera que un flujo de aire más rápido diluye el vapor de manera que se condensa en pequeñas partículas. En otras palabras, la distribución de tamaños de partícula del aerosol está determinada por la concentración del vapor de compuesto durante la condensación. A su vez, esta concentración de vapor está determinada por el grado al que el flujo de aire sobre la superficie del substrato calentador diluye el vapor desarrollado. Tal como se muestra en la Figura 4A más adelante, el tamaño de partícula (MMAD) permanece dentro de un intervalo aceptable (1-3,5 micrómetros) a caudales de aire desde 7 l/minuto a 28 l/minuto a través del producto de fármaco. Para conseguir partículas más pequeñas o más grandes, la velocidad del gas a través de la región de condensación de la cámara puede ser alterada (i) modificando la válvula de control de flujo de gas para aumentar o disminuir P, y/o (ii) modificando la sección transversal de la región de condensación de la cámara para aumentar o disminuir la velocidad lineal del gas para un caudal volumétrico determinado.

La Fig. 4B muestra la fracción de deposición alveolar de partículas de aerosol como una función del tamaño de partícula. Tal como se observa, la deposición máxima en los pulmones ocurre en cualquiera de dos intervalos de tamaño: 1-3,5 μm o 20-100 nm. Por lo tanto, donde el dispositivo se emplea para la administración de un fármaco por inhalación, el caudal de gas seleccionado en el dispositivo de una geometría determinada es adecuado para alcanzar los tamaños de partícula de aerosol en uno de estos dos intervalos de tamaños. Una persona con conocimientos en la materia apreciará que los cambios en la velocidad de flujo de gas, para conseguir los tamaños de partícula deseados, pueden ser conseguidos manipulando el caudal de gas volumétrico, el diseño y las características de la válvula, el área de la sección transversal de la región de condensación del dispositivo y, particularmente cuando se desean partículas pequeñas, la colocación de barreras en el interior de la cámara capaces de producir una turbulencia que aumenta el efecto de dilución del gas que fluye a través del vapor de fármaco calentado.

La Fig. 3 es una vista en despiece ordenado del dispositivo 20 ilustrado en la Fig. 1. Aquí, el cuerpo del dispositivo, indicado en 22, está formado por dos miembros 48, 50 de plástico moldeado que están sellados entre sí de manera convencional. Las válvulas 46 de derivación están diseñadas para ser colocadas en cualquier lado de una región 52 de extremo aguas abajo del dispositivo, cuando los dos miembros de cuerpo están sellados entre sí. El miembro 48 incluye una entrada 56 de aire, a través de la cual el aire es aspirado al interior de la cámara del dispositivo adyacente al extremo aguas arriba del dispositivo 54.

La unidad de administración de fármacos, la válvula de admisión de aire y el interruptor de accionamiento en el dispositivo están incorporados, todos ellos, en el interior de un único conjunto 58. Las partes del conjunto que son visibles son el substrato 38 revestido, la válvula 34 de control de gas, la carcasa 36 de la batería y una lengüeta 60 (interruptor activado

por usuario) que se extiende por una abertura en el extremo aguas arriba del cuerpo de dispositivo en el dispositivo montado. Un reborde 62 exterior en el conjunto está diseñado para encajar en una ranura 64 formada sobre la pared interior de cada miembro, dividiendo la cámara en secciones 66, 68 de cámara aguas arriba y aguas abajo, respectivamente. El reborde tiene aberturas, tales como la abertura 70, formadas sobre sus lados opuestos, tal como se muestra, en el que cada abertura tiene como compuerta una válvula de flujo de gas, tal como la válvula 34, para regular el caudal de aire a través de las válvulas. De esta manera, cuando el aire es aspirado al interior del dispositivo por el usuario, con la boca del usuario en el extremo del dispositivo aguas arriba, el aire es aspirado al interior del dispositivo a través de la admisión 56 y a la sección 66. A continuación, la válvula 34 regula el flujo de aire entre las dos secciones de la cámara, tal como se describirá más adelante con referencia a las Figs. 5A-5F, para limitar el flujo de aire a través del dispositivo de administración de fármaco al caudal P de aire deseado.

Centrando la atención en las diversas realizaciones de válvulas de flujo de gas adecuadas para la invención, la Fig. 5A muestra una válvula 70 de tipo paraguas. Esta válvula es un miembro 71 de caucho de durómetro bajo que se dobla dejando un camino libre para permitir la entrada de aire cuando la diferencia de presión dentro y fuera de la vía respiratoria (entre las secciones de cámara aguas arriba y aguas abajo). De esta manera, esta válvula funciona para "abrirse" en respuesta a una diferencia de presión de aire a través de la válvula, y está construida de manera que la válvula limite el flujo de aire al caudal de aire deseado en el dispositivo.

La Fig. 5B ilustra una válvula 72 de tipo lengüeta que incluye dos piezas 74 de caucho de durómetro bajo que son mantenidas unidas por un miembro 76 de empuje (tal como un muelle). Cuando la presión de aire a través de las dos secciones de cámara alcanza una diferencia seleccionada, las dos piezas de caucho se alejan para crear una abertura para que el aire pueda fluir a las vías respiratorias. De esta manera, al igual que la válvula 70, esta válvula funciona para "abrirse" en respuesta a una diferencia de presión de aire a través de la válvula, y está construida de manera que la válvula limite el flujo de aire al caudal de aire deseado en el dispositivo.

Las Figs. 5C y 5D ilustran una válvula 80 que se dobla en respuesta a una diferencia de presión a través de las secciones de la cámara para dejar entrar el aire a las vías respiratorias. Específicamente, la Fig. 5C ilustra esta válvula en una posición extendida cerrada que no permite la entrada de aire a las vías respiratorias. Una parte de extremo de la válvula está fijada rígidamente a un lado de una abertura 84 de válvula, en el que el lado opuesto de la válvula termina contra el lado de una abertura 85 de entrada de aire. Cuando la diferencia de presión entre el interior y exterior de las vías respiratorias supera un nivel de umbral, la válvula 80 se dobla en su centro, y gira al interior de las vías respiratorias alrededor de la parte que permanece fijada rígidamente a las vías respiratorias, tal como se muestra en la Fig. 5D, haciendo que las vías respiratorias creen un orificio para que el aire fluya a través de la abertura de la válvula.

En la construcción, las capas 86 flexibles inferiores son formadas a partir de material de placa de polímero flexible, mientras que las capas 88 superiores cortas son formadas a partir de un material de polímero no flexible. Tal como se muestra también, la válvula puede incluir contactos eléctricos, tales como un contacto 90, que son llevados a una configuración de circuito cerrado cuando la válvula es movida a su estado abierto, deformado. Al igual que las dos válvulas anteriores, la válvula 80 funciona para "abrirse" en respuesta a una diferencia de presión de aire a través de la válvula, y está construida de manera que, en el estado abierto, la válvula limite el flujo de aire al caudal de aire deseado en el dispositivo.

El interruptor eléctrico en la válvula puede servir como un miembro de conmutación del interruptor de accionamiento, de manera que la abertura de la válvula actúe también para accionar la unidad de administración de fármacos. La presente invención contempla una válvula de control de gas que incluye un interruptor eléctrico que es movido de un estado abierto a un estado cerrado, cuando la válvula es movida a un estado que admite el flujo de aire a la velocidad seleccionada deseada.

Las Figs. 5E y 5F ilustran una válvula 92 que se mueve de un estado abierto a un estado parcialmente cerrado a medida que el aire es aspirado al interior del dispositivo. La válvula incluye una abertura 94 curva apantallada que tiene una sección transversal en forma de arco generalmente circular. Una aleta 96 de válvula deformable fijada tal como se muestra en la parte superior de la válvula está diseñada para moverse hacia la abertura 94 a medida que la diferencia de presión a través de la válvula aumenta, cerrando eficazmente una parte de la abertura de la válvula a medida que la diferencia de aire aumenta. La deformabilidad de la aleta, en respuesta a una diferencia de presión de aire a través de la válvula, es adecuada para mantener el caudal P de aire deseado a través de la válvula de manera sustancialmente independiente de la diferencia de presión a través de la válvula. La válvula se diferencia de las descritas anteriormente en que la válvula está inicialmente en un estado abierto, y se mueve progresivamente hacia un estado cerrado a medida que la diferencia de presión a través de la válvula aumenta.

Se apreciará que la válvula de derivación en el dispositivo puede tener la misma construcción general que una de las válvulas indicadas anteriormente, en particular aquellas válvulas que están diseñadas para abrirse cuando se aplica una diferencia de presión a través de la válvula. Las válvulas de control de gas y de derivación están diseñadas de manera que una diferencia de presión inicial a través de las válvulas, cuando el usuario comienza a aspirar aire al interior del

dispositivo, sea eficaz para establecer primero el caudal P deseado a través de la región de condensación en el dispositivo. Una vez establecido este caudal, un caudal B adicional aplicado por el usuario es eficaz para "abrir" la válvula de derivación para permitir un flujo de aire de derivación al interior del dispositivo. Debido a que se hace pasar aire a través del dispositivo a lo largo de ambas trayectorias de flujo de aire, el usuario no es consciente de la bifurcación de flujo de aire que se produce.

Los interruptores de accionamiento ejemplares y la circuitería asociada adecuada para su uso en la invención se ilustran en las Figs. 6A-6C. La Fig. 6A ilustra un circuito 100 que tiene un interruptor 98 activador que está conectado entre una fuente 99 de tensión y un micro-controlador 102. El interruptor activador puede ser un interruptor accionado por válvula, como anteriormente, o un interruptor activado por usuario que es activado durante la inhalación de aire. Cuando el interruptor activador se abre, el micro-controlador ya no recibe tensión desde la fuente de tensión. Por consiguiente, el micro-controlador detecta el evento de accionamiento, y empieza a medir (por ejemplo, inicia un temporizador) la duración del evento de accionamiento. Si este evento de accionamiento dura al menos el periodo t_{in} de tiempo de umbral, el micro-controlador cierra un segundo interruptor 104 durante un intervalo t_p de tiempo de impulso. Este cierre causa un flujo de corriente desde la fuente de tensión a una resistencia 106 que es eficaz para calentar el sustrato de fármaco mediante calentamiento resistivo o para iniciar por calor una reacción exotérmica en la unidad de administración de fármacos, mostrada en 108.

La Fig. 6B ilustra otro circuito 110 que puede ser usado para accionar la unidad de administración de fármacos, según la invención. Este circuito es similar al circuito 100, pero funciona pasando una carga desde un condensador 112 al sustrato 108. Típicamente, el condensador es cargado por la fuente 99 de tensión. El micro-controlador 102 cierra el interruptor 113 normalmente abierto cuando detecta que el interruptor 98 ha permanecido abierto durante un periodo de tiempo de umbral. El cierre del interruptor 113 transfiere la carga desde el condensador 112 a tierra a través del sustrato. La carga transferida es usada para calentar resistivamente el sustrato o para iniciar una reacción exotérmica en la unidad de administración de fármacos, como anteriormente.

Otro interruptor de accionamiento ejemplar es ilustrado en 114 en la Fig. 6C. Este interruptor tiene un componente activado por usuario que prepara el interruptor para su uso un poco antes del uso, por ejemplo, un componente sensible al flujo de aire que activa la unidad de administración de fármacos cuando se consigue el caudal de aire deseado. El componente activado por usuario es un interruptor 116 de lengüeta que es activado cuando el usuario tira de una lengüeta (la lengüeta 60 en el dispositivo ilustrado en la Fig. 3). Cuando el interruptor 116 está cerrado, la fuente 118 de tensión está conectada a un termistor 122 que es calentado a continuación a una temperatura superior a la temperatura ambiente. El termistor está conectado a un comparador 120 de tensiones, tal como un comparador Seiko S-8143 disponible en Seiko. El comparador funciona para medir la salida de tensión del termistor en un momento poco después de la activación del interruptor de usuario. Cuando un usuario comienza entonces a aspirar aire a través del termistor, el flujo de aire causa que el termistor se enfríe, generando una salida de tensión diferente (por el termistor). Cuando la diferencia en estas tensiones alcanza un umbral predeterminado, el comparador indica a un interruptor 124 de estado sólido que se cierre, produciendo un flujo de corriente a la unidad 108 de administración de fármaco desde la fuente 118 de tensión, y la activación de la unidad. El calentamiento del termistor y el umbral del comparador se ajustan de manera que el interruptor 124 se cierre cuando el caudal de aire a través el dispositivo alcanza un caudal de aire deseado.

La serie de reproducciones fotográficas en las Figs. 7A-7D ilustran la secuencia en el tiempo de la producción de fármaco condensado durante la operación del dispositivo de la invención. En el tiempo 0 (Fig. 7A) cuando la unidad de administración de fármacos es accionada por primera vez, se establece un flujo de aire a través de la superficie del sustrato, pero todavía no se ha formado vapor. A los 50 ms (Fig. 7B), puede observarse cierta formación de condensado aguas abajo del sustrato. La cantidad de condensado formado aumenta hasta aproximadamente los 200 ms, pero todavía sigue formándose a los 500 ms, aunque la mayoría del condensado se ha formado en los primeros 500 ms.

Las Figs. 8A-8C ilustran realizaciones alternativas del dispositivo para distribuir el flujo de aire a través del dispositivo durante la operación. En la Fig. 8A, un dispositivo 126 incluye una abertura 130 aguas arriba que contiene un sensor 132 de flujo de aire, tal como el termistor descrito anteriormente, que es sensible al flujo de aire a través de la abertura. El flujo de aire aspirado al interior de una cámara 134 central por el usuario a través de la abertura 130 es controlado, para conseguir un caudal seleccionado, por la válvula o las válvulas 138 de control de flujo de gas. El flujo de aire en exceso es desviado a la región del extremo aguas abajo de la cámara mediante un canal 136 de derivación que se extiende entre los extremos aguas arriba y aguas abajo del dispositivo, y que se comunica con la cámara 134 central a través de una válvula 127. El orificio está dimensionado de manera que el aire aspirado al interior del dispositivo cree una diferencia de presión inicial a través de la válvula 138, de manera que el flujo de aire a través de la cámara central alcance el caudal de aire deseado, en el que el aire en exceso es desviado por el orificio de derivación.

Un dispositivo 142 mostrado en la Fig. 8B tiene una configuración de flujo de aire similar, pero se diferencia del dispositivo 126 en que tiene sólo una válvula 143 que funciona para admitir el aire al interior de una cámara 144 central hasta que se consiga un caudal de aire deseado, a continuación, para desviar el aire en exceso a un canal 145 de derivación que se

comunica con el extremo aguas abajo de la cámara central a través de un orificio, tal como se muestra.

5 En la realización mostrada en la Fig. 8C, e indicada en 146, el aire es aspirado al interior del extremo aguas arriba de la cámara 148 central a través de un orificio 149 aguas arriba, y es aspirado al interior del extremo aguas abajo de la cámara a través de un orificio 150 de derivación. Los dos orificios están dimensionados de manera que el aire aspirado al interior del dispositivo por el usuario se distribuya en una relación predeterminada, que corresponde aproximadamente a la relación deseada de P/B (véase la Fig. 2A) para una inhalación normal.

A partir de lo indicado anteriormente, se apreciará que la válvula de control de gas en el dispositivo y/o la válvula de derivación pueden incluir una válvula que tiene un elemento de control de gas activo, o puede ser un orificio dimensionado para admitir gas a un caudal de gas deseado, bajo condiciones de diferencia de presión de gas seleccionadas.

10 A partir de lo indicado anteriormente, puede apreciarse que se han satisfecho diversos objetos y características de la invención. Para su uso en la inhalación de fármacos, el dispositivo produce de manera reproducible partículas que tienen tamaños MMAD seleccionados en el intervalo de 1-3,5 μm o en el intervalo de 10-100 nm, conseguidas controlando los caudales de aire a través del dispositivo y la temporización del flujo de aire con respecto a la producción de vapor. Debido a la rápida producción de vapor, y cuando sea necesario, debido al espesor de la película de fármaco, las partículas de condensación son sustancialmente puras, es decir, libres de productos de degradación. El dispositivo es simple de operar, requiere poca o ninguna práctica por parte del usuario para conseguir la administración de aerosol deseada, y su construcción y su operación son relativamente simples.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la administración de un fármaco por inhalación o por vía nasal, que comprende
 - a) un cuerpo (22) que define una cámara (24) de flujo directo interior que tiene aberturas (26, 28) de cámara aguas arriba y aguas abajo, caracterizada porque comprende:
 - 5 b) una unidad (30) de administración de fármaco contenida en el interior de dicha cámara para producir, tras un accionamiento, un vapor de fármaco calentado en una región (32) de condensación de la cámara adyacente a un sustrato y entre las aberturas de la cámara aguas arriba y aguas abajo,

en el que el gas que fluye a través de dicha región de la cámara a un caudal de gas seleccionado es eficaz para condensar el vapor de fármaco producido por dicha unidad para formar partículas de condensación de fármaco que tienen un tamaño de partícula MMAD seleccionado,
 - 10 c) una válvula (34) de control de flujo de gas dispuesta aguas arriba de dicha unidad para limitar el caudal de gas a través de dicha región de condensación a dicho caudal de gas seleccionado, a medida que el gas fluye a través de dicha cámara, y
 - 15 d) un interruptor (36) de accionamiento para accionar dicha unidad, de manera que dicha unidad produzca vapor con el caudal de gas a través de dicha cámara controlado a dicho caudal seleccionado.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, para su uso en la administración de un fármaco por inhalación, en el que dicha cámara está provista de paredes con superficies sustancialmente lisas para un flujo de aire sustancialmente laminar en el interior de dicha cámara, la válvula de control de flujo de gas limita el caudal de gas a través de la cámara a dicho caudal de gas seleccionado, en el que el caudal de gas seleccionado está comprendido en el intervalo de 4-50 l/min, y en el que el MMAD de las partículas de condensación producidas por la condensación de vapor de fármaco está comprendido en el intervalo de 1-3,5 µm.
3. Dispositivo según la reivindicación 1, para su uso en la administración de un fármaco por inhalación, en el que la válvula de control de flujo de gas limita el caudal de gas a través de la cámara para producir un caudal de gas seleccionado eficaz para producir partículas de aerosol con un tamaño comprendido en el intervalo 20-100 nm.
- 25 4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha válvula de flujo de gas está diseñada para limitar la velocidad del flujo de aire a través de dicha cámara, a medida que el usuario aspira aire a través de la cámara por la boca.
5. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que la válvula de flujo de gas incluye un puerto de entrada que se comunica con dicha cámara, y una aleta (96) deformable adaptada para desviar el flujo de aire desde dicho puerto de manera creciente, con una caída de presión creciente a través de la válvula.
- 30 6. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que dicha válvula de flujo de gas incluye dicho interruptor de accionamiento, en el que un movimiento de la válvula en respuesta a una diferencia de presión de aire a través de la válvula actúa para cerrar dicho interruptor.
7. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que dicha válvula de flujo de gas incluye un orificio diseñado para limitar el caudal de aire al interior de dicha cámara.
- 35 8. Dispositivo según la reivindicación 4, que incluye además una válvula (46) de derivación que se comunica con la cámara aguas abajo de dicha unidad para compensar la disminución en el flujo de aire producida por dicha válvula de control de flujo de gas, a medida que el usuario aspira aire al interior de dicha cámara.
9. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el interruptor de activación incluye un termistor que es sensible a los efectos disipadores del calor del flujo de aire a través de la cámara para activar dicha unidad de administración de fármacos.
- 40 10. Dispositivo según la reivindicación 9, que incluye además un interruptor activado por el usuario cuyo accionamiento es efectivo para calentar dicho termistor, antes del accionamiento de la unidad de administración de fármacos por parte del termistor.
- 45 11. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho interruptor de accionamiento es efectivo para activar dicha unidad de administración de fármacos antes de que se alcance el caudal de gas seleccionado, de manera que dicha unidad produzca vapor en dicha cámara cuando se alcanza dicho caudal de gas seleccionado.
12. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho interruptor de accionamiento es eficaz para activar dicha

unidad de administración de fármacos cuando se alcanza el caudal de gas seleccionado.

13. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha unidad de administración de fármacos incluye

- i. un sustrato (38) conductor de calor que tiene una superficie (40) exterior,
- ii. una película (42) de fármaco formada sobre dicha superficie de sustrato, y
- 5 iii. una fuente (44) de calor para calentar el sustrato a una temperatura efectiva para vaporizar dicho fármaco.

14. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que dicha unidad de administración de fármacos es eficaz para vaporizar la película de fármaco, después del accionamiento, en un período de menos de 1 segundo.

- 10 15. Dispositivo según la reivindicación 14, en el que dicha unidad de administración de fármacos es eficaz para vaporizar la película de fármaco, después del accionamiento, en un período de menos de 0,5 segundos.

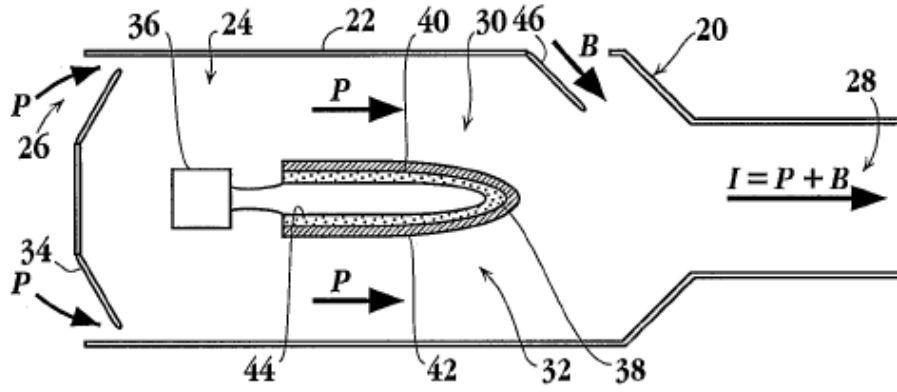


Fig. 1

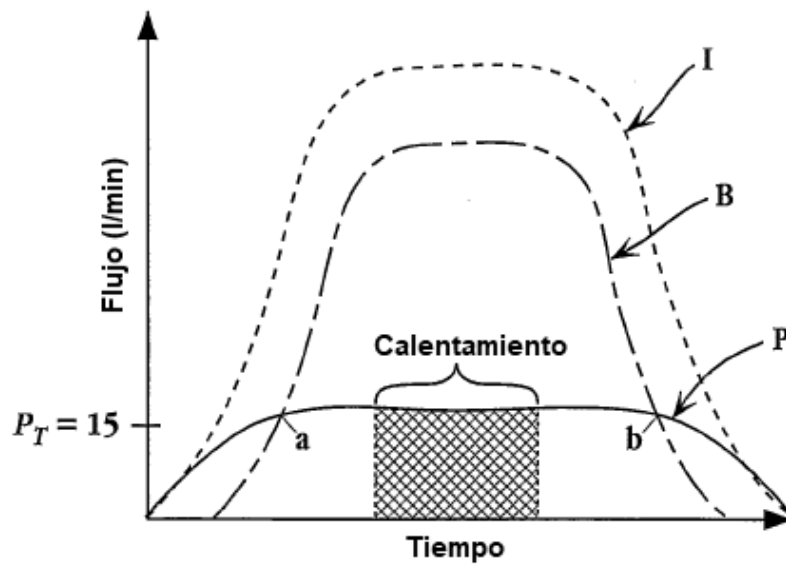


Fig. 2A

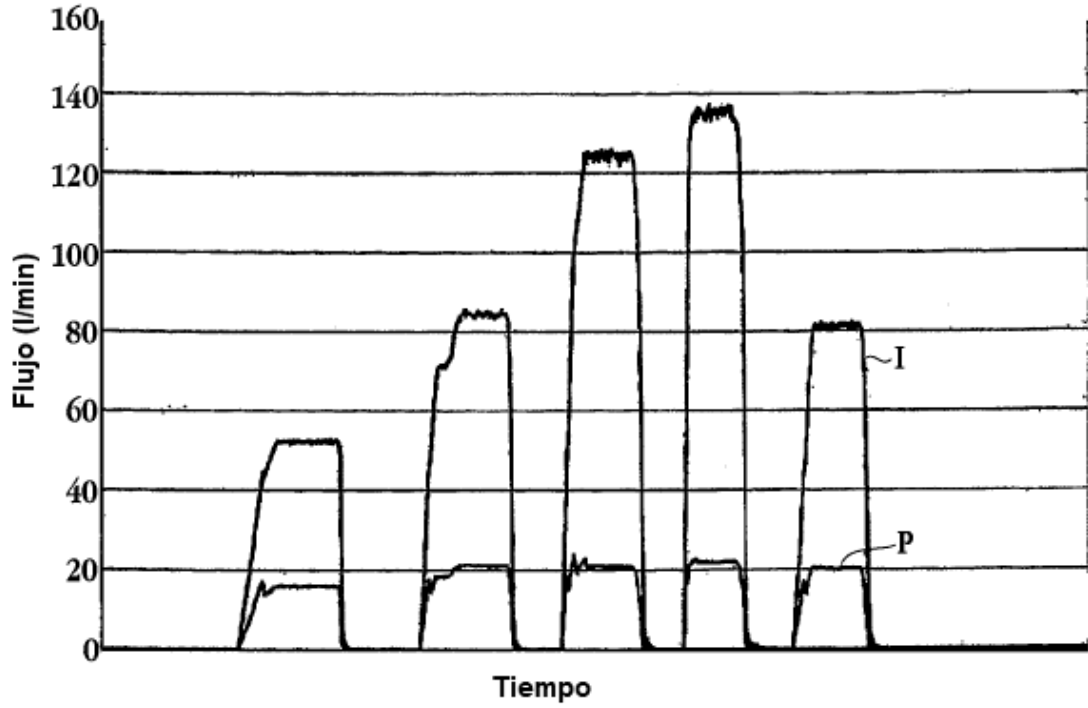


Fig. 2B

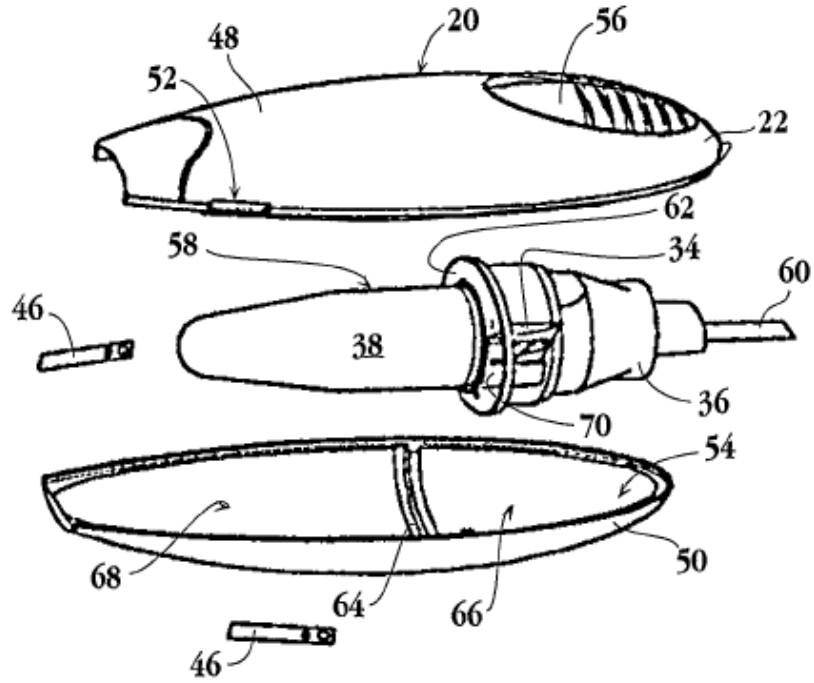


Fig. 3

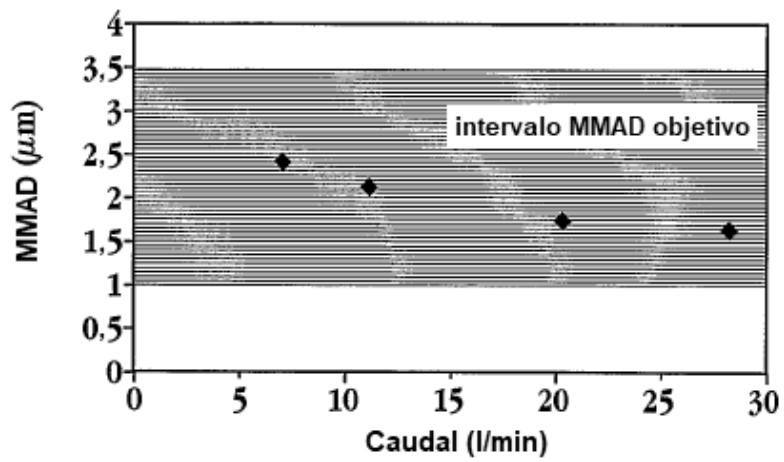


Fig. 4A

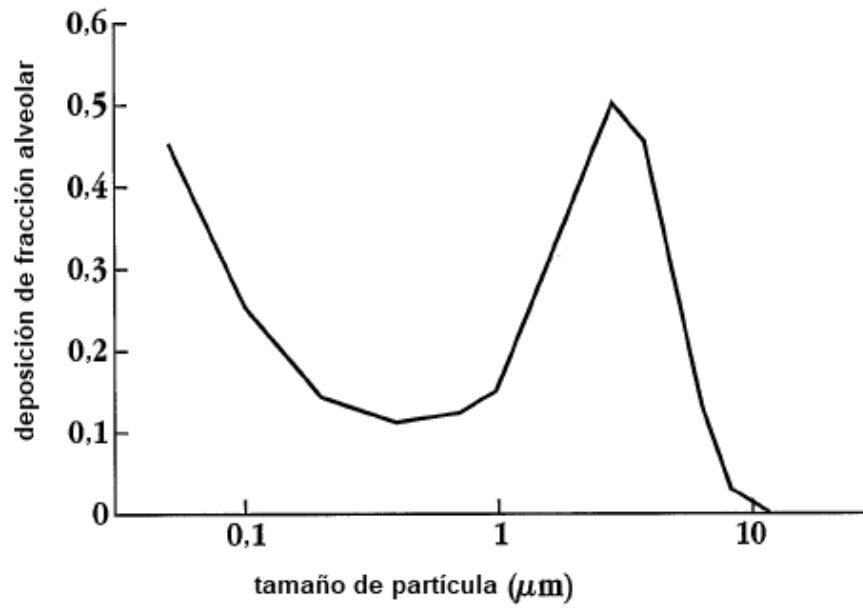


Fig. 4B



Fig. 5A

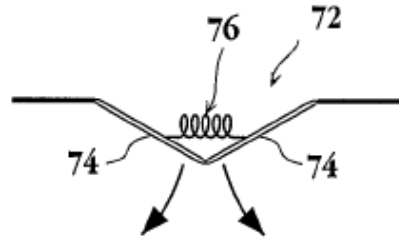


Fig. 5B

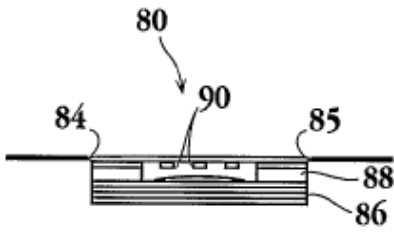


Fig. 5C

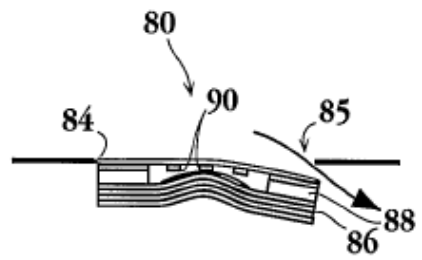


Fig. 5D

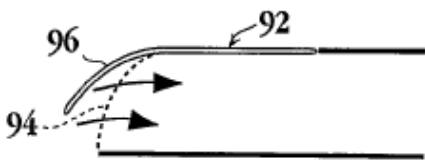


Fig. 5E

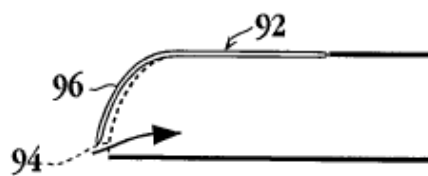


Fig. 5F

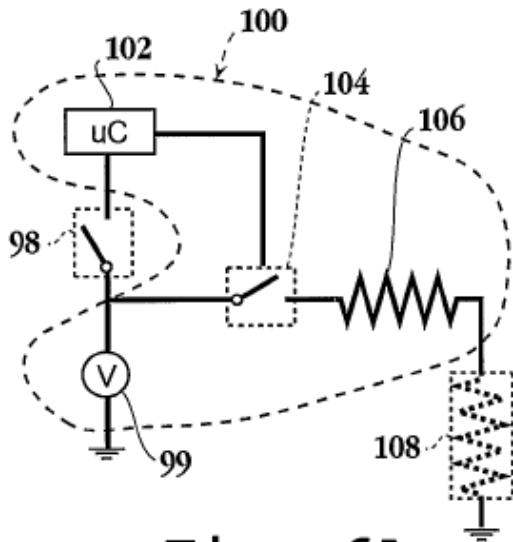


Fig. 6A

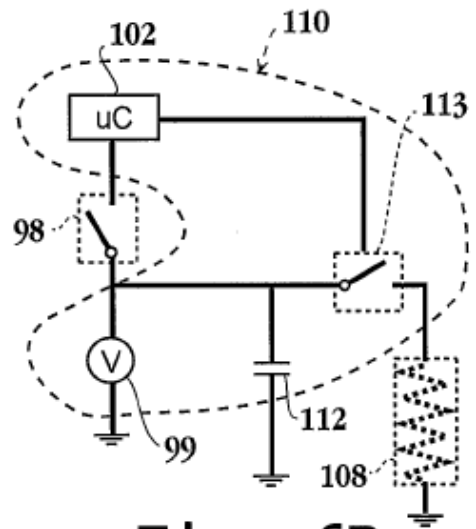


Fig. 6B

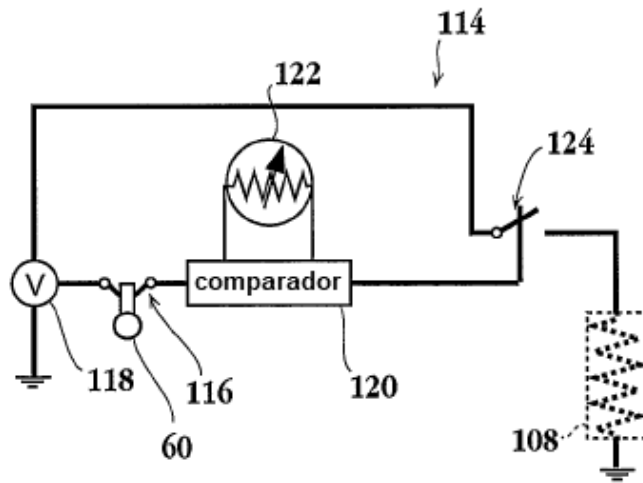
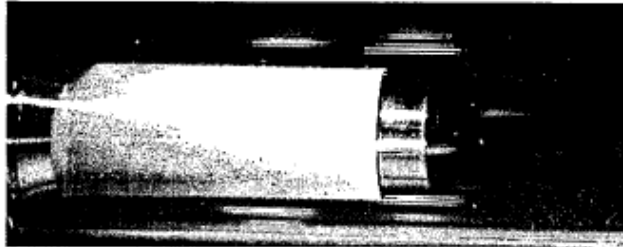


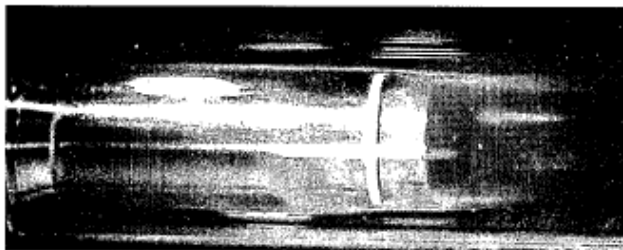
Fig. 6C

Fig. 7A



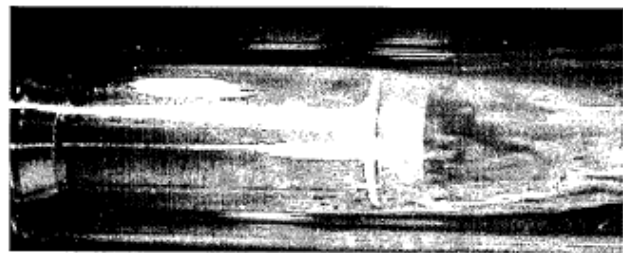
$t = 0$ ms

Fig. 7B



$t = 50$ ms

Fig. 7C



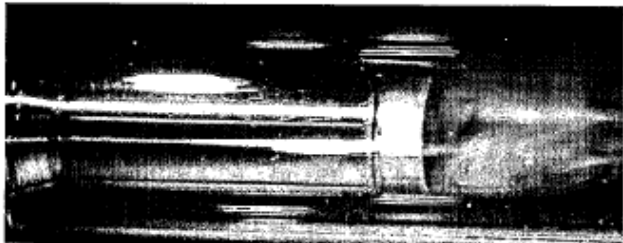
$t = 100$ ms

Fig. 7D



$t = 200$ ms

Fig. 7E



$t = 500$ ms

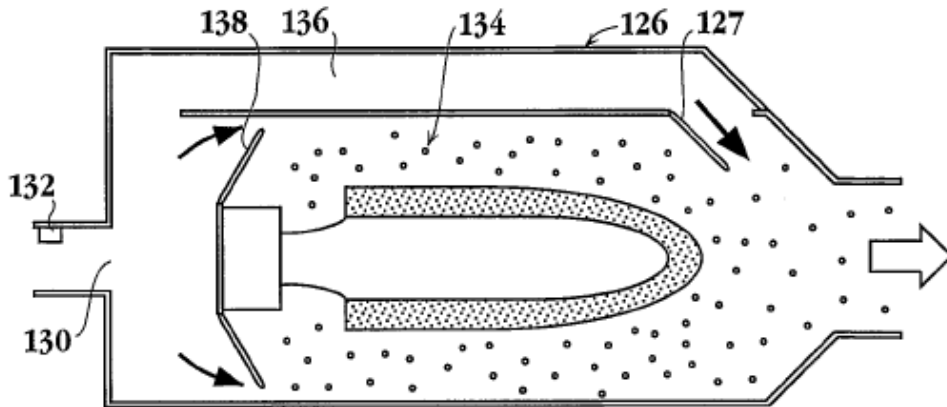


Fig. 8A

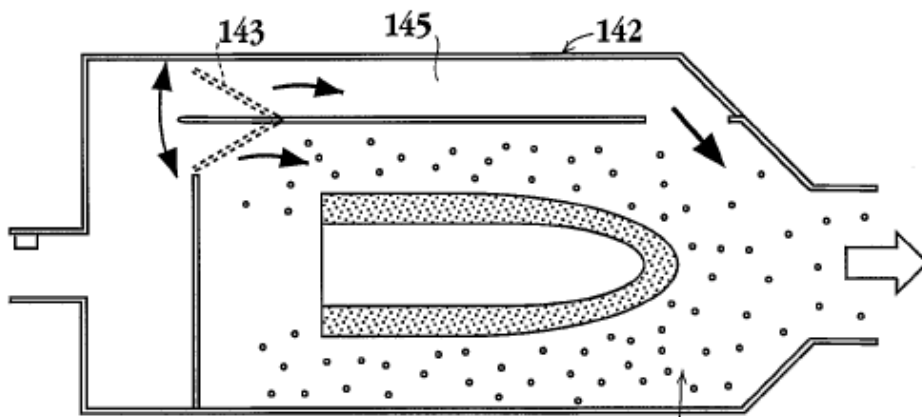


Fig. 8B

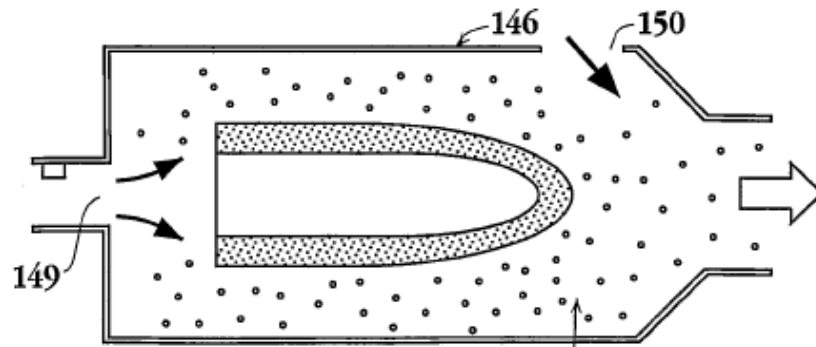


Fig. 8C