

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 076**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2014 PCT/EP2014/075058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086278**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2014 E 14799806 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3079655**

54 Título: **Medicamentos inhalables**

30 Prioridad:

**09.12.2013 GB 201321717**

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

**22.10.2019**

73 Titular/es:

**PHARMACHEMIE B.V. (100.0%)  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem, NL**

72 Inventor/es:

**VAN ACHTHOVEN, ERWIN;  
KEEGSTRA, JOHAN y  
GOLLER, MICHAEL IMRE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 728 076 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

Medicamentos inhalables

5 La presente invención se refiere a medicamentos inhalables y particularmente a agonistas  $\beta_2$  inhalables, como el formoterol.

10 Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  inhalables (a menudo abreviados como "agonistas  $\beta_2$ ") son ampliamente usados para tratar enfermedades respiratorias y particularmente el asma y la EPOC. Normalmente se dividen en agonistas  $\beta_2$  de acción corta (SABAs) y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABAs). Los ejemplos de SABA incluyen salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, clenbuterol, metaproterenol, fenoterol, bitolterol, ritodrina e isoprenalina. Los ejemplos de LABA incluyen formoterol, salmeterol, bambuterol, indacaterol y carmoterol. Muchos se usan como sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo de particular interés es el fumarato de formoterol.

15 Los agonistas  $\beta_2$  inhalables se administran normalmente usando un inhalador de polvo seco (DPI), un inhalador presurizado de dosis medidas (pMDI) o un nebulizador. En estos enfoques, el ingrediente activo debe estar en forma de partículas lo suficientemente pequeñas para ser inhaladas por la boca y hacia los pulmones. En muchos casos, los ingredientes activos se micronizan antes de la formulación. Esto es esencial cuando el ingrediente activo no está en solución. El tamaño de partícula del agonista  $\beta_2$  inhalable suele estar en la región de 1-5 micrómetros (diámetro aerodinámico mediano de la masa).

20 Los agonistas  $\beta_2$  inhalables tratan los trastornos respiratorios actuando sobre los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  en el tracto respiratorio. Sin embargo, estos receptores también se encuentran, entre otros, en el corazón y los vasos sanguíneos y la administración de los agonistas  $\beta_2$  están ampliamente documentados como causantes de efectos secundarios cardíacos adversos. Se cree que estos eventos adversos ocurren cuando los agonistas  $\beta_2$  entran en el torrente sanguíneo. Un mecanismo común para la entrada de los agonistas  $\beta_2$  en el torrente sanguíneo es que algunas de las partículas que son demasiado grandes para ser inhaladas se depositan en la garganta y son ingeridas por el paciente. Existe una necesidad en la técnica de formulaciones de agonistas  $\beta_2$  inhalables que proporcionan el efecto terapéutico requerido y minimizan los efectos secundarios cardíacos.

30 Este requisito se magnifica para productos combinados. Los productos combinados están bien establecidos en la técnica y se sabe que mejoran la comodidad y la conformidad del paciente. Un ejemplo es la combinación de un agonista  $\beta_2$  inhalable y un corticosteroide inhalable, por ejemplo, fumarato de formoterol y budesonida. Un inconveniente de los productos combinados es que se reduce el control sobre la dosis de los ingredientes activos individuales. Para los corticosteroides inhalados, esto no es un problema grave porque la ventana terapéutica de los corticosteroides inhalados es amplia. Es decir, es difícil que un paciente exceda la ingesta diaria recomendada de corticosteroides inhalados. Sin embargo, el agonista  $\beta_2$  es más preocupante ya que la ventana terapéutica es más estrecha y los agonistas  $\beta_2$ , como se mencionó anteriormente, se asocian con efectos adversos graves, incluidos los efectos secundarios cardíacos.

40 WO02/00281 divulga un inhalador con un sistema de medición de dosis mecánico que dispensa medicamento en polvo seco en cantidades discretas o dosis para la inhalación del paciente, un sistema de alivio de presión que maneja la presión dentro de un depósito de medicamento del inhalador para garantizar dosis dispensadas consistentemente y un sistema de conteo de dosis que indica el número de dosis restantes en el inhalador.

45 WO2011/093817 divulga una composición farmacéutica que comprende bromuro de tiotropio, fumarato de formoterol, budesonida y su uso en el tratamiento sintomático y/o profiláctico de enfermedades respiratorias.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende:

50 un depósito que contiene una formulación de polvo seco y una disposición para administrar una dosis medida del medicamento desde el depósito;  
un desaglomerador de ciclón para romper los aglomerados del medicamento en polvo seco; y  
un conducto de suministro para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de una boquilla, el conducto de administración se extiende hasta la dosis medida del medicamento,  
55 en donde la formulación comprende fumarato de formoterol inhalable y budesonida inhalable como únicos ingredientes activos y en donde el fumarato de formoterol tiene una distribución de tamaño de partícula de  $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ ,  $d_{50} = 1-3 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} = 3,5-6 \mu\text{m}$  y NLT 99 %  $< 10 \mu\text{m}$  y un portador de lactosa.

60 La combinación de este DPI y la formulación muestra sorprendentemente una exposición sistémica reducida que conduce a efectos secundarios reducidos.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos, en los cuales:

La Figura 1 muestra un molino de chorro adecuado para su uso con la presente invención;

65 La Figura 2 es una primera vista isométrica lateral de un inhalador de polvo seco de acuerdo con una modalidad preferida;

- La Figura 3 es una vista isométrica en despiece del segundo lado del inhalador de la Figura 2;
- La Figura 4 es una segunda vista isométrica lateral de un conjunto principal del inhalador de la Figura 2;
- 5 La Figura 5 es una segunda vista isométrica lateral del conjunto principal del inhalador de la Figura 2, que se muestra con un yugo retirado;
- La Figura 6 es una vista isométrica en despiece del primer lado del conjunto principal del inhalador de la Figura 2;
- 10 La Figura 7 es una vista isométrica ampliada en despiece de una taza de medicamento del inhalador de la Figura 2;
- La Figura 8 es una vista isométrica en despiece del primer lado de una tolva y un desaglomerador del inhalador de la Figura 2;
- 15 La Figura 9 es una vista isométrica lateral en despiece del segundo lado de la tolva y un techo de cámara de turbulencia del desaglomerador del inhalador de la Figura 2;
- La Figura 10 es una vista isométrica en despiece del primer lado de una caja, levas y una tapa de boquilla del inhalador de la Figura 2;
- 20 La Figura 11 es una vista isométrica lateral ampliada de una de las levas del inhalador de la Figura 2;
- La Figura 12 es una segunda vista isométrica lateral del yugo del inhalador de la Figura 2;
- 25 La Figura 13 es una primera vista isométrica lateral del yugo del inhalador de la Figura 2, que muestra un trinquete y una barra de empuje del yugo;
- La Figura 14 es una ilustración esquemática del movimiento lateral de un saliente de la taza de medicamento en respuesta al movimiento longitudinal del trinquete y la barra de empuje del yugo del inhalador de la Figura 2;
- 30 La Figura 15 es una vista isométrica ampliada de un contador de dosis del inhalador de la Figura 2;
- La Figura 16 es una vista isométrica ampliada en despiece del contador de dosis del inhalador de la Figura 2; y
- 35 La Figura 17 es una vista isométrica ampliada, parcialmente en sección, de una parte del inhalador de la Figura 2 que ilustra la inhalación del medicamento a través del inhalador.
- La Figura 18 es una vista isométrica en despiece de un desaglomerador de acuerdo con la presente descripción;
- 40 La Figura 19 es una vista en elevación lateral del desaglomerador de la Figura 18;
- La Figura 20 es una vista en planta superior del desaglomerador de la Figura 18;
- 45 La Figura 21 es una vista en planta inferior del desaglomerador de la Figura 18;
- La Figura 22 es una vista en sección transversal del desaglomerador de la Figura 18, tomada a lo largo de la línea 5'-5' de la Figura 19;
- 50 La Figura 23 es una vista en sección transversal del desaglomerador de la Figura 18, tomada a lo largo de la línea 6'-6' de la Figura 20;
- La Figura 24 muestra los tamaños de partículas de dos lotes de fumarato de formoterol medidos usando una dispersión de luz láser con una dispersión de partículas secas; y
- 55 La Figura 25 muestra la concentración media de formoterol a lo largo del tiempo para dos lotes de formoterol.
- La presente invención se basa en un DPI que proporciona medición activa y un desaglomerador de ciclón combinado con una formulación del agonista  $\beta_2$  que tiene una distribución de tamaño de partícula estrechamente definida. El valor de  $d_{90}$  en particular se controla estrechamente para proporcionar un polvo más grueso que el habitual y se ha encontrado sorprendentemente que tal polvo reduce la exposición sistémica al agonista  $\beta_2$  y por lo tanto minimiza los efectos secundarios cardíacos.
- 60 El agonista  $\beta_2$  inhalable es fumarato de formoterol, por ejemplo, fumarato de formoterol dihidrato.
- 65 El agonista  $\beta_2$  inhalable se puede preparar mediante molienda a chorro. El proceso comprende las etapas de proporcionar el agonista  $\beta_2$  en forma de partículas, moler por chorro el agonista  $\beta_2$  y recoger el polvo micronizado resultante.

Primero, el agonista  $\beta_2$  se proporciona en forma de partículas. Las formas particuladas de los agonistas  $\beta_2$  son ampliamente usadas en el proceso de molienda. Las partículas de los agonistas  $\beta_2$  son lo suficientemente duros para ser fracturados durante el proceso de molienda. El agonista  $\beta_2$  inhalable en forma de partículas tiene preferentemente un módulo de Young de  $>0.5$  GPa, más preferentemente  $>1$  GPa, más preferentemente  $>5$  GPa y lo más preferentemente  $>10$  GPa. El módulo de Young se puede determinar mediante nanoindentación, por ejemplo, mediante el uso de un microscopio de fuerza atómica (AFM).

El polvo se prepara preferentemente por molienda a chorro. Como se muestra en la Figura 1, un molino de chorro 1 utiliza una cámara de molienda cilíndrica poco profunda 2 en la que se carga un gas a alta presión desde boquillas intercambiables 3 espaciadas a intervalos regulares alrededor del perímetro de la cámara 2 a través de un colector 4. El gas ingresa a la cámara de molienda en forma de chorros de alta energía a una presión fija. Los ejes de los chorros son tangenciales a un círculo imaginario, tienen un radio entre las paredes exteriores de la cámara y el puerto de salida del gas y el radio es una función del producto a moler y del tamaño de partícula elegido. Los chorros de fluido generan así un vórtice de alta velocidad 5 en el cual se introduce desde un embudo de alimentación 6 el material a micronizar con el uso de un gas de alimentación 7. La cámara 2 puede estar forrada con un forro 8. La molienda a chorro se realiza típicamente en las siguientes condiciones: una presión de alimentación de 8,0-10 bar; una presión de molienda de 4,0-6,0 bar; y una velocidad de avance de 1,8-2,2 Kg/h. El polvo molido se descarga a través de una salida 9. Estas condiciones están especialmente diseñadas para proporcionar agonistas  $\beta_2$  adecuados para la presente invención. La mayor velocidad de alimentación distribuye la energía de la molienda sobre un mayor número de partículas, lo que limita de esta manera el efecto de reducción de tamaño.

El polvo resultante se recoge y se encuentra en una forma adecuada para la inhalación.

El polvo agonista  $\beta_2$  resultante tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula  $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ ,  $d_{50} = 1-3 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} = 3,5-6 \mu\text{m}$  y NLT 99 %  $< 10 \mu\text{m}$ . Preferentemente, el polvo agonista  $\beta_2$  tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula  $d_{10} = 0,4-0,6$ ,  $d_{50} = 1,5-2,5$  y  $d_{90} = 3,6-5,1$ . Más preferentemente, tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula  $d_{10} = 0,46-0,53$ ,  $d_{50} = 1,68-1,92$  y  $d_{90} = 3,68-5,07$ . Estas distribuciones de tamaño de partícula se aplican más preferentemente al agonista  $\beta_2$ , fumarato de formoterol.

El tamaño de partícula del polvo agonista  $\beta_2$  puede medirse por difracción láser como una dispersión seca, por ejemplo, en el aire, tal como con Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersor RODOS.

La formulación de la presente invención se administra usando un DPI. El portador es lactosa. El portador de lactosa tiene preferentemente una distribución de tamaño de partícula de  $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$ ,  $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$  y  $< 10 \mu\text{m} = < 10 \%$ . Preferentemente, la distribución del tamaño de partícula de la lactosa es  $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$ ,  $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$  y  $< 10 \mu\text{m} = < 6 \%$ . La lactosa es preferentemente lactosa monohidrato ( $\alpha$ -lactosa monohidrato) y puede prepararse mediante técnicas estándar, por ejemplo, tamizado. La distribución del tamaño de partícula de la lactosa puede medirse por difracción láser como una dispersión seca, con el uso de la técnica descrita anteriormente.

La formulación comprende además budesonida como un ingrediente activo inhalable. La combinación es fumarato de formoterol y budesonida.

Es preferible que sustancialmente todas las partículas del corticosteroide tengan un tamaño inferior a  $10 \mu\text{m}$ . Esto es para asegurar que las partículas se arrastren efectivamente en la corriente de aire y se depositen en el pulmón inferior, que es el sitio de acción. Preferentemente, la distribución del tamaño de partícula del corticosteroide es  $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ ,  $d_{50} = < 5 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} = < 10 \mu\text{m}$  y NLT 99 %  $< 10 \mu\text{m}$ .

La dosis administrada del agonista  $\beta_2$  (la cantidad "etiquetada", es decir, la cantidad realmente administrada al paciente) dependerá de la naturaleza del agonista  $\beta_2$ . A modo de ejemplo, la dosis administrada de fumarato de formoterol, como base, es preferentemente de 1-20  $\mu\text{g}$  por actuación, con ejemplos específicos de 4,5 y 9  $\mu\text{g}$  por actuación. Las dosis se basan en la cantidad de formoterol presente (es decir, la cantidad se calcula sin incluir la contribución a la masa del contraíón). La dosis administrada de budesonida es preferentemente de 50-500  $\mu\text{g}$  por actuación, con ejemplos específicos de 80, 160 y 320  $\mu\text{g}$  por actuación. Las dosis administradas particularmente preferidas de budesonida/formoterol en  $\mu\text{g}$  son 80/4,5, 160/4,5 y 320/9.

La dosis administrada del agente activo se mide según la USP <601>, usando el siguiente método. Una bomba de vacío (MSP HCP-5) está conectada a un regulador (Copley TPK 2000), el cual se usa para ajustar la caída de presión necesaria  $P_1$  en un tubo de muestreo DUSA (Dispositivo de Muestreo de Unidad de Dosificación, Copley). El inhalador se inserta en un adaptador de boquilla, asegurando un sellado hermético.  $P_1$  se ajusta a una caída de presión de 4,0 KPa (3,95-4,04 KPa) para los fines de probar la muestra. Después de la actuación del inhalador, se retira el DUSA y se empuja el papel de filtro hacia adentro con la ayuda de una pipeta de transferencia. Usando una cantidad conocida de solvente (acetronitrilo:metanol:agua (40:40:20)), el adaptador de la boquilla se enjuaga en el DUSA. El DUSA se agita para disolver completamente la muestra. Una parte de la solución de muestra se transfiere a una jeringa de 5 mL equipada con un filtro Acrodisc PSF de 0,45  $\mu\text{m}$ . Las primeras gotas del filtro se descartan y la solución filtrada se transfiere a un vial de UPLC. Luego, se usa una técnica estándar de UPLC para determinar la cantidad de agente activo administrado en el DUSA. Las

dosis administradas del inhalador se recolectan al comienzo, en la mitad y al final de la vida útil del inhalador, típicamente en tres días diferentes.

5 La presente invención también proporciona un inhalador de polvo seco que comprende la formulación como se define en la presente descripción. Varios tipos de DPI son conocidos en la técnica. En una modalidad preferida de la presente invención, el inhalador de polvo seco comprende las siguientes características.

10 El inhalador preferido comprende un depósito que contiene un medicamento en polvo seco y una disposición para administrar una dosis medida del medicamento desde el depósito; un desaglomerador de ciclón para romper los aglomerados del medicamento en polvo seco; y un conducto de suministro para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de una boquilla, el conducto de suministro se extiende hasta la dosis medida del medicamento.

En una forma preferida, el desaglomerador comprende:

15 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;  
un puerto de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar una comunicación continua entre el conducto de suministro del inhalador y el primer extremo de la cámara de turbulencia;  
20 al menos un puerto de entrada en la pared interior de la cámara de turbulencia adyacente al primer extremo de la cámara de turbulencia que proporciona comunicación continua entre una región exterior al desaglomerador y el primer extremo de la cámara de turbulencia;  
un puerto de salida que proporciona comunicación continua entre el segundo extremo de la cámara de turbulencia y una región exterior al desaglomerador; y  
25 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, cada una de las paletas tiene una superficie oblicua orientada al menos en parte en una dirección transversal al eje; en donde una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida causa que el aire fluya hacia la cámara de turbulencia a través del puerto de suministro de polvo seco y el puerto de entrada.

30 En una modalidad preferida adicional, el depósito es un depósito sellado que incluye un puerto de dispensación y el inhalador comprende además  
un canal que se comunica con el puerto de dispensación e incluye un puerto de alivio de presión;  
un conducto que proporciona comunicación continua entre el interior del depósito sellado y el puerto de alivio de presión del canal; y  
35 un ensamble de taza recibido de forma móvil en el canal e incluye, una hendidura adaptada para recibir el medicamento cuando está alineada con el puerto de dispensación, una primera superficie de sellado adaptada para sellar el puerto de dispensación cuando la hendidura no está alineada con el puerto de dispensación y una segunda superficie de sellado adaptada para sellar el puerto de alivio de presión cuando la hendidura está alineada con el puerto de dispensación y abrir el puerto de alivio de presión cuando la hendidura no está alineada con el puerto de dispensación.

40 El sistema de medición de dosis incluye una taza recibida en el canal, que puede moverse entre el puerto dispensador y el conducto de suministro, un resorte de la taza que empuja la taza hacia uno de los puertos dispensadores y el conducto y un yugo móvil entre al menos dos posiciones. El yugo incluye un trinquete que acopla la taza y evita el movimiento de la taza cuando el yugo está en una de las posiciones y permite el movimiento de la taza cuando el yugo está en otra de las posiciones.

45 El inhalador incluye un desaglomerador de ciclón para romper los aglomerados de los ingredientes activos y el portador. Esto ocurre antes de que el paciente inhale el polvo. El desaglomerador incluye 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, un puerto de suministro de polvo seco, un puerto de entrada y un puerto de salida.

50 El puerto de suministro se encuentra en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar comunicación continua entre un conducto de suministro de polvo seco del inhalador y el primer extremo de la cámara de turbulencia. El puerto de entrada está en la pared interior de la cámara de turbulencia adyacente al primer extremo de la cámara de turbulencia y proporciona comunicación continua entre una región exterior al desaglomerador y la cámara de turbulencia.  
55 El puerto de salida proporciona una comunicación continua entre el segundo extremo de la cámara de turbulencia y una región exterior al desaglomerador.

60 Una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida hace que el aire fluya hacia la cámara de turbulencia a través del puerto de suministro de polvo seco y el puerto de entrada. Los flujos de aire chocan entre sí y con la pared de la cámara de turbulencia antes de salir por el puerto de salida, de manera que el agente activo se separa del portador (lactosa). El desaglomerador incluye además paletas en el primer extremo de la cámara de turbulencia para crear colisiones adicionales e impactos del polvo arrastrado.

65 Un primer flujo de aire accionado por la respiración se dirige para arrastrar un polvo seco desde un inhalador hacia un primer extremo de una cámara que se extiende longitudinalmente entre el primer extremo y un segundo extremo, el primer flujo de aire dirigido en una dirección longitudinal.

Un segundo flujo de aire accionado por la respiración se dirige en una dirección sustancialmente transversal hacia el primer extremo de la cámara, de modo que los flujos de aire colisionan y se combinan sustancialmente.

5 Luego, una parte de los flujos de aire combinados se desvía en una dirección sustancialmente longitudinal hacia un segundo extremo de la cámara y una parte restante de los flujos de aire combinados se dirige en una trayectoria espiral hacia el segundo extremo de la cámara. Todos los flujos de aire combinados y cualquier polvo seco arrastrado en ellos se envían desde el segundo extremo de la cámara a la boca del paciente.

10 El desaglomerador asegura que las partículas de los agentes activos sean lo suficientemente pequeñas para una penetración adecuada del polvo en una región bronquial de los pulmones de un paciente durante la inhalación por parte del paciente.

15 El inhalador tiene preferentemente un contador de dosis. El inhalador incluye una boquilla para la inhalación del paciente, un dispositivo de medición de dosis que incluye un trinquete móvil a lo largo de una trayectoria predeterminada durante la dosificación de una dosis de medicamento a la boquilla mediante el dispositivo de dosificación de dosis y un contador de dosis.

20 En una forma preferida, el contador de dosis incluye una bobina, un carrete giratorio y una cinta enrollada recibida en la bobina, giratoria alrededor de un eje de la bobina. La cinta tiene indicaciones que se extienden sucesivamente entre un primer extremo de la cinta asegurada al carrete y un segundo extremo de la cinta colocada en la bobina. El contador de dosis también incluye dientes que se extienden radialmente hacia afuera desde el carrete en la trayectoria predeterminada del trinquete, de manera que el carrete es girado por el trinquete y la cinta avanza sobre el carrete durante la dosificación de una dosis a la boquilla.

25 El inhalador preferido incluye un sistema de medición de dosis mecánico simple, preciso y consistente que dispensa medicamento en polvo seco en cantidades discretas o dosis para la inhalación del paciente, un sistema de presión del depósito que asegura dosis consistentemente dispensadas y un contador de dosis que indica el número de dosis restantes en el inhalador.

30 Con referencia a los dibujos, el inhalador 10 generalmente incluye una carcasa 18 y un conjunto 12 recibido en la carcasa (ver Figura 3). La carcasa 18 incluye una caja 20 que tiene un extremo abierto 22 y una boquilla 24 para la inhalación del paciente, una tapa 26 asegurada y que cierra el extremo abierto 22 de la caja 20 y una cubierta 28 montada de manera pivotante en la caja 20 para cubrir la boquilla 24 (ver las Figuras 2, 3 y 10). La carcasa 18 se fabrica preferentemente de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse de metal u otro material adecuado.

35 El conjunto interno 12 incluye un depósito 14 para contener medicamento seco en forma de material a granel, un desaglomerador 10' que rompe el medicamento entre un conducto de suministro 34 y la boquilla 24, y un espaciador 38 que conecta el depósito al desaglomerador.

40 El depósito 14 generalmente está formado por un fuelle plegable 40 y una tolva 42 que tiene un puerto dispensador 44 (ver las Figuras 3-6, 8 y 9) para dispensar medicamento sobre el fuelle 40 que está al menos parcialmente colapsado para reducir el volumen interno del depósito.

45 La tolva 42 es para mantener el medicamento en polvo seco en forma de material a granel y tiene un extremo abierto 46 cerrado por el fuelle flexible 40 en forma de acordeón de una manera sustancialmente hermética.

50 Un filtro de aire 48 cubre el extremo abierto 46 de la tolva 42 y evita que el medicamento de polvo seco se escape de la tolva 42 (ver la Figura 8).

Una base 50 de la tolva 42 está asegurada a un espaciador 38, que a su vez está asegurado al desaglomerador 10' (ver las Figuras 4-6, 8 y 9). La tolva 42, el espaciador 38 y el desaglomerador 10' se fabrican preferentemente de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero pueden fabricarse de metal u otro material adecuado.

55 La tolva 42, el espaciador 38 y el desaglomerador 10' están conectados de una manera que proporciona un sellado hermético entre las partes. Para este propósito, por ejemplo, se podría usar sellado con calor o frío, soldadura láser o soldadura ultrasónica.

60 El espaciador 38 y la tolva 42 definen juntos el conducto de suministro de medicamento 34, que incluye preferentemente un venturi 36 (ver la Figura 17) para crear un flujo de aire de arrastre. El espaciador 38 define un canal deslizante 52 que se comunica con el puerto dispensador 44 de la tolva 42, y una chimenea 54 que proporciona comunicación continua entre el conducto de suministro de medicamento 34 y un puerto de suministro 22' del desaglomerador 10' (ver las Figuras 8 y 9). El canal deslizante 52 se extiende generalmente normal con respecto al eje "A" del inhalador 10

65 El desaglomerador 10' descompone los aglomerados de medicamento en polvo seco antes de que el polvo seco salga del inhalador 10 a través de la boquilla 24.

Con referencia a las Figuras 18-23, el desaglomerador 10' descompone los aglomerados de medicamento, o medicamento y portador, antes de que el paciente inhale el medicamento.

5 En general, el desaglomerador 10' incluye una pared interior 12' que define una cámara de turbulencia 14' que se extiende a lo largo de un eje A' desde un primer extremo 18' hasta un segundo extremo 20'. La cámara de turbulencia 14' incluye áreas de sección transversal circular dispuestas transversalmente al eje A', que disminuyen desde el primer extremo 18' hasta el segundo extremo 20' de la cámara de turbulencia 14', de manera que cualquier flujo de aire que se desplace desde el primer extremo hacia la cámara de turbulencia en el segundo extremo estará comprimido y al menos en parte chocará con la pared interna 12' de la cámara.

15 Preferentemente, las áreas de sección transversal de la cámara de turbulencia 14' disminuyen de manera monótona. Además, la pared interior 12' es preferentemente convexa, es decir, se arquea hacia adentro hacia el eje A', como se muestra mejor en la Figura 23.

20 Como se muestra en las Figuras 18, 20 y 23, el desaglomerador 10' también incluye un puerto de suministro de polvo seco 22' en el primer extremo 18' de la cámara de turbulencia 14' para proporcionar comunicación continua entre un conducto de suministro de polvo seco de un inhalador y el primer extremo 18' de la cámara de turbulencia 14'. Preferentemente, el puerto de suministro de polvo seco 22' se orienta en una dirección sustancialmente paralela al eje A', de manera que un flujo de aire, ilustrado por la flecha 1' en la Figura 23, que ingresa a la cámara 14' a través del puerto de suministro 22' es al menos inicialmente dirigido en paralelo con respecto al eje A' de la cámara.

25 Con referencia a las figuras 18-23, el desaglomerador 10' incluye adicionalmente al menos un puerto de entrada 24' en la pared interior 12' de la cámara de turbulencia 14' adyacente o cerca del primer extremo 18' de la cámara que proporciona comunicación continua entre una región exterior al desaglomerador y el primer extremo 18' de la cámara de turbulencia 14'. Preferentemente, el al menos un puerto de entrada comprende dos puertos de entrada diametralmente opuestos 24', 25' que se extienden en una dirección sustancialmente transversal al eje A' y sustancialmente tangencial a la sección transversal circular de la cámara de turbulencia 14'. Como resultado, el aire fluye, ilustrado por las flechas 2' y 3' en las Figuras 18 y 22, entrando en la cámara 14' a través de los puertos de entrada y se dirige al menos inicialmente transversalmente con respecto al eje A' de la cámara y choca con el flujo de aire 1' que entra a través del puerto de suministro 22' para crear turbulencia. Los flujos de aire combinados, ilustrados por la flecha 4' en las Figuras 22 y 23, luego colisionan con la pared interior 12' de la cámara 14', forman un vórtice y crean turbulencias adicionales a medida que avanzan hacia el segundo extremo 20' de la cámara.

35 Con referencia a las Figuras 18-20 y 23, el desaglomerador 10' incluye paletas 26' en el primer extremo 18' de la cámara de turbulencia 14' que se extienden al menos en parte radialmente hacia afuera desde el eje A' de la cámara. Cada una de las paletas 26' tiene una superficie oblicua 28' orientada al menos en parte en una dirección transversal al eje A' de la cámara. Las paletas 26' tienen un tamaño tal que al menos una parte 4A' de los flujos de aire combinados 4' choca con las superficies oblicuas 28', como se muestra en la Figura 23. Preferentemente, las paletas comprenden cuatro paletas 26', cada una de las cuales se extiende entre un centro 30' alineado con el eje A' y la pared 12' de la cámara de turbulencia 14'.

45 Como se muestra en las Figuras 18-23, el desaglomerador 10' incluye además un puerto de salida 32' que proporciona comunicación continua entre el segundo extremo 20' de la cámara de turbulencia 14' y una región exterior al desaglomerador. Una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida 32' causa el flujo de aire 1' a través del puerto de suministro 22' y los flujos de aire 2', 3' a través de los puertos de entrada y extrae el flujo de aire combinado 4' a través de la cámara de turbulencia 14'. El flujo de aire combinado 4' sale del desaglomerador a través del puerto de salida 32'. Preferentemente, el puerto de salida 32' se extiende sustancialmente transversal al eje A', de modo que el flujo de aire 4' colisionará con una pared interior del puerto de salida 32' y creará más turbulencia.

50 Durante el uso del desaglomerador 10' en combinación con el inhalador, la inhalación del paciente en el puerto de salida 32' hace que los flujos de aire 1', 2', 3' entren a través del puerto de suministro de polvo seco 22' y los puertos de entrada, respectivamente. Aunque no se muestra, el flujo de aire 1' a través del puerto de suministro 22' introduce el polvo seco en la cámara de turbulencia 14'. El flujo de aire 1' y el polvo seco arrastrado son dirigidos por el puerto de suministro 22' a la cámara en dirección longitudinal, mientras que los flujos de aire 2', 3' desde los puertos de entrada se dirigen en dirección transversal, de manera que los flujos de aire chocan y se combinan sustancialmente.

60 Una porción del flujo de aire combinado 4' y el polvo seco arrastrado colisionan luego con las superficies oblicuas 28' de las paletas 26' causando que las partículas y cualquier aglomerado del polvo seco impacte contra las superficies oblicuas y colisionen entre sí. La geometría de la cámara de turbulencia 14' hace que el flujo de aire combinado 4' y el polvo seco arrastrado sigan una trayectoria en espiral, turbulenta, o vórtice, a través de la cámara. Como se apreciará, las secciones transversales decrecientes de la cámara de turbulencia 14' cambian continuamente la dirección y aumentan la velocidad del flujo de aire combinado en espiral 4' y el polvo seco arrastrado. Por lo tanto, las partículas y cualquier aglomerado del polvo seco impacta constantemente contra la pared 12' de la cámara de turbulencia 14' y chocan entre sí, dando como resultado una acción de trituración o rotura mutua entre las partículas y los aglomerados. Además, las partículas y aglomerados desviados de las superficies oblicuas 28' de las paletas 26' causan impactos y colisiones adicionales.

- Al salir de la cámara de turbulencia 14', la dirección del flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado cambia nuevamente a una dirección transversal con respecto al eje A', a través del puerto de salida 32'. El flujo de aire combinado 4' y el polvo seco arrastrado retienen un componente de turbulencia del flujo, de manera tal que el flujo de aire 4' y el polvo seco arrastrado forman turbulencia en espiral a través del puerto de salida 32'. El flujo en remolino causa impactos adicionales en el puerto de salida 32' para dar lugar a una mayor ruptura de cualquier aglomerado restante antes de ser inhalado por un paciente.
- Como se muestra en las Figuras 18-23, el desaglomerador se ensambla preferentemente a partir de dos piezas: una base en forma de taza 40' y una cubierta 42'. La base 40' y la cubierta 42' están conectadas para formar la cámara de turbulencia 14'. La base en forma de taza 40' incluye la pared 12' y el segundo extremo 20' de la cámara y define el puerto de salida 32'. La base 40' también incluye los puertos de entrada de la cámara de turbulencia 14'. La cubierta 42' forma las paletas 26' y define el puerto de suministro 22'.
- La base 40' y la cubierta 42' del desaglomerador se fabrican preferentemente de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero pueden fabricarse de metal u otro material adecuado. Preferentemente, la cubierta 42' incluye un aditivo antiestático, de modo que el polvo seco no se adhiere a las paletas 26'. La base 40' y la cubierta 42' se conectan de una manera que proporciona un sellado hermético entre las partes. Para este propósito, por ejemplo, se podría usar el sellado por calor o frío, soldadura por láser o soldadura ultrasónica.
- Aunque el inhalador 10 se muestra con un desaglomerador particular 10', el inhalador 10 no se limita al uso con el desaglomerador que se muestra y puede usarse con otros tipos de desaglomeradores o una cámara de turbulencia simple.
- El sistema de medición de dosis incluye un primer yugo 66 y un segundo yugo 68 montados en el conjunto interno 12 dentro de la carcasa 18 y movibles en una dirección lineal paralela a un eje "A" del inhalador 10 (ver Figura 3). Un resorte de accionamiento 69 está colocado entre la tapa 26 de la carcasa 18 y el primer yugo 66 para empujar los yugos en una primera dirección hacia la boquilla 24. En particular, el resorte de accionamiento 69 presiona el primer yugo 66 contra el fuelle 40 y el segundo yugo 68 contra las levas 70 montadas en la tapa de la boquilla 28 (ver Figura 10).
- El primer yugo 66 incluye una abertura 72 que recibe y retiene una corona 74 del fuelle 40, de modo que el primer yugo 66 tira y expande el fuelle 40 cuando se mueve hacia la tapa 26, es decir, contra el resorte de accionamiento 69 (ver la Figura 3). El segundo yugo 68 incluye una correa 76, que recibe el primer yugo 66, y dos rodillos de leva 78 que se extienden desde la correa en una dirección opuesta al primer yugo 66 (ver las Figuras 4, 12 y 13), hacia las levas 70 de la tapa de la boquilla 28 (Figuras 10 y 11).
- El sistema de medición de dosis también incluye las dos levas 70 montadas en la tapa de la boquilla 28 (ver las Figuras 10 y 11) y puede moverse con la tapa 28 entre las posiciones abierta y cerrada. Cada una de las levas 70 incluye una abertura 80 para permitir que las bisagras 82 de la caja 20, que se extienden hacia el exterior, pasen a su través y se reciban en las primeras hendiduras 84 de la cubierta 28. Las levas 70 también incluyen salientes 86 que se extienden hacia el exterior y se reciben en las segundas hendiduras 88 de la cubierta 28, de modo que la cubierta 28 gira alrededor de las bisagras 82 y las levas 70 se mueven con la cubierta 28 alrededor de las bisagras.
- Cada leva 70 incluye además una primera, una segunda y una tercera superficie de leva 90,92,94, y los rodillos de leva 78 del segundo yugo 68 están inclinados contra las superficies de leva por el resorte de accionamiento 69. Las superficies de leva 90,92,94 están dispuestas de manera que los rodillos de leva 78 se acoplan sucesivamente a las primeras superficies de leva 90 cuando la tapa 28 está cerrada, la segunda leva 92 cuando la tapa 28 está parcialmente abierta y la tercera leva 94 cuando la tapa 28 está completamente abierta. Las primeras superficies de leva 90 están más separadas de las bisagras 82 que la segunda y la tercera superficie de leva, mientras que las segundas superficies de leva 92 están más separadas de las bisagras 82 que de la tercera superficie de leva 94. Las levas 70, por lo tanto, permiten que los yugos 66,68 se muevan por el resorte de accionamiento 69 paralelo al eje "A" del inhalador 10 en la primera dirección (hacia la boquilla 24) a través de las posiciones primera, segunda y tercera a medida que se abre la tapa 28. Las levas 70 también empujan los yugos 66, 68 en una segunda dirección paralela al eje "A" (contra el resorte de accionamiento 69 y hacia la tapa 26 de la carcasa 18) a través de la tercera, la segunda y la primera posición a medida que se cierra la cubierta 28.
- El sistema de medición de dosis incluye además un ensamble de taza 96 móvil entre el puerto dispensador 44 del depósito 14 y el conducto de suministro 34. El ensamble de taza 96 incluye una taza de medicamento 98 montada en un soporte 100 recibido de manera deslizante en el canal deslizante 52 del espaciador 38 por debajo de la tolva 42 (ver las Figuras 6 y 7). La taza de medicamento 98 incluye una hendidura 102 adaptada para recibir el medicamento desde el puerto dispensador 44 del depósito 14 y dimensionado para contener una dosis predeterminada de medicamento en polvo seco cuando se llena. El soporte de taza 100 es inclinado a lo largo del canal de deslizamiento 52 desde el puerto dispensador 44 de la tolva 42 hacia el conducto de suministro 34 por un resorte de la taza 104, que está asegurado en la tolva 42 (ver las Figuras 5 y 6).
- El sistema de medición de dosis también incluye un trinquete 106 y una barra de empuje 108 en uno de los rodillos de leva 78 del segundo yugo 68 que se acopla a una saliente 110 del soporte de taza 100 (ver las Figuras 6, 12 y 13). El

trinquete 106 está montado en una solapa flexible 112 y está configurado para permitir que el saliente 110 del soporte 100 presione y pase sobre el trinquete 106, cuando el saliente 110 se acople con la barra de empuje 108. El funcionamiento del sistema de medición de dosis se describe a continuación.

5 El sistema de presión del depósito incluye un conducto de alivio de presión 114 en comunicación continua con el interior del depósito 14 (ver Figuras 8 y 9), y un puerto de alivio de presión 116 en una pared del canal deslizante 52 (ver Figuras 6 y 9) proporcionando comunicación continua con el conducto de alivio de presión 114 de la tolva 42.

10 El ensamble de taza de medicamento 96 incluye una primera superficie de sellado 118 adaptada para sellar el puerto dispensador 44 cuando el ensamble de taza se mueve al conducto de suministro 34 (ver las Figuras 6 y 7). Un resorte de sellado 120 se proporciona entre el soporte 100 y la taza 98 para empujar la taza de medicamento 98 contra una superficie inferior de la tolva 42 para sellar el puerto dispensador 44 del depósito 14. La taza 98 incluye presillas 122 que permiten que la taza se incline contra el depósito, pero mantiene la taza en el soporte 100.

15 El soporte 100 incluye una segunda superficie de sellado 124 adaptada para sellar el puerto de alivio de presión 116 cuando la hendidura 102 de la taza 98 está alineada con el puerto dispensador 44 y una muesca 126 (ver Figura 7) adaptada para abrir el puerto de alivio de presión 116 cuando la primera superficie de sellado 118 está alineada con el puerto dispensador 44. El funcionamiento del sistema de presión se discute a continuación.

20 El sistema de conteo de dosis 16 está montado en la tolva 42 e incluye una cinta 128, que tiene números sucesivos u otras indicaciones adecuadas impresas en ella, alineados con una ventana transparente 130 provista en la carcasa 18 (ver Figura 3). El sistema de conteo de dosis 16 incluye una bobina rotativa 132, un carrete de indexación 134 giratorio en una sola dirección y la cinta 128 enrollada y recibida en la bobina 132 y que tiene un primer extremo 127 asegurado al carrete 134, en donde la cinta 128 se desenrolla desde la bobina 132 de modo que las indicaciones se muestren sucesivamente a medida que el carrete 134 gira o avanza.

30 El carrete 134 está dispuesto para girar con el movimiento de los yugos 66,68 para efectuar el suministro de una dosis de medicamento desde el depósito 14 al conducto de suministro 34, de modo que el número en la cinta 128 avance para indicar que se ha dispensado otra dosis por el inhalador 10. La cinta 128 puede disponerse de manera que los números, u otras indicaciones adecuadas, aumenten o disminuyan con la rotación del carrete 134. Por ejemplo, la cinta 128 puede disponerse de manera que los números, u otras indicaciones adecuadas, disminuyan al girar el carrete 134 para indicar el número de dosis restantes en el inhalador 10.

35 Por ejemplo, la cinta 128 puede disponerse de manera que los números, u otras indicaciones adecuadas, aumenten al girar el carrete 134 para indicar el número de dosis dispensadas por el inhalador 10.

40 El carrete de indexación 134 incluye preferentemente dientes 136 que se extienden radialmente, que están acoplados por un trinquete 138 que se extiende desde uno de los rodillos de leva 78 (ver las Figuras 4 y 12) del segundo yugo 68 con el movimiento del yugo para girar, o avanzar, el carrete de indexación 134. Más particularmente, el trinquete 138 está conformado y dispuesto de manera que se acopla a los dientes 136 y avanza el carrete de indexación 134 solo cuando la tapa 28 de la boquilla 24 se cierra y los yugos 66,68 se mueven hacia atrás hacia la tapa 26 de la carcasa 18.

45 El sistema de conteo de dosis 16 también incluye un chasis 140 que asegura el sistema de conteo de dosis a la tolva 42 e incluye ejes 142,144 para recibir la bobina 132 y el carrete de indexación 134. El eje 142 de la bobina está preferentemente bifurcado e incluye unas protuberancias 146 radiales para crear una resistencia elástica a la rotación de la bobina 132 en el eje 142. Un resorte de embrague 148 es recibido en el extremo del carrete de indexación 134 y se bloquea en el chasis 140 para permitir la rotación del carrete 134 en una sola dirección (en sentido contrario a las agujas del reloj, como se muestra en la Figura 15). La operación del sistema de conteo de dosis 16 se discute a continuación.

50 La Figura 14 ilustra los movimientos relativos del saliente 110 del soporte de taza 100 y el trinquete 106 y la barra de empuje 108 del segundo yugo 68 cuando se abre y cierra la tapa de la boquilla 28. En la primera posición de los yugos 66,68 (en donde la cubierta 28 está cerrada y los rodillos de leva 78 están en contacto con las primeras superficies de leva 90 de las levas 70), el trinquete 106 evita que el resorte de la taza 104 mueva el soporte de taza 100 al conducto de entrega 34. El sistema de medición de dosis está dispuesto de manera que cuando los yugos están en la primera posición, la hendidura 102 de la taza de medicamento 98 está alineada directamente con el puerto dispensador 44 del depósito 14 y el puerto de alivio de presión 116 del espaciador 38 está sellado por la segunda superficie de sellado 124 del soporte de taza 100.

60 Cuando la tapa 28 está parcialmente abierta de modo que las segundas superficies de leva 92 de las levas 70 se acoplen con los rodillos de leva 78, el resorte del actuador 69 puede mover los yugos 66,68 linealmente hacia la boquilla 24 a la segunda posición y colapsar parcialmente los fuelles 40 del depósito de medicamento 14. El fuelle 40 parcialmente plegado presuriza el interior del depósito 14 y asegura que el medicamento dispensado desde el puerto dispensador 44 del depósito llene la hendidura 102 de la taza de medicamento 98 de manera que se proporciona una dosis predeterminada. Sin embargo, en la segunda posición, el trinquete 106 evita que el soporte de taza 100 se mueva hacia el conducto de suministro 34, de manera que la hendidura 102 de la taza de medicamento 98 permanezca alineada con

el puerto dispensador 44 del depósito 14 y el puerto de alivio de presión 116 del espaciador 38 permanece sellado por la segunda superficie de sellado 124 del ensamble de taza 96.

5 Cuando la cubierta 28 está completamente abierta de modo que la superficies de la tercera leva 94 se acoplen a los rodillos de leva 78, se permite que el resorte del actuador 69 mueva los yugos 66,68 más hacia la boquilla 24 a la tercera posición. Cuando se mueve a la tercera posición, el trinquete 106 se desengancha, o cae por debajo del saliente 110 del soporte de taza 100 y permite que el soporte de taza 100 se mueva por el resorte de la taza 104, de manera que la hendidura llena 102 de la taza 98 esté en posición en el venturi 36 del conducto de suministro 34 y el puerto dispensador 44 del depósito 14 esté sellado por la primera superficie de sellado 118 del ensamble de taza 96. Además, el puerto de alivio de presión 116 está descubierto por la muesca 126 en la superficie lateral del soporte 100 para liberar la presión del depósito 14 y permitir que el fuelle 40 colapse aún más y acomode el movimiento de los yugos 66,68 a la tercera posición. El inhalador 10 está listo para ser inhalado por un paciente de la dosis de medicamento colocada en el conducto de administración 34.

15 Como se muestra en la Figura 17, una corriente de aire inducida por la respiración 4' desviada a través del conducto de suministro 34 pasa a través del venturi 36, arrastra el medicamento y transporta el medicamento al desaglomerador 10' del inhalador 10. Otras dos corrientes de aire inducidas por la respiración 2', 3' (solo se muestra una) entran en el desaglomerador 10' a través de los puertos de entrada diametralmente opuestos 24', 25' y se combinan con la corriente de aire arrastrada por el medicamento 150 desde el conducto de suministro 34. Los flujos combinados 4' y el medicamento en polvo seco arrastrado viajan luego al puerto de salida 32' del desaglomerador y pasan a través de la boquilla 24 para la inhalación del paciente.

25 Una vez que se completa la inhalación, la cubierta de la boquilla 28 se puede cerrar. Cuando la cubierta 28 está cerrada, las levas de activación 70 fuerzan los yugos 66,68 hacia arriba, de manera que el primer yugo 66 expande el fuelle 40 y el trinquete 138 del segundo yugo 68 avanza el carrete de indexación 134 del sistema de conteo de dosis 16 para proporcionar una indicación visual de que una dosis ha sido dispensada. Además, el ensamble de taza 96 es forzado a volver a la primera posición por la barra de empuje 108 del segundo yugo 68 que se mueve hacia arriba (ver Figura 14) de manera que el saliente 110 del soporte de taza 100 se acople y sea retenido por el trinquete 106 del segundo yugo 68.

30 La presente invención también proporciona el inhalador de cualquier aspecto y modalidad de la invención para usar en el tratamiento de una enfermedad respiratoria. En particular, la enfermedad respiratoria puede ser asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35 En cualquier aspecto de la invención, se prevé que el asma puede ser cualquier gravedad del asma, por ejemplo, el asma puede ser leve, leve a moderada, moderada, moderada a grave o asma grave. El asma puede clasificarse como GINA en las etapas 1, 2, 3 o 4 de acuerdo con las pautas de la Iniciativa Global para el Asma (GINA), como entendería una persona experta en la técnica.

40 La presente invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos, los que no pretenden ser limitantes.

**EJEMPLOS**

Ejemplo 1

45 Se micronizaron dos muestras de fumarato de formoterol dihidrato mediante molienda a chorro. A los dos lotes se les asignaron los códigos 7544MA (molienda convencional) y 7544MO (invención). Las condiciones de micronización se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones de micronización

Parámetro de proceso	Código de micronizado 7544MA	Código de micronizado 7544MO
Presión de alimentación	9,5-10,0 bar	8,0-10,0 bar
Presión de molienda	6,0 bar	5,0 bar
Velocidad de alimentación	0,5 ± 5% Kg/hora	2,0 ± 10 % Kg/hora
Gas	Nitrógeno	Nitrógeno

65

El proceso para el lote 7544MO usa una presión de molienda más baja y una velocidad de alimentación más alta que para el lote 7544MA. Como tal, el proceso para el lote 7544MO utiliza una energía más baja para micronizar el formoterol que para el lote 7544MA. Esta es la razón por la que los lotes preparados por el proceso 7544MO tienen un diámetro d90 consistentemente más alto que los de los lotes preparados por el proceso 7544MA.

Los tamaños de partícula de los dos lotes se midieron usando una dispersión de luz láser y un método de dispersión de partículas secas, por ejemplo, en aire, como con un Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersor RODOS y los resultados se muestran en la Tabla 2 y la Figura 24.

Tabla 2. Tamaño de partícula de los lotes de formoterol

Código de Micronización	PSD			
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	< 10 µm (%)
7544MA	0,5	1,6	3,2	100
	0,6	1,8	3,4	100
	0,6	1,7	3,3	100
	0,5	1,6	3,3	100
	0,5	1,6	3,3	100
	0,5	1,6	3,4	100
	0,5	1,6	3,3	100
7544MO	0,5	1,7	4,6	99
	0,5	1,9	5,1	99
	0,5	1,7	3,7	100
	0,5	1,7	3,9	100
	0,5	1,8	4,3	100

La distribución del tamaño de partícula de diferentes lotes de formoterol micronizado, muestra un diámetro medio promedio (d50) de aproximadamente 1,7 mm con un intervalo de 1,6-1,9 mm. Los dos códigos micronizados, 7544MA y 7544MO, no son significativamente diferentes en la fracción de tamaño de partícula fina, por debajo de aproximadamente d50. Sin embargo, los dos códigos de micronización muestran claras diferencias en términos de su fracción de partículas gruesas; esto se ve claramente en la Figura 25. La Tabla 2 muestra que el diámetro d90 para los cinco lotes de formoterol 7544MO (aproximadamente 4,3 mm) es mayor que los siete lotes de formoterol 7544MA (aproximadamente 3,3 mm).

Ejemplo 2

Se realizó un estudio clínico farmacocinético (PK). El estudio PK evaluó varios parámetros de formulación clave, dosis medida (volumen de la taza de dosis de dispositivo), concentración de la mezcla de formulación, tamaño de partícula del fármaco y tamaño de partícula de lactosa, mediante un enfoque gradual. El estudio PK se llevó a cabo en el producto de resistencia media (160/4,5 µg). El lote A contenía formoterol 7544MA y el lote B contenía formoterol 7544MO. Tanto para el lote A como para el lote B, el inhalador, la budesonida y la lactosa fueron iguales.

Los hallazgos clave del estudio PK se resaltan en la Figura 25. Los datos muestran que el formoterol de partículas más gruesas reduce el C<sub>max</sub>se manera significativa, es decir, en más de 20 %.

## Reivindicaciones

1. Un inhalador de polvo seco que comprende:
  - 5 un depósito que contiene una formulación de polvo seco y una disposición para administrar una dosis medida del medicamento desde el depósito;
  - un desaglomerador de ciclón para romper los aglomerados del medicamento en polvo seco; y
  - un conducto de suministro para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de una boquilla, el conducto de suministro se extiende hasta la dosis medida del medicamento,
  - 10 en donde la formulación comprende fumarato de formoterol inhalable y budesonida inhalable como únicos ingredientes activos y en donde el fumarato de formoterol tiene una distribución de tamaño de partícula de  $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ ,  $d_{50} = 1\text{-}3 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} = 3,5\text{-}6 \mu\text{m}$  y NLT 99 %  $< 10 \mu\text{m}$  y un portador de lactosa.
2. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el desaglomerador comprende:
  - 15 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;
  - un puerto de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar una comunicación continua entre el conducto de suministro del inhalador y el primer extremo de la cámara de turbulencia;
  - 20 al menos un puerto de entrada en la pared interior de la cámara de turbulencia adyacente al primer extremo de la cámara de turbulencia que proporciona comunicación continua entre una región exterior al desaglomerador y el primer extremo de la cámara de turbulencia;
  - un puerto de salida que proporciona comunicación continua entre el segundo extremo de la cámara de turbulencia y una región exterior al desaglomerador; y
  - 25 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, cada una de las paletas tiene una superficie oblicua orientada al menos en parte en una dirección transversal al eje; en donde una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida causa que el aire fluya hacia la cámara de turbulencia a través del puerto de suministro de polvo seco y el puerto de entrada.
  - 30
3. El inhalador como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, en donde el depósito es un depósito sellado que incluye un puerto de dispensación, y el inhalador comprende además
  - 35 un canal que se comunica con el puerto de dispensación e incluye un puerto de alivio de presión;
  - un conducto que proporciona comunicación continua entre el interior del depósito sellado y el puerto de alivio de presión del canal; y
  - un ensamble de taza recibido de forma móvil en el canal e incluye, una hendidura adaptada para recibir el medicamento cuando está alineada con el puerto de dispensación, una primera superficie de sellado adaptada
  - 40 para sellar el puerto de dispensación cuando la hendidura no está alineada con el puerto de dispensación y una segunda superficie de sellado adaptada para sellar el puerto de alivio de presión cuando la hendidura está alineada con el puerto de dispensación y abrir el puerto de alivio de presión cuando la hendidura no está alineada con el puerto de dispensación.
4. El inhalador como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el agonista  $\beta_2$  tiene una distribución del tamaño de partícula de  $d_{10} = 0,4\text{-}0,6$ ,  $d_{50} = 1,5\text{-}2,5$  y  $d_{90} = 3,6\text{-}5,1$ .
5. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 4, en donde el agonista  $\beta_2$  tiene una distribución de tamaño del partícula de  $d_{10} = 0,46\text{-}0,53$ ,  $d_{50} = 1,68\text{-}1,92$  y  $d_{90} = 3,68\text{-}5,07$ .
- 50 6. El inhalador como se reivindica en cualquier reivindicación anterior para usar en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
7. El inhalador para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 55 8. El inhalador para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el asma es asma leve, moderada o grave clasificada como GINA en las etapas 1, 2, 3 o 4.

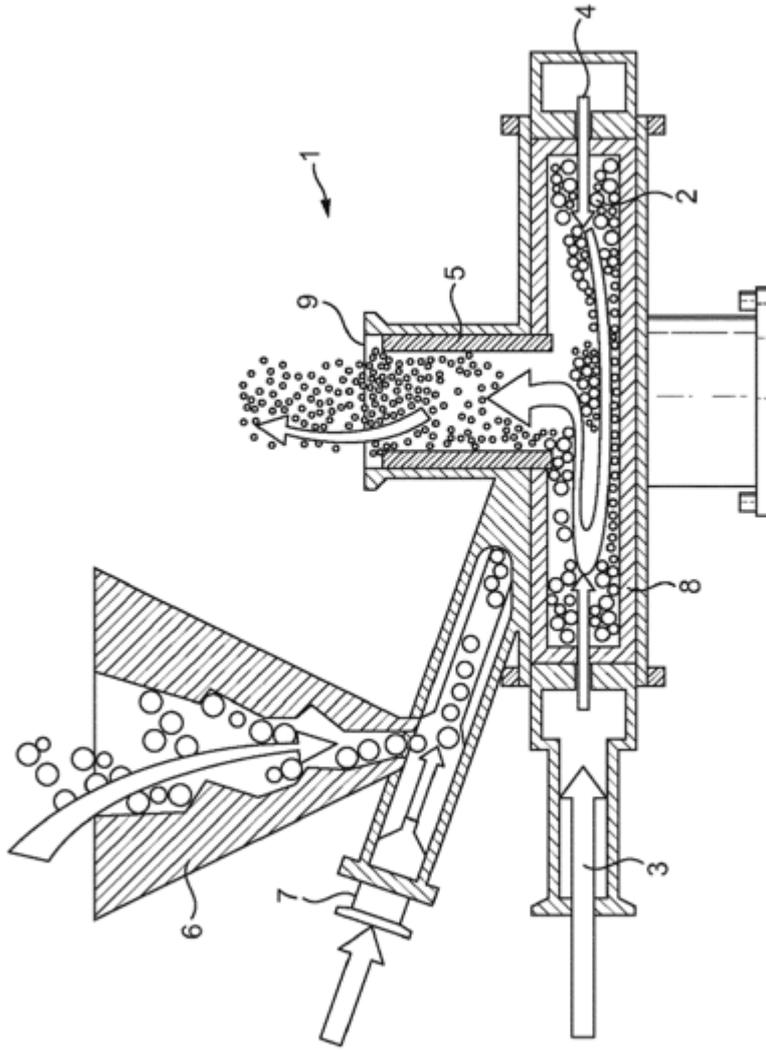


FIG. 1

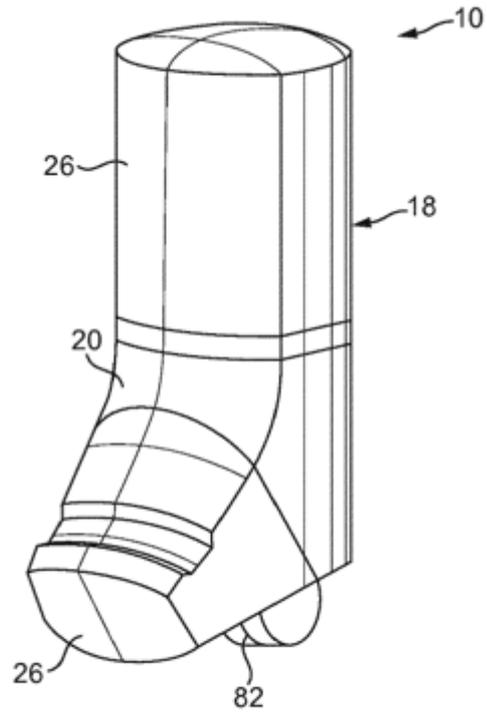


FIG. 2

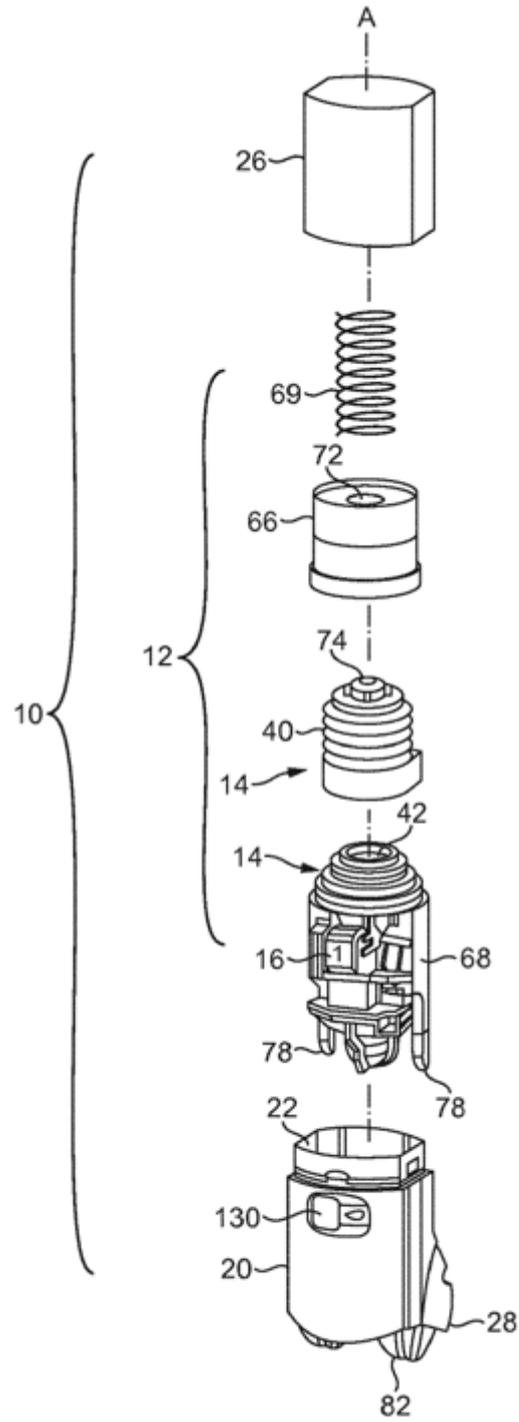


FIG. 3

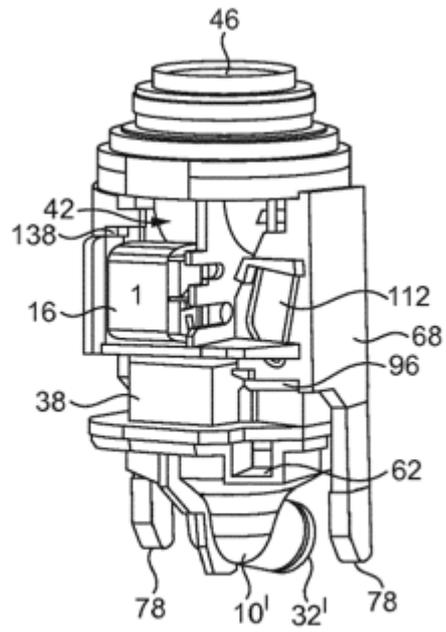


FIG. 4

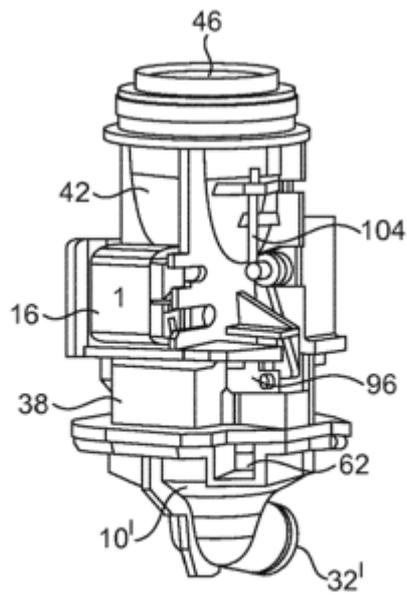


FIG. 5

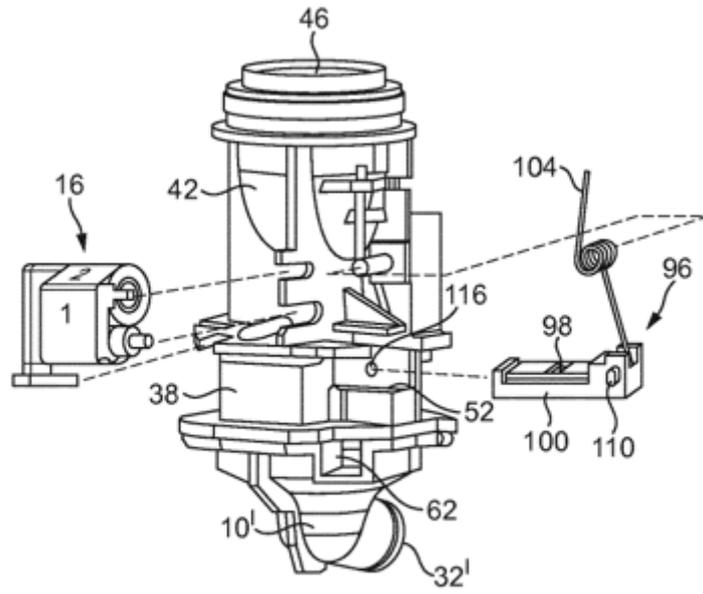


FIG. 6

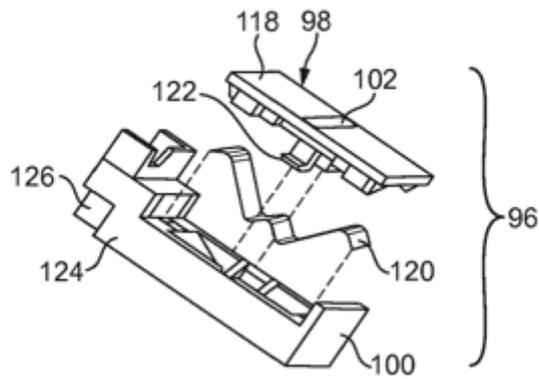


FIG. 7



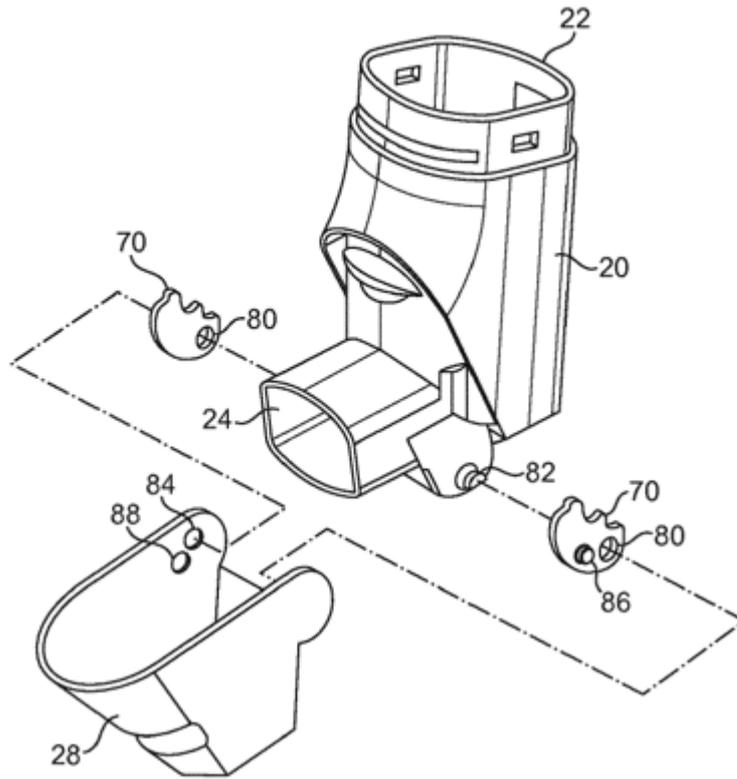


FIG. 10

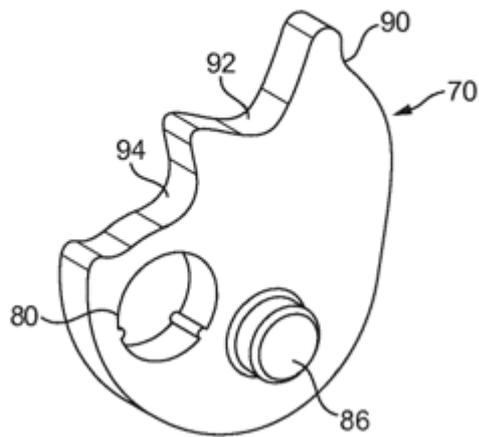


FIG. 11

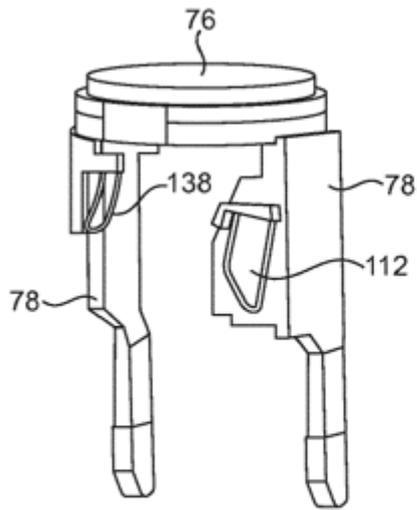


FIG. 12

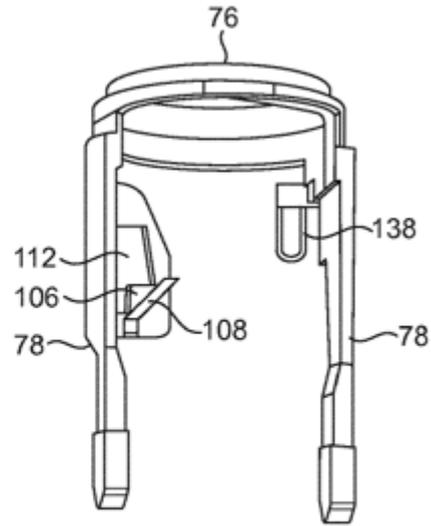


FIG. 13

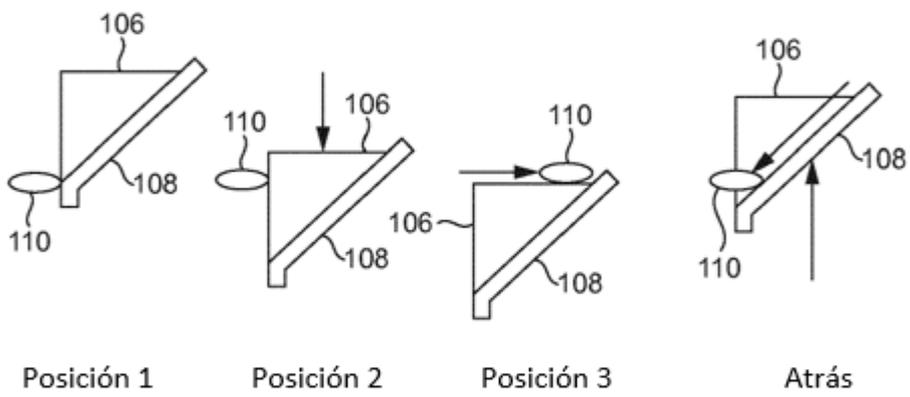


FIG. 14

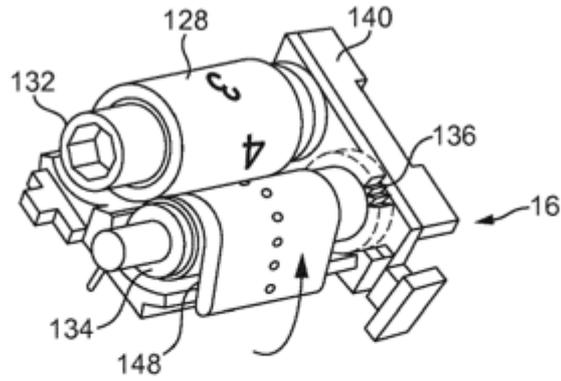


FIG. 15

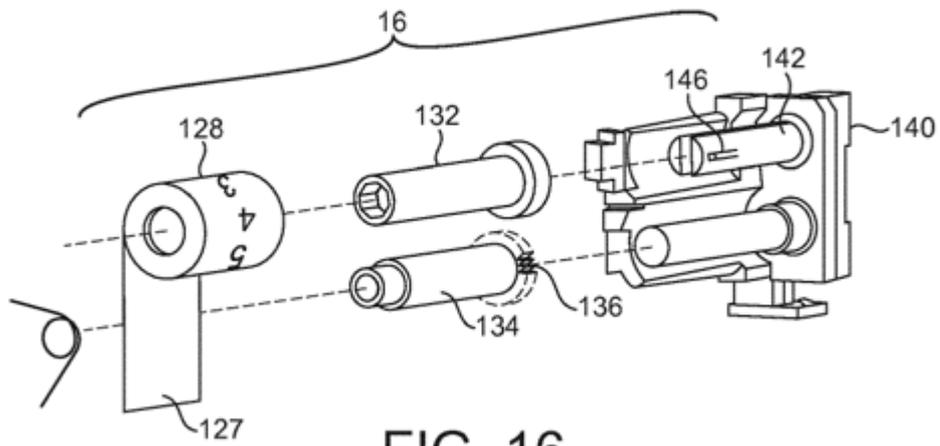


FIG. 16

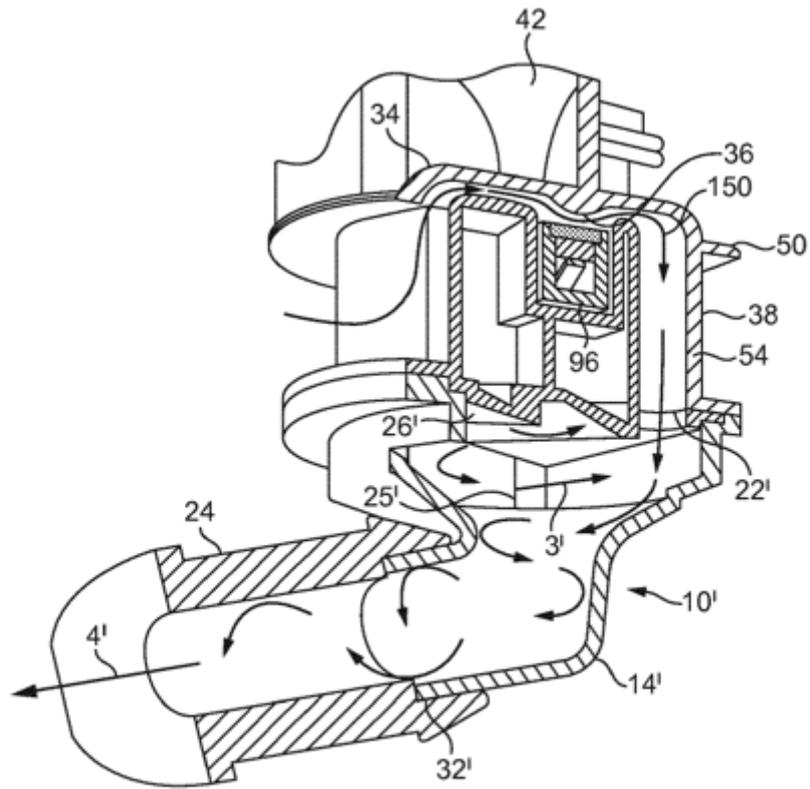
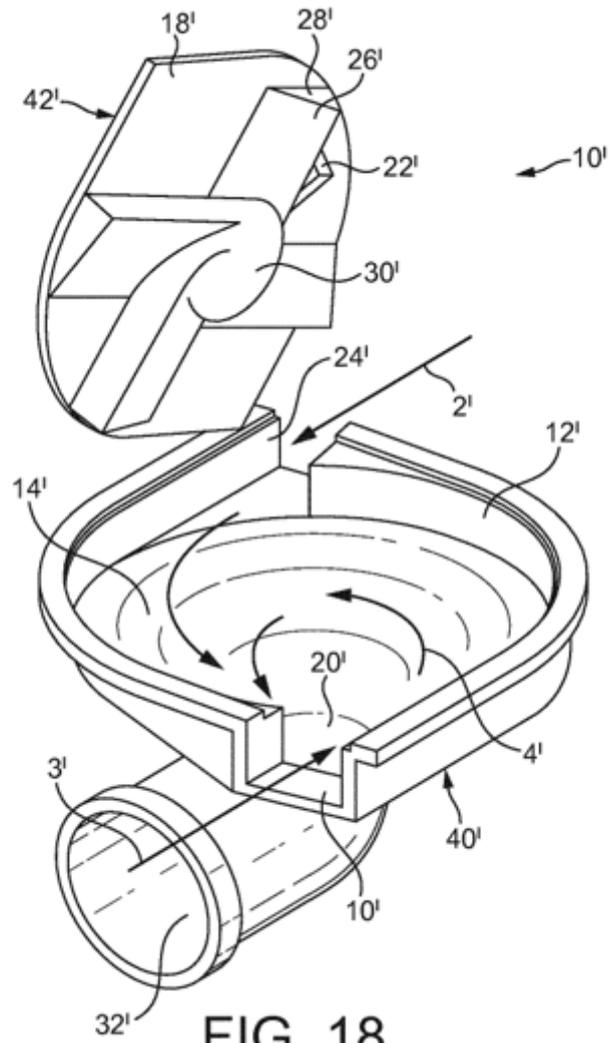


FIG. 17



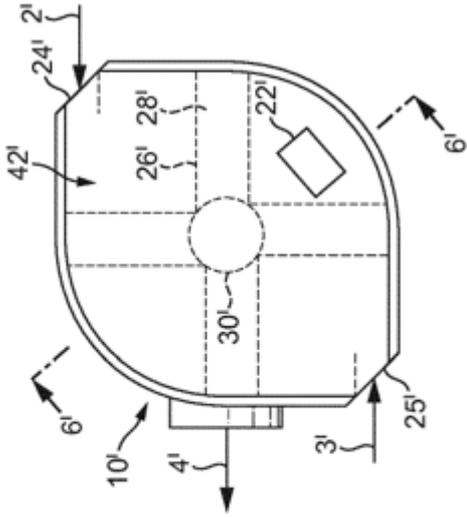


FIG. 20

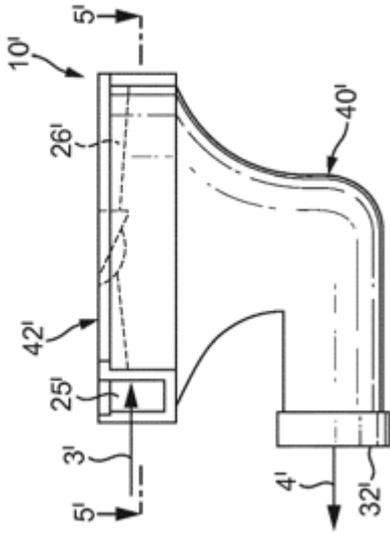


FIG. 19

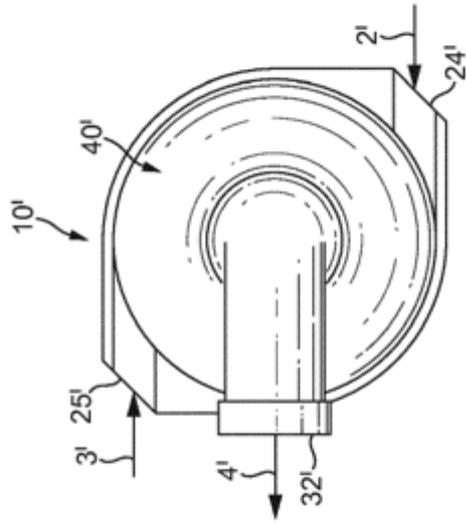


FIG. 21

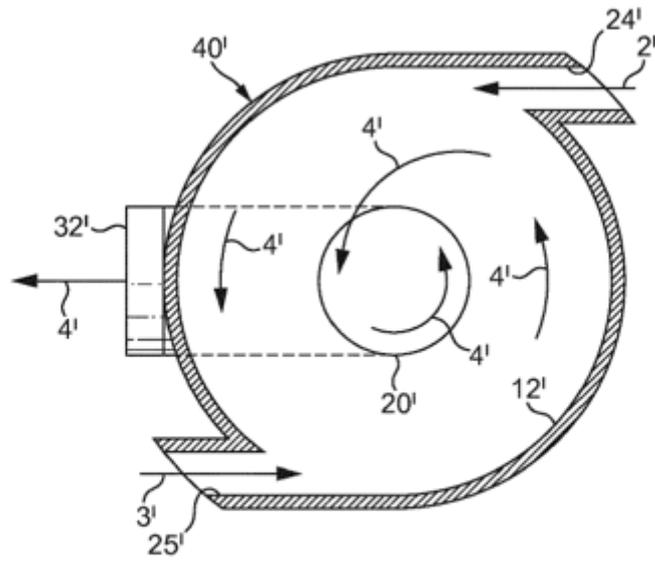


FIG. 22

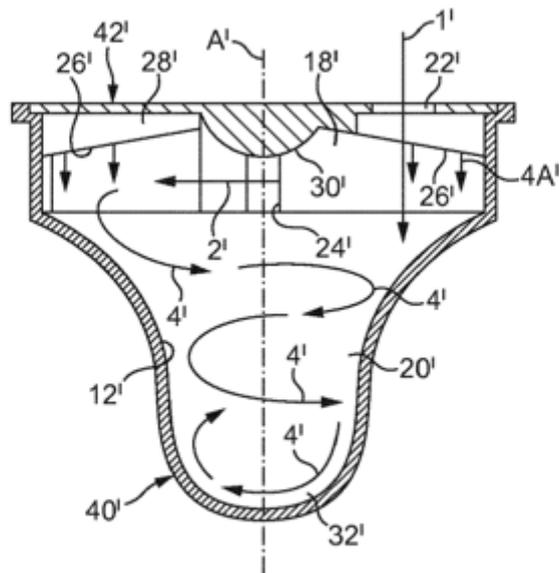


FIG. 23

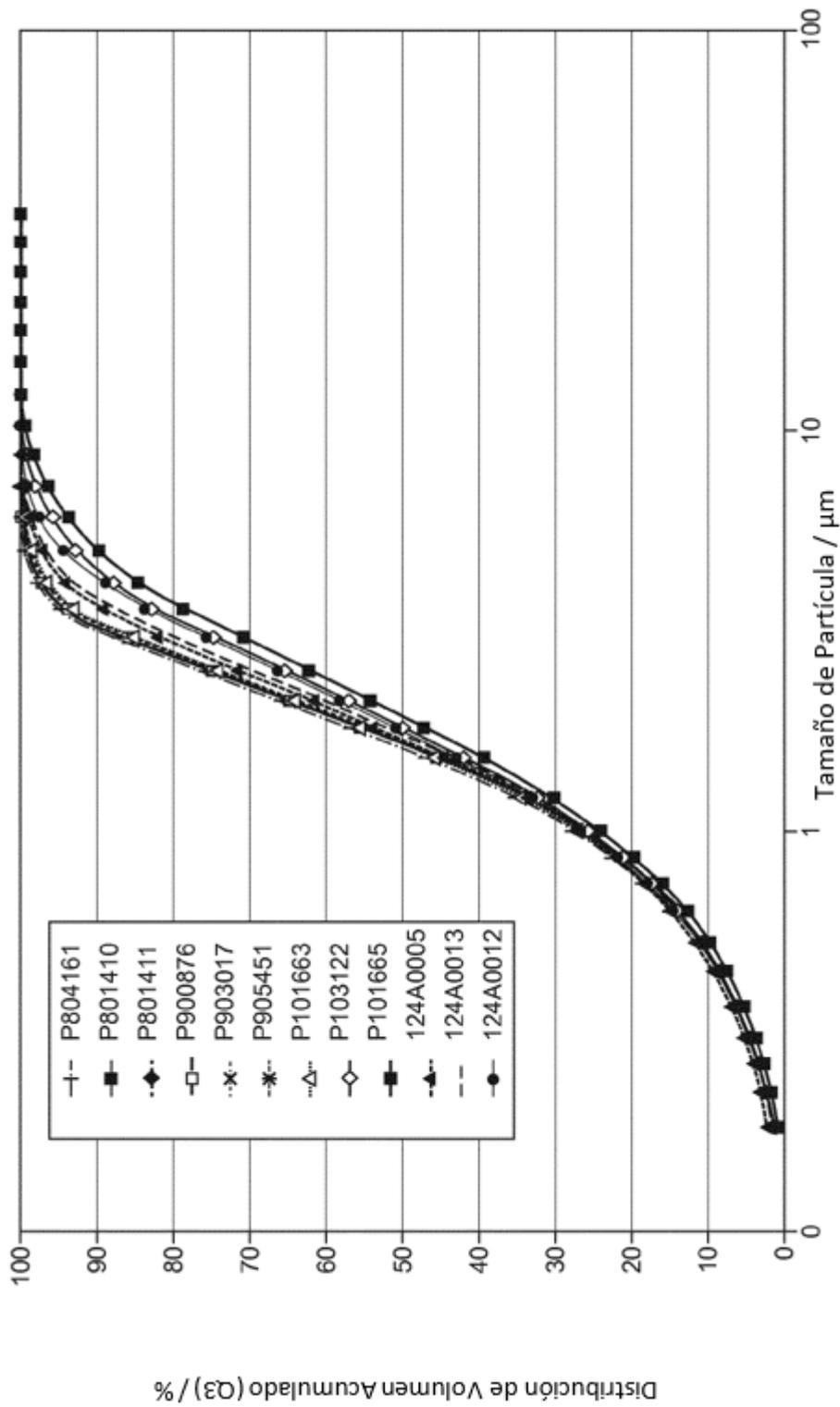


FIG. 24

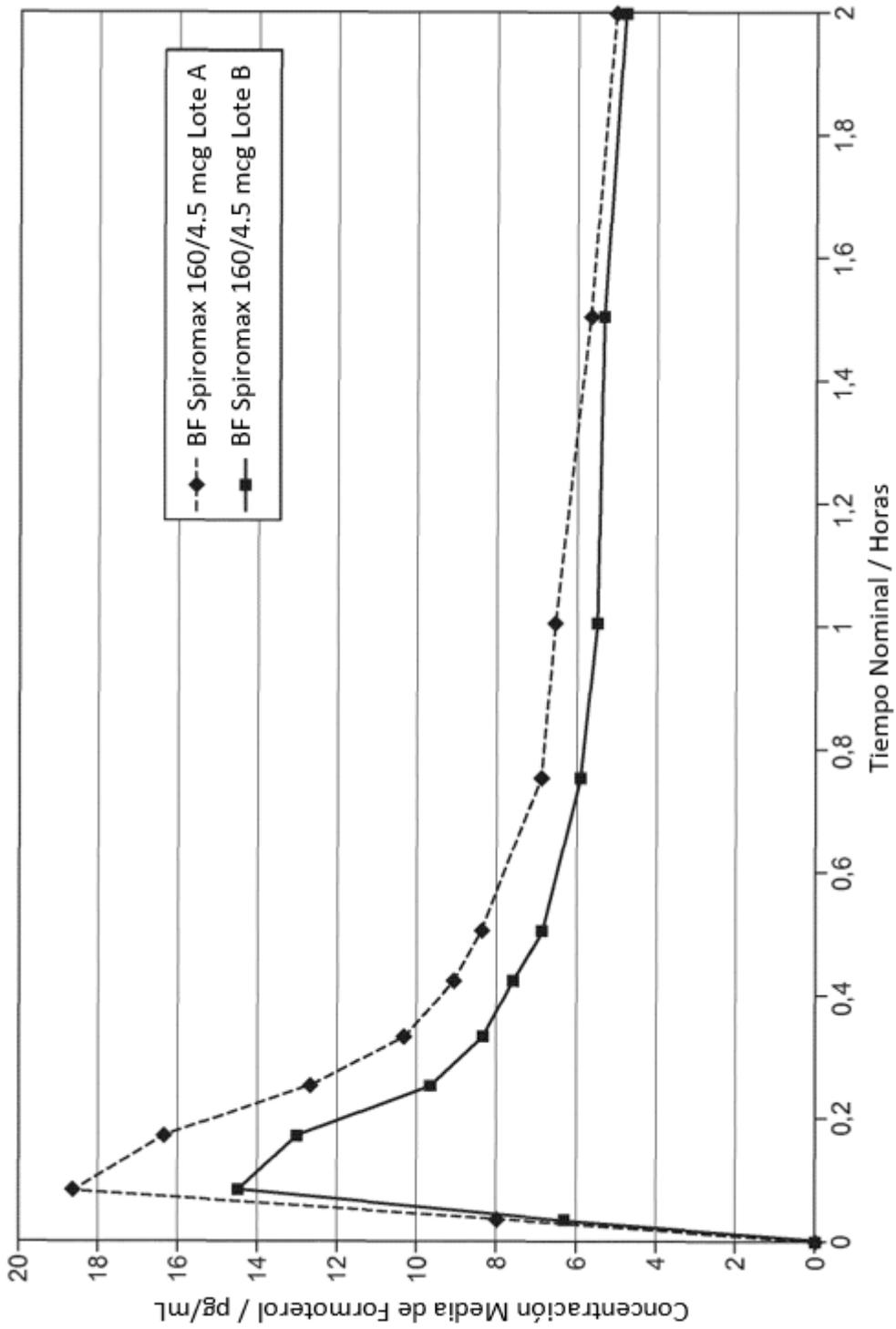


FIG. 25