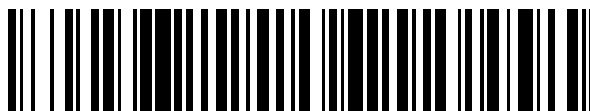


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 566**

51 Int. Cl.:

A61M 15/06 (2006.01)

B65D 83/06 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2013 PCT/US2013/046779**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14004250**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2013 E 13808599 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2863972**

54 Título: **Dispositivos de dispersión de polvo**

30 Prioridad:

25.06.2012 US 201261664013 P
25.02.2013 US 201313776558

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2019

73 Titular/es:

RESPIRA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
5901 Indian School Road, No.107
Albuquerque, New Mexico 87110, US

72 Inventor/es:

DONOVAN, MARTIN J.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 729 566 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

Dispositivos de dispersión de polvo

Antecedentes

5 En el campo de los inhaladores de polvo seco, generalmente hay un equilibrio entre el desempeño, como es definido por la eficiencia de la dosis nominal o cargada en el inhalador que se suministra al pulmón, y la complejidad del dispositivo, en términos de la geometría interna, específicamente, el trayecto del flujo de polvo que recorre la dosis cuando sale del dispositivo. En muchos casos, los inhaladores con trayectos de flujo relativamente sencillos pueden caracterizarse por una eficiencia deficiente, ya que generalmente menos del 30% de la dosis nominal se suministra al pulmón profundo. Alternativamente, los inhaladores con trayectos de flujo interno relativamente más complejos pueden proporcionar una mayor eficiencia, tal como menos o igual al 40% de la dosis nominal, aunque la mayor complejidad del trayecto de flujo interno puede conducir a un aumento de la deposición dentro del inhalador, disminuyendo efectivamente la dosis total suministrada al paciente y contaminando el dispositivo.

Resumen

15 La invención se define en la reivindicación 1 independiente. Este Resumen no limita de ninguna manera el alcance del objeto reivindicado. La presente descripción está dirigida a un mecanismo de dispersión de polvo que es compacto, se activa con la respiración y es efectivo o suficiente para promover una dispersión de partículas eficiente en un rango de dosis, tal como, por ejemplo, dosis de microgramos bajos a dosis que requieren muchos miligramos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se divulga un mecanismo de dispersión de polvo que emplea una perla contenida dentro de una cámara de dispersión de volumen "pequeño", con un trayecto de flujo recto, y que se acciona por la respiración. La perla puede oscilar, generalmente de manera lineal en ciertas realizaciones, a lo largo de un eje de la cámara de dispersión cuando el paciente inhala a través del dispositivo, de manera que no requiere una fuente de energía distinta de la maniobra inspiratoria del paciente para funcionar. Esto se puede denominar activación o activación de perlas "pasivas". Sin embargo, la presente divulgación no es tan limitante. Por ejemplo, la activación de la perla puede estar "activa", donde una fuente de energía externa se acopla con la corriente de flujo de inhalación del paciente para inducir la oscilación.

25 En un aspecto, se divulga un inhalador de polvo seco. El inhalador de polvo seco puede incluir un almacenamiento de polvo que está configurado para contener un medicamento en polvo. El inhalador de polvo seco puede incluir un canal de entrada que está adaptado para recibir aire y medicamento en polvo del almacenamiento de polvo. El inhalador de polvo seco puede incluir una cámara de dispersión que está adaptada para recibir aire y medicamento en polvo del canal de entrada, la cámara que contiene un accionador que se puede mover dentro de la cámara de dispersión. El inhalador de polvo seco puede incluir un canal de salida a través del cual el aire y el medicamento en polvo salen del inhalador para ser suministrados a un paciente. La geometría del inhalador puede ser tal que se genere un perfil de flujo dentro de la cámara de dispersión que hace que el accionador oscile, permitiendo así que el accionador oscilante desagregue el medicamento en polvo que pasa a través de la cámara de dispersión para ser arrastrado por el aire y suministrado al paciente a través del canal de salida.

35 En un aspecto, se divulga un método para aerosolizar un medicamento en polvo. El método puede incluir proporcionar un inhalador que comprende un canal de entrada, una cámara que está adaptada para recibir aire y medicamento en polvo del canal de entrada, un accionador dispuesto en la cámara y un canal de salida. El método puede incluir suministrar un medicamento en polvo al canal de entrada. El método puede incluir inducir que el aire fluya a través del canal de salida para hacer que el aire y el medicamento en polvo entren a la cámara a través del canal de entrada, y para hacer que el accionador oscile dentro de la cámara para dispersar efectivamente el medicamento en polvo que pasa a través de la cámara para ser arrastrado por el aire y suministrado al paciente a través del canal de salida.

40 En un aspecto, se divulga un dispositivo de dispersión de polvo. El dispositivo de dispersión de polvo puede incluir una carcasa que tiene un eje central longitudinal. La carcasa puede incluir una cámara, una entrada de flujo en comunicación fluida con la cámara y una salida de flujo en comunicación fluida con la cámara. El dispositivo de dispersión de polvo puede incluir un compartimiento de almacenamiento de polvo que está configurado para almacenar un medicamento en polvo para su introducción en la cámara a través de la entrada de flujo. El dispositivo de dispersión de polvo puede incluir una perla colocada dentro de la cámara de manera que pueda moverse rápidamente hacia atrás y hacia adelante dentro de la cámara a lo largo del eje longitudinal. El tamaño de la perla se puede dimensionar de modo que la perla cuando oscila desaglomere el medicamento en polvo de modo que se logra una distribución de tamaño de partícula aerodinámica deseada al salir por la salida de flujo.

45 En un aspecto, se divulga un método para aerosolizar un polvo. El método puede incluir proporcionar un dispositivo de dispersión de polvo que incluya una carcasa que tenga un eje central y longitudinal, la carcasa puede incluir una cámara, una entrada de flujo en comunicación fluida con la cámara y una salida de flujo en comunicación fluida con la cámara, y un accionador colocado dentro de la cámara. El accionador puede seleccionarse para que tenga un tamaño tal que, al oscilar, produzca un intervalo deseado de tamaños de partículas aerodinámicas del medicamento en polvo. El método puede incluir la introducción de la cantidad de medicamento en polvo en la cámara. El método puede incluir inducir un flujo a través de la cámara y salir por la salida del flujo. El flujo puede entrar en la cámara desde la entrada

de flujo y expandirse rápidamente al entrar en la cámara. El flujo a través de la cámara puede hacer que el accionador oscile dentro de la cámara a lo largo del eje longitudinal para aerosolizar y desaglomerar el medicamento en polvo al rango deseado de tamaños de partículas aerodinámicas, de modo que se obtenga una distribución de tamaño de partículas aerodinámicas deseada al salir por la salida de flujo.

5 Los documentos US 2012/145150 y US 2008/190424 también divulgan dispositivos de dispersión de polvo.

Breve descripción de los dibujos

10 Una comprensión adicional de la naturaleza y las ventajas de diversas realizaciones puede realizarse mediante referencia a las siguientes figuras. En las figuras adjuntas, componentes o características similares pueden tener la misma etiqueta de referencia. Además, varios componentes del mismo tipo se pueden distinguir siguiendo la etiqueta de referencia con un guión y una segunda etiqueta que distingue entre los componentes similares. Cuando solo se utiliza la primera etiqueta de referencia en la especificación, la descripción es aplicable a cualquiera de los componentes similares que tienen la misma primera etiqueta de referencia, independientemente de la segunda etiqueta de referencia.

15 La figura 1 muestra una sección transversal de un cuerpo tubular de ejemplo que tiene una entrada y una cámara de dispersión.

La figura 2 muestra el cuerpo tubular de la figura 1 en vistas múltiples.

La figura 3 muestra una perla colocada dentro de una cámara del cuerpo tubular de la figura 1.

La figura 4 muestra una primera vista de un dispositivo de dispersión de polvo según la invención en sección transversal.

20 La figura 5 muestra una vista en perspectiva del dispositivo de la figura 4.

La figura 6 muestra un primer ejemplo de configuración experimental de acuerdo con la presente divulgación.

La figura 7 muestra un segundo ejemplo de configuración experimental de acuerdo con la presente divulgación.

La figura 8 muestra una segunda vista del dispositivo de la figura 4 en sección transversal.

La figura 9 muestra una tercera vista del dispositivo de la figura 4 en sección transversal.

25 La figura 10 muestra el dispositivo de la figura 4 incorporado internamente en un sistema inhalador existente.

La figura 11 muestra un diagrama esquemático simplificado, conceptual, de ejemplo del dispositivo de la figura 4 en configuraciones múltiples.

La figura 12 muestra un primer perfil de distribución de deposición de partículas etapa por etapa.

La figura 13 muestra un segundo perfil de distribución de deposición de partículas etapa por etapa.

30 La figura 14 muestra una primera vista en perspectiva de un primer ejemplo de dispositivo de dispersión de polvo.

La figura 15 muestra una segunda vista en perspectiva del dispositivo de la figura 14.

La figura 16 muestra una primera vista de extremo del dispositivo de la figura 14.

La figura 17 muestra una segunda vista de extremo del dispositivo de la figura 14.

La figura 18 muestra una primera vista en perspectiva de una segunda carcasa del dispositivo de la figura 14.

35 La figura 19 muestra una segunda vista en perspectiva de la carcasa de la figura 18.

La figura 20 muestra una primera vista de extremo de la carcasa de la figura 18.

La figura 21 muestra una segunda vista de extremo de la carcasa de la figura 18.

La figura 22 muestra una primera vista en perspectiva de una primera carcasa del dispositivo de la figura 14.

La figura 23 muestra una segunda vista en perspectiva de la carcasa de la figura 22.

40 La figura 24 muestra una primera vista de extremo de la carcasa de la figura 22.

La figura 25 muestra una segunda vista de extremo de la carcasa de la figura 22.

La figura 26 muestra una primera vista en perspectiva de un segundo ejemplo de dispositivo de dispersión de polvo.

- La figura 27 muestra una segunda vista en perspectiva del dispositivo de la figura 26.
- La figura 28 muestra una primera vista de extremo del dispositivo de la figura 26.
- La figura 29 muestra una segunda vista de extremo del dispositivo de la figura 26.
- La figura 30 muestra una primera vista en perspectiva de una segunda carcasa del dispositivo de la figura 26.
- 5 La figura 31 muestra una segunda vista en perspectiva de la carcasa de la figura 30.
- La figura 32 muestra una primera vista de extremo de la carcasa de la figura 30.
- La figura 33 muestra una segunda vista de extremo de la carcasa de la figura 30.
- La figura 34 muestra una primera vista en perspectiva de una primera carcasa del dispositivo de la figura 26.
- La figura 35 muestra una segunda vista en perspectiva de la carcasa de la figura 34.
- 10 La figura 36 muestra una primera vista de extremo de la carcasa de la figura 34.
- La figura 37 muestra una segunda vista de extremo de la carcasa de la figura 34.
- La figura 38 muestra una primera vista en perspectiva de un tercer ejemplo de dispositivo de dispersión de polvo.
- La figura 39 muestra una segunda vista en perspectiva del dispositivo de la figura 38.
- La figura 40 muestra una tercera vista en perspectiva del dispositivo de la figura 38.
- 15 La figura 41 muestra una cuarta vista en perspectiva del dispositivo de la figura 38.
- La figura 42 muestra una quinta vista en perspectiva del dispositivo de la figura 38.
- La figura 43 muestra una sexta vista en perspectiva del dispositivo de la figura 38.

Descripción detallada

20 La presente divulgación se refiere al campo de la administración pulmonar de fármacos, y más específicamente a inhaladores de polvo seco que suministran un medicamento a los pulmones de un paciente. En realizaciones de ejemplo, dicho mecanismo de dispersión de polvo puede comprender una perla colocada dentro de una cámara que está dispuesta y configurada para inducir una expansión repentina, rápida o abrupta de una corriente de flujo al entrar en la cámara.

25 En general, la cámara se puede acoplar a cualquier forma o tipo de sistema de contención de dosis o fuente que suministre medicamento en polvo a la cámara. Por ejemplo, en una realización, la fuente de contención de la dosis puede comprender o estar incorporada dentro, por ejemplo, de un dispositivo de dispersión de polvo como TOBI® Podhaler®, FORADIL® Aerolizer®, el SPIRIVA® HandiHaler®, el FLOVENT® Diskus®, el SEREVENT® Diskus®, el ADVAIR® Diskus®, el ASMANEX® Twisthaler®, el SYMBICORT® Turbuhaler®, el Budelin® Novolizer® y muchos otros. La perla cuando oscila dentro de la cámara puede romper y pulverizar los aglomerados en polvo dentro de la cámara, al pasar de la fuente, para proporcionar una deposición más efectiva del medicamento en los pulmones de un paciente. Todavía son posibles otras realizaciones.

35 Con referencia ahora a la figura 1, se muestra una sección transversal de un ejemplo de cuerpo 100 tubular que tiene una entrada 102 y una cámara 104 de dispersión de acuerdo con los principios de la presente divulgación. En este ejemplo, un trayecto de flujo de fluido (por ejemplo, aire) de la entrada 102 se define por un primer diámetro 106 interno, y un trayecto de flujo de fluido de la cámara 104 se define por un segundo diámetro 108 interno. Aunque se muestra aproximadamente constante en la figura 1, al menos uno del primer diámetro 106 interno y el segundo diámetro 108 interno puede variar en su dimensión como se define con respecto a un eje L longitudinal del cuerpo 100 tubular. Además de proporcionar características de flujo de fluido deseables, como se explica más adelante, estas dimensiones configurables pueden definirse de manera que proporcionen un ángulo de tiro para el moldeo por inyección.

40 Por ejemplo, el primer diámetro 106 interno puede estrecharse hacia dentro, hacia y como se mide con referencia al eje L longitudinal, comenzando aproximadamente en un punto L1 de referencia del eje L longitudinal y terminando aproximadamente en un punto L2 de referencia del eje L longitudinal. Otras realizaciones son posibles. Por ejemplo, el primer diámetro 106 interno puede estrecharse hacia dentro hacia el eje L longitudinal, comenzando aproximadamente en el punto L2 de referencia, y terminando aproximadamente en el punto L1 de referencia. De manera similar, el segundo diámetro 108 interno puede estrecharse hacia dentro, hacia y como se mide con referencia al eje L longitudinal, comenzando aproximadamente en el punto L2 de referencia y terminando aproximadamente en un punto L3 de referencia del eje L longitudinal. En otra realización, el segundo diámetro 108 interno puede estrecharse

hacia dentro hacia el eje L longitudinal, comenzando aproximadamente en el punto L3 de referencia y terminando aproximadamente en el punto L2 de referencia. Todavía son posibles otras realizaciones.

Por ejemplo, se contempla que se puede definir un perfil estructural interno de al menos una de la entrada 102 y la cámara 104, según se desee, para obtener o realizar de otro modo características particulares de flujo de fluido dentro del cuerpo 100 tubular. Por ejemplo, como se muestra en la figura 1, el cuerpo 100 tubular puede disponerse y configurarse de manera tal que se pueda producir una expansión repentina de la corriente de flujo cuando el trayecto de flujo de fluido de sección transversal relativamente "pequeño" de o definido por la entrada 102 se abre abruptamente en un trayecto de flujo de fluido de sección transversal "más grande" de o definido por la cámara 104. En este ejemplo, y como se explica con más detalle a continuación, pueden desarrollarse fuerzas de alta energía dentro de la cámara 104. En un aspecto, esto puede deberse a regiones de presión relativamente "baja" inducidas por el fluido de velocidad relativamente "alta" que ingresa a la cámara 104, donde se separa una porción de la corriente de flujo. Otros mecanismos también pueden contribuir al desarrollo del flujo de fluido de alta energía dentro de la cámara 104. Además, dicho flujo de fluido de alta energía, junto con las fuerzas mecánicas de impacto, pueden interrumpir y aerosolizar los aglomerados en polvo del medicamento dentro de la cámara 104 para proporcionar una deposición más efectiva del medicamento en los pulmones de un paciente.

También son posibles otras realizaciones del ejemplo del cuerpo 100 tubular. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una diferencia entre el punto L1 de referencia del eje L longitudinal y el punto L2 de referencia puede acercarse a cero (0). En este ejemplo, el cuerpo 100 tubular puede consistir solo en la cámara 104. Aquí, en lugar de un "tubo de entrada", el cuerpo 100 tubular puede consistir de un "orificio de entrada".

Con referencia ahora adicionalmente a la figura 2, el cuerpo 100 tubular de la figura 1 se muestra en varias vistas. En particular, el cuerpo 100 tubular de la figura 1 se muestra en la vista 202 en perspectiva, en la vista 204 lateral y en la vista 206 en sección transversal. En este ejemplo, la vista 206 en sección transversal se toma a lo largo de un eje A-A de la vista 204 lateral. Además, y como se ilustra en la figura 1, el trayecto de flujo de fluido de o definido por la entrada 102 está alineado coaxialmente con el trayecto de flujo de fluido de o definido por la cámara 104. Esto contrasta con una alineación sustancialmente "fuera de eje" de la entrada 102 y la cámara 104, ilustrada conceptualmente en la figura 2 por un ángulo B finito definido con respecto al eje L longitudinal. Una alineación coaxial puede proporcionar una serie de ventajas sobre dicha alineación "fuera de eje", como facilitar o ayudar de otra manera al desarrollo de fuerzas de alta energía dentro del cámara 104. La alineación coaxial puede permitir además la transferencia eficiente de polvo a la cámara 104. Sin embargo, son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un eje longitudinal central de la entrada 102 puede estar al menos ligeramente desplazado pero paralelo a un eje longitudinal central de la cámara 104. Otros beneficios y/o ventajas asociadas con la alineación de la entrada 102 y la cámara 104 puede entenderse a partir de la descripción precedente proporcionada en relación con las figuras 1-2, y de la siguiente descripción proporcionada en relación con las figuras 3-42.

Por ejemplo, refiriéndose ahora adicionalmente a la figura 3, una perla 302 puede posicionarse dentro de la cámara 104 del cuerpo 100 tubular de las figuras 1-2. En este ejemplo, la perla 302 puede ser aproximadamente esférica, al menos en la macroescala, y oscilar de una manera similar a la descrita en la solicitud U.S. No. 13/469,963, presentada el 11 de mayo de 2012, y titulada "Bead-Containing Dry Powder Inhaler".

Además, una relación entre el diámetro 304 de la perla 302, el primer diámetro 106 interno de la entrada 102 y el segundo diámetro 108 interno de la cámara 104 puede ser de la forma: $d_{\text{perla}}^2 \cong (d_{\text{entrada}}) (d_{\text{cámara}})$. En general, esta relación puede mantenerse en escenarios donde d_{perla} y d_{entrada} y $d_{\text{cámara}}$ son de orden de magnitud similar. Por ejemplo, en una realización, d_{perla} puede ser de aproximadamente 5 mm, d_{entrada} puede ser de aproximadamente 3.39 mm y $d_{\text{cámara}}$ puede ser de aproximadamente 7.37 mm, dentro de la tolerancia de fabricación. En este ejemplo, una longitud de la cámara 104, $l_{\text{cámara}}$, tal como se define por una distancia aproximadamente entre el punto L2 de referencia y el punto L3 de referencia del eje L longitudinal (véase figura 1), puede ser menor o igual a aproximadamente menos del doble del diámetro 304 de la perla 302.

En algunas realizaciones, un diámetro preferido de la perla 302 puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0.5 mm a aproximadamente 15 mm. La relación $d_{\text{perla}}^2 \cong (d_{\text{entrada}}) (d_{\text{cámara}})$ se puede usar para determinar d_{entrada} y $d_{\text{cámara}}$. En algunas realizaciones, un diámetro preferido de la perla 302 puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 1.5 mm a aproximadamente 6 mm. Todavía son posibles otras realizaciones.

En algunas realizaciones, una relación preferida del diámetro de la cámara 104 a la de la entrada 102 puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 3.0. En los extremos respectivos, la relación $d_{\text{perla}}^2 \cong (d_{\text{entrada}}) (d_{\text{cámara}})$ se puede reescribir así, según la sustitución, $d_{\text{perla}}^2 \cong (d_{\text{cámara}})^2/1.1$ y $d_{\text{perla}}^2 \cong (d_{\text{cámara}})^2/3$.

En algunas realizaciones, puede preferirse que la longitud de la cámara 104, $l_{\text{cámara}}$, sea de aproximadamente 1.2 veces a aproximadamente 5 veces el diámetro de la perla 302. En otras realizaciones, puede preferirse que la longitud de la cámara 104, $l_{\text{cámara}}$, sea de aproximadamente 1.5 veces a aproximadamente 3 veces el diámetro de la perla 302. En otras realizaciones, puede preferirse que la longitud de la cámara 104, $l_{\text{cámara}}$, sea de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 2.5 veces el diámetro de la perla 302.

En realizaciones de ejemplo, la longitud de la cámara 104 puede determinar si la perla 302 oscila libremente, sin interacción física con los extremos de la cámara 104. De esta manera, la longitud de la cámara 302 puede facilitar la oscilación libre de la perla 302. Una perla 302 oscilante sustancialmente "libre" puede romper y pulverizar de manera más efectiva los aglomerados en polvo dentro de la cámara 104, a medida que pasa desde la fuente, para proporcionar una deposición más efectiva del medicamento en los pulmones de un paciente.

Por ejemplo, se realizó un estudio para evaluar la longitud de la cámara 104 y para determinar si una longitud particular de la cámara 104 permitiría que la perla 302 oscilara "libremente" dentro de la cámara 104. En particular, utilizando un dispositivo similar para el dispositivo 400, se utilizó una perla de diámetro fijo, de aproximadamente 4 mm, en todo el estudio. Sin embargo, la longitud de la cámara varió en 1.5x, 2.0x, 3.0x, 3.5x, 4.0x y 9.8x diámetro de la perla. De esta manera, el estudio incluyó evaluar al menos seis configuraciones de dispositivos diferentes. En general, se encontró que la oscilación de la perla dentro de la cámara era similar para longitudes de hasta 3.5x de diámetro inclusive, pero variaba para longitudes de 4.0x y 9.8x de diámetro de la perla. Por ejemplo, se necesitaba una tasa de flujo similar a través del dispositivo para permitir que la perla oscile "libremente" dentro de la cámara al menos para longitudes de cámara de 2.0x y 3.0x de diámetro de perla. Sin embargo, se necesitaba una tasa de flujo "mayor" o "más grande" para permitir que la perla oscilara "libremente" dentro de la cámara para una longitud de cámara de 4.0x de diámetro de perla. Además, la perla no parecía oscilar "libremente" dentro de la cámara para una longitud de cámara de 9.8x de diámetro de perla, para cualquier tasa de flujo a través del dispositivo. En esta longitud de la cámara, la perla puede no estar completamente influenciado por la presión en la entrada del dispositivo. También pueden ser posibles otros mecanismos.

En otro ejemplo, se realizó un estudio para evaluar la longitud de la cámara 104 y para determinar si un diámetro particular de la perla 302, para una longitud fija de la cámara 104, permitiría que la perla 302 oscilara "libremente" en el interior de la cámara 104. En particular, utilizando un dispositivo similar al dispositivo 400, se utilizó una cámara de longitud y diámetro fijos, aproximadamente 10 mm de longitud y aproximadamente 6 mm de diámetro, en todo el estudio. Sin embargo, el diámetro de la perla varió en 3.7 mm, 4 mm y 4.7 mm. De esta manera, el estudio incluyó la evaluación de al menos tres configuraciones de dispositivos diferentes. En general, se encontró que la oscilación de la perla dentro de la cámara para una perla de 4 mm oscilaba "libremente" dentro de la cámara a una primera tasa de flujo particular. A esta tasa de flujo para esta configuración de dispositivo, se puede observar un tono audible distinto producido por la oscilación de la perla dentro de la cámara. El funcionamiento y las características del dispositivo 400 con un diámetro de perla de 4 mm se explican con más detalle a continuación.

Además, se encontró que la oscilación de la perla dentro de la cámara para una perla de 3.7 mm oscilaba "libremente" dentro de la cámara 104 en o alrededor de la primera tasa de flujo particular. Sin embargo, se necesitaba una velocidad de flujo mayor que la primera velocidad de flujo particular para observar un tono audible similar al tono audible distinto producido por la oscilación de la perla dentro de la cámara para la perla de 4 mm. Aquí, puede requerirse una mayor tasa de flujo para producir el tono audible debido a un área de sección transversal efectiva reducida de la perla de 3.7 mm, en comparación con la perla de 4 mm. También pueden ser posibles otros mecanismos. Además, se encontró que la oscilación de la perla dentro de la cámara para una perla de 4.7 mm no oscilaba "libremente" dentro de la cámara en o alrededor de la primera tasa de flujo particular. En este caso, el área de sección transversal efectiva de la perla de 4.7 mm puede ser demasiado grande como para prohibir la oscilación "libre" dentro de la cámara. También pueden ser posibles otros mecanismos.

Continuando con el ejemplo dimensional anterior, la longitud de la cámara 104 puede ser de aproximadamente 10 mm. En este ejemplo, y cuando se observa la relación de la ley de potencia entre los diámetros de la perla 302, la entrada 102 y la cámara 104, la perla 302 puede oscilar dentro de la cámara 104 generalmente sin experimentar colisiones físicas continuas con cualquiera de los extremos de la cámara 104. Una disposición de este tipo puede facilitar aún más el desarrollo de fuerzas de alta energía dentro de la cámara 104 para interrumpir y aerosolizar más eficazmente los aglomerados en polvo del medicamento dentro de la cámara 104 para una deposición más efectiva del medicamento en los pulmones de un paciente.

En general, las fuerzas de alta energía pueden referirse a fuerzas dispersivas que pueden despojar al fármaco de la perla 302, y fuerzas de desagregación o desaglomeración que pueden romper o separar los agregados en polvo alimentado a la cámara 104. Aquí, los términos desagregación o desaglomeración, y agregación o aglomeración se pueden usar indistintamente. Las perlas 302 pueden generar fuerzas de alta energía cuando oscilan rápidamente dentro de la cámara 104 a través de la formación de turbulencia y remolinos dentro de la cámara 104, zonas de compresión y descompresión dentro de la cámara 104, y similares.

Cuando se pasa un DPF (Formulación de Polvo Seco) a través de la cámara 104 que contiene la perla 302, que está oscilando "rápidamente" como, por ejemplo, a una frecuencia mayor que aproximadamente 100 Hz, estas oscilaciones de alta frecuencia de la perla 302 pueden producir fuerzas de alta energía dentro de la cámara 104. Esto puede interrumpir aglomerados de partículas de fármaco que pueden mantenerse juntas al menos por fuerzas cohesivas, como las fuerzas de van der Waals, fuerzas eléctricas estáticas, etc. Además, colisiones físicas entre la perla 302, cuando está en rápida oscilación, y las partículas de polvo potencialmente agregadas o aglomeradas a medida que pasan a través de la cámara 104 pueden promover la desagregación de los aglomerados. Los detalles asociados con las interacciones entre la perla 302 y las partículas de polvo transferidas a través de la cámara 104 se explican más adelante. La frecuencia de oscilación puede estar típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000

ES 2 729 566 T3

Hz, y preferiblemente puede estar entre aproximadamente 25 y aproximadamente 500 Hz, aunque también pueden ocurrir otras frecuencias. Sin embargo, en algunos casos, la frecuencia de oscilación podría ser de hasta 2.000 Hz.

5 Los dispositivos y métodos de dispersión de polvo de acuerdo con la presente divulgación pueden ser aplicables en muchos escenarios. Por ejemplo, los API (Ingredientes Farmacéuticos Activos), o agentes activos, que pueden usarse con cualquiera de los mecanismos descritos en el contexto de la presente divulgación pueden incluir agentes antiinflamatorios analgésicos como acetaminofén, aspirina, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de colina, salicilato de glicol, 1-mentol, alcanfor, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenaco, alclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, fenoprofeno, sulindac, fenbufeno, clidanac, flurbiprofeno, indoprofeno, ácido protizídico, fentiazac, tolmetina, ácido tiaprofénico, bendazac, bufexamac, piroxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezona, pentazocina, mepirizol y similares.

10 Otros fármacos que pueden usarse incluyen fármacos que tienen una acción sobre el sistema nervioso central, por ejemplo, sedantes, hipnóticos, agentes contra la ansiedad, analgésicos y anestésicos, tales como, cloral, buprenorfina, naloxona, haloperidol, flufenazina, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, amobarbital, cidobarbital, codeína, lidocaína, tetracaína, diclonina, dibucaína, cocaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, benzocaína, fentanilo, nicotina, y similares.

Anestésicos locales tales como, benzocaína, procaína, dibucaína, lidocaína y similares.

Otros fármacos incluyen agentes antihistamínicos o antialérgicos, tales como, difenhidramina, dimenhidrinato, perfenacina, triprolidina, pirlamina, cloriclicina, prometazina, carbinoxamina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorprenalina, terfenadina, clorfenamina y similares.

20 Antialérgicos tales como, antazolina, metapirileno, clorfeniramina, pirlamina, feniramina y similares.

Descongestionantes tales como fenilefrina, efedrina, nafazolina, tetrahidrozolina y similares. Otros fármacos incluyen antipiréticos, tales como aspirina, salicilamida, agentes antiinflamatorios no esteroideos y similares.

Agentes antimigraña tales como, dihidroergotamina, pizotina y similares.

25 Los agentes antiinflamatorios acetona, tales como la hidrocortisona, cortisona, dexametasona, fluocinolona, triamcinolona, medrysone, prednisolona, flurandrenolida, prednisona, halcinonida, metilprednisolona, fludrocortisona, corticosterona, parametasona, betametasona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, suprofeno, indometacina, piroxicam, aspirina, ácido salicílico, diflunisal, salicilato de metilo, fenilbutazona, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, y similares.

Relajantes musculares tales como, tolperisona, baclofeno, dantroleno sódico, ciclobenzaprina y similares.

30 También se pueden usar esteroides, incluidos los esteroides androgénicos, tales como, testosterona, metilt testosterona, fluoximesterona, estrógenos tales como, estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, estropipato, estradiol 17- β , valerato de estradiol 17- β , equilina, mestranol, estrona, estriol, etinilestradiol 17- β , dietilestilbestrol, agentes progestacionales, tales como, progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrol, 17- α hidroxiprogesterona, didrogesterona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona, acetato de megestrol, y similares.

35 Los agentes respiratorios que pueden usarse incluyen: teofilina y agonistas adrenérgicos β_2 , tales como, albuterol, terbutalina, metaproterenol, ritodrina, carbuterol, fenoterol, quinterenol, rimiterol, solmefamol, soterenol, tetroquinol, tacrolimús, y similares.

40 Simpaticomiméticos tales como, dopamina, norepinefrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, pseudoefedrina, anfetamina, propilhexedrina, arecolina, y similares.

45 Los agentes antimicrobianos que se pueden usar incluyen agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antimicóticos y agentes antivíricos; tetraciclinas tales como, oxitetraciclina, penicilinas, tales como, ampicilina, cefalosporinas tales como, cefalotina, aminoglucósidos, tales como kanamicina, macrólidos tales como, eritromicina, cloranfenicol, yoduros, nitrofrantoína, nistatina, anfotericina, fradiomicina, sulfonamidas, purrolnitrina, clotrimazol, itraconazol, miconazol cloranfenicol, sulfacetamida, sulfametazina, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, incluyendo idoxuridina; claritromicina; y otros antiinfecciosos que incluyen nitrofurazona y similares.

50 Los agentes antihipertensivos que pueden usarse incluyen clonidina, α -metildopa, reserpina, sirosingopina, rescinamina, cinarizina, hidrazina, prazosina y similares.

Otros fármacos posibles incluyen diuréticos antihipertensivos tales como clorotiazida, hidroclorotrazida, bendoflumetazida, triclormetiazida, furosemida, tripamida, metilclotiazida, penfluzida, hidrotiazida, espironolactona, metolazona y similares. Cardiotónicos tales como, Digitalis, ubidecarenona, dopamina y similares.

ES 2 729 566 T3

- Vasodilatadores coronarios tales como, nitratos orgánicos tales como nitroglicerina, dinitrato de isosorbitol, tetranitrato de eritritol y tetranitrato de pentaeritritol, dipiridamol, dilazep, trapidil, trimetazidina y similares.
- Vasoconstrictores tales como, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, y similares.
- 5 β -bloqueadores o agentes antiarrítmicos tales como timolol pindolol, propranolol y similares. Agentes humorales tales como, las prostaglandinas, naturales y sintéticas, por ejemplo PGE1, PGE2 α y PGF2 α , y el análogo misoprostol PGE1, y similares.
- Antiespasmódicos tales como atropina, metantelina, papaverina, cinnamedrina, metscopolamina y similares.
- Otros fármacos que pueden usarse incluyen antagonistas del calcio y otros agentes de órganos circulatorios, tales como, aptopril, diltiazem, nifedipina, nicardipina, verapamilo, benciclano, tartrato de ifenprodil, molsidomina, clonidina, prazosina, y similares.
- 10 Anticonvulsivos tales como, nitrazepam, meprobamato, fenitoína y similares.
- Agentes para el vértigo tales como, isoprenalina, betahistina, escopolamina y similares.
- Tranquilizantes tales como, reserprina, clorpromazina y benzodiazepinas antioligias, tales como, alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, halazepam, oxazepam, prazepam, clonazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam, diazepam y similares.
- 15 Antipsicóticos tales como, fenotiazinas que incluyen tiopropazato, clorpromazina, triflupromazina, mesoridazina, piperracetazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina y otros tranquilizantes importantes tales como, clorpratixeno, tiotixeno, haloperidol, bromperidol, loxapina y molindona, así como aquellos agentes utilizados a dosis más bajas en el tratamiento de náuseas, vómitos y similares.
- 20 Medicamentos para la enfermedad de Parkinson, la espasticidad y los espasmos musculares agudos, tales como levodopa, carbidopa, amantadina, apomorfina, bromocriptina, selegilina (deprenilo), clorhidrato de trihexifenidilo, mesilato de benztropina, clorhidrato de prociclidina, baclofeno, diazepam, dantroleno y similares. Agentes respiratorios tales como codeína, efedrina, isoproterenol, dextrometorfano, orciprenalina, bromuro de ipratropio, ácido cromoglicólico y similares.
- 25 Hormonas o antihormonas no esteroideas tales como, corticotropina, oxitocina, vasopresina, hormona salival, hormona tiroidea, hormona suprarrenal, caliceína, insulina, oxendolona y similares.
- Vitaminas tales como, vitaminas A, B, C, D, E y K y derivadas de las mismas, calciferoles, mecobalamina y similares, para uso dermatológico, por ejemplo.
- Enzimas tales como lisozima, uroquinasa y similares.
- 30 Medicamentos de hierbas o extractos crudos tales como, Aloe vera, y similares.
- Agentes antitumorales tales como, 5-fluorouracilo y derivados del mismo, krestina, picibanilo, ancitabina, citarabina y similares.
- Agentes antiestrogénicos o antihormonales tales como, tamoxifeno o gonadotropina coriónica humana, y similares.
- Mióticos tales como pilocarpina, y similares.
- 35 Agonistas colinérgicos tales como, colina, acetilcolina, metacolina, carbacol, betanecol, pilocarpina, muscarina, arecolina y similares.
- Agentes bloqueadores colinérgicos antimuscarínicos o muscarínicos, tales como atropina, escopolamina, homatropina, metscopolamina, metilbromuro de homatropina, metantelina, ciclopentolato, tropicamida, propantelina, anisotropina, dicitromina, eucatropina, y similares. Midriáticos tales como atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina, hidroxiamfetamina y similares.
- 40 Los energizadores psíquicos tales como 3- (2-aminopropia)indol, 3- (2-aminobutil)indol y similares, tales como ipratropio, tiotropio, glicopirrolato (glicopirronio), aclidinio, y similares. Fármacos antidepresivos como isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, maprotilina, trazodona y similares.
- 45 Antidiabéticos tal como, insulina y fármacos anticancerosos tales como, tamoxifeno, metotrexato y similares.
- Fármacos anoréxicos tales como, dextroanfetamina, metanfetamina, fenilpropanolamina, fenfluramina, dietilpropión, mazindol, fentermina y similares. Antimalariales tales como, las 4-aminoquinolinas, alfa-aminoquinolinas, cloroquina, pirimetamina y similares. Agentes antiulcerativos tales como misoprostol, omeprazol, enprostil y similares.

Agentes antiúlceras tales como, alantoína, aldioxa, alcloxa, metilsulfato de N-metilscopolamina, y similares.

Antidiabéticos tal como insulina, y similares. Agentes anticancerosos como cis-platino, actinomicina D, doxorubicina, vincristina, vinblastina, etopósido, amsacrina, mitoxantrona, tenipasida, taxol, colchicina, ciclosporina A, fenotiazinas o tioxaneros y similares.

- 5 Otras posibilidades incluyen aquellas para uso con vacunas, uno o más antígenos, tales como, epitopos naturales, eliminador de calor, inactivados, sintéticos, péptidos e incluso (por ejemplo, GADE, DAGE, MAGE, etc.), y similares.

Los agentes terapéuticos o activos de ejemplo también incluyen fármacos de peso molecular de aproximadamente 40 a aproximadamente 1.100, incluyendo los siguientes: Hidrocodona, Lexapro, Vicodin, Effexor, Paxil, Wellbutrin, Bextra, Neurontin, Lipitor, Percocet, oxicodona, Valium, naproxeno, Tramadol, Ambien, Oxycontin, Celebrex, Prednisona, Celexa, Ultracet, Protonix, Soma, Atenolol, Lisinopril, Lortab, Darvocet, Cipro, Levaquin, Ativan, Nexium, Ciclobenzaprina, Ultram, Alprazolam, Trazodona, norvasc, Biaxin, Codeína, Clonazepam, Toprol, Zithromax, Diovan, Skelaxin, Klonopin, Lorazepam, Depakote, Diazepam, Albuterol, Topamax, Seroquel, Amoxicillin, Ritalin, Methadone, Augmentin, Zetia, Cephalexin, Prevacid, Flexeril, Synthroid, Prometazina, Fentermina, Metformina, Doxiciclina, aspirina, remeron, metoprolol, amitriptilina, advair, ibuprofeno, hidroclorotiazida, Crestor, Acetaminofén, Concerta, Clonidina, Norco, Elavil, Abilify, Risperdal, Mobic, Ranitidina, Lasix, Fluoxetina, Coumadin, Diclofenaco, hidroxizina, Phenergan, Lamictal, verapamilo, guaifenesina, Aciphex, furosemida, Entex, metronidazol, Carisoprodol, Propoxifeno, Digoxina, Zanaflex, Clindamicina, Trileptal, Buspar, Keflex, Bactrim, Dilantin, Flomax, Benicar, Baclofen, Endocet, Avelox, Lotrel, Inderal, Provigil, Zantac, Fentanyl, Premarin, Penicilina, Claritin, Reglan, Enalapril, Tricor, Metotrexato, Pravachol, Amiodarona, Zelnorm, E ritromicina, Tegretol, Omeprazol, y Meclizina.

- 20 Anticuerpos monoespecíficos, tales como anticuerpos monoclonales y fagos, y similares.

Familia de enzimas colinesterasas, tales como acetilcolinesterasa y butiril acetilcolinesterasa, y similares.

Otros agentes activos incluyen aquellos enumerados como agentes de clase II BCS, tal como Glibenclamida, por ejemplo, y similares.

- 25 Los agentes activos mencionados anteriormente se pueden usar en combinación según se requiera. Además, los fármacos anteriores se pueden usar en forma libre o, si son capaces de formar sales, en forma de una sal con un ácido o base adecuada. Cuando los fármacos tienen un grupo carboxilo, se pueden emplear sus ésteres.

Se contempla que al menos todos los tipos posibles de formulaciones de polvo seco para suministro pulmonar están dentro del alcance de la presente divulgación.

- 30 Esto puede incluir, pero no se limita a, formulaciones de fármacos micronizados puros, no se incluyen excipientes (por ejemplo, las partículas de fármacos pueden o no ser cristalinas, la formulación puede incluir uno o más fármacos, cocristales, múltiples API en una sola partícula cristalina); formulaciones binarias, ternarias, etc., donde el fármaco es solo un componente de la formulación, dos o más fármacos se mezclan, y que también pueden o no incluir uno o más excipientes; y polvos diseñados que incluyen polvos de baja densidad, polvo secado por pulverización, etc., diseñados para dispersarse de manera efectiva en relación con las formulaciones micronizadas tradicionales, la tecnología PulmoSphere® utilizada en el TOBI® Podhaler®. Sin embargo, el mecanismo de dispersión de perlas oscilantes como se describe a lo largo de la presente divulgación se puede usar con otros métodos de dispersión en aerosol, no solo polvos, incluidos, entre otros, inhaladores acuosos y/o propulsores, como nebulizadores líquidos o en polvo, pMDI y pulverizadores nasales en polvo o líquidos. Todavía son posibles otras realizaciones.

- 40 Además, se contempla que las formulaciones de polvo seco para el suministro pulmonar de acuerdo con la presente divulgación se pueden usar para contrarrestar los efectos de varios tipos de agentes que pueden afectar al menos inicialmente al sistema respiratorio, que incluyen, pero no se limitan a: agentes acosadores tales como agentes lacrimógenos y agentes vomitivos; agentes incapacitantes tales como agentes psicológicos; y agentes letales tales como agentes de ampollas, agentes sanguíneos, agentes de asfixia (pulmonares) y agentes nerviosos.

- 45 Los ejemplos de agentes lacrimógenos pueden incluir a-Clorotolueno, Bromuro de bencilo, Bromoacetona (BA), Bromobencilianida (CA), Bromometiletilcetona, Capsaicina (OC), Cloracetofenona (MACE; CN), Cloroformiato de clorometilo, Dibenzoxazepina (CR) Etil yodoacetato, Orto-clorobenciliden malononitrilo (Super gas de lágrima; CS), Cloroformiato de triclorometilo, bromuro de xililo y similares.

Los ejemplos de agentes vomitivos pueden incluir Adamsite (DM), Difenilcloroarsina (DA), Difenilcianoarsina (DC), y similares.

- 50 Los ejemplos de agentes psicológicos pueden incluir benzilato de 3-quinuclidinil (BZ), Fenciclidina (SN), dietilamida del ácido lisérgico (K) y similares.

Los ejemplos de agentes de ampollas pueden incluir mostazas nitrogenadas tales como Bis(2-cloroetil)etilamina (HN1), Bis(2-cloroetil)metilamina (HN2), Tris(2-cloroetil)amina (HN3), Mostazas de azufre tales como 1,2-bis(2-cloroetiltio)etano (Sesquimustard; Q), 1,3-bis(2-cloroetiltio)-n-propano, 1,4-bis(2-cloroetiltio)-n-butano, 1,5-Bis(2-

cloroetil)io)-n-pentano, 2-cloroetilclorometilsulfuro, bis(2-cloroetil) sulfuro (gas mostaza; HD), Bis(2-cloroetil)io) metano, Bis (2-cloroetil)io) metil éter, Bis(2-cloroetil)io) éter (Mostaza O; T), y similares, y Arsenicales tales como Etildicloroarina (ED), metildicloroarina (MD), fenildicloroarina (PD), 2-clorovinildiclorarsina (lewisita; L), y similares.

5 Los ejemplos de agentes sanguíneos pueden incluir cloruro de cianógeno (CK), cianuro de hidrógeno (AC), arsina (SA) y similares.

Los ejemplos de agentes de asfixia pueden incluir, pero no se limitan a, cloro (CL); Cloropicrina (PS), Difosgeno (DP), Fosgeno (CG) y similares.

10 Los ejemplos de agentes nerviosos pueden incluir series G tales como Tabun (GA), Sarin (GB), Soman (GD), Ciclosarin (GF), series GV tales como agentes Novichok, GV (agentes nerviosos), series V tales como VE, VG, VM, y similares.

15 Como se mencionó anteriormente, la perla 302 de ejemplo dispuesta dentro de la cámara 104 de ejemplo puede oscilar de una manera similar a la descrita en la solicitud U.S. No. 13/469,963, presentada el 11 de mayo de 2012, titulada "Bead-Containing Dry Powder Inhaler". Sin embargo, de acuerdo con la presente divulgación, la perla 302 puede no incluir un polvo precubierto en su superficie. Más bien, el polvo puede introducirse por separado en la
20 cámara 104 desde un receptáculo tal como una cámara de dosificación o de contención de dosis, u otro compartimiento o región de retención temporal, o desde otro inhalador de polvo seco, como se describe más adelante. Con esta configuración, el polvo puede colocarse inicialmente en una cámara de contención de dosis. Cuando un paciente inhala por una boquilla, puede aspirar aire a través de la cámara de contención de la dosis que mueve el polvo hacia la cámara 104, donde se encuentra con la perla 302 que oscila principalmente a lo largo del eje L longitudinal (véase por ejemplo, la figura 3).

25 En algunas realizaciones, sin embargo, la perla 302 puede estar recubierta con un fármaco. Esto puede actuar como una plataforma de desprendimiento para el fármaco recubierto en su superficie, así como un mecanismo de dispersión para la formulación del fármaco ubicado e introducido corriente arriba de la perla. Por ejemplo, para un producto de fármaco de combinación, tal como suministrar dos o más fármacos en una sola maniobra de inhalación, cuando un fármaco se suministra en una dosis más grande, tal como un corticosteroide inhalado, que el otro fármaco, tal como un agonista beta de acción prolongada, el fármaco de dosis más baja se puede aplicar sobre la superficie de la perla 302, mientras que el fármaco de dosis más grande se ubica en un recipiente de contención de dosis, tal como una cápsula, una ampolla, un depósito, etc, corriente arriba de la cámara 104 que contiene la perla recubierta con fármaco. Por lo tanto, durante la inhalación, la oscilación de la perla 302 puede servir como una plataforma de desprendimiento del fármaco adherido a su superficie, y como un mecanismo de dispersión del polvo que se encuentra corriente arriba.

30 Adicionalmente, la perla 302 puede recubrirse con una capa de material duradero. Un ejemplo de tal material puede incluir, pero no se limita a, gelatina, azúcares, cualquier material de recubrimiento de película farmacéuticamente aceptable, incluyendo polímeros, recubrimientos metálicos, recubrimientos antiestáticos, recubrimientos de plasma, etc. Esto puede ser beneficioso, por ejemplo, cuando el material de las perlas pueda erosionarse o fragmentarse. En este ejemplo, el espesor de la capa puede depender de la densidad del material que se va a agregar, de manera que la adición de la capa recubierta no elimina o menoscaba o inhibe sustancialmente la capacidad de la perla 302 de oscilar dentro de la cámara 104 de dispersión.

35 Usar la perla 302 como un mecanismo de dispersión puede proporcionar varias ventajas. Por ejemplo, al emplear la perla oscilante en la capacidad de un motor de dispersión, se pueden suministrar grandes dosis como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg o más, almacenándolas en cápsulas o ampollas. Sin embargo, se apreciará que también pueden suministrarse dosis más pequeñas. Por ejemplo, pueden suministrarse dosis superiores a aproximadamente 1 µg de fármaco activo. En algunos casos, el fármaco activo puede mezclarse con un portador, como la lactosa. Además, cuando la perla 302 no está recubierta con el fármaco y se utiliza como un mecanismo de dispersión, no se requiere un mecanismo de retención para mantener la perla 302 firmemente dentro del inhalador, lo que disminuye la complejidad del DPF. Aún más, el uso de la perla 302 como un mecanismo de dispersión puede no requerir etapas de procesamiento adicionales o complicadas para las formulaciones de DPF, ya que el polvo se puede producir mediante métodos empleados tradicionalmente. Adicionalmente, la perla 302 en la presente divulgación puede oscilar generalmente dentro del centro de la cámara 104, a lo largo del eje L longitudinal, donde el contacto físico entre la perla 302 y las paredes internas de la cámara 104, y posiblemente los extremos de la cámara 104, puede ocurrir con poca frecuencia, en todo caso. Este tipo de mecanismo de dispersión puede ser beneficioso, ya que las colisiones entre las paredes de la cámara 104 y la perla 302 podrían servir para frotar el polvo sobre la superficie de la perla 302 o las paredes internas de la cámara 104 cuando el polvo queda atrapado entre ellas durante una colisión física, por lo tanto disminuyendo una cantidad de polvo disponible para transferir a los pulmones de un paciente. Alternativamente, la colisión frecuente de la perla 302 con las paredes de la cámara 104 puede actuar para eliminar cualquier fármaco adherido a las paredes, aumentando así la cantidad de polvo disponible para transferir a los pulmones de un paciente.

Con referencia ahora a las figuras 1-3, y como se mencionó anteriormente, la alineación de la entrada 102 y la cámara 104, puede proporcionar ventajas significativas sobre los inhaladores que tienen una alineación "fuera del eje". En particular, el cuerpo 100 tubular de la presente divulgación puede producir una expansión de corriente de flujo

aproximadamente simétrica que impulsa la oscilación de la perla 302. Tal configuración puede permitir un dispositivo de dispersión de polvo, o un inhalador de polvo seco, que incorpore aspectos del cuerpo 100 tubular, para ser construido con un volumen mínimo. Por ejemplo, la cámara 104 en realizaciones de ejemplo de la presente divulgación puede modelarse como un cilindro de las dimensiones detalladas anteriormente (por ejemplo, una $d_{\text{cámara}}$ de ~ 7.37 mm, una $l_{\text{cámara}}$ de ~ 10 mm) para una perla similar de 5 mm. Por consiguiente, un volumen máximo ocupado por la cámara 104 es aproximadamente 427 mm³ basado en la expresión $V_{\text{cilindro}} = \pi r^2 l$.

Con referencia ahora a las figuras 4-5, se muestra un ejemplo de dispositivo de dispersión de polvo o inhalador 400 de acuerdo con los principios de la presente divulgación. En particular, la figura 4 muestra una primera vista del dispositivo 400 de la figura 4 en sección transversal. La figura 5 muestra una vista en perspectiva del dispositivo 400 de la figura 4.

El dispositivo 400 puede incorporar generalmente aspectos del ejemplo del cuerpo 100 tubular descrito anteriormente en relación con las figuras 1-3. Por ejemplo, el dispositivo 400 puede incluir una primera carcasa 402 que comprende la entrada 102 y la cámara 104 del cuerpo 100 tubular. Además, aunque no se muestra expresamente, la perla 302 está posicionada dentro de la cámara 104, tal como se muestra en la figura 3. El dispositivo 400 puede incluir además una segunda carcasa 404 que comprende un canal 406 de flujo de cubierta que rodea y no está en conexión fluida con un canal 408 de flujo de polvo primario o principal. En algunas realizaciones, la primera carcasa 402 puede formarse integralmente con la segunda carcasa 404. En una realización, la cámara 104 y el canal 408 de flujo de polvo principal pueden tener al menos una dimensión estructural común, tal como el diámetro interno, por ejemplo. Además, la segunda carcasa 404 puede comprender, acoplarse o incorporarse de otra manera dentro de una boquilla adaptada para colocarse dentro de la boca de un paciente, o en un adaptador nasal adaptado para adaptarse a las fosas nasales de un paciente. El dispositivo 400 puede incluir además una pluralidad de canales 410 de derivación de flujo que se forman dentro de la segunda carcasa 404. Los canales 410 de derivación de flujo pueden estar en conexión fluida con el canal 406 de flujo de cubierta.

El dispositivo 400 incluye además una cámara 412 de dosificación, un miembro 416 de retención y un miembro 418 de perforación dispuesto en un extremo de la cámara opuesta a la entrada 102. El miembro 418 de perforación pincha o perfora de otro modo una cápsula, ampolla o depósito 414 de polvo según lo dispuesto o posicionado dentro de la cámara 412 de dosificación. En general, el miembro 416 de retención puede incluir al menos una abertura o abertura dimensionada para permitir que el aire y el medicamento en polvo o en aerosol pasen a través del miembro 416 de retención, y para evitar la posibilidad de la perla 302 que sale de la cámara 104. La al menos una hendidura o abertura puede, en algunas realizaciones, estar dispuesta y configurada (por ejemplo, diámetro, patrón, etc.) para mantener las características deseadas de flujo de fluido con el dispositivo 400, de manera que la perla 302 puede romper y aerosolizar los aglomerados en polvo del medicamento dentro de la cámara 104 para proporcionar una deposición más efectiva del medicamento en los pulmones de un paciente.

De acuerdo con la invención, refiriéndose específicamente a la figura 4, un paciente prepara el dispositivo 400 al perforar la cápsula, la ampolla o la transferencia de una dosis desde un depósito 414 de polvo, y luego inhala, extrayendo aire a través de la cámara 104 que a su vez extrae el DPF de la cámara 412 de dosificación hacia la cámara 104 adyacente a través de la entrada 102, donde la perla 302 está oscilando rápidamente, creando fuerzas de alta energía que pueden despojar al fármaco de la superficie de las partículas del portador en el DPF, o cuando la perla 302 está cubierta de fármaco, y/o desaglomerados agregados de polvo de fármaco y agregados de fármaco sobre fármaco. Las partículas de fármaco pueden depositarse en los pulmones y las vías respiratorias de un paciente desde el canal 408 de flujo de polvo primario o principal en función de la dirección del flujo de aire a través del dispositivo, como se muestra en la figura 4. Tal escenario de "autodosificación" puede ser útil para dispensar de manera efectiva las formulaciones binarias o ternarias de DPF tradicionales, partículas de fármaco y portador/excipientes, y formulaciones puras de fármaco en polvo donde no hay partículas portadoras. Otras realizaciones que tienen efectos similares son posibles, como se explica más adelante en relación con la figura 9.

En general, la resistencia al flujo del dispositivo 400 puede ajustarse alterando la geometría y/o la disposición de al menos una de la entrada 102, la perla 302, el canal 406 de flujo de la cubierta, el canal 408 de flujo de polvo principal, y los canales 410 de desvío de flujo. Además, como se muestra en la figura 5, los canales 410 de desvío de flujo pueden ubicarse radialmente alrededor del cuerpo de la segunda carcasa 404, y estar conectados de manera fluida al canal 406 de flujo de cubierta. Sin embargo, en algunas realizaciones, el dispositivo 400 puede no incluir ningún canal de desvío de flujo. En una realización, los canales 410 de derivación de flujo pueden comprender doce canales individuales situados radialmente alrededor del cuerpo de la segunda carcasa 404. Sin embargo, son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, los canales 410 de desvío de flujo pueden comprender diferentes números y diámetros de canales individuales y puntos de entrada en el canal 406 de flujo de cubierta. Además, uno o más de los canales 410 de desvío de flujo pueden ser paralelos a través del canal 408 de flujo de polvo principal, o puede estar en conexión de fluido con, y luego divergir, del canal 408 de flujo de polvo principal. Todavía son posibles otras realizaciones.

Uno o más de los canales 410 de desvío de flujo pueden estar "abiertos" o "cerrados", tal como por la eliminación o inserción de un material elástico en el mismo para "desenchufar" o "enchufar" el mismo. Esto puede resultar en cambios en la resistencia general del dispositivo 400, lo que influye en la tasa de flujo a través del dispositivo 400. Por ejemplo, una persona puede inhalar a través de un inhalador de resistencia "alta" con una tasa de flujo inspiratorio más baja de lo que lo haría a través de un inhalador de resistencia "baja", a pesar de inhalar con el mismo esfuerzo

de inhalación. De esta manera, el dispositivo 400 puede "ajustarse" para responder "óptimamente" a las necesidades de un paciente. En otras palabras, el dispositivo 400 de acuerdo con la presente divulgación puede adaptarse a las necesidades particulares del paciente. Por ejemplo, la resistencia del dispositivo 400 puede ser aproximadamente inversamente proporcional al diámetro de la perla 302. Así, para una perla 302 de "mayor" diámetro, uno o más de los canales 410 de desvío de flujo pueden estar "cerrados" para aumentar la resistencia del dispositivo tal que un paciente pueda recibir una dosis adecuada de medicamento independientemente de la posible capacidad de inhalación disminuida.

Estudio experimental A

El desempeño del dispositivo o inhalador 400 de dispersión de polvo de ejemplo de la figura 4 se evaluó para valorar cómo la perla 302 como un mecanismo de oscilación funciona para dispersar el polvo de fármaco dentro de la cámara 104. En este ejemplo, no se recubrió polvo sobre la superficie de la perla 302. Durante la inhalación, el polvo se desplaza desde una cámara 412 de dosificación (véase la figura 4), donde se almacena el polvo, en la cámara 104, donde la perla 302 cuando oscila crea fuerzas de alta energía que pueden despojar las partículas del fármaco de, por ejemplo, un portador de lactosa y/o interrumpir las partículas agregadas y dispersarlas en tamaños que puedan penetrar más fácilmente en las vías respiratorias del paciente. Además, las colisiones físicas entre la perla 302 y las partículas y/o agregados "portadores" gruesos también pueden promover la dispersión del fármaco y un aumento de las colisiones físicas entre las partículas portadoras de lactosa.

En general, la perla 302 puede comprender una perla de poliestireno expandido sin recubrimiento de baja "densidad", estando la cámara 104 corriente abajo de la cámara 412 de dosificación, donde el polvo puede estar contenido en el depósito 414 de polvo. Son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, una densidad de la perla 302 puede seleccionarse como se desee, donde la densidad de la perla 302 puede afectar o no al desempeño del dispositivo 400. En el ejemplo de una cápsula, el material de cápsula puede incluir gelatina o HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa). Los ejemplos de productos comerciales de inhaladores de polvo seco donde el polvo se almacena en cápsulas incluyen FORADIL® Aerolizer® y SPIRIVA® HandiHaler®. En general, cada cápsula puede contener una dosis, o se pueden usar múltiples cápsulas para contener el equivalente de una dosis, como con TOBI® Podhaler®, donde cada dosis consiste en cuatro cápsulas, cada una con por ejemplo, 28 mg de polvo. En el ejemplo de una ampolla individual, una ampolla puede contener una dosis. Los ejemplos de productos comerciales de inhaladores de polvo seco en los que el polvo se almacena en ampollas incluyen el FLOVENT® Diskus®, SEREVENT® Diskus® y el ADVAIR® Diskus®. En el ejemplo de un depósito, un depósito particular puede contener suficiente polvo para dosis múltiples. Los ejemplos de productos comerciales de inhaladores de polvo seco en los que el polvo se almacena en depósitos incluyen el ASMANEX® Twisthaler®, el SYMBICORT® Turbuhaler® y el Budelin® Novolizer®. Todavía son posibles otras realizaciones.

En la práctica, un paciente puede preparar el dispositivo 400 perforando la cápsula/ampolla contenida dentro del depósito 414 de polvo o transfiriendo el fármaco desde el depósito 414 de polvo, y luego inhalar, extrayendo polvo a la cámara 104 adyacente a través de la entrada 102 donde la perla 302 está oscilando rápidamente, creando fuerzas de alta energía que pueden despojar al fármaco de la superficie de las partículas portadoras (por ejemplo, cuando la perla 302 está cubierta por el fármaco) y/o desaglomerar los agregados en polvo. Por lo tanto, este enfoque puede ser útil para dispersar de manera efectiva las formulaciones tradicionales binarias o ternarias de DPF, las partículas de fármaco y portador/excipientes, y las formulaciones puras de fármaco en polvo en las que no hay partículas portadoras.

En el estudio de ejemplo, la cámara de cápsulas del Handihaler® (véase, por ejemplo, la figura 6), como se describe generalmente en la patente U.S. No. 7.252.087, se empleó para perforar una cápsula de HPMC que contenía 20 mg (± 1 mg) de una mezcla binaria al 2% de budesonida micronizada y lactosa para inhalación (Respitose® ML006). Como control, el polvo se dispersó solo desde el Handihaler®, sin una cámara de dispersión de perlas hacia abajo. Para los conjuntos experimentales, la cámara 104 se incluyó corriente abajo de la cámara de cápsulas Handihaler® con una única perla de poliestireno expandido de 4 mm, colocada dentro. Por lo tanto, las configuraciones experimentales fueron: solo Handihaler® (en este documento se hace referencia como "sin aditamento"); y Handihaler® con el dispositivo 400 de ejemplo como un aditamento (en este documento se hace referencia como "aditamento").

Debido a la colocación de las entradas "estrechas" en serie, la resistencia del "aditamento" fue relativamente "alta", con una caída de presión de 4 kPa de aproximadamente 26 LPM. En este ejemplo, los canales 410 de derivación de flujo del dispositivo 400 se utilizaron para disminuir la resistencia, lo que hace que la tasa de flujo de caída de presión de 4 kPa sea aproximadamente de 70 LPM; el corte de la etapa 2 es de aproximadamente 4.1 μm , y el corte de la etapa 1 es de aproximadamente 7.4 μm . El corte de la etapa 2 de 39 LPM es de aproximadamente 5.6 μm .

Los resultados con $N = 3$ (+/- stdev):

"Sin aditamento": FPF (fracción de partículas finas) ($< 5.6 \mu\text{m}$) = 48.2% (3.0%); y

"Aditamento": FPF ($< 4.1 \mu\text{m}$) = 70.9% (1.2%).

Aquí, se puede entender que el FPF aumentó en el corte de la etapa 2 del 48.2%, usando la disposición o configuración "sin aditamento", al 70.9%, usando la disposición o configuración "aditamento". Por lo tanto, se puede entender que la disposición o configuración de "aditamento" desagregó más eficazmente el polvo que pasa a través de la disposición

o configuración, de manera que se creó un mayor porcentaje de partículas "más pequeñas" que luego estarían disponibles para penetrar en un pulmón de pacientes.

Adicionalmente, cuando la etapa 2 también se incluyó en el FPF, cambiando el tamaño de corte a <aproximadamente 7.4 μm), el FPF aumentaría a 77.7% (1.0%).

- 5 Se esperaba que hubiera una disminución significativa en la dosis medible o recuperada debido a la pérdida en la cámara 104. Sin embargo, no hubo una diferencia notable en la dosis recuperada. Este sorprendente e inesperado resultado puede indicar que el dispositivo 400, un dispositivo compacto, que tiene un trayecto de flujo de polvo recto que contiene una perla de mecanismo de dispersión, actuando en forma de respiración, como mecanismo de dispersión, puede servir como un mecanismo efectivo de dispersión de polvo para al menos formulaciones de polvo seco. Esto puede ser beneficioso en muchos aspectos. Por ejemplo, dado que se ha encontrado que la salida de FPF aumenta al usar la disposición o configuración de "aditamento", un paciente puede ser más capaz de obtener una dosis adecuada de fármaco. También son posibles otros beneficios.

Estudio experimental B

- 15 El desempeño del ejemplo de dispositivo o inhalador 400 de dispersión de polvo de la figura 4 se evaluó para valorar la influencia del tamaño de la perla 302 en el dispositivo 400 de ejemplo. En este ejemplo, un dispositivo particular de dispersión de polvo configurado para incorporar una perla de un tamaño particular se produjo a través de la estereolitografía del material DSM Somos® NeXT. Un dispositivo de dispersión de polvo particular se conectó a la cámara de cápsulas del inhalador de polvo seco HandiHaler®. Esto permitió probar la dispersión de polvo a partir de cápsulas que podrían perforarse por el mecanismo de perforación del HandiHaler®.

- 20 La figura 6 muestra un primer ejemplo de configuración experimental de acuerdo con la presente divulgación. En particular, la figura 6 muestra el dispositivo 400 de ejemplo de la figura 4 conectado a una cámara de cápsulas (por ejemplo, la cámara 412 de dosificación) del inhalador 602 de polvo seco HandiHaler®. Aunque se apreciará que el elemento 602 puede ser generalmente cualquier tipo de sistema de contención de dosis o fuente de polvo. La figura 6 muestra además el dispositivo 400 dispuesto y configurado para incorporar o exhibir de otro modo una perla de 3.2 mm, una perla de 4.0 mm y una perla de 5.2 mm. El polvo contenido en una cápsula se perforó utilizando el mecanismo de perforación del inhalador de polvo seco HandiHaler®. Durante la inhalación, se extrae el polvo o se hace que salga de las perforaciones en la pared de la cápsula, viajando hacia la cámara 104 del dispositivo 400, donde las fuerzas creadas por la perla 302, cuando la perla oscila rápidamente, al menos interrumpen los aglomerados en polvo.

- 30 En general, la resistencia del dispositivo 400 varió inversamente con el tamaño de la perla. El dispositivo 400 se probó a una caída de presión constante de 4 kPa a través del dispositivo 400 al alterar la tasa de flujo volumétrico a través del dispositivo 400 para compensar la diferencia en la resistencia del dispositivo, que se resume en la siguiente Tabla 1:

Configuración	Tamaño de Perla	Tasa de Flujo 4 kPa	Resistencia de Dispositivo (cmH_2O) ^{0.5} /L min ⁻¹
Sin aditamento	Sin aditamento	39 L min ⁻¹	0.173
Aditamento	3.2 mm	81 L min ⁻¹	0.079
Aditamento	4.0 mm	86 L min ⁻¹	0.073
Aditamento	5.2 mm	95 L min ⁻¹	0.069

- 35 En este caso, se puede entender que aunque un "aditamento" de acuerdo con la presente descripción se esté acoplado a un inhalador, la resistencia del dispositivo que incluye el "aditamento" no aumenta. Más bien, la resistencia del dispositivo disminuye. Esto puede ser beneficioso en muchos aspectos. Por ejemplo, un paciente con capacidad pulmonar reducida o disminuida de otra manera puede ser más capaz de usar la disposición o configuración de "aditamento". Además, dado que se ha encontrado que la salida de FPF aumenta al usar la disposición o configuración de "aditamento" (véase estudio experimental A), un paciente con capacidad pulmonar reducida o disminuida de otra manera puede ser más capaz de obtener una dosificación adecuada de medicamento. También son posibles otros beneficios.

Estudio experimental B1

- 45 El desempeño del dispositivo o inhalador 400 de dispersión de polvo de ejemplo de la figura 4 se evaluó para valorar la influencia del tamaño de la perla 302 en la administración de una dosis alta de un agonista beta micronizado puro, que no contiene ningún excipiente.

5 En este estudio de ejemplo, se colocaron 15 mg (\pm 1 mg) de sulfato de albuterol micronizado puro (agonista beta) en cápsulas de HPMC de tamaño 3. El polvo se dispersó a través de las configuraciones "sin aditamento" o "aditamento" como se explicó anteriormente, con el dispositivo 400 que incluye una perla de 3.2 mm, una perla de 4.0 mm o una perla de 5.2 mm, y se unió a la cámara de cápsulas del inhalador 602 de polvo seco HandiHaler® (véase la figura 6) a través de un impactador en cascada de próxima generación conectado a una bomba de alto vacío. La tasa de flujo volumétrica a través de las diferentes configuraciones se ajustó de manera tal que se produjo una caída de presión de aproximadamente 4 kPa en el dispositivo 400 respectivo, tal como se indica en la Tabla 1 anterior. Los dispositivos se activaron o se accionaron de otra manera durante un intervalo de tiempo que permitió que 4 L de aire fluyeran a través de ellos. Tras el accionamiento, el depósito de fármaco en las diferentes regiones de la configuración experimental se recogió enjuagando cada región con agua desionizada y se cuantificó mediante espectrofotometría UV-VIS a 230 nm.

10 El FPF de la dosis emitida, que puede referirse a la fracción de una dosis que deja el inhalador que se deposita en los pulmones, porque si su tamaño, para cada configuración se resume en la siguiente Tabla 2:

Configuración/Tamaño de Perla	FPF (emitido), N =3
Sin aditamento	24.1% (3.4 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 3.2 mm	75.3% (2.9 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 4.0 mm	75.8% (3.1 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 5.2 mm	73.0% (5.5 +/- 1 desviación de std)

15 En este caso, puede entenderse que el FPF aumentó de aproximadamente el 24%, utilizando la disposición o configuración de "sin aditamento", entre aproximadamente 73% a 76%, utilizando la disposición o configuración de "aditamento". Similar a la conclusión anterior (véase estudio experimental A), se puede entender que la disposición o configuración de "aditamento" desagregó más eficazmente el polvo que pasa a través de la disposición o configuración, de modo que se creó un mayor porcentaje de partículas "más pequeñas" que luego estará disponible para penetrar en el pulmón de un paciente.

20 Estudio experimental B2

El desempeño del dispositivo o inhalador 400 de dispersión de polvo de ejemplo de la figura 4 se evaluó para valorar la influencia del tamaño de la perla 302 en la administración de una dosis alta de un corticosteroide puro inhalado, sin excipientes.

25 En este estudio de ejemplo, se colocaron 10 mg (\pm 0,5 mg) de furoato de mometasona micronizado puro (corticosteroide inhalado) en cápsulas de HPMC de tamaño 3. El polvo se dispersó a través de la configuración "sin aditamento" o "aditamento" como se explicó anteriormente, con el dispositivo 400 incluyendo una perla de 3.2 mm o una perla de 5.2 mm, y se unió a la cámara de cápsulas del inhalador 602 de polvo seco HandiHaler® (véase la figura 6) a través de un impactador en cascada de próxima generación conectado a una bomba de alto vacío. La tasa de flujo volumétrica a través de las diferentes configuraciones se ajustó de manera tal que se produjo una caída de presión de aproximadamente 4 kPa en el dispositivo 400 respectivo, tal como se indica en la tabla 1 anterior. Los dispositivos se activaron durante un intervalo de tiempo que permitió que 4 L de aire fluyeran a través del inhalador. Tras la activación, el depósito de fármaco en las diferentes regiones de la configuración experimental se recogió enjuagando cada región con metanol y se cuantificó por espectrofotometría UV-VIS a 250 nm. Se pueden usar otros disolventes preferidos según el tipo de fármaco estudiado.

35 La FPF de la dosis emitida para cada configuración se resume en la siguiente Tabla 3:

Configuración del dispositivo/Tamaño de perla	FPF (emitido), N =3
Sin aditamento	31.5% (4.0 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 3.2 mm	75.6% (2.8 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 5.2 mm	70.3% (1.7 +/- 1 desviación de std)

En este caso, puede entenderse que el FPF aumentó de aproximadamente el 32%, utilizando la disposición o configuración de "sin aditamento", a entre aproximadamente el 70% y el 76%, utilizando la disposición o configuración de "aditamento". Similar a la conclusión anterior (véase estudio experimental A), se puede entender que la disposición o configuración de "aditamento" desagregó más eficazmente el polvo que pasa a través de la disposición o configuración, de modo que se creó un mayor porcentaje de partículas "más pequeñas" que luego estará disponible para penetrar en el pulmón de un paciente.

Estudio experimental B3

El desempeño del dispositivo o inhalador 400 de dispersión de polvo de ejemplo de la figura 4 se evaluó para valorar la influencia del tamaño de la perla 302 en el suministro de una dosis baja de agonista beta suministrada de una formulación tradicional de DPF, con partículas de lactosa gruesas como excipiente.

En este estudio de ejemplo, se preparó una mezcla binaria al 2% (w/w) de sulfato de albuterol en lactosa mezclando 490 mg de lactosa de grado de inhalación (LactoHale 300) con 10 mg de sulfato de albuterol micronizado puro mediante dilución geométrica en un vial de centelleo de vidrio de 25 mL. El vial se colocó luego en un mezclador orbital Turbula® durante 40 minutos a 46 RPM. Se colocaron 20 mg (\pm 1 mg) de la mezcla de sulfato de albuterol al 2% en cápsulas de HPMC tamaño 3. El polvo se dispersó a través de la configuración "sin aditamento" o "aditamento" como se explicó anteriormente, con el dispositivo 400 incluyendo una perla de 3.2 mm, una perla de 4.0 mm o una perla de 5.2 mm, y se unió a la cámara de cápsulas del inhalador 602 de polvo seco HandiHaler® (véase figura 6) a través de un impactador en cascada de próxima generación conectado a una bomba de alto vacío. La tasa de flujo volumétrica a través de las diferentes configuraciones se ajustó de manera tal que se produjo una caída de presión de aproximadamente 4 kPa en el dispositivo 400 respectivo, tal como se indica en la tabla 1 anterior. Los dispositivos se activaron durante un intervalo de tiempo que permitió que 4 L de aire fluyeran a través del inhalador. Tras la activación, el depósito de fármaco en las diferentes regiones de la configuración experimental se recogió enjuagando cada región con H₂O desionizada y se cuantificó por espectrofotometría UV-VIS a 230 nm. La fracción de partículas finas de la dosis emitida para cada configuración se resume en la siguiente Tabla 4:

Configuración del dispositivo/Tamaño de perla	FPF (emitido), N =3
Sin aditamento	29.7% (2.8 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 3.2 mm	72.7% (0.9 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 4.0 mm	71.8% (2.6 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 5.2 mm	71.6% (4.3 +/-1 desviación de std)

En este caso, se puede entender que el FPF aumentó de aproximadamente el 30%, utilizando la disposición o configuración de "sin accesorio", entre aproximadamente 72% a 73%, utilizando la disposición o configuración de "aditamento". Similar a la conclusión anterior (véase estudio experimental A), se puede entender que la disposición o configuración de "aditamento" desagregó más eficazmente el polvo que pasa a través de la disposición o configuración, de modo que se creó un mayor porcentaje de partículas "más pequeñas" que luego estará disponible para penetrar en el pulmón de un paciente.

Estudio Experimental C

Para evaluar la influencia de la dosis de fármaco en el desempeño de dispersión del polvo del dispositivo 400, el polvo se dispersó a través de la configuración de "aditamento" como se discutió anteriormente, con el dispositivo 400 incluyendo una perla de 3.2 mm, y se unió a la cámara de cápsulas del inhalador 602 de polvo seco HandiHaler® (véase figura 6) a través de un impactador en cascada de próxima generación conectado a una bomba de alto vacío. En particular, se dispersaron 1, 5, 10 o 25 mg de sulfato de albuterol micronizado puro con una tasa de flujo volumétrica establecida para producir una presión de 4 kPa a través del dispositivo 400, aproximadamente 81 LPM. El dispositivo 400 se accionó durante un período de tiempo para permitir que 4 L de aire fluyera a través del dispositivo 400. Las muestras se enjuagaron con H₂O desionizada y se analizaron mediante espectroscopia UV-VIS a 230 nm. Los resultados mostraron que la eficacia de administración del fármaco medida por FPF de la dosis emitida fue "alta" y relativamente constante, incluso cuando la dosis aumentó a 25 mg de polvo de fármaco micronizado puro, que se resume en la siguiente Tabla 5:

Configuración del dispositivo/Tamaño de perla	Dosis	FPF (emitido), N =3
Aditamento/perla de 3.2 mm	1 mg	83.7% (2.0 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 3.2 mm	5 mg	85.4% (2.8 +/-1 desviación de std)
Aditamento/perla de 3.2 mm	10 mg	83.7% (2.6 +/- 1 desviación de std)
Aditamento/perla de 3.2 mm	25 mg	78.0% (1.9 +/- 1 desviación de std)

5 Para una perla de densidad aproximadamente igual, al cambiar el diámetro de la perla cambiará la masa de la perla. Se contempla que las perlas de menor masa pueden oscilar con mayor frecuencia que las perlas más pesadas. Por lo tanto, las perlas más pequeñas pueden tener una mayor frecuencia de oscilación que las perlas más grandes. Se contempla que las distribuciones de tamaño de partícula difieren entre los tamaños de las perlas, y con las perlas más pequeñas, debido a la mayor frecuencia de oscilación de las perlas más pequeñas, se pueden producir remolinos localizados de mayor energía, que pueden ser más efectivos en la desagregación de partículas de polvo que los remolinos localizados de menor energía producidos por perlas más grandes con una frecuencia más baja. Sin embargo, las perlas más grandes pueden recorrer una distancia mayor durante su oscilación, ya que la relación de la ley de potencia que gobierna el diámetro de la perla descrito anteriormente y, junto con el mayor diámetro, puede desplazar un mayor volumen de aire cuando se mueven. En consecuencia, la fuerza total producida por una perla más grande puede ser mucho mayor que la producida por una perla más pequeña, a pesar de los remolinos de mayor energía producidos por las perlas más pequeñas, de manera que una perla más grande puede influir en una mayor proporción de polvo que pasa a través de la cámara 104 de dispersión, pero en menor medida que las perlas más pequeñas. Esto puede resumirse como: perlas más pequeñas → mayor frecuencia de oscilación → dispersión más efectiva, influye en menos polvo; y las perlas más grandes → menor frecuencia de oscilación → menos dispersión efectiva, influyen en más polvo. La descripción anterior puede ser una posible explicación en cuanto al funcionamiento del dispositivo 400 de acuerdo con la presente divulgación y pueden ser posibles otros mecanismos de acción.

20 Con referencia ahora a la figura 7, se muestra un segundo ejemplo de configuración experimental de acuerdo con la presente divulgación. En particular, la figura 7 muestra el dispositivo 400 de ejemplo de la figura 4 conectado a una boquilla 704 de un inhalador 702 de polvo seco comercial particular, a saber el inhalador Flovent® Diskus®. Aunque se apreciará que el elemento 702 puede ser generalmente cualquier tipo de sistema de contención de dosis o fuente de polvo.

25 En los ejemplos anteriores, el dispositivo 400 se conectó directamente a la cámara de cápsulas del HandiHaler®, sin pasar por la boquilla del HandiHaler®, cuyo polvo puede fluir a través de la operación "normal". En contraste, como se muestra en la figura 7, el dispositivo 400 de ejemplo de la figura 4 está acoplado a la boquilla 704 del inhalador 702 mediante un acoplamiento 706, permitiendo así que el polvo fluya a través del inhalador 702 durante la operación "normal", y luego a la cámara 304 que contiene la perla 302 (véase, por ejemplo, la figura 3) . Durante la inhalación, el polvo se extrae o, de otro modo, se hace salir a través del inhalador 702, viajando hacia la cámara 104 del dispositivo 400, donde las fuerzas creadas por la perla 302, al oscilar rápidamente, al menos interrumpen los aglomerados en polvo.

Estudio experimental D

35 El desempeño del dispositivo o inhalador 400 de dispersión de polvo de ejemplo de la figura 4 se evaluó para valorar la capacidad del dispositivo 400 de ejemplo para aumentar la FPD (dosis de partículas finas) y la FPF (fracción de partículas finas) cuando se acopla en serie con el inhalador 702. La fracción de una dosis que sale del inhalador que se deposita en los pulmones, debido a su tamaño, pueden denominarse (FPF), o FPD cuando se expresan en términos de masa. En particular, la tasa de flujo a través del inhalador 702, con propionato de fluticasona API (ingrediente farmacéutico activo), con y sin el dispositivo 400 de ejemplo acoplado a la boquilla 704 se estableció para producir una caída de presión de 4 kPa a través del dispositivo 400 de 49 LPM cuando se acopló al inhalador 702 (denominado "sin aditamento"), y 83 LPM cuando se desacopla del inhalador 702 (denominado "aditamento"). Las muestras se recogieron mediante enjuague con etanol y se analizaron con un espectrofotómetro UV-VIS a 238 nm. El dispositivo 400 de ejemplo cuando se acopló en serie con el inhalador 702 mejoró el FPD en 33 mcg (49%), y mejoró el FPF en un 52%, que se resume en la siguiente Tabla 6:

Configuración de dispositivo	Dosis de partículas finas, N = 5	FPF (emitido), N = 5
Sin aditamento	68.2 (2.7) mcg	26.4 % (1.0 +/- 1 desviación de std)
Aditamento	101.5 (4.3) mcg	40.0 % (1.4 +/- 1 desviación de std)

5 En este caso, puede entenderse que el dispositivo o inhalador 400 de la figura 4 puede mejorar el desempeño (FPF emitido) de un inhalador comercial. Esto puede ser beneficioso ya que el dispositivo o inhalador 400 de la figura 4 puede considerarse como un "complemento", de manera que no se le puede exigir a un paciente que compre otro dispositivo cuando un inhalador comercial particular no proporciona el desempeño requerido o deseado por el paciente. Esto puede deberse a que el dispositivo o inhalador 400 de la figura 4 está configurado para romper de forma más eficiente los aglomerados en polvo, y reducir o minimizar de otro modo la resistencia de uno u otro dispositivo al que está acoplado el dispositivo o inhalador 400. También son posibles otros beneficios.

10 Con referencia ahora a la figura 8, una segunda vista del dispositivo 400 de la figura 4 se muestra en sección transversal. En particular, una sección transversal de la configuración experimental del segundo ejemplo de la figura 7 se muestra. Similar a la figura 7, el dispositivo 400 de ejemplo de la figura 4 está acoplado a la boquilla 704 del inhalador 702 por el acoplamiento 706, permitiendo así que el polvo fluya a través del inhalador 702 durante la operación "normal", y luego a la cámara 304 que contiene la perla 302 (véase también la figura 3). En particular, un miembro 712 de perforación puede pinchar o perforar de otro modo una cápsula, ampolla o depósito 714 de polvo como está contenido dentro de una cámara 716 de dosificación del inhalador 702. El polvo puede entonces hacer que fluya a través del inhalador 702 hacia la cámara 304 que contiene la perla 302 a través de la boquilla 704 y el acoplamiento 706. La perla 302 entonces puede romper y aerosolizar los aglomerados en polvo del medicamento dentro de la cámara 104 para proporcionar una deposición más efectiva del medicamento en los pulmones de un paciente de la manera descrita anteriormente. Otras realizaciones son posibles.

20 En general, el acoplamiento 706 puede ser un acoplamiento rígido o flexible formado por cualquier material, o una combinación de los mismos, como plásticos termoplásticos/termoestables, metales, vidrios, elastómeros, etc., y puede acoplarse a la boquilla 704 de el inhalador 702 en un primer extremo 708, y al dispositivo 400 en un segundo extremo 710. En este caso, puede preferirse que el material tenga propiedades superficiales que no atraigan partículas de polvo. El acoplamiento 706 puede sujetarse permanentemente, tal como formarse integralmente con él, al menos uno de los inhaladores 702 y el dispositivo 400, o puede ser removible con el menos uno de los inhaladores 702 y el dispositivo 400. Por ejemplo, el acoplamiento 706 se puede sujetar al inhalador 702 mediante un "encaje a presión" o un "ajuste a presión" o un mecanismo de "girar para ajustar", etc., como en una implementación de conexión/desconexión "rápida". Todavía son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, se apreciará que el dispositivo 400 puede no estar limitado a estar "recortado" o de otra manera "acoplado" a otros inhaladores. Además, los aspectos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con cualquier tipo de sistema de contención de dosis, y pueden no limitarse a una cápsula, ampolla o depósito.

30 Como se discutió anteriormente en relación con la figura 4, un paciente puede preparar el dispositivo 400 perforando la cápsula, la ampolla o el depósito 414 de polvo, y luego inhalar, extrayendo el polvo de la cámara 412 de dosificación a la cámara 104 adyacente a través de la entrada 102, donde la perla 302 está oscilando rápidamente, creando fuerzas de alta energía que pueden despojar al fármaco de la superficie de las partículas portadoras (por ejemplo, cuando la perla 302 está cubierta por el fármaco) y/o desaglomerar los agregados de polvo. Las partículas de fármaco pueden depositarse en los pulmones y las vías respiratorias de un paciente desde el canal 408 de flujo de polvo primario o principal en función de la dirección del flujo de aire a través del dispositivo, como se muestra en la figura 4. Tal escenario de "autos dosificación" puede ser al menos útil para dispensar de manera efectiva las formulaciones binarias o ternarias de DPF tradicionales, partículas de fármaco y portador/excipiente, y formulaciones puras de fármaco en polvo donde no hay partículas portadoras. Sin embargo, son posibles otras realizaciones.

40 Por ejemplo, refiriéndose ahora específicamente a la figura 9, se describe un escenario de "dosificación forzada" de acuerdo con la presente divulgación. En particular, una tercera vista del dispositivo 400 de la figura 4 se muestra en sección transversal en la figura 9. En este ejemplo, se muestra un acoplamiento 902 que está acoplado de manera removible a la primera carcasa 402 del dispositivo 400. El acoplamiento 902 incluye una entrada 904 que está acoplada de manera removible a una fuente 906 de aire. En una realización, un individuo diferente a un paciente puede preparar el dispositivo 400 perforando una cápsula, ampolla o depósito 908 del acoplamiento 902 utilizando un miembro 910 de perforación. La fuente 906 puede entonces emplearse para forzar el aire a través del dispositivo 400, extrayendo polvo del depósito 908 cámara 104 adyacente a través de la entrada 102, donde la perla 302 está oscilando rápidamente, creando fuerzas de alta energía que pueden despojar al fármaco de la superficie de las partículas del portador (por ejemplo, cuando la perla 302 está cubierta por el fármaco) y/o desaglomerar los agregados de polvo. Las partículas de fármaco pueden depositarse en los pulmones y las vías respiratorias del paciente desde el canal

408 de flujo de polvo primario o principal en función de la dirección del flujo de aire a través del dispositivo, como se muestra en la figura 9.

Tal escenario de "dosificación forzada" puede ser beneficioso cuando, por ejemplo, puede ser necesario un tratamiento de emergencia para personal inconsciente o que no responde. Por ejemplo, el dispositivo 400 puede permitir que un respondedor administre agente de tratamiento a los pulmones de un paciente. Además, la segunda carcasa 404 puede comprender, acoplarse o incorporarse de otra manera dentro de una boquilla adaptada para colocarse dentro de la boca de un paciente, o en un adaptador nasal adaptado para adaptarse a las fosas nasales de un paciente. En el ejemplo de la figura 9, la segunda carcasa 404 del dispositivo 400 puede colocarse de manera segura dentro o sobre la boca o los conductos nasales de un paciente. Con el aire expulsado de los pulmones de un respondedor a la entrada 604, el dispositivo 400 puede activarse o accionarse para depositar un agente de tratamiento en los pulmones y las vías respiratorias del paciente. En este ejemplo, la fuente 906 corresponde a los pulmones de un individuo. Otras formas de realización son posibles. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la fuente 906 puede comprender una bolsa de ventilación, un ventilador mecánico, una bomba mecánica, etc. Todavía son posibles otras realizaciones.

Al menos las figuras 6-9 ilustran un escenario en el que el dispositivo 400 de ejemplo está acoplado a una característica externa de un sistema de contención de dosis o fuente 602 de polvo. Sin embargo, son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, refiriéndose ahora a la figura 10, se ilustra un escenario en el que el dispositivo 400 de ejemplo se acopla o se ajusta a una característica interna de un sistema de contención de dosis o fuente de polvo. En particular, el dispositivo 400 puede reemplazar un mecanismo de dispersión de polvo interno a un inhalador existente. Un ejemplo de un inhalador existente puede incluir HandiHaler®, ASMANEX® Twisthaler®, SYMBICORT® Turbuhaler® y los inhaladores de polvo seco Novelinizer® de Budelin® y otros. Otras realizaciones son posibles.

Por ejemplo, un sistema de contención de dosis o una fuente 912 de polvo generalmente puede incluir un módulo 914 de dosis que contiene una porción de DPF, un módulo 916 de dispersión de polvo y un módulo 918 de boquilla que en la práctica se utilizaría para suministrar una dosis de DPF a un paciente. En general, el módulo 916 de dispersión de polvo puede exhibir un trayecto tortuoso que el DPF necesita para navegar entre su introducción en el trayecto de flujo y la liberación desde el módulo 918 de boquilla. El trayecto tortuoso posiblemente puede desagregar los agregados de DPF en algún grado, pero también puede agregar resistencia al flujo. De acuerdo con los principios de la presente divulgación, el sistema de contención de la dosis o la fuente 912 de polvo se puede modificar para reemplazar el módulo 916 de dispersión de polvo con el dispositivo 400, o los subconjuntos del dispositivo 400, que incluyen una entrada, una cámara con una perla, y una salida similar al dispositivo 400. Además, esto puede incluir o no la segunda carcasa 404 del dispositivo 400, donde se puede usar un elemento existente de un inhalador que se está modificando. En este ejemplo, el dispositivo 400 puede mejorar la eficiencia de la desagregación de DPF del sistema de contención de dosis o la fuente 912 de polvo, y puede disminuir la resistencia al flujo dentro del sistema de contención de dosis o la fuente 912 de polvo. Otros beneficios y ventajas son posibles también.

Con referencia ahora a la figura 11, un diagrama esquemático de ejemplo, simplificado, conceptual del dispositivo 400 de ejemplo de la figura 4 se muestra en configuraciones múltiples. En particular, la cámara 104 del dispositivo 400 se muestra en una configuración 1002 en serie con otra cámara 104, y en una configuración 1004 paralela con otra cámara 104. En este ejemplo, se contempla la posibilidad de múltiples fármacos en cada uno (por ejemplo, dos o más) las cámaras de dispersión (por ejemplo, además de otros elementos del dispositivo 400 de ejemplo según se desee) configuradas de acuerdo con los principios de la presente divulgación pueden acoplarse en serie o en paralelo. Además, se contempla que también se puede formar cualquier combinación serie/paralelo deseada. Por ejemplo, la configuración 1002 en serie se puede acoplar en serie con la configuración 1004 en paralelo. En otro ejemplo, la configuración 1004 en paralelo se puede acoplar en serie con una única cámara 104 particular, y etcétera.

Además, se contempla que el tipo y la configuración de la perla 302 pueden variar en el contexto de la figura 11. Por ejemplo, cuando múltiples de la cámara 104 están conectadas en serie y/o en paralelo, una o más de las cámaras de dispersión respectivas pueden tener tamaños de perlas similares, diferentes tamaños de perlas, materiales de perlas similares, diferentes materiales de perlas, etcétera. Además, se contempla que se puede formar cualquier combinación serie/paralelo deseada. En general, el tipo y la configuración de la perla 302 pueden variar según se desee.

Tal implementación puede ser beneficiosa en muchos aspectos. Por ejemplo, para terapias de combinación, un fármaco puede pasar a través de una cámara de dispersión particular y otro puede pasar a través de una cámara de dispersión separada, o ambos fármacos pueden pasar a través de la misma cámara de dispersión. Además, "corriente abajo" de las cámaras de dispersión puede fusionarse en una sola cámara de dispersión, o mantenerse separada en toda la longitud del dispositivo 400, de modo que los polvos no se mezclan hasta que se emiten desde el dispositivo. Todavía son posibles otros beneficios y/o ventajas también.

Con referencia ahora a la figura 12, se muestra un primer perfil 1100 de distribución de deposición de partículas etapa por etapa. En particular, la figura 12 muestra un ejemplo de un perfil simulado de distribución de partículas etapa por etapa de la formulación de 15 mg de sulfato de albuterol micronizado puro analizado anteriormente en relación con el estudio experimental B1, para el polvo emitido de la configuración "sin aditamento", o la configuración "aditamento", como se describió anteriormente. El perfil de distribución de partículas etapa por etapa se simula porque un aparato experimental de configuración o dimensionamiento de partículas que utiliza una serie de pantallas de malla dispuestas

para pasar un rango particular de tamaño de partículas se posicionaron entre sí para modelar los pulmones de un paciente.

En la figura 12, la primera barra o la que se encuentra más a la izquierda en cada categoría está asociada con la configuración "sin aditamento", la segunda o la barra intermedia en cada categoría está asociada a la configuración "aditamento" usando una perla de 3.2 mm, y la tercera barra o la barra de la derecha en cada categoría está asociada con la configuración "aditamento usando una perla de 5.2 mm. En general, los tamaños de partículas se hacen más pequeños a medida que aumenta el número de etapa. Por consiguiente, la etapa 1 contendrá las partículas más grandes en una concentración mayor que la etapa 2, luego la etapa 2, la etapa 3, etc. Como se ve en el perfil 1100, la etapa 1, la etapa 2 y la etapa 3 muestran una mayor deposición para los 5.2 mm perla en relación con su contraparte de 3.2 mm, que luego cambia en la etapa 5 y la etapa 6, donde la perla de 3.2 mm exhibe mayor deposición que la perla más grande. Las etapas pueden corresponder a ubicaciones de depósito de partículas dentro de la anatomía humana donde el puerto de inducción, el preseparator, la etapa 1 y la etapa 2 pueden aproximarse a la deposición dentro de la boca, la garganta y las vías respiratorias superiores, y las etapas 3-8 pueden aproximarse a la deposición dentro del pulmón.

Refiriéndonos ahora a la figura 13, se muestra un segundo perfil 1200 de distribución de deposición de partículas etapa por etapa. En particular, la figura 13 muestra un ejemplo de un perfil simulado de distribución de partículas etapa por etapa de los 10 mg (± 0.5 mg) de furoato de mometasona micronizado puro, descrito anteriormente en relación con el estudio experimental B2, para el polvo emitido desde la configuración "sin aditamento" o la configuración de "aditamento", como se describió anteriormente. En la figura 13, la primera barra o la que se encuentra más a la izquierda en cada categoría está asociada con la configuración "sin aditamento", la segunda o la barra intermedia en cada categoría está asociada a la configuración "aditamento" usando una perla de 3.2 mm, y la tercera barra o la barra de la derecha en cada categoría está asociada con la configuración "aditamento" usando una perla de 5.2 mm. Como puede entenderse tras la inspección del perfil 1200, se observa una tendencia similar a la observada en el perfil 1100 con el furoato de mometasona micronizado puro. Además, a partir del perfil 1200, y del perfil 1100, se puede entender que, utilizando el diámetro de la perla 302, la distribución del tamaño de partícula puede adaptarse a un perfil objetivo particular. Como ejemplo, ciertos fármacos pueden requerir el depósito pulmonar central, mientras que otros fármacos pueden requerir un depósito pulmonar más periférico. En un ejemplo, el término distribución de tamaño de partícula puede referirse a una distribución de tamaño de partícula aerodinámica. En general, un tamaño de partícula aerodinámico puede ser igual al diámetro de una esfera que tiene el mismo o similar coeficiente de arrastre que una partícula dada. En este ejemplo, la perla 302 se puede seleccionar para tener un tamaño tal que, al oscilar, produzca una distribución de tamaño de partícula aerodinámica deseada del medicamento en polvo. Además, puede obtenerse una distribución de tamaño de partícula aerodinámica deseada en función de un diámetro de la perla 302.

La alteración del tamaño de la perla puede influir en el perfil de distribución del tamaño de partícula aerodinámico del fármaco emitido y, por lo tanto, puede permitir la orientación regional del pulmón al alterar el diámetro del tamaño de la perla, mientras se mantiene la cámara y los diámetros de entrada proporcionales, en lugar de modificar la formulación, que puede ser un proceso más costoso e intensivo en tiempo. En los estudios experimentales del ejemplo anterior, las proporciones de los diámetros de la cámara de entrada y de dispersión se mantuvieron constantes con respecto al diámetro de la perla como: $d_{\text{perla}}^2 \cong (d_{\text{entrada}})(d_{\text{cámara}})$, donde la relación del diámetro de la cámara de dispersión (cámara 104) a la de la entrada es de aproximadamente 2.1. Sin embargo, son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, la relación del diámetro de la cámara de dispersión a la de la entrada puede estar dentro de un rango de aproximadamente mayor que 1.1 a aproximadamente 3.0. En otras realizaciones, la relación del diámetro de la cámara de dispersión a la de la entrada puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5. Todavía son posibles otras realizaciones.

Con referencia ahora a las figuras 14-17, se muestra un primer ejemplo de dispositivo o inhalador 1300 de dispersión de polvo de acuerdo con los principios de la presente divulgación. En general, el dispositivo 1300 puede configurarse para acoplarse a otro dispositivo inhalador. En particular, la figura 14 muestra una primera vista en perspectiva del dispositivo 1300. La figura 15 muestra una segunda vista en perspectiva del dispositivo 1300. La figura 16 muestra una primera vista de extremo del dispositivo 1300. La figura 17 muestra una segunda vista final del dispositivo 1300.

En general, el dispositivo 1300 puede ser similar o, de lo contrario, corresponder al dispositivo 400 descrito anteriormente en relación con las figuras 1-13. Por ejemplo, el dispositivo 1300 puede incluir una primera carcasa 1302 que comprende una entrada 1304 y una cámara 1306. La entrada 1304 y una cámara 1306 pueden estar dispuestas y/o configuradas de una manera similar a la entrada 102 y la cámara 104 del dispositivo 400. Además, aunque no se muestra expresamente, la perla 302 puede posicionarse dentro de la cámara 1306, tal como se muestra en la figura 3. El dispositivo 1300 puede incluir además una segunda carcasa 1308 que comprende un canal 1310 de flujo de cubierta que rodea un canal 1312 de flujo de polvo primario o principal. El dispositivo 400 puede incluir además una pluralidad de canales 1314 de derivación de flujo que se forman dentro de la segunda carcasa 1308. Los canales 1314 de derivación de flujo pueden estar en conexión fluida con el canal 1310 de flujo de la cubierta.

Las figuras 18-21 muestran la segunda carcasa 1308 del dispositivo 1300 en vistas múltiples. En particular, la figura 18 muestra una primera vista en perspectiva de la segunda carcasa 1308. La figura 19 muestra una segunda vista en perspectiva de la segunda carcasa 1308. La figura 20 muestra una primera vista de extremo de la segunda carcasa 1308. La figura 21 muestra una segunda vista de extremo de la segunda carcasa 1308.

Las figuras 22-25 muestran la primera carcasa 1302 del dispositivo 1300 en vistas múltiples. En particular, la figura 22 muestra una primera vista en perspectiva de la primera carcasa 1302. La figura 23 muestra una segunda vista en perspectiva de la primera carcasa 1302. La figura 24 muestra una primera vista de extremo de la primera carcasa 1302. La figura 25 muestra una segunda vista de un extremo de la primera carcasa 1302.

5 Un mecanismo de bloqueo que se puede usar para acoplar o de otro modo sujetar la primera carcasa 1302 con la segunda carcasa 1308 puede entenderse tras la inspección de al menos las figuras 18-25. En particular, la segunda carcasa 1308 puede incluir un primer miembro 1316 de bloqueo y un segundo miembro 1318 de bloqueo. La primera carcasa 1302 puede incluir una primera barra 1320 y una segunda barra 1322. En la práctica, la primera carcasa 1302 y la segunda carcasa 1308 pueden colocarse u orientarse entre sí y manipularse de manera que la primera barra 1320 esté enganchada con una primera superficie 1324 de tope del primer miembro 1316 de bloqueo (véase figura 18), y la segunda barra 1322 esté enganchada con una primera superficie 1326 de tope del segundo elemento 1318 de bloqueo. La primera carcasa 1302 y la segunda carcasa 1308 pueden entonces manipularse para girar la primera carcasa 1302 con respecto a la segunda carcasa 1308 (o viceversa) hasta que la primera barra 1320 se enganche con una segunda superficie 1328 de tope del primer miembro 1316 de bloqueo, y la segunda barra 1322 se acopla con una segunda superficie 1330 de tope del segundo miembro 1318 de bloqueo. En esta posición, la primera barra 1320 se puede asegurar mediante un ajuste de compresión con el primer miembro 1316 de bloqueo, y la segunda barra 1322 puede sujetarse por medio de un accesorio de compresión con el segundo elemento 1318 de bloqueo, acoplando de este modo la primera carcasa 1302 con la segunda carcasa 1308. Se puede implementar un proceso inverso para desacoplar la primera carcasa 1302 de la segunda carcasa 1308. Tal intercambiabilidad puede ser beneficiosa en muchos aspectos. Por ejemplo, cuando se desea una perla 302 de diferente tamaño, la primera carcasa 1302 puede retirarse y reemplazarse con otra primera carcasa 1302 que tiene una perla 302 de tamaño diferente al de la carcasa original. También son posibles otros beneficios.

Además, refiriéndose específicamente a la figura 18, un miembro 1332 de retención de la segunda carcasa 1308 puede incluir una o más aberturas dimensionadas para permitir que el aire y el medicamento en polvo o de otra manera aerosolizado pasen a través del miembro 1332 de retención, y eviten que la perla 302 pase del miembro 1332 de retención. Otras realizaciones son posibles. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede usar un mecanismo diferente y para evitar que la perla 302 salga de la cámara 1306 hacia la segunda carcasa 1308.

Con referencia ahora a las figuras 26-29, se muestra un segundo ejemplo de dispositivo o inhalador 2500 de dispersión de polvo de acuerdo con los principios de la presente divulgación. En general, el dispositivo 2500 puede configurarse para acoplarse a otro dispositivo inhalador. En particular, la figura 26 muestra una primera vista en perspectiva del dispositivo 2500. La figura 27 muestra una segunda vista en perspectiva del dispositivo 2500. La figura 28 muestra una primera vista de extremo del dispositivo 2500. La figura 29 muestra una segunda vista de extremo del dispositivo 2500.

En general, el dispositivo 2500 puede ser similar o de otro modo corresponder al dispositivo o inhalador 400 de dispersión de polvo descrito anteriormente en relación con las figuras 1-13. Por ejemplo, el dispositivo 2500 puede incluir una primera carcasa 2502 que comprende una entrada 2504 y una cámara 2506. Además, aunque no se muestra expresamente, la perla 302 puede colocarse dentro de la cámara 2506, tal como se muestra en la figura 3. El dispositivo 2500 puede incluir además una segunda carcasa 2508 que comprende un canal 2510 de flujo de cubierta que rodea un canal 2512 de flujo de polvo primario o principal. El dispositivo 2500 puede incluir además una pluralidad de canales 2514 de derivación de flujo que se forman dentro de la segunda carcasa 2508 o entre el canal 2510 de flujo de cubierta paralelo a un eje longitudinal del canal 2512 de flujo de polvo principal. Los canales 2514 de derivación de flujo pueden estar en conexión de fluido con el canal 2510 de flujo de cubierta. Además, refiriéndose específicamente a la figura 26, en algunas realizaciones, los canales 2514 de desvío de flujo pueden formarse en cualquier lugar a lo largo de una longitud de 2513 de la segunda carcasa 2508. Además, los canales 2514 de derivación de flujo pueden formarse en cualquier ángulo C predeterminado y deseado dentro de la segunda carcasa 2508 según se mide con referencia a un eje D central, y un eje E perpendicular al eje D central, del dispositivo 2500. Por ejemplo, en la figura 26, mientras que los canales 2514 de desvío de flujo se ilustran como aproximadamente normales al eje D central, los canales 2514 de desvío de flujo pueden estar inclinados con respecto al eje D central (según se mide con respecto al eje E). Los canales 2514 de derivación de flujo en ángulo pueden, en algunos casos, fabricarse más fácilmente a través de un proceso de moldeo por inyección. Otros de los dispositivos 400, 1300, etc., de la presente divulgación también pueden exhibir tales características.

Las figuras 30-33 muestran la segunda carcasa 2508 del dispositivo 2500 en vistas múltiples. En particular, la figura 30 muestra una primera vista en perspectiva de la segunda carcasa 2508. La figura 31 muestra una segunda vista en perspectiva de la segunda carcasa 2508. La figura 32 muestra una primera vista de extremo de la segunda carcasa 2508. La figura 33 muestra una segunda vista de extremo de la segunda carcasa 2508.

Las figuras 34-37 muestran la primera carcasa 2502 del dispositivo 2500 en vistas múltiples. En particular, la figura 34 muestra una primera vista en perspectiva de la primera carcasa 2502. La figura 35 muestra una segunda vista en perspectiva de la primera carcasa 2502. La figura 36 muestra una primera vista de extremo de la primera carcasa 2502. La figura 37 muestra una segunda vista de extremo de la primera carcasa 2502.

Un mecanismo de acoplamiento que puede usarse para sujetar la primera carcasa 2502 con la segunda carcasa 2508 puede entenderse tras la inspección de al menos las figuras 30-37. En particular, la segunda carcasa 2508 puede incluir un primer miembro 2516 de bloqueo y un segundo miembro 2518 de bloqueo (véase figura 30). La primera carcasa 2502 puede incluir una primera barra 2520 y una segunda barra 2522. El primer miembro 2516 de bloqueo también puede incluir una primera superficie 2524 de tope y una segunda superficie 2528 de tope, y el segundo miembro 2518 de bloqueo también puede incluir una primera superficie 2526 de tope y una segunda superficie 2530 de tope. En la práctica, la primera carcasa 205 y la segunda carcasa 2508 pueden acoplarse y desacoplarse de manera similar a la descrita anteriormente en relación con el primer ejemplo de dispositivo o inhalador 1300 de dispersión de polvo. Tal intercambiabilidad puede ser beneficiosa en muchos aspectos. Por ejemplo, cuando se desea una perla 302 de diferente tamaño, la primera carcasa 2502 puede retirarse y reemplazarse con otra primera carcasa 2502 que tenga una perla 302 de tamaño diferente al de la carcasa original. También son posibles otros beneficios.

Adicionalmente, con referencia específicamente a la figura 30, un miembro 2532 de retención de la segunda carcasa 2508 puede incluir una o más aberturas dimensionadas para permitir que el aire y el medicamento en polvo o de otra manera aerosolizado pasen a través del miembro 2532 de retención, y eviten que la perla 302 pase a través del miembro 2532 de retención. Otras realizaciones son posibles. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede usar un mecanismo diferente y para evitar que la perla 302 salga de la cámara 2506 hacia la segunda carcasa 2508.

Con referencia ahora a las figuras 38-43, se muestra un tercer ejemplo de dispositivo o inhalador 3700 de dispersión de polvo de acuerdo con los principios de la presente divulgación. En general, el dispositivo 3700 puede configurarse para acoplarse a otro dispositivo inhalador. En particular, la figura 38 muestra una primera vista en perspectiva del dispositivo 3700. La figura 39 muestra una segunda vista en perspectiva del dispositivo 3700. La figura 40 muestra una tercera vista en perspectiva del dispositivo 3700. La figura 41 muestra una cuarta vista en perspectiva del dispositivo 3700. La figura 42 muestra una quinta vista en perspectiva del dispositivo 3700. La figura 43 muestra una sexta vista en perspectiva del dispositivo 3700.

En general, el dispositivo 3700 puede ser similar al dispositivo 400, el dispositivo 1300 y/o el dispositivo 2500, respectivamente, como se ha explicado anteriormente en relación con las figuras 1-37. En particular, el dispositivo 3700 puede ser similar o de otro modo corresponder con la primera carcasa 402 del dispositivo 400, la primera carcasa 1302 del dispositivo 1300, y/o la primera carcasa 2502 del dispositivo 2500. Por ejemplo, el dispositivo 3700 puede incluir una carcasa 3702 que comprende una entrada 3704 y una cámara 3706. Además, aunque no se muestra expresamente, la perla 302 puede colocarse dentro de la cámara 3706, tal como se muestra en la figura 3. En este ejemplo, el dispositivo 3700 puede estar acoplado a cualquiera de la segunda carcasa 404 del dispositivo 400, la segunda carcasa 1308 del dispositivo 1300 y la segunda carcasa 2508 del dispositivo 2500. Por ejemplo, la carcasa 3702 puede incluir una primera barra 3708 y una segunda barra 3710. En la práctica, la carcasa 3704 puede estar acoplada y desacoplada a la segunda carcasa 2508 del dispositivo 2500 de manera similar a la descrita anteriormente en relación con el dispositivo 1300. Tal intercambiabilidad puede ser beneficiosa en muchos aspectos. Por ejemplo, cuando se desea una perla 302 de diferente tamaño, la primera carcasa 2502 puede retirarse y reemplazarse con otra primera carcasa 2502 que tenga una perla 302 de tamaño diferente al de la carcasa original. También son posibles otros beneficios.

Aunque el tema se ha descrito en un lenguaje específico para características estructurales y/o actos metodológicos, debe entenderse que el tema definido en las reivindicaciones adjuntas no está necesariamente limitado a las características o actos específicos descritos anteriormente. Más bien, las características y los actos específicos descritos anteriormente se divulgan como formas de ejemplo de implementación de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (400) de dispersión de polvo, que comprende:
 - 5 una carcasa (402, 404) que tiene un eje longitudinal central, en el que la carcasa (402, 404) incluye una cámara (104) que tiene una longitud a lo largo del eje longitudinal, una entrada (102) de flujo en comunicación fluida con la cámara (104) y una salida de flujo en comunicación fluida con la cámara (104);
 - un compartimiento de almacenamiento de polvo que es una cámara (412) de dosificación que es adecuada para almacenar un medicamento en polvo contenido dentro de un depósito (414) de polvo que se coloca en la cámara (412) de dosificación para su introducción en la cámara (104) a través de la entrada (102) de flujo;
 - 10 una perla (302) colocada dentro de la cámara (104) como un mecanismo de dispersión accionable por la respiración, siendo la perla aproximadamente esférica y que tiene un diámetro; y
 - un miembro (416) de retención que evita que la perla (302) salga de la cámara (104),
en donde
 - el dispositivo (400) de dispersión de polvo comprende además un miembro (418) de perforación, que perfora el depósito (414) de polvo colocado dentro de la cámara (412) de dosificación,
 - 15 en donde un diámetro interno de la entrada (102) de flujo es menor que un diámetro interno de la cámara (104) y la longitud de la cámara (104) es aproximadamente 1.5 veces a aproximadamente 3 veces el diámetro de la perla (302),
y
 - 20 en donde el dispositivo (400) de dispersión de polvo tiene un trayecto de flujo de polvo recto que contiene la perla (302) de manera que se mueve rápidamente hacia atrás y hacia adelante dentro de la cámara (104) a lo largo del eje longitudinal, en el que la perla (302) está dimensionada en una dimensión tal que la perla (302) oscila aproximadamente de manera lineal, provocando así la desaglomeración del medicamento en polvo de modo que se logra una distribución de tamaño de partícula aerodinámica deseada al salir por la salida de flujo.
2. Dispositivo (400) de dispersión de polvo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la distribución de tamaño de partícula aerodinámica deseada se obtiene en función del diámetro de la perla (302).
- 25 3. Dispositivo de dispersión de polvo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la entrada (102) de flujo es una de una geometría cilíndrica.
4. Dispositivo de dispersión de polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la entrada (102) de flujo es una de una geometría cilíndrica cónica.
- 30 5. Dispositivo de dispersión de polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la entrada (102) de flujo está alineada axialmente con la cámara (104) a lo largo del eje longitudinal.
6. Dispositivo de dispersión de polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la cámara (104) tiene un trayecto de flujo volumétrico que es mayor que la de la entrada (102) de flujo para inducir una expansión repentina de una corriente de flujo que entra en la cámara (104) desde la entrada (102) de flujo.
- 35 7. Dispositivo de dispersión de polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que incluye además una segunda carcasa (404) que comprende un canal (406) de flujo de la cubierta que rodea y no está en conexión fluida con un canal (408) de flujo de polvo principal del trayecto de flujo de polvo recto.
8. Uso del dispositivo de dispersión de polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como un inhalador, en donde la perla (302) oscila con una frecuencia de oscilación entre 1 Hz y 1000 Hz.

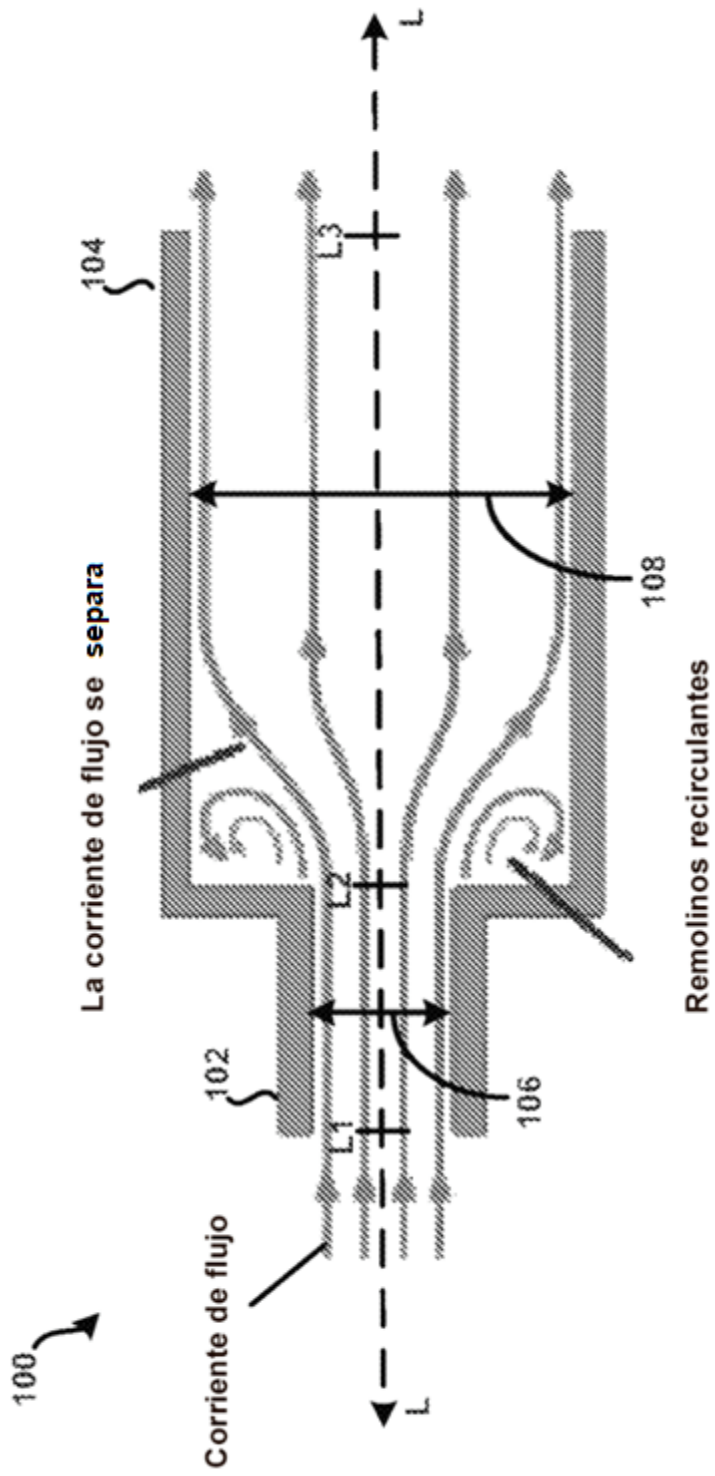


FIG. 1

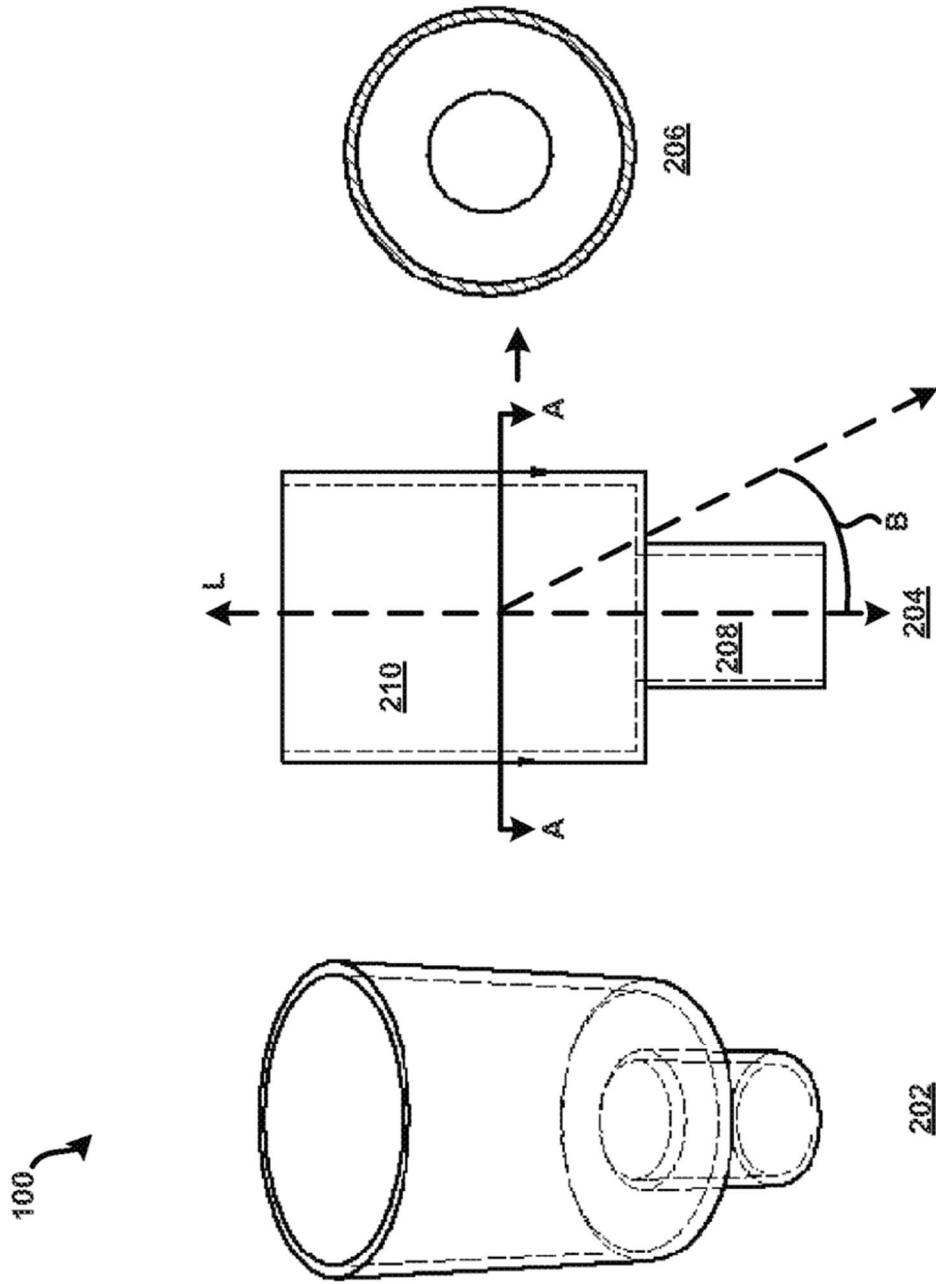


FIG. 2

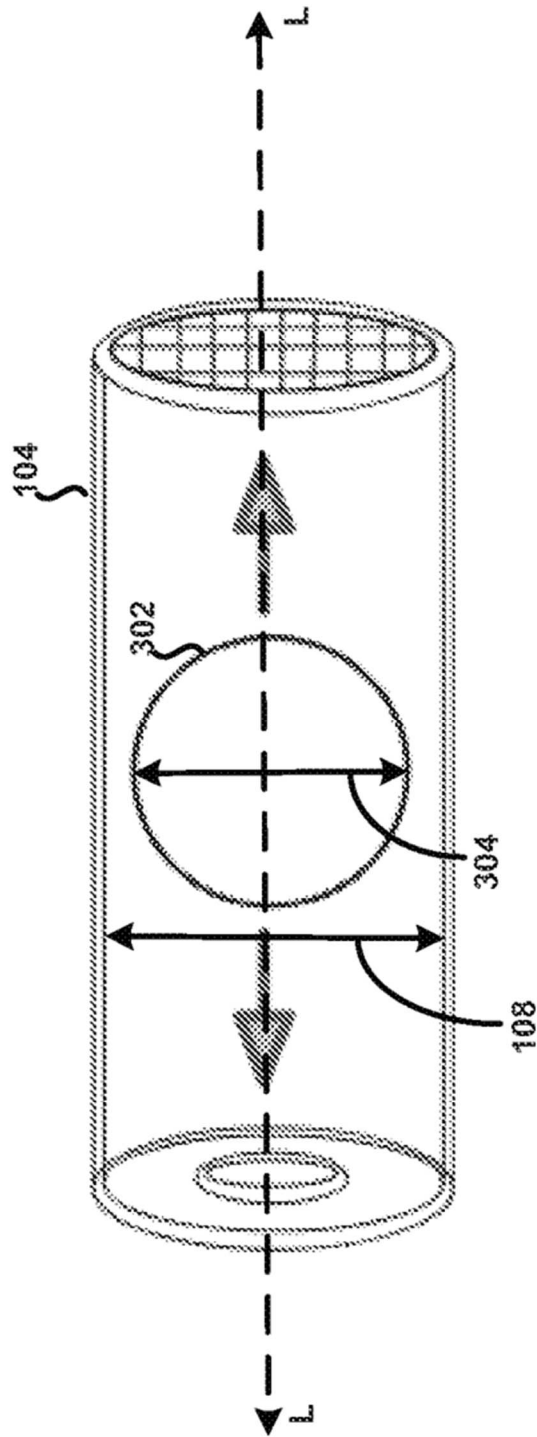


FIG. 3

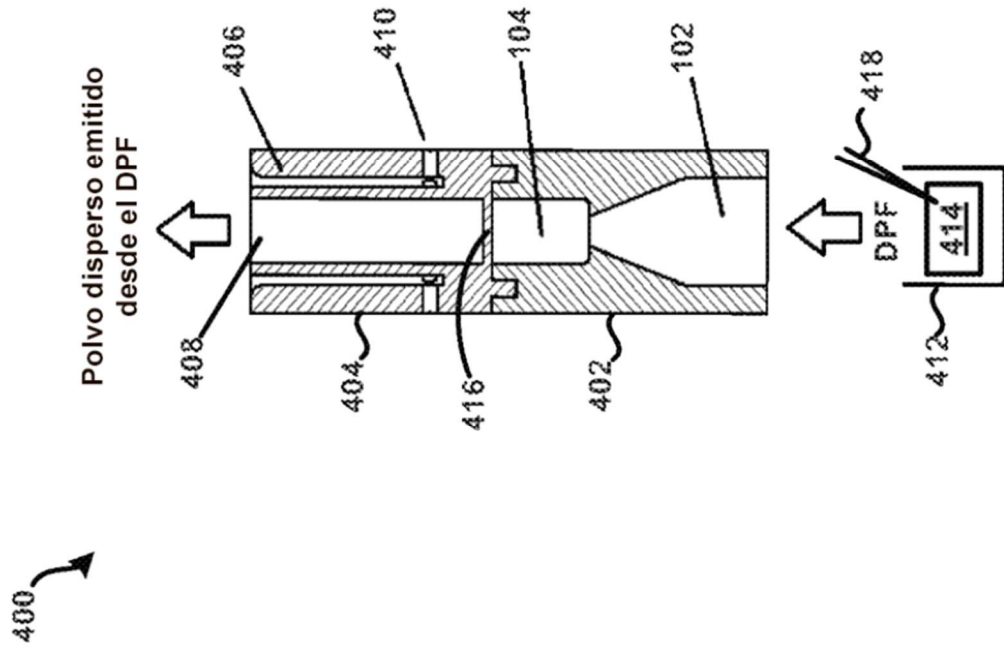


FIG. 4

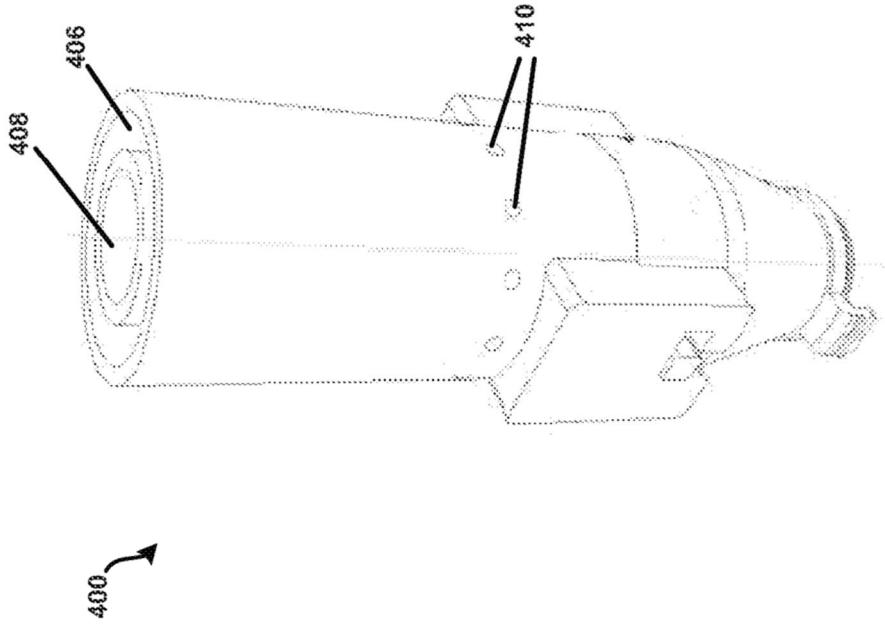


FIG. 5

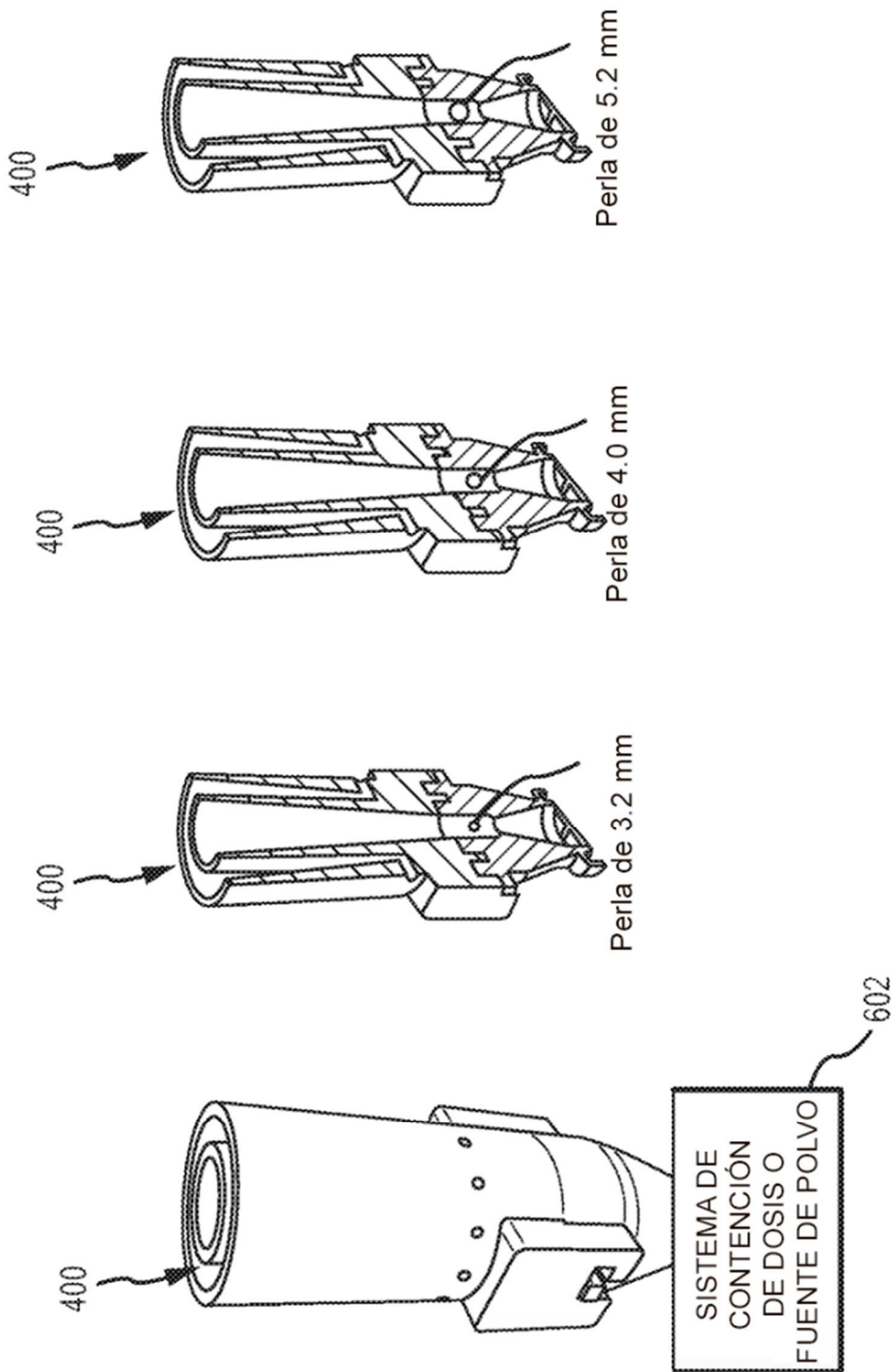


FIG.6

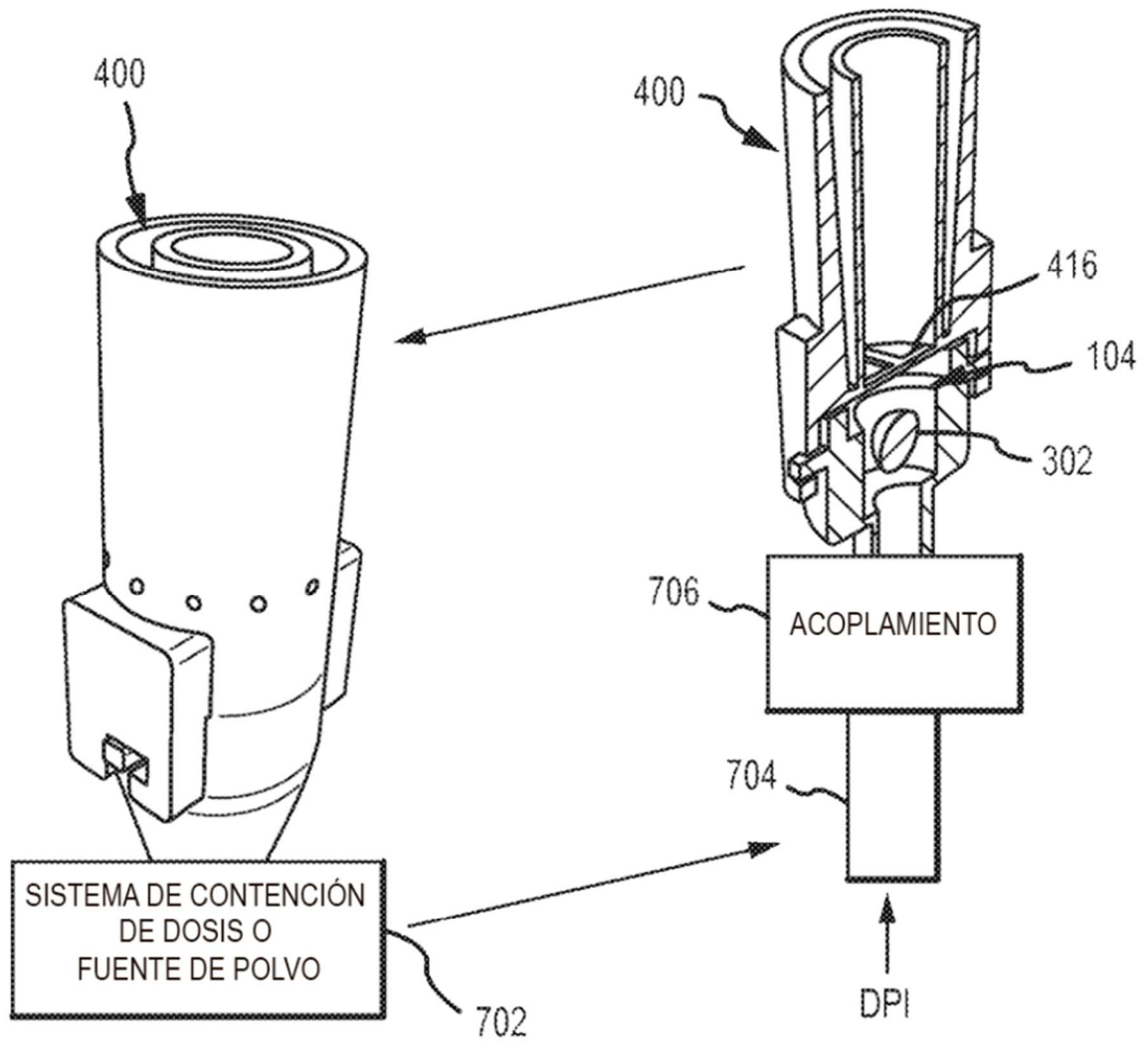


FIG.7

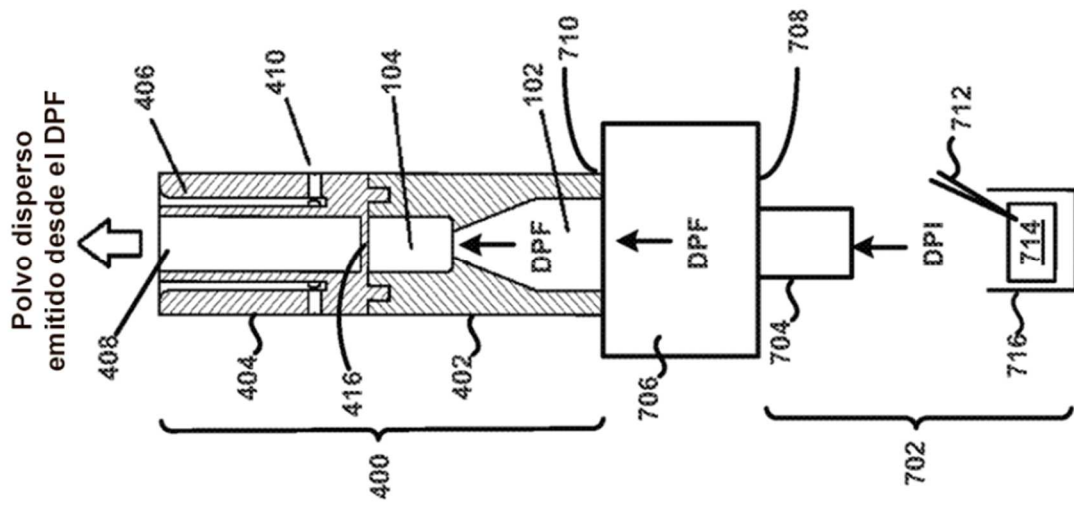


FIG. 8

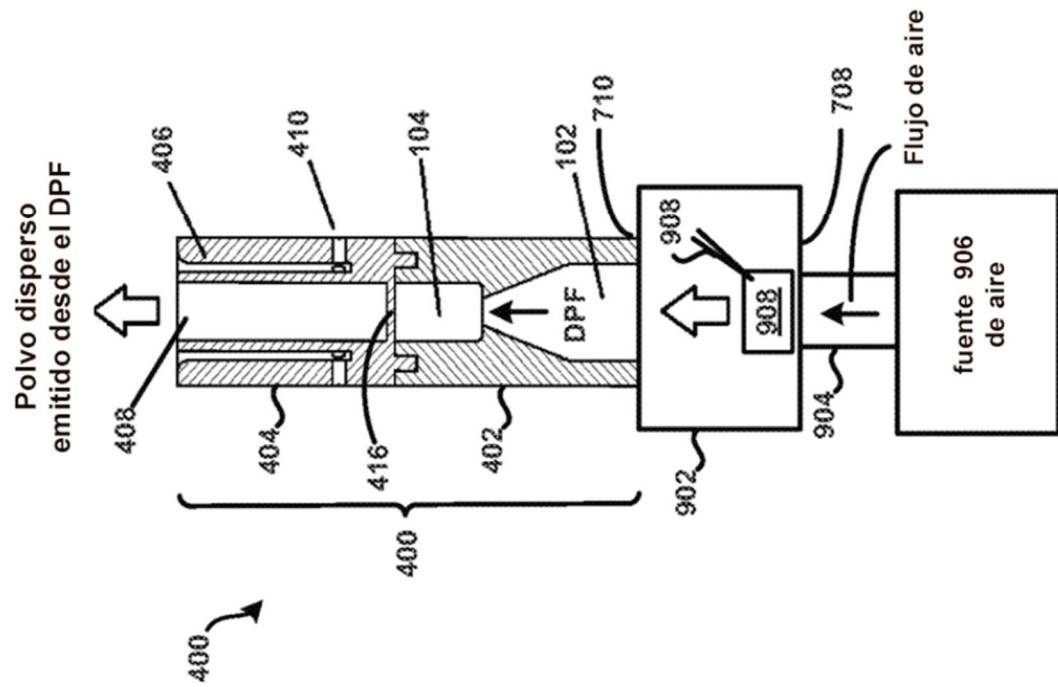


FIG. 9

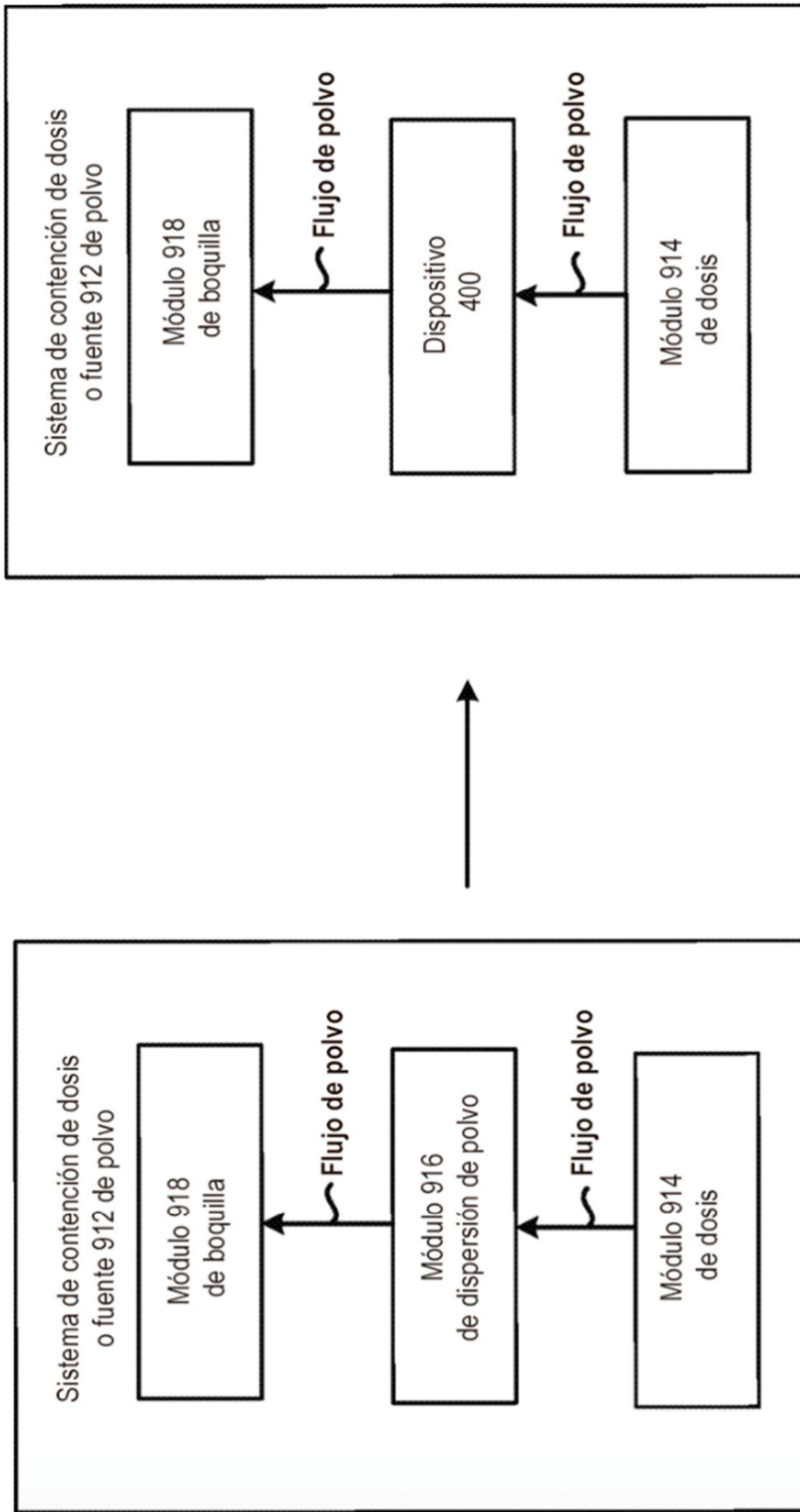


FIG. 10

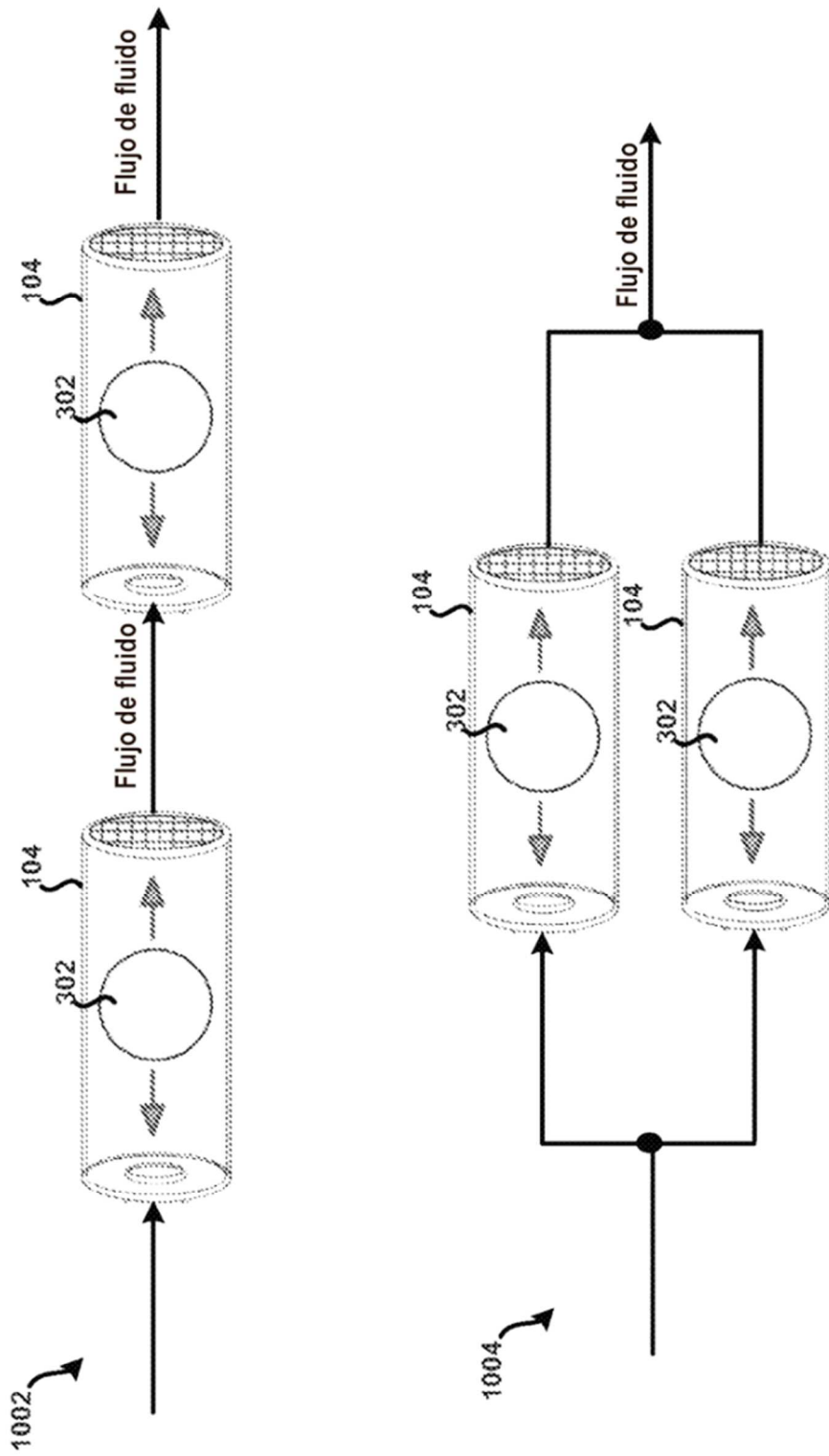


FIG. 11

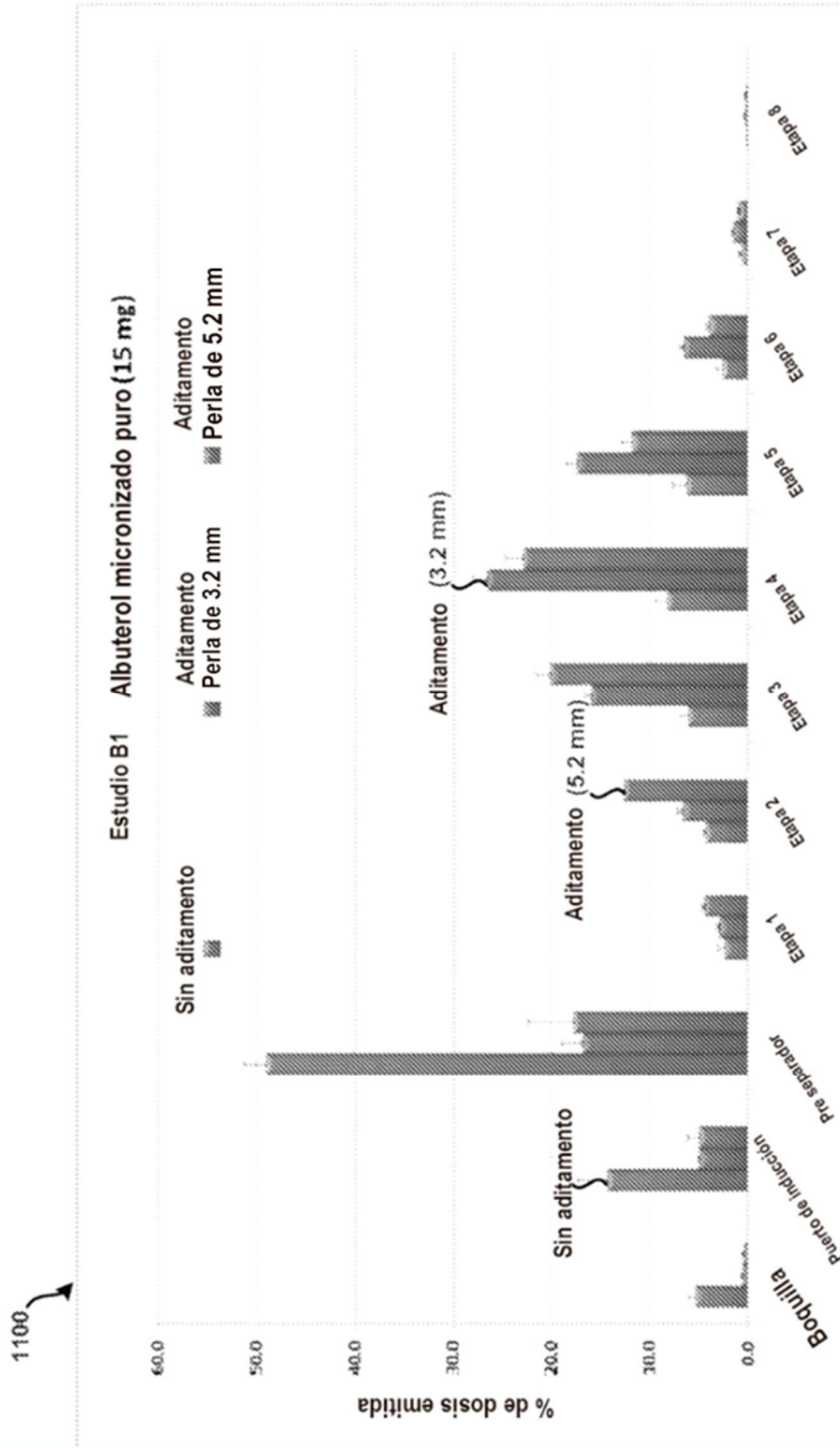


FIG. 12

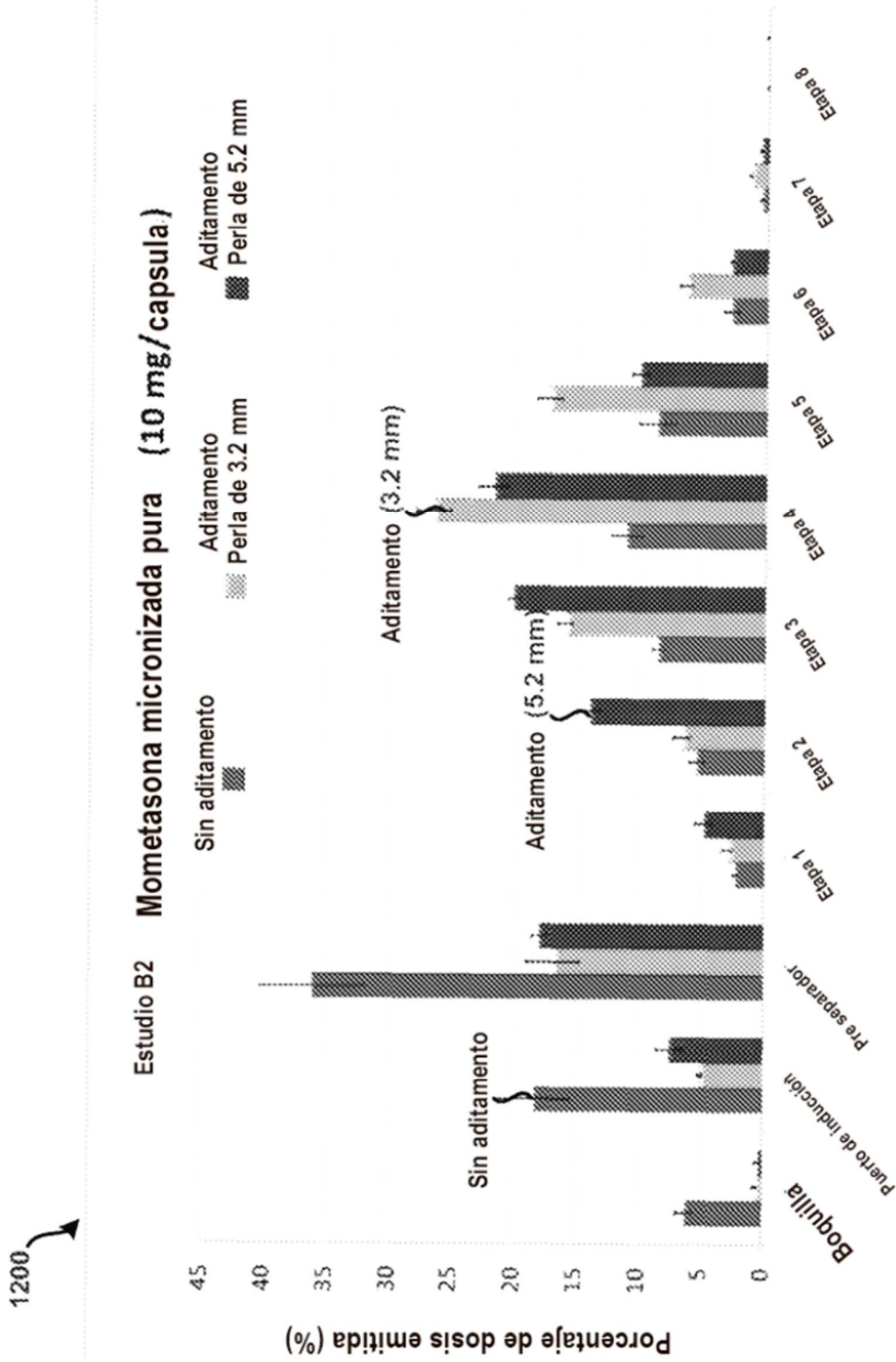


FIG. 13

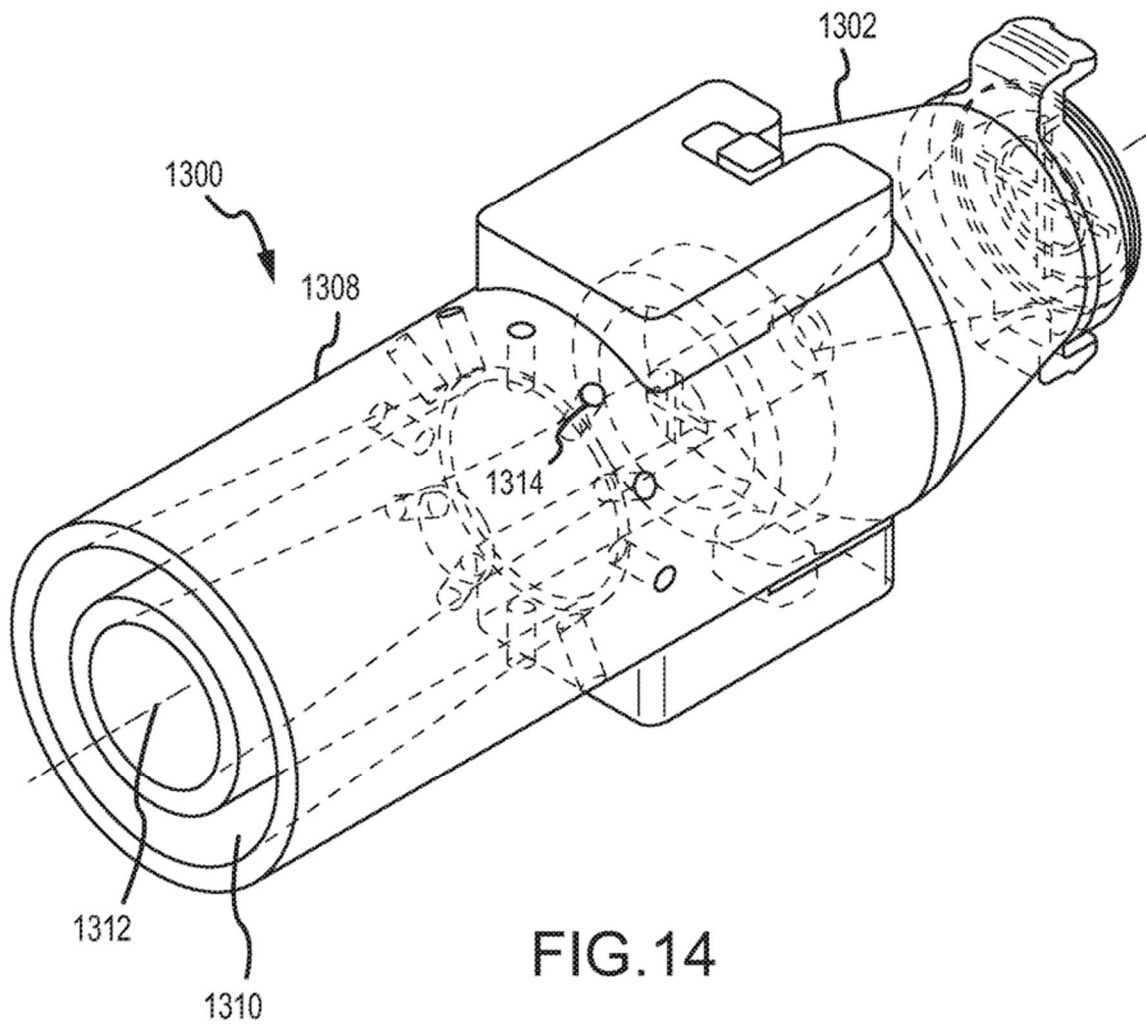


FIG.14

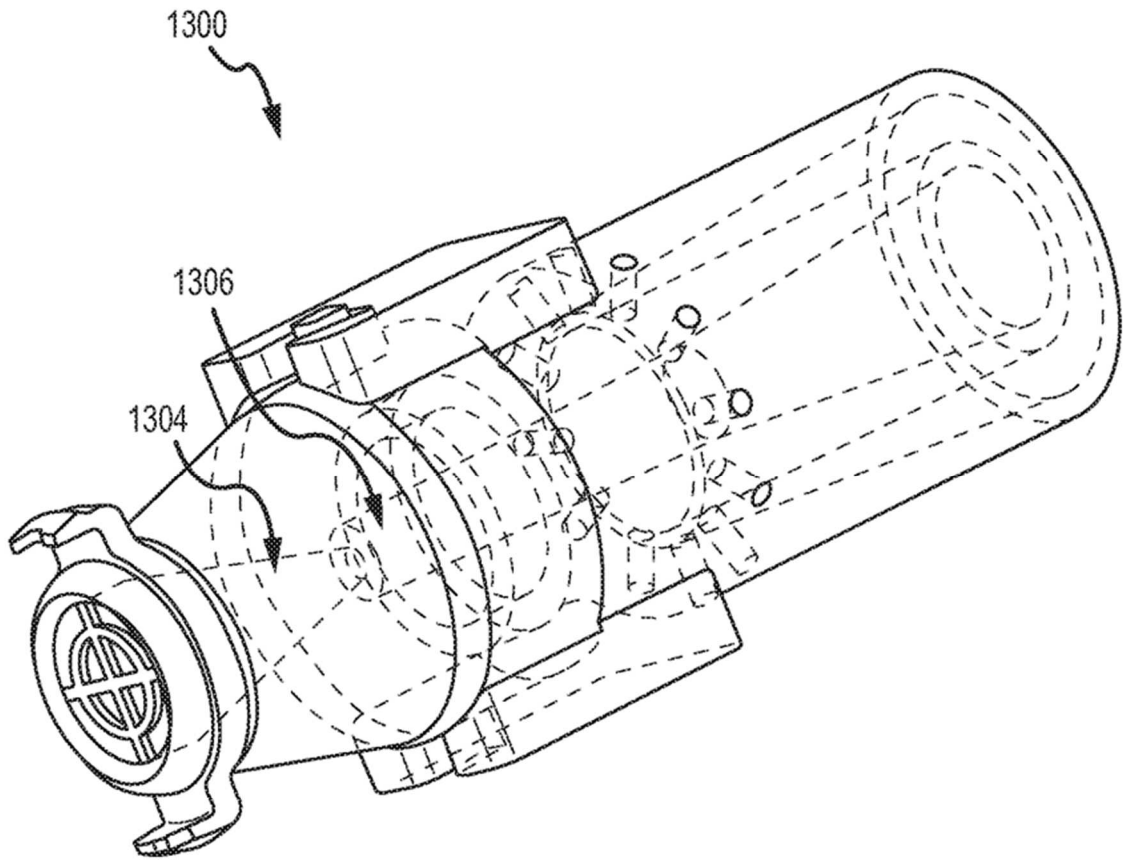


FIG.15

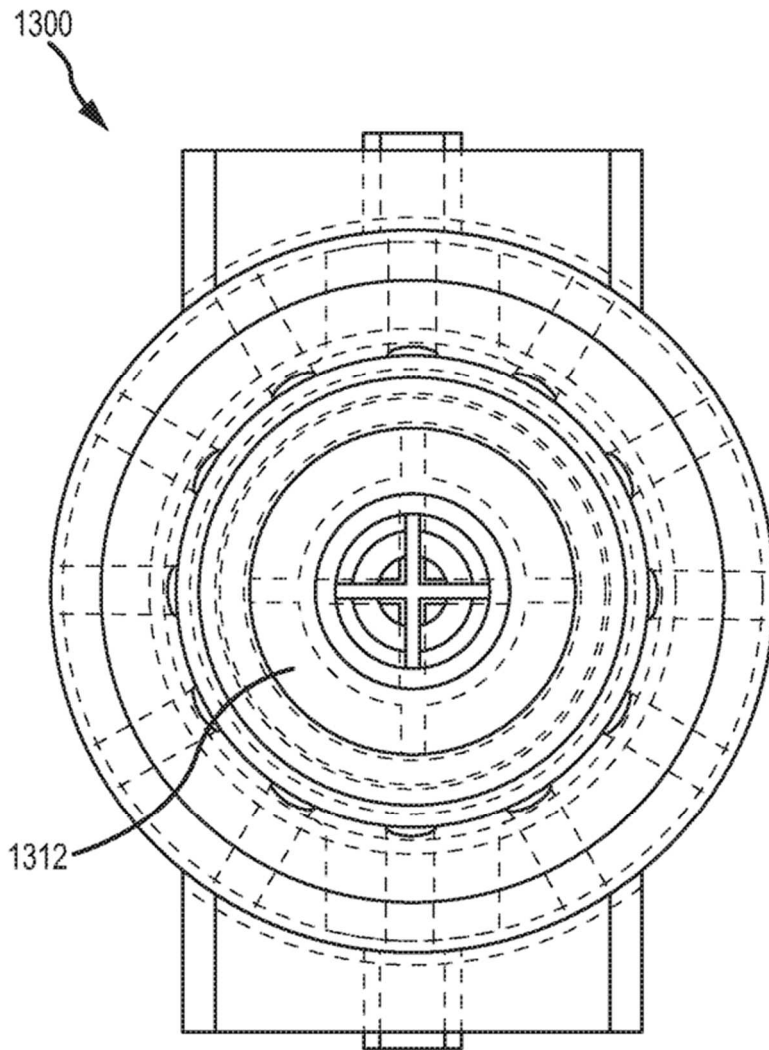


FIG. 16

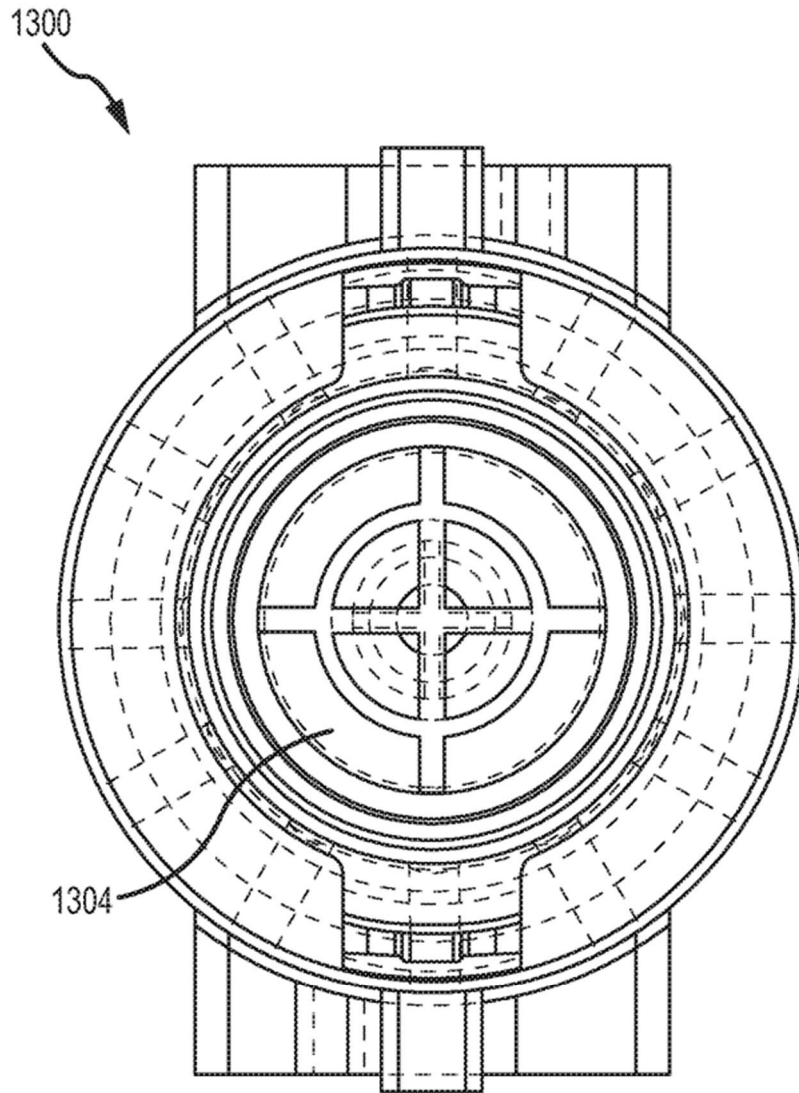


FIG.17

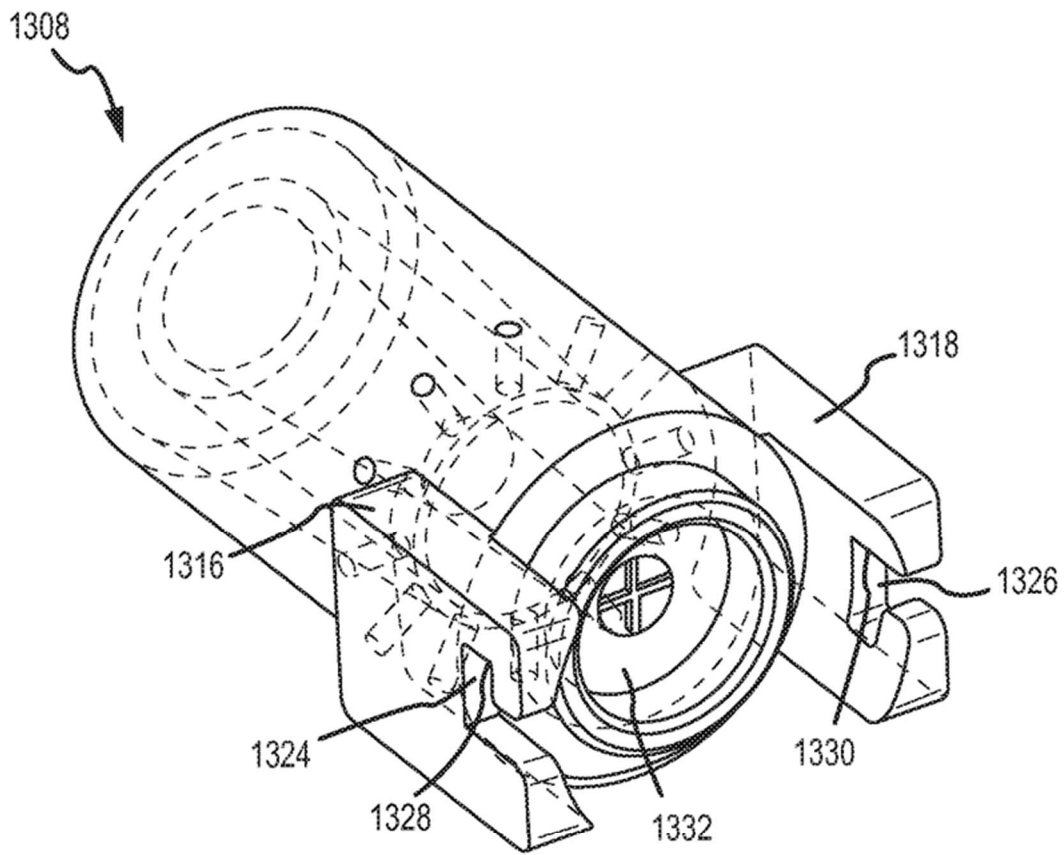


FIG.18

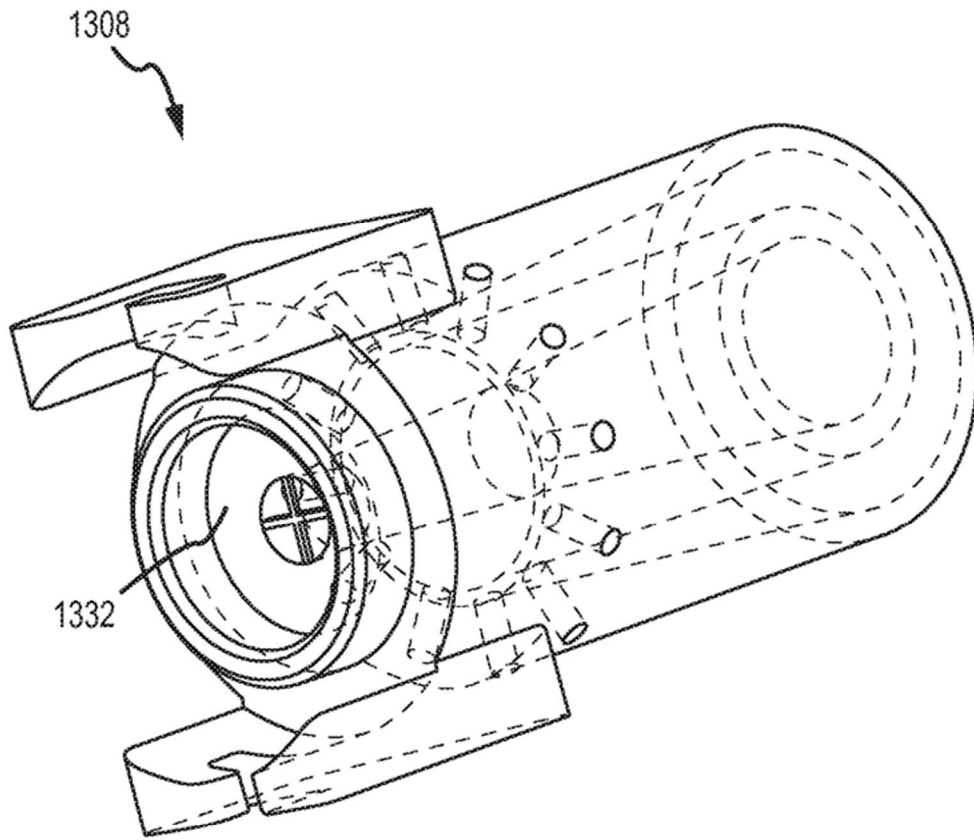


FIG.19

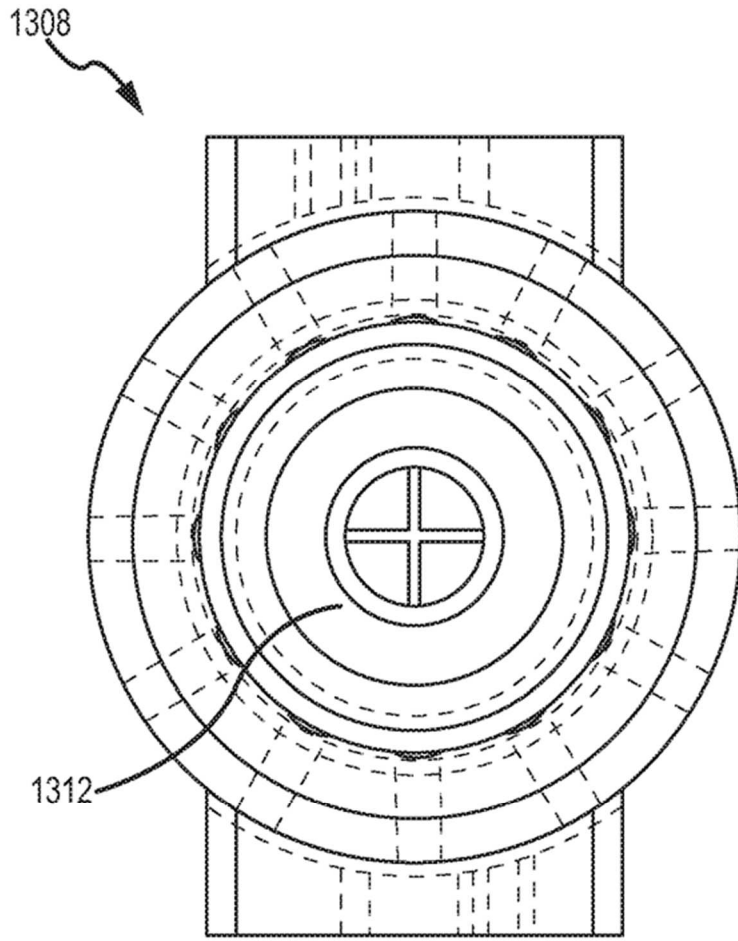


FIG.20

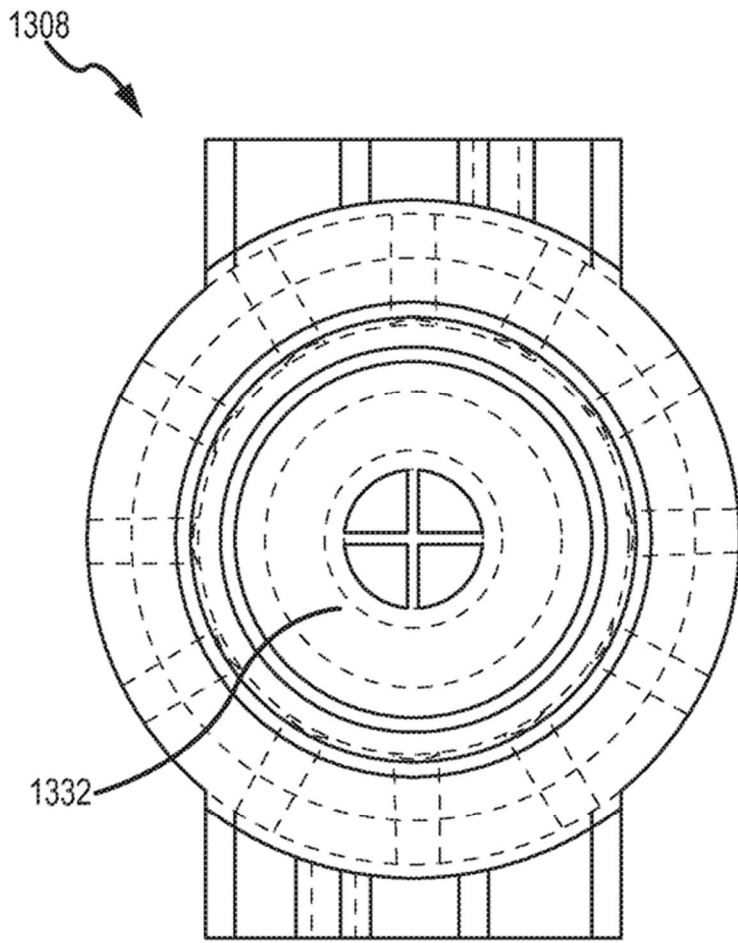


FIG.21

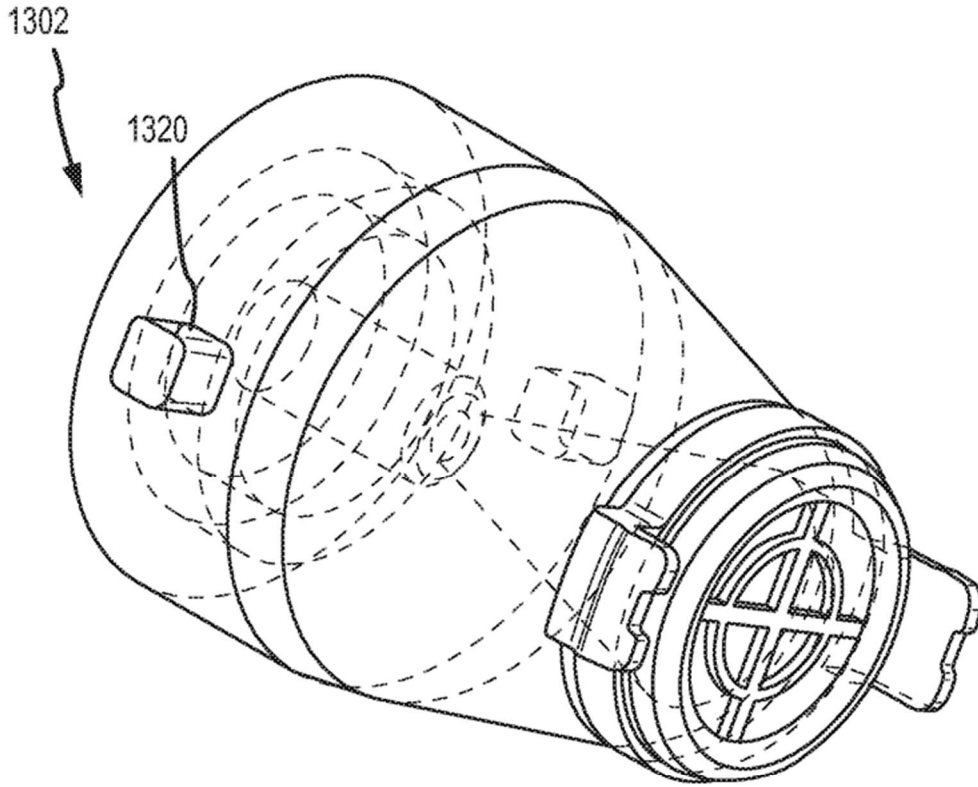


FIG.22

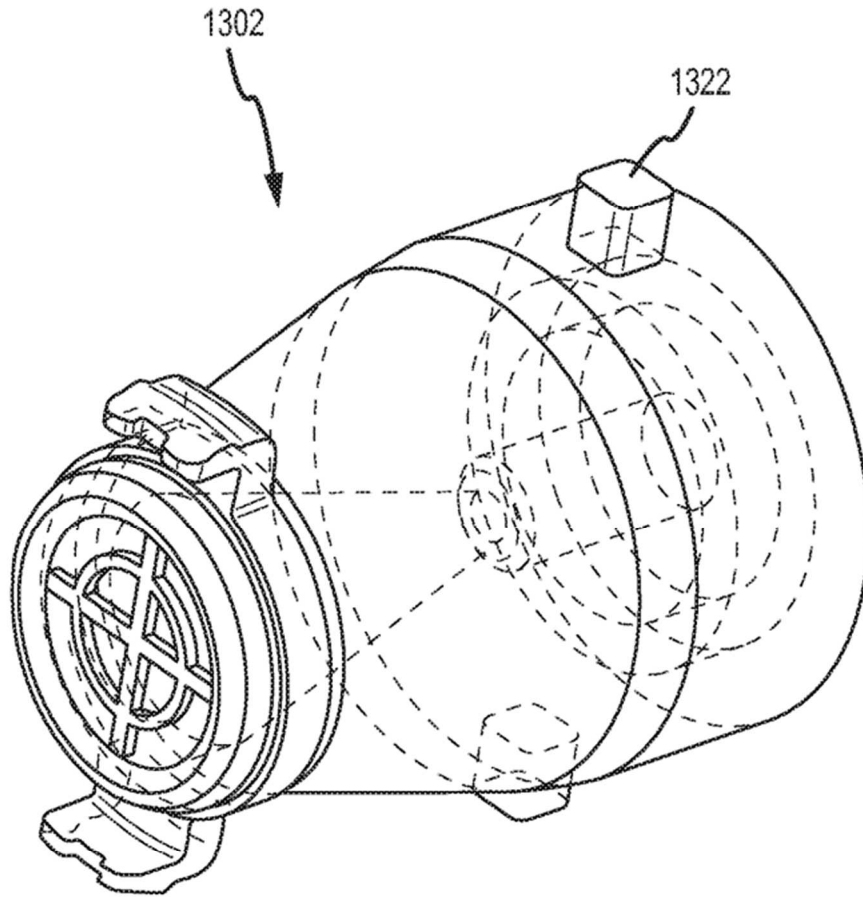


FIG.23

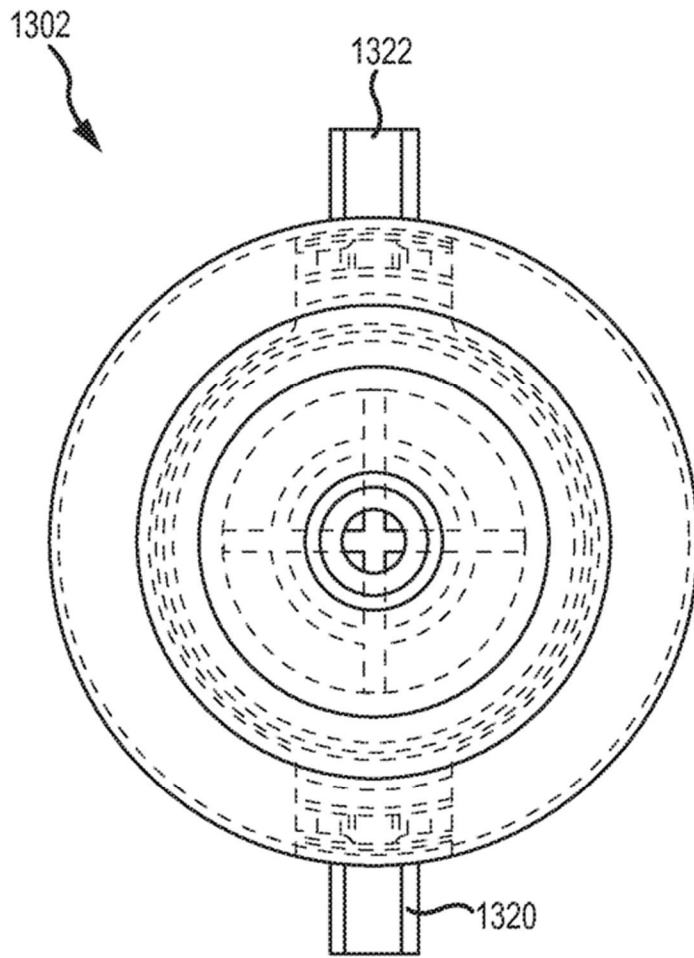


FIG.24

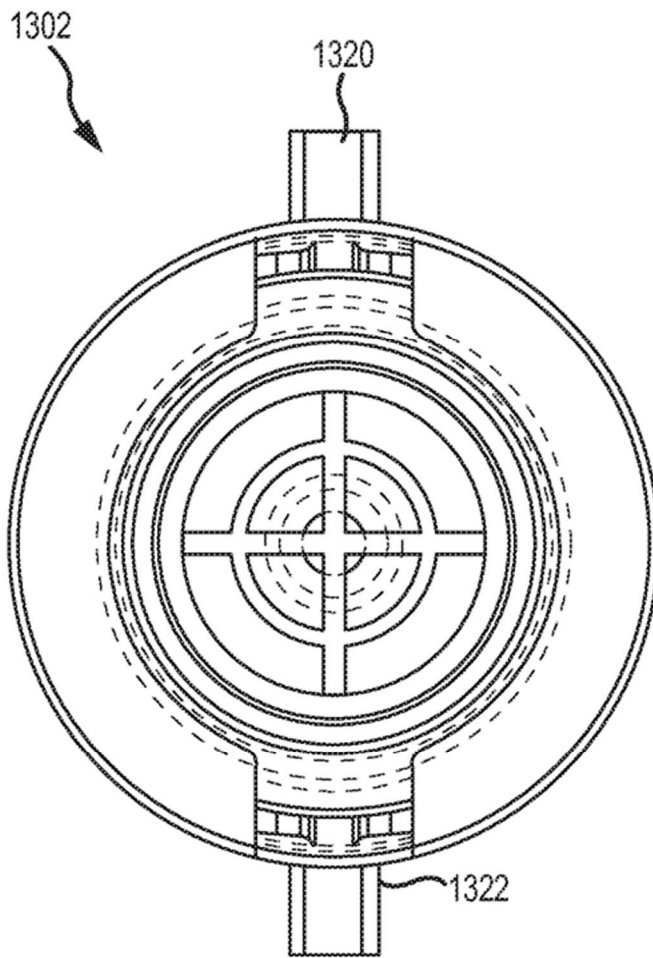


FIG.25

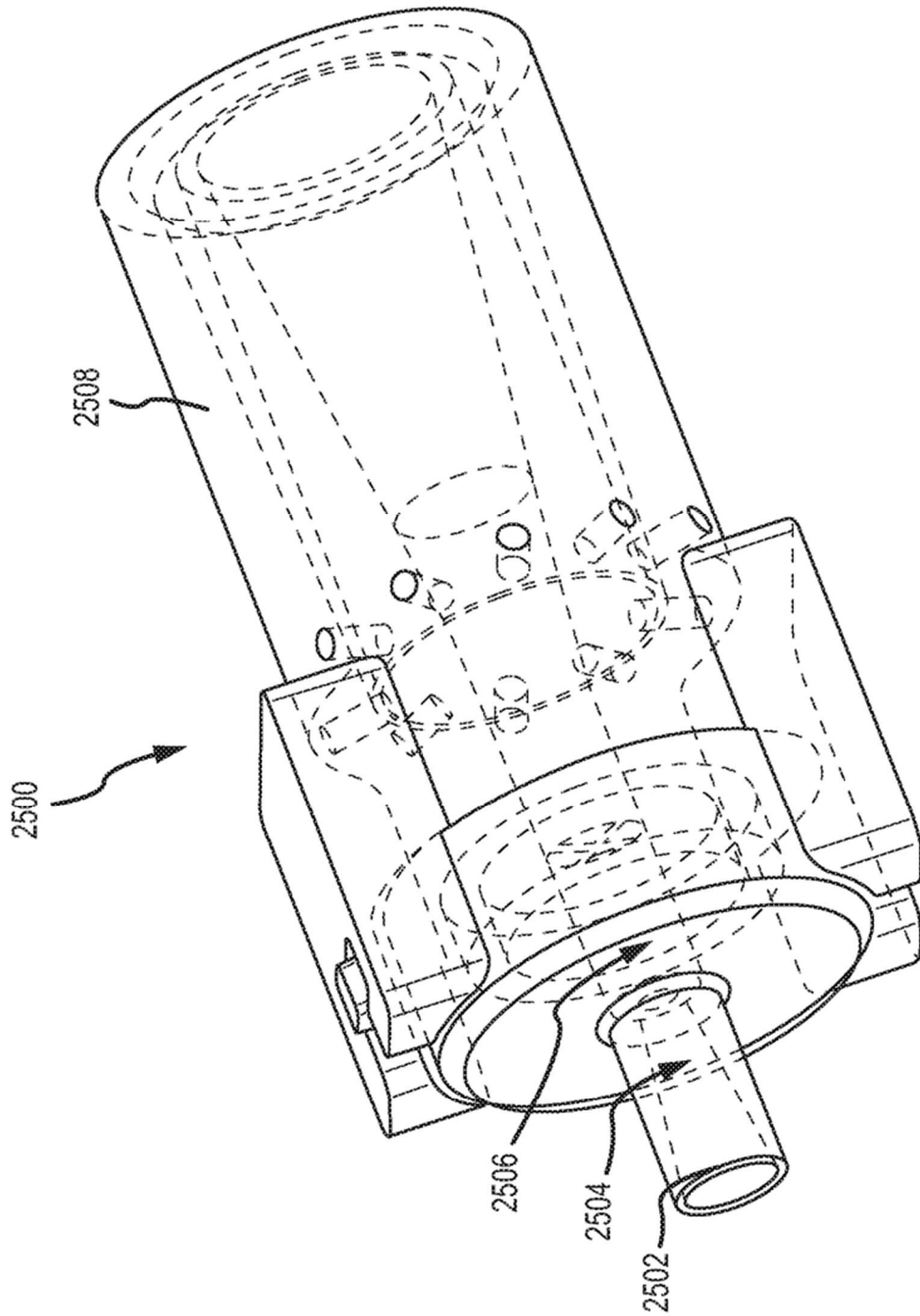


FIG.27

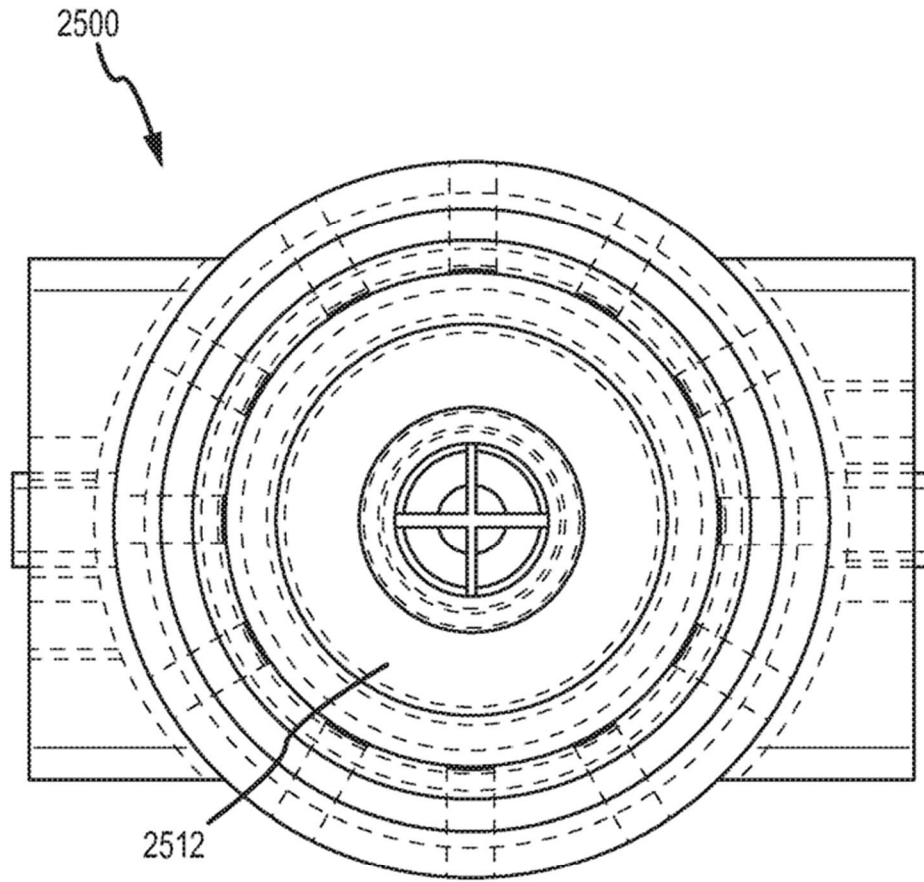


FIG.28

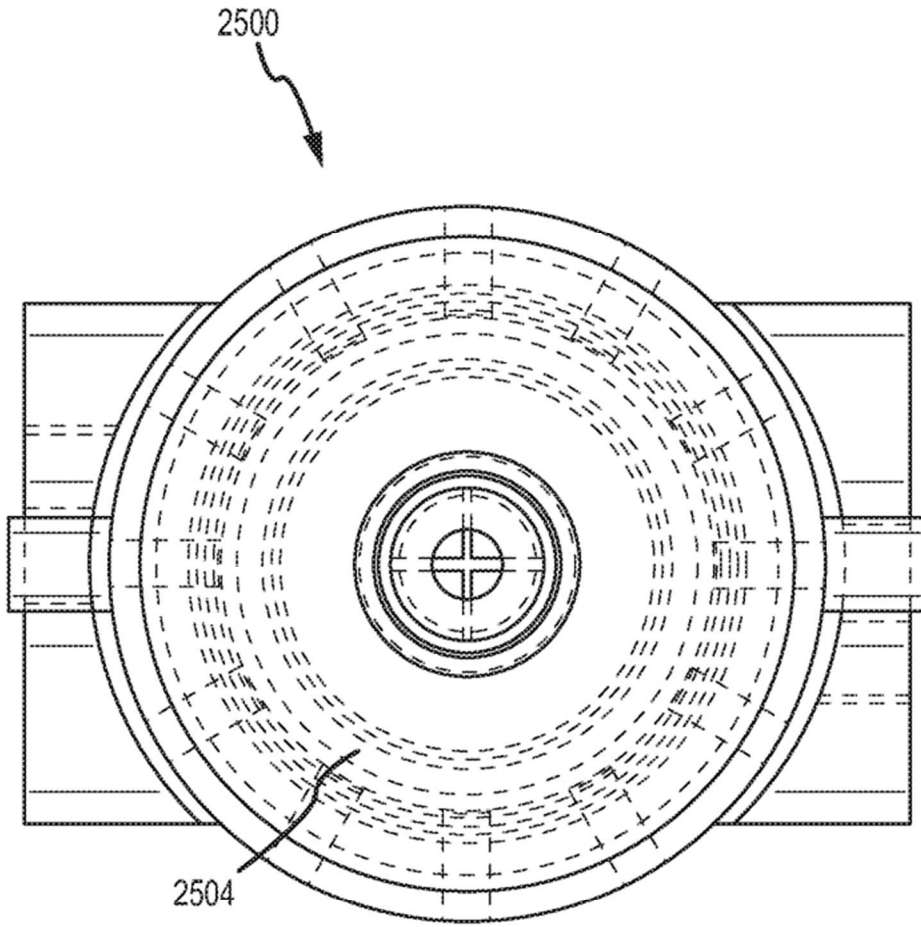


FIG.29

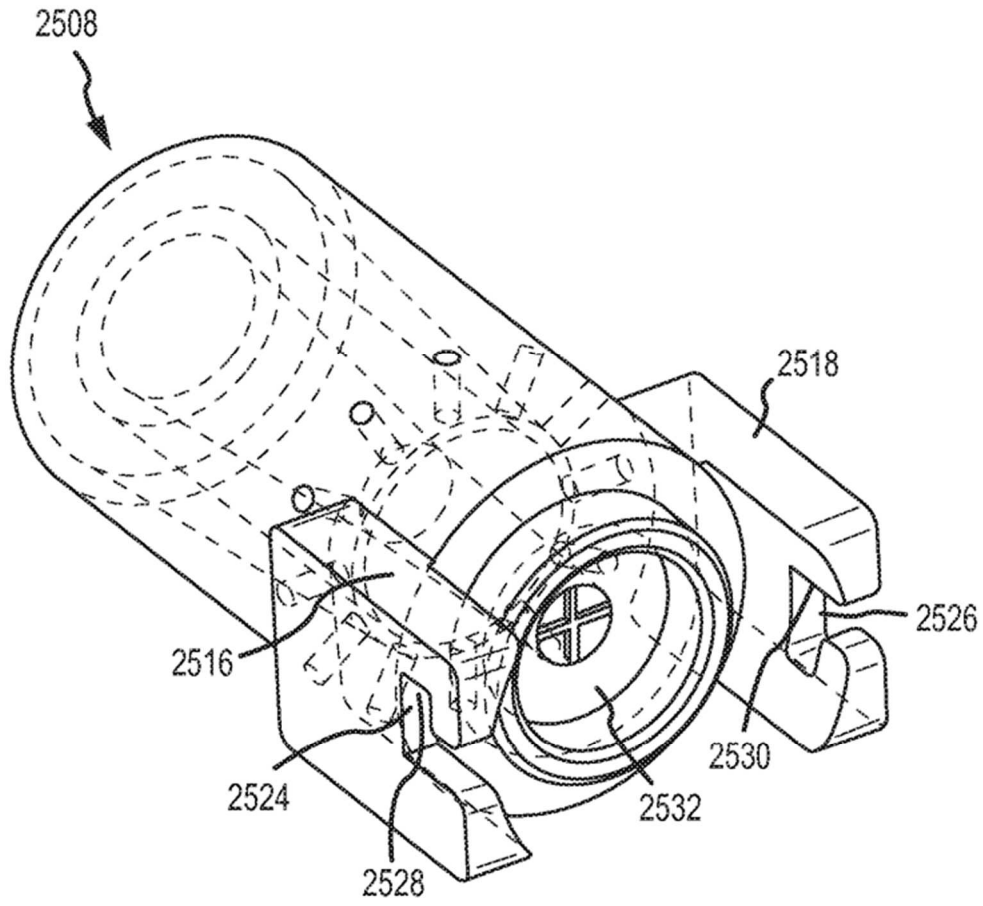


FIG.30

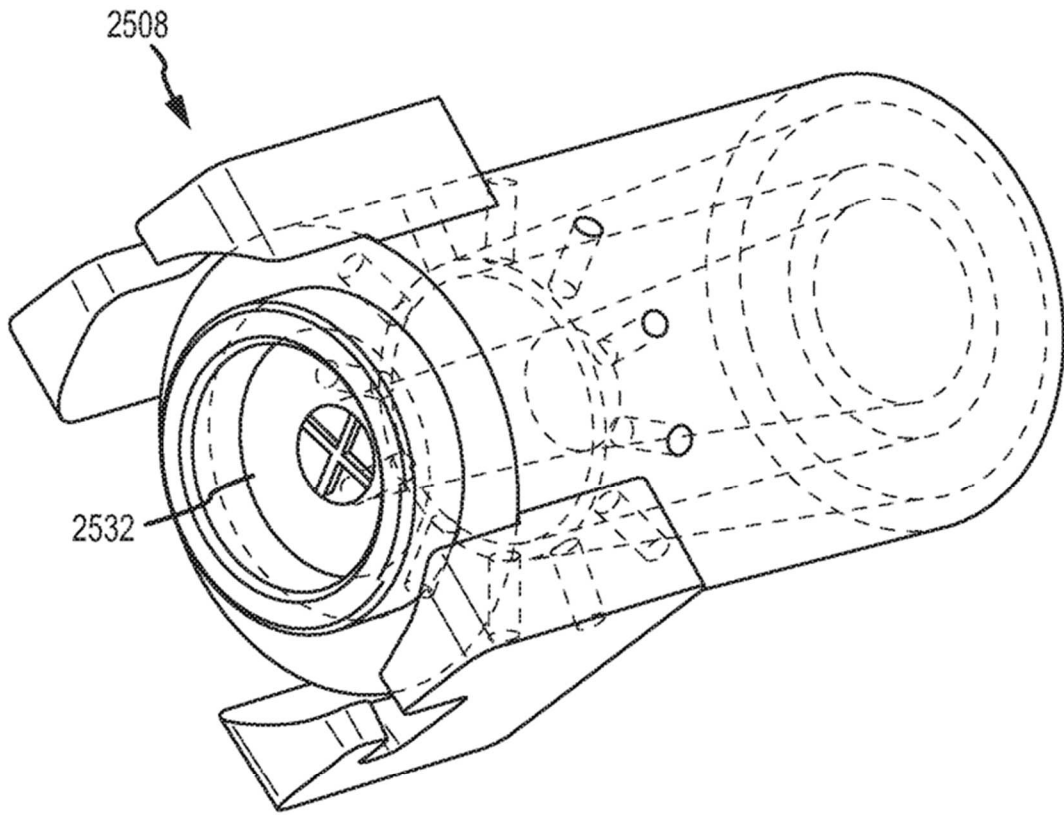


FIG.31

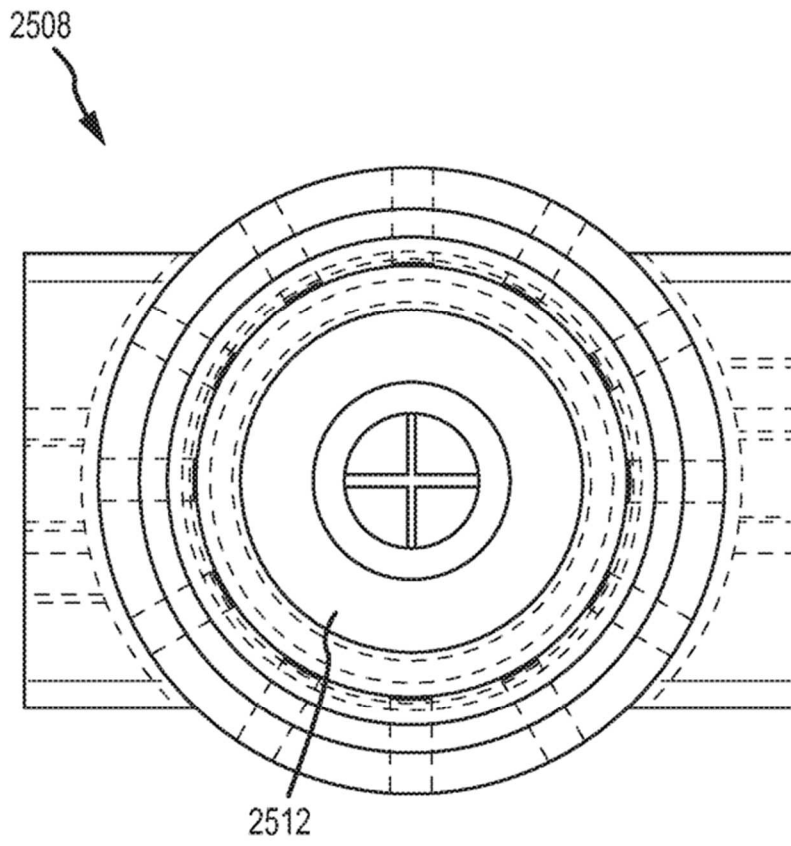


FIG.32

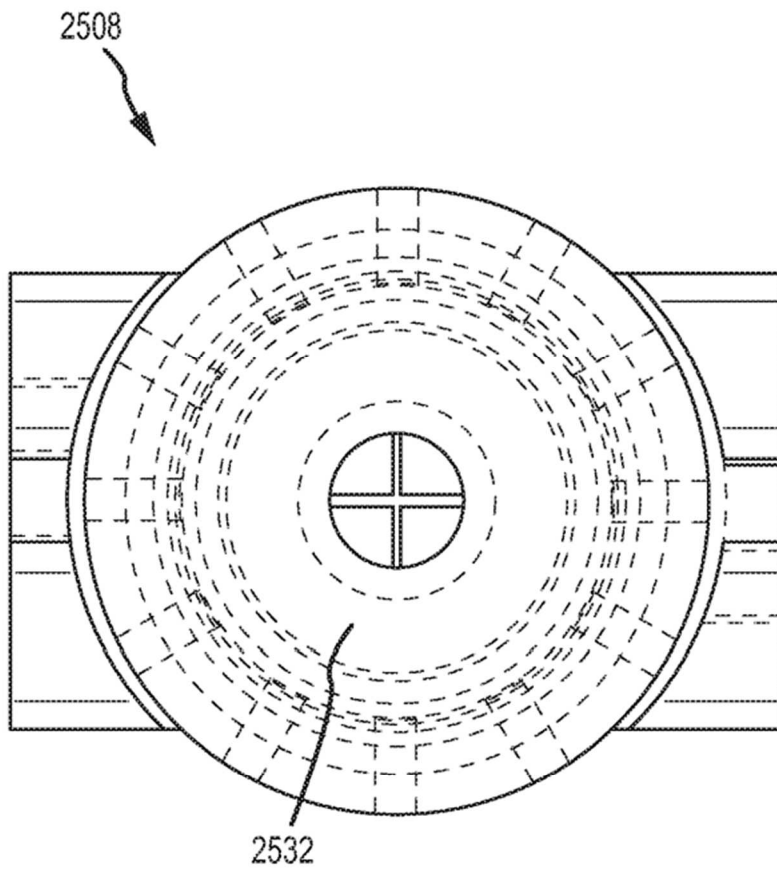


FIG.33

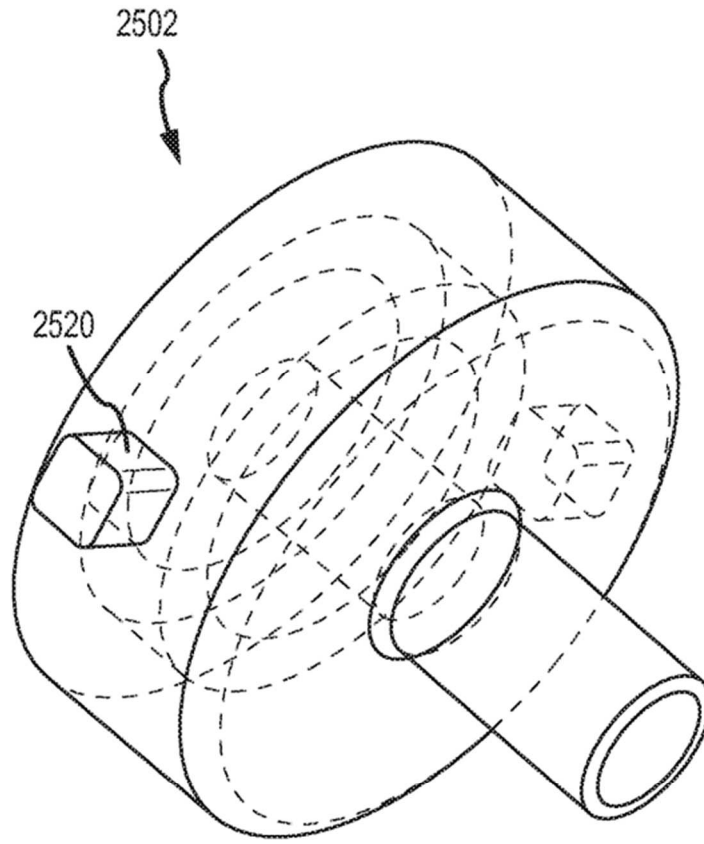


FIG.34

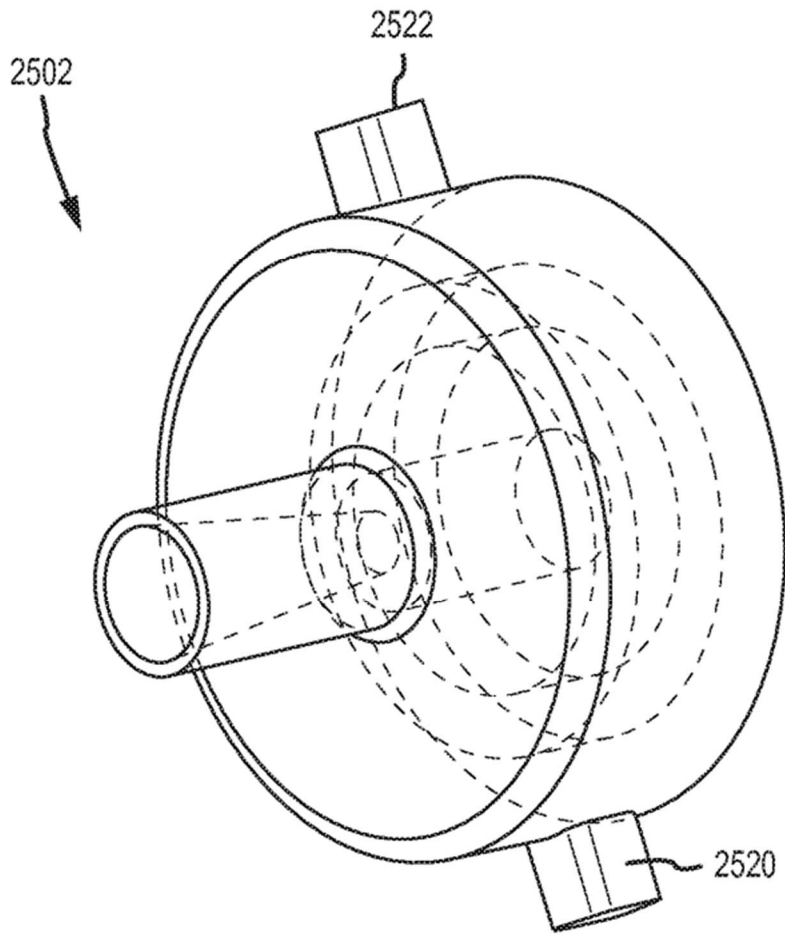


FIG.35

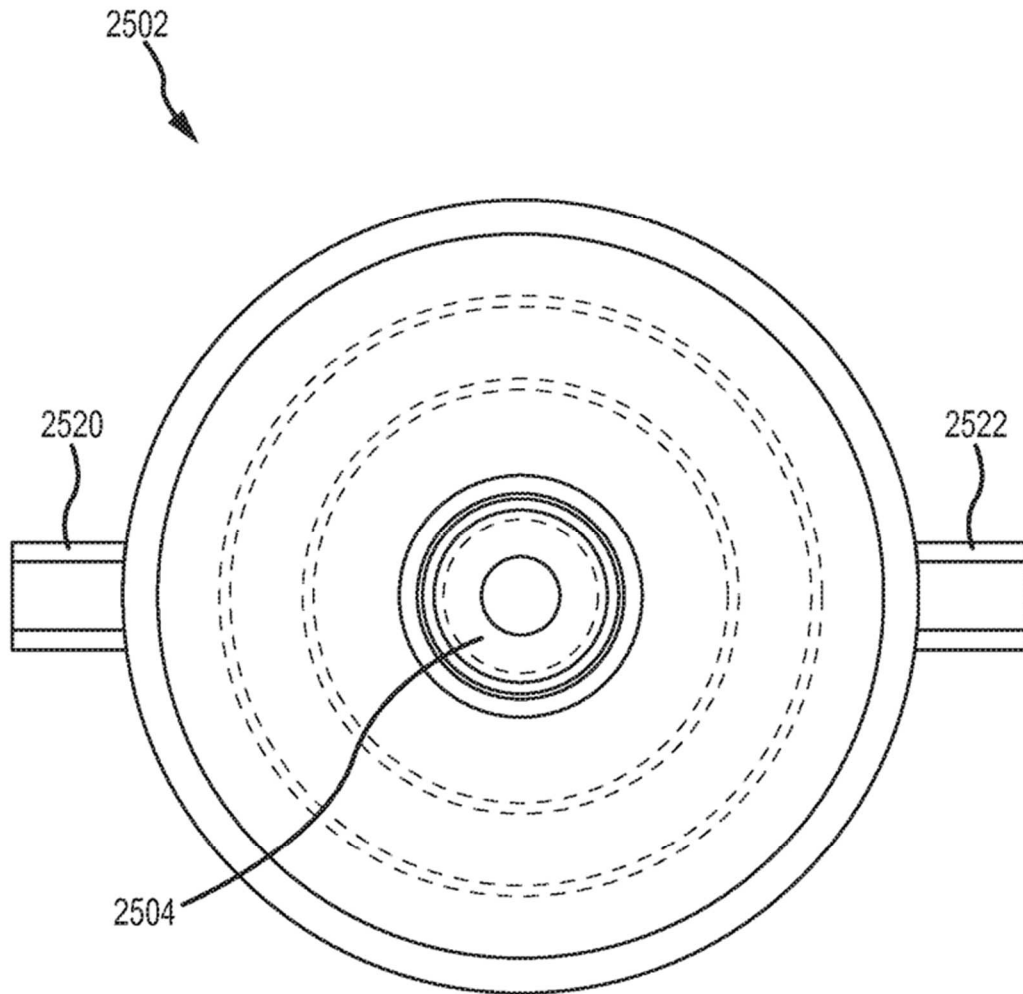


FIG.36

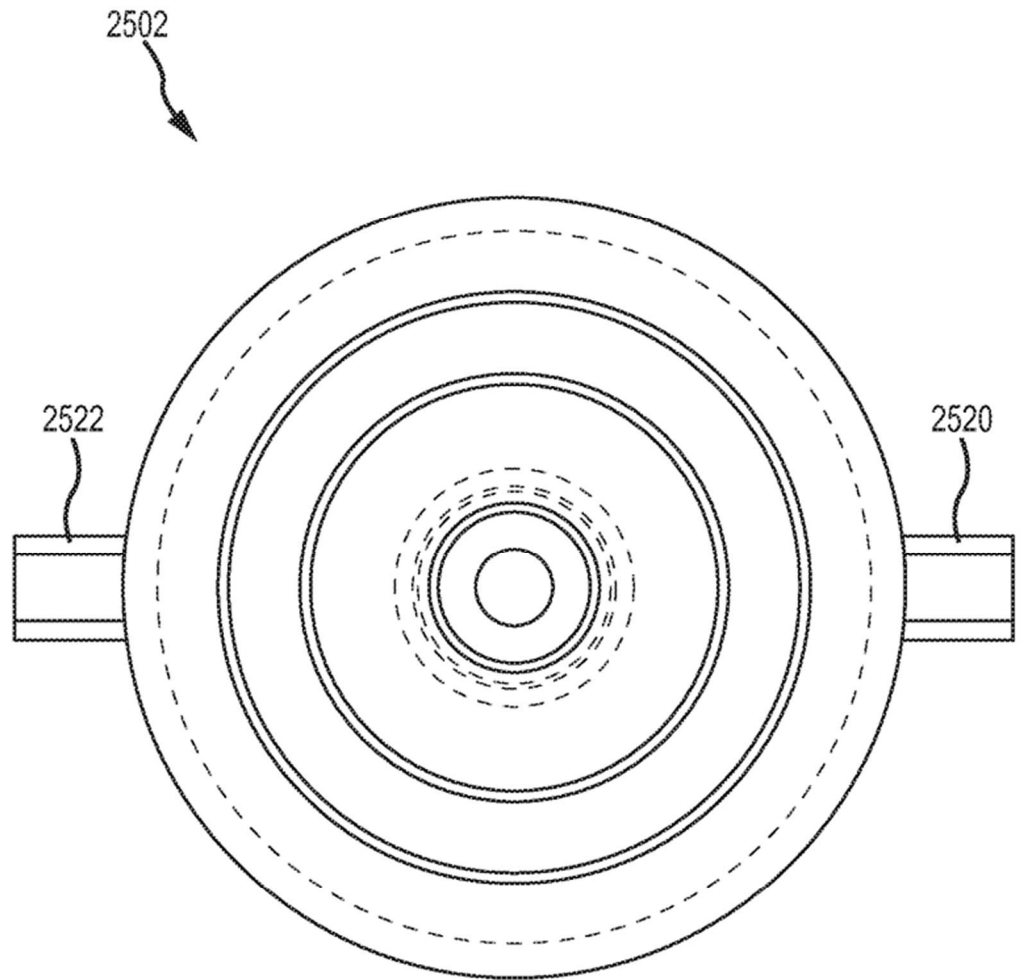


FIG.37

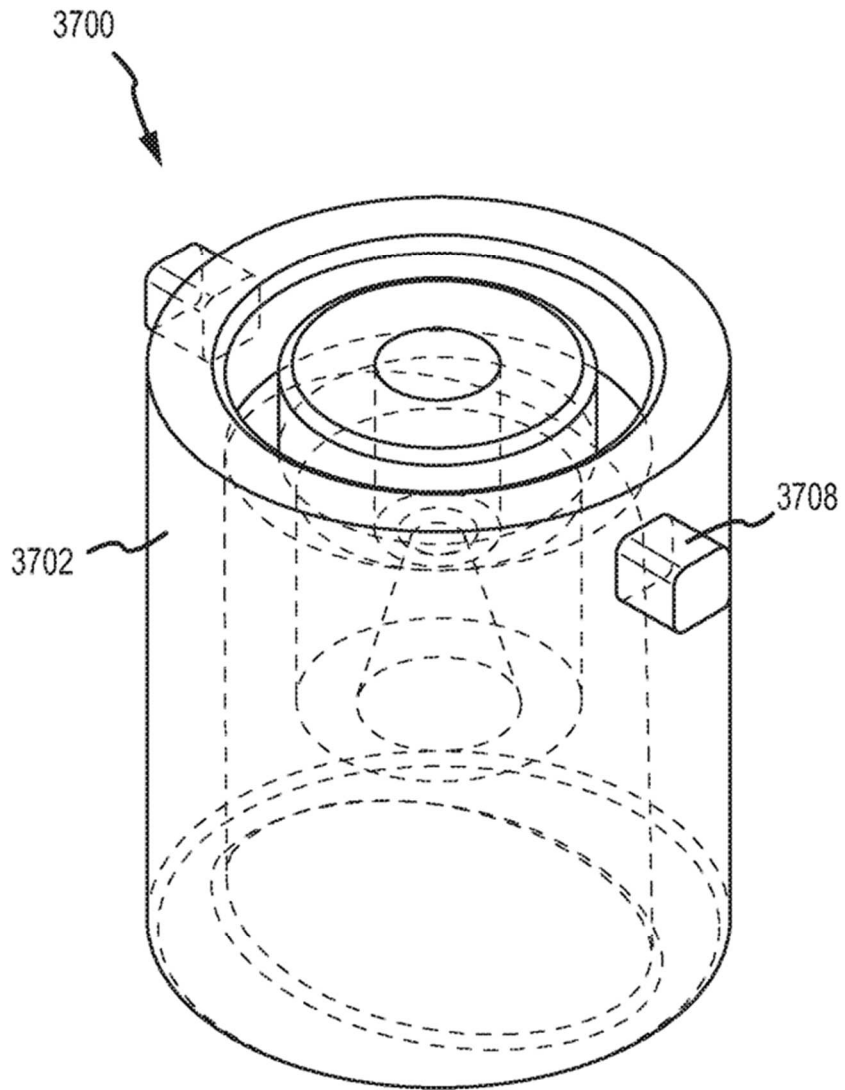


FIG.38

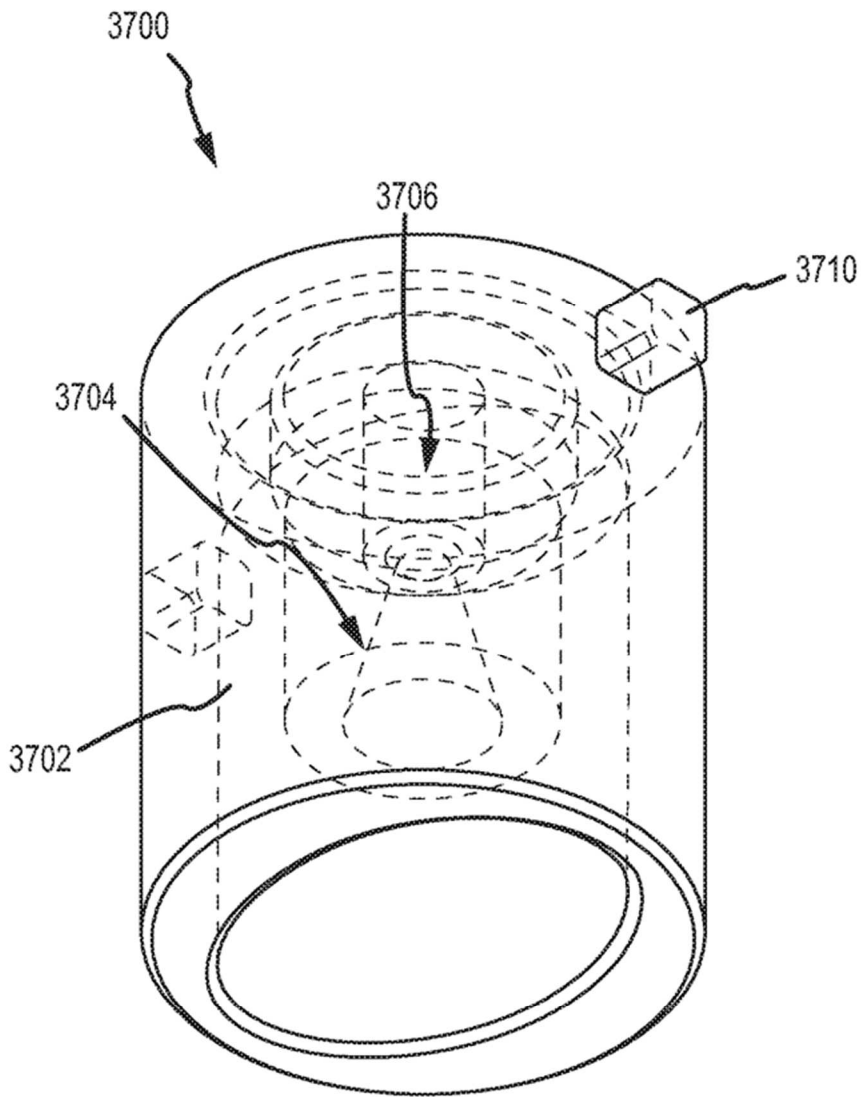


FIG.39

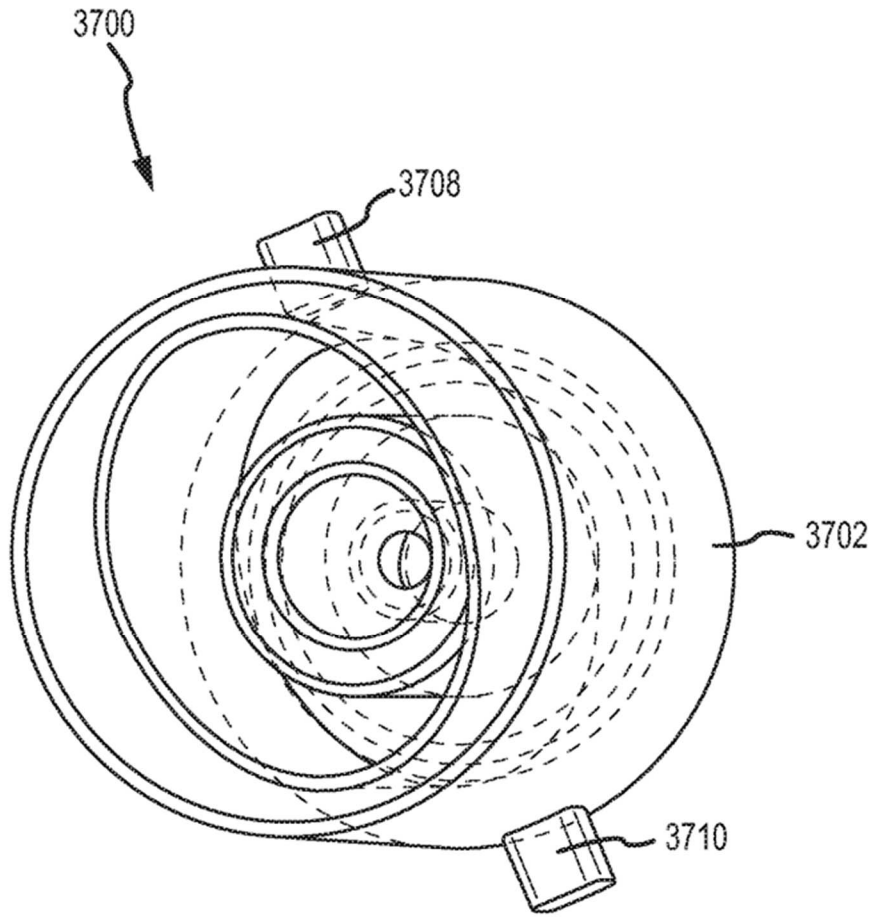


FIG.40

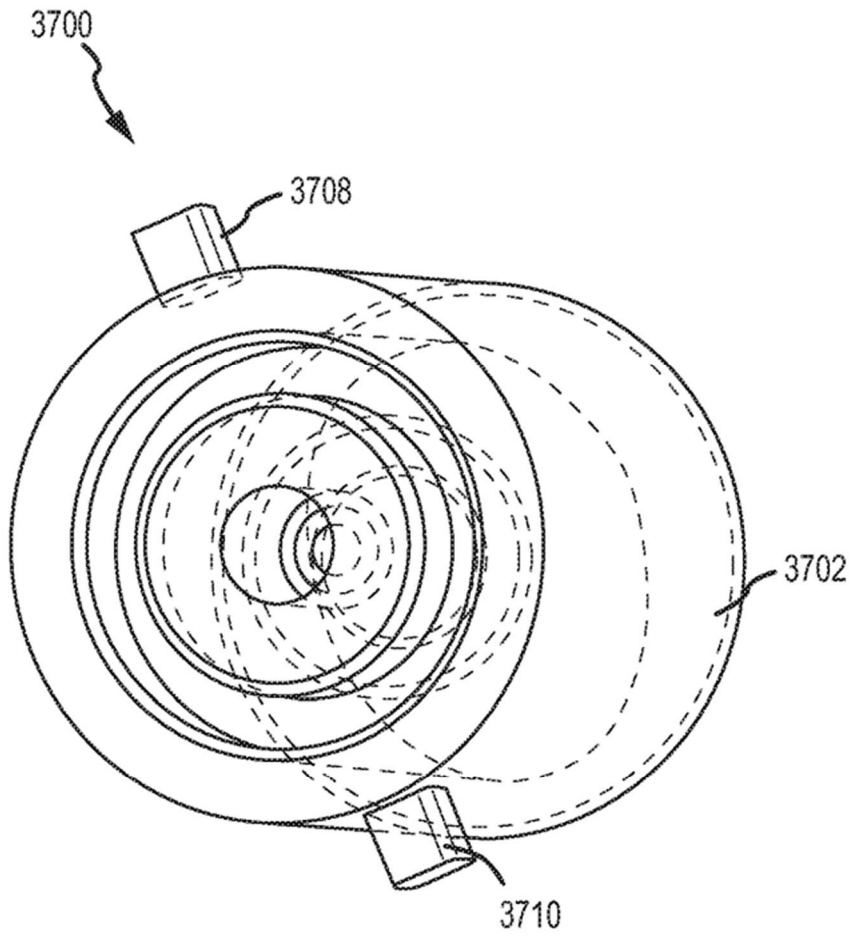


FIG.41

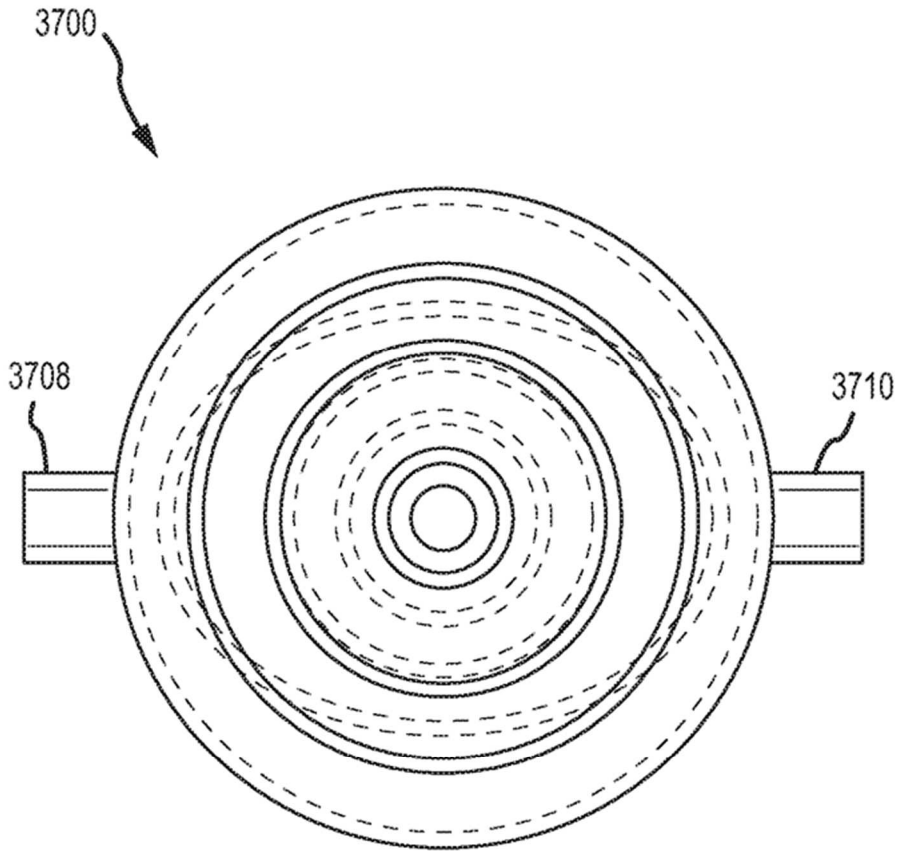


FIG.42

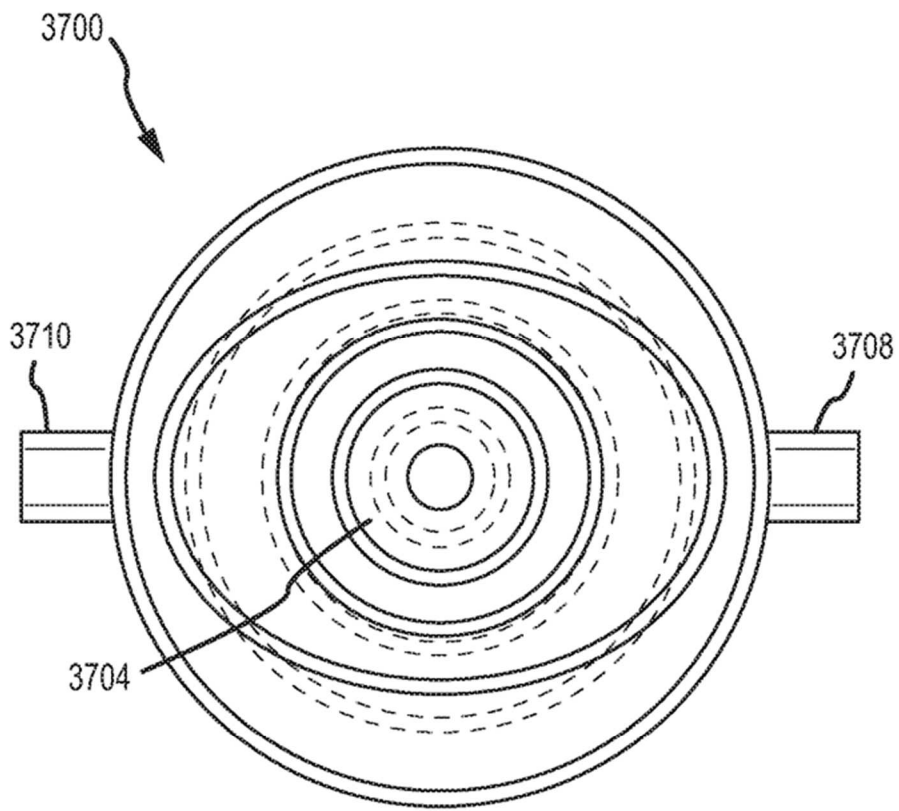


FIG.43