

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 606**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2013** **E 16167547 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3090773**

54 Título: **Dispositivos y métodos para la perforación de una cápsula para liberar un medicamento en polvo desde la misma**

30 Prioridad:

**04.12.2012 US 201261733117 P**

**19.12.2012 US 201213719598**

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

**14.05.2020**

73 Titular/es:

**CIVITAS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**

**190 Everett Ave.**

**Chelsea, MA 02150, US**

72 Inventor/es:

**ELLWANGER, COLLEEN;**

**NOBLE, BRIAN;**

**COKER, TIM y**

**PLUNKETT, SEAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 760 606 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivos y métodos para la perforación de una cápsula para liberar un medicamento en polvo desde la misma

5 **Campo técnico**

En diversas realizaciones, la presente invención se refiere a dispositivos y a métodos para la perforación de una cápsula para liberar un medicamento en polvo desde la misma.

10 **Antecedentes**

En el campo de la medicina, a menudo es deseable administrar diversas formas de medicación a los pacientes. Los métodos bien conocidos de introducción de medicación en el cuerpo humano incluyen, por ejemplo, la ingestión oral de cápsulas y comprimidos, y la inyección intravenosa a través de agujas hipodérmicas. De acuerdo con otro método a modo de ejemplo, los medicamentos se inhalan en el tracto respiratorio y los pulmones del paciente a través de la nariz o la boca. Ciertas de estas medicaciones, tales como aquellas para el tratamiento del asma y/u otras anomalías respiratorias (por ejemplo, broncodilatadores, corticosteroides, etc.), se pueden dirigir directamente al tracto respiratorio. Otros se pueden inhalar con fines de tratamiento sistémico, es decir, para el tratamiento de cualquier área del cuerpo mediante absorción en el tracto respiratorio a través del tejido pulmonar, a los pulmones profundos y al torrente sanguíneo. Cada una de estas medicaciones viene en una variedad de formas, incluyendo las fluidas, que se administran por lo general en forma de vapor o neblina de aerosol, así como también sólidos. Los sólidos inhalables toman por lo general la forma de polvos finos y secos. Se pueden proporcionar dispositivos especializados, tales como inhaladores, para ayudar al paciente a dirigir estos medicamentos en polvo fino hacia el tracto respiratorio.

Se conocen varios tipos de inhaladores para la administración de medicamentos secos en polvo. De interés particular son el documento de Patente US 2005/056280 A1, que describe un dispositivo para la perforación de una cápsula para liberar un medicamento en polvo, y el documento de Patente WO 03/080163 A1, que describe un dispositivo para la perforación de orificios en una bóveda de cápsula de tamaño 00 mediante el uso de una grapa para optimizar el arrastre de polvo desde la cápsula después de la inhalación. Por lo general, el medicamento seco en polvo está contenido inicialmente en una cápsula. Para que se emita el polvo desde la cápsula, en primer lugar el inhalador debe crear un paso a través de la película de la cápsula. Esto se hace por lo general mediante el uso de afilares o grapas afilados que perforan la cápsula. En particular, la película de la cápsula es por lo general delgada y está hecha de un material que tiene propiedades de resistencia relativamente bajas, facilitando de ese modo la perforación de la cápsula.

Por lo general, en una cápsula se incluyen de 20 mg a 30 mg de un polvo de inhalación tradicional preparado por mezcla en seco de una sustancia farmacológica activa con partículas vehículo de lactosa. Sin embargo, el volumen de este polvo es por lo general bajo debido a que la densidad del polvo es generalmente del orden de  $1 \text{ g/cm}^3$ . Debido a que el volumen es bajo, el tamaño requerido de la cápsula también es pequeño. Por ejemplo, un producto de mezcla de lactosa se puede acomodar con facilidad en una cápsula de tamaño 3 (es decir,  $0,30 \text{ cm}^3$ ) o inferior (es decir, más pequeña). En la práctica, sin embargo, la decisión final sobre el tamaño de la cápsula se relaciona más a menudo con la conveniencia del paciente que con los requisitos volumétricos, ya que las cápsulas que son demasiado pequeñas pueden ser difíciles de manejar para los pacientes.

En los casos en los que se debe administrar un volumen bajo de polvo, el caudal volumétrico requerido del polvo (es decir, el volumen requerido de polvo entregado por unidad de tiempo) a través de una o más aberturas creadas en la cápsula también es muy modesto. Por ejemplo, con una densidad de polvo de aproximadamente  $1 \text{ g/cm}^3$ , un relleno de 25 mg de una mezcla de lactosa con una carga de fármaco activo total de 0,20 mg tiene un volumen de aproximadamente  $0,025 \text{ cm}^3$ . En este ejemplo, para una inhalación de 5 segundos, el caudal volumétrico requerido es de solo  $0,005 \text{ cm}^3/\text{s}$ .

Sin embargo, se han introducido recientemente polvos de inhalación de alto rendimiento como una alternativa a las mezclas de lactosa tradicionales. Estos nuevos polvos se caracterizan por un suministro altamente eficaz de fármaco a los pulmones, que por lo general se logra mediante la producción de polvos a bajas densidades (es decir, por lo general por debajo de  $0,10 \text{ g/cm}^3$ ). Estos polvos de baja densidad y alto rendimiento crean nuevas demandas en los dispositivos de suministro utilizados por los pacientes.

Una consideración es que se requieren cápsulas más grandes. Por ejemplo, 25 mg de polvo con una densidad de  $0,04 \text{ g/cm}^3$  tiene un volumen de  $0,625 \text{ cm}^3$ . Este volumen de polvo requiere al menos una cápsula de tamaño 0 (es decir,  $0,68 \text{ cm}^3$ ), y posiblemente incluso una cápsula de tamaño 00 (es decir,  $0,95 \text{ cm}^3$ ) para permitir un proceso de llenado comercial razonable.

Otra consideración es que se debe lograr una emisión de dosis completa en una sola respiración de un paciente adulto habitual. Como se ha descrito anteriormente, el caudal volumétrico requerido para las mezclas tradicionales de polvo seco es muy modesto. En comparación, una cápsula de tamaño 00 (es decir,  $0,95 \text{ cm}^3$ ) con un relleno de

25 mg de un polvo de  $0,04 \text{ g/cm}^3$  (es decir,  $0,625 \text{ cm}^3$  de polvo) requiere un caudal volumétrico de  $0,125 \text{ cm}^3/\text{s}$  para que se pueda emitir por completo durante una inhalación de 5 segundos, que es 25 veces mayor que la requerida en el ejemplo proporcionado anteriormente para las mezclas de lactosa.

- 5 Los alfileres o grapas de diámetro pequeño pueden perforar con facilidad una cápsula sin causar deformación indebida del material, tal como el colapso de las paredes o las bóvedas de la cápsula. Para mezclas de lactosa de mayor densidad, el uso de alfileres o grapas de pequeño diámetro no presenta un problema. En particular, los bajos caudales volumétricos requeridos para estos productos permiten que el área total del orificio sea pequeña. El orificio realizado, por ejemplo, con un alfiler redondo de 1 mm de diámetro tendrá un área de aproximadamente  $0,008 \text{ cm}^2$ .
- 10 En el primer ejemplo (es decir, polvo de alta densidad) anterior, 25 mg del polvo de mezcla de lactosa de  $1 \text{ g/cm}^3$  emitido desde un orificio de este tamaño en 5 segundos tendrá un flujo volumétrico de aproximadamente  $0,625 \text{ cm}^3/[\text{cm}^2\text{s}]$ . Este nivel de flujo se puede obtener con facilidad en inhaladores basados en cápsulas. Sin embargo, en el segundo ejemplo (es decir, polvo de baja densidad) anterior, 25 mg del polvo de  $0,04 \text{ g/cm}^3$  emitido desde un orificio de 1 mm de diámetro en 5 segundos requeriría un flujo volumétrico de aproximadamente
- 15  $15,625 \text{ cm}^3/[\text{cm}^2\text{s}]$ . En la práctica, no se puede lograr un flujo volumétrico de esta magnitud. Esto se puede remediar aumentando el área del orificio, pero perforar un orificio grande a través de la cápsula requiere una carga de alta fuerza que, sin más, producirá el colapso de la cápsula antes de que se cree la perforación. Mejorar la nitidez del mecanismo de perforación también puede proporcionar cierto alivio, pero esto está limitado por la naturaleza de los metales y los procesos de formación utilizados.

- 20 De acuerdo con esto, existe la necesidad de dispositivos y métodos mejorados para la perforación de una cápsula para liberar un medicamento en polvo de la misma. En particular, se requiere un enfoque mejorado para producir suficiente área de orificio en una cápsula para permitir la emisión de una dosis completa de un polvo de baja densidad sin que la cápsula se colapse.

## 25 Sumario de la invención

El alcance de la invención es como se define mediante las reivindicaciones anexas.

- 30 Diversas realizaciones del dispositivo de inhalación que se describe en el presente documento permiten administrar altas dosis de polvos de inhalación de baja densidad. En una realización, el dispositivo de inhalación logra esto perforando de forma estratégica la región de mayor resistencia de la cápsula (es decir, las bóvedas) y colocando los elementos de perforación hacia el perímetro de las regiones abovedadas. En otras palabras, los elementos de perforación (por ejemplo las púas o puntas individuales) se colocan muy separados y en el punto en el que la mayor
- 35 parte de su fuerza se transmite a la pared cilíndrica de la cápsula, haciendo de ese modo la menor fuerza posible sobre la bóveda. Tal diseño permite que los alfileres o las puntas de grapa relativamente grandes produzcan grandes aberturas en la bóveda de la cápsula sin colapsar la cápsula. En particular, el dispositivo de inhalación puede incorporar alfileres o grapas con grandes áreas de sección transversal, lo que da como resultado un aumento sustancial en el área total del orificio disponible para la emisión de dosis desde la cápsula.

- 40 En una realización, la ubicación preferente para el centro de cada orificio de perforación es en una región anular en la superficie de la bóveda que se coloca a no menos de un 40 % (por ejemplo, entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 80 %, o entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 60 %) del radio de la bóveda hacia fuera del eje central de la bóveda. Además, en una de tales realizaciones, el área de superficie total preferente
- 45 de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de la bóveda, o entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 15 % del área de superficie total de una sola bóveda. Se ha determinado que estas combinaciones particulares de ubicación del orificio de perforación y área de superficie del orificio de perforación evitan de forma ventajosa que la cápsula se colapse sobre sí misma cuando se perfora. Además, se ha determinado que tal área de superficie del orificio de perforación permite
- 50 que una cápsula emita una dosis completa de un polvo de baja densidad (es decir, inferior a  $0,10 \text{ g/cm}^3$ ) con un caudal volumétrico suficiente y una magnitud de flujo volumétrico alcanzable para que se consuma en una sola respiración por un paciente adulto habitual.

- 55 En un aspecto, las realizaciones de la invención presentan una combinación de una cápsula (219) y un dispositivo (100) de inhalación para la perforación de la cápsula (219) para liberar un medicamento en polvo de la misma, comprendiendo la combinación: (a) la cápsula (219) que comprende: bóvedas opuestas (404, 408); una porción de pared cilíndrica (412) definida por un radio de la pared de la cápsula r medido desde un eje central de las bóvedas opuestas; y un volumen de al menos  $0,50 \text{ cm}^3$ ; y (b) el dispositivo de inhalación (100) que comprende: una cámara (210) para recibir la cápsula (219); y un mecanismo (230) para perforar al menos un orificio (504, 508) una bóveda
- 60 individual (404) de la cápsula, un centro de cada orificio situado dentro de una región (428) de perforación anular delimitada y definida en la bóveda individual por  $0,4r$  y  $0,8r$ , y en la que un área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre un 0,5 % y un 2,2 % del área de superficie total de la cápsula completa.

- 65 En otro aspecto, las realizaciones de la invención presentan un método para la perforación de una cápsula (219) para liberar un medicamento en polvo de la misma, comprendiendo el método: recibir, dentro de una cámara (210) de un dispositivo (100) de inhalación, una cápsula (219) que comprende bóvedas opuestas (404, 408), una porción

de pared cilíndrica definida por un radio de la pared de la cápsula  $r$  medido desde un eje central de las bóvedas opuestas, y un volumen de al menos  $0,50 \text{ cm}^3$ ; y perforar al menos un orificio (504, 508) en una bóveda individual (404) de la cápsula, un centro de cada orificio situado dentro de una región (428) de perforación anular delimitada y definida en la bóveda individual por  $0,4r$  y  $0,8r$ , en la que un área de superficie total de todos los orificios (504, 508) de perforación está entre un  $0,5 \%$  y un  $2,2 \%$  del área de superficie total de la cápsula completa.

En diversas realizaciones, el mecanismo de perforación (que puede incluir una pluralidad de puntas y que se puede mover entre una posición sin perforación y una posición de perforación) está configurado para perforar una única bóveda. En tales casos, el área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un  $3 \%$  y aproximadamente un  $15 \%$  del área de superficie total de la única bóveda. En una realización, la cápsula tiene un volumen de al menos  $0,50 \text{ cm}^3$ . La cápsula puede contener un medicamento en polvo, que puede tener una densidad inferior a  $0,10 \text{ g/cm}^3$  y/o contener levodopa como fármaco activo. Al perforar la bóveda de la cápsula, el medicamento en polvo se libera de la cápsula.

En ciertas realizaciones, una superficie externa de la bóveda tiene un grosor de entre aproximadamente  $0,08 \text{ mm}$  y aproximadamente  $0,12 \text{ mm}$ . La cápsula (es decir, las bóvedas opuestas y la porción de pared cilíndrica de las mismas) puede estar hecha de un material tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o gelatina.

En una realización, el dispositivo incluye además una porción de inhalación que está acoplada a la cámara. La porción de inhalación puede definir, por ejemplo, al menos una abertura para la emisión del medicamento en polvo a su través. Por su parte, la cámara puede incluir una pared que define una pluralidad de respiraderos para la introducción de aire en la cámara para dispersar el medicamento en polvo liberado desde la cápsula.

Estos y otros objetos, junto con las ventajas y características de las realizaciones de la presente invención que se describen en el presente documento, se harán más evidentes a través de la siguiente descripción, los dibujos adjuntos y las reivindicaciones. Además, se ha de entender que las características de las diversas realizaciones que se describen en el presente documento no son mutuamente excluyentes y pueden existir en diversas combinaciones y permutaciones.

### 30 Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, los caracteres de referencia similares se refieren por lo general a las mismas partes en las diferentes vistas. Además, los dibujos no están necesariamente a escala, sino que por lo general se pone énfasis en ilustrar los principios de la invención. En la siguiente descripción, se describen diversas realizaciones de la presente invención por referencia a los siguientes dibujos, en los que:

la Figura 1 ilustra de forma esquemática una vista frontal de un dispositivo de inhalación de acuerdo con una realización de la invención;

40 la Figura 2 es una vista en sección transversal del dispositivo a modo de ejemplo representado en la Figura 1 a lo largo de la línea 2-2;

la Figura 3 es una tabla de tamaños de cápsulas estándar;

45 la Figura 4 ilustra de forma esquemática una vista lateral de una cápsula de acuerdo con una realización de la invención;

la Figura 5 ilustra de forma esquemática una vista superior de la bóveda de una cápsula de acuerdo con una realización de la invención;

50 la Figura 6 es una tabla que muestra el porcentaje de polvo emitido para varias áreas de superficie de orificios de perforación en una cápsula;

55 la Figura 7 es un gráfico que ilustra el porcentaje de polvo emitido para varias áreas de superficie de orificios de perforación en una cápsula;

la Figura 8 es una tabla que muestra la cantidad de desviación en la bóveda de una cápsula para varias ubicaciones del centro del orificio de perforación en la bóveda de la cápsula; y

60 la Figura 9 es un gráfico que ilustra la cantidad de desviación en la bóveda de una cápsula para varias ubicaciones del centro del orificio de perforación en la bóveda de la cápsula.

### Descripción

65 En diversas realizaciones, la presente invención presenta dispositivos y métodos para la perforación de una cápsula para liberar un medicamento en polvo desde la misma. En particular, la cápsula se perfora en una región específica

con orificios de perforación de un tamaño suficiente para permitir que la cápsula emita una dosis completa de un polvo de baja densidad (es decir, inferior a  $0,10 \text{ g/cm}^3$ ) y se consuma por parte de un paciente adulto habitual en una sola respiración (es decir, se emita a una velocidad de flujo volumétrico suficiente y una magnitud alcanzable de flujo volumétrico), mientras que, al mismo tiempo, no cause la cápsula se colapse sobre sí misma.

5 La Figura 1 representa una vista frontal de un dispositivo 100 de inhalación de acuerdo con una realización de la invención. Una vista posterior del dispositivo 100 es sustancialmente idéntica a la vista frontal. Como se muestra, el dispositivo 100 incluye una primera porción 120 de carcasa inferior y una segunda porción 130 de carcasa superior acoplada de manera desmontable a la primera porción 120 de carcasa. La porción 130 de carcasa superior y la porción 120 de carcasa inferior incluyen cada una una región aplanada 132 y 122, respectivamente, para facilitar el agarre de la carcasa por parte de un paciente. En una realización, la porción 120 de carcasa inferior incluye una carcasa externa 126 y una carcasa interna 124 recibida de forma móvil dentro de la carcasa externa 126. Se proporciona una tapa extraíble 110 en el extremo del usuario o de inhalación del dispositivo 100.

15 Los materiales preferentes para el dispositivo 100 incluyen plásticos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos ("FDA") y sometidos a ensayo por la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP"). En una realización, el dispositivo 100 se fabrica usando un proceso de moldeo por inyección, cuyos detalles serían fácilmente evidentes para un experto en la materia.

20 La Figura 2 es una vista en sección transversal del dispositivo 100 representado en la Figura 1 a lo largo de la línea 2-2. Como se muestra en la Figura 2, el dispositivo 100 incluye una porción 220 de inhalación o emisor. La porción 220 de inhalación incluye una región hemisférica 222 que define una pluralidad de aberturas 224. Sin embargo, se ha de entender que la presente invención no está limitada a un número particular de aberturas 224, y se puede configurar de un modo tal que se proporcione al menos una abertura 224. Se proporciona una pieza 226 de inhalación para permitir la inhalación del medicamento por parte de un usuario. La pieza 226 de inhalación se puede configurar como una boquilla para la inhalación a través de la boca de un usuario. Como alternativa, la pieza 226 de inhalación se puede configurar como una pieza de nariz para la inhalación a través de la nariz de un usuario.

30 El dispositivo 100 también incluye una cámara cilíndrica 210 que está definida por una pared recta 212 de sección transversal circular. La cámara 210 tiene un extremo proximal 214 que está acoplado a la porción 220 de inhalación, y un extremo distal 216 opuesto. En particular, el extremo proximal 214 de la cámara 210 está en comunicación fluida con la porción 220 de inhalación. Como se muestra en la Figura 2, la cámara 210 puede recibir en su interior una cápsula 219. Una pluralidad de respiraderos 218 está definida por la pared 212, y está configurada para introducir aire en la cámara 210 para dispersar el medicamento en polvo liberado de la cápsula 219. Se ha de entender que la presente invención no se limita a un número particular de respiraderos 218, y se puede configurar de un modo tal que se proporcione al menos un respiradero 218. El polvo liberado de la cápsula 219 se dispersa en la cámara 210 y el usuario lo inhala a través de las aberturas 224 y la pieza 226 de inhalación.

40 La Figura 3 representa una tabla 300 de tamaños estándares de cápsula. En una realización de la invención, la cápsula 219 empleada en conexión con el dispositivo 100 de inhalación tiene un volumen de al menos  $0,50 \text{ cm}^3$ . En otras palabras, por referencia a la tabla 300 de la Figura 3, una cápsula de tamaño 1 es el tamaño mínimo de cápsula empleado. Como alternativa, la cápsula 219 puede ser al menos de tamaño 0 (es decir,  $0,68 \text{ cm}^3$ ), tamaño 0E (es decir,  $0,70 \text{ cm}^3$ ), tamaño 00 (es decir,  $0,95 \text{ cm}^3$ ) o tamaño 000 (es decir,  $1,37 \text{ cm}^3$ ). Las cápsulas 219 adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, en Shionogi, Inc. de Florham Park, New Jersey.

45 En una realización, la cápsula 219 almacena o encierra partículas, a las que también se hace referencia en el presente documento como polvos. La cápsula 219 se puede llenar con polvo de cualquier manera conocida por un experto en la materia. Por ejemplo, se pueden usar tecnologías de llenado o taponado al vacío. En una realización, la cápsula 219 se llena con un medicamento en polvo que tiene una densidad inferior a  $0,10 \text{ g/cm}^3$ . El medicamento en polvo alojado por la cápsula 219 también puede incluir cualquiera de una diversidad de fármacos activos, que incluyen, por ejemplo, levodopa. En una realización, el polvo alojado dentro de la cápsula 219 tiene una masa de al menos 20 mg. En otra realización, la masa del polvo es de al menos 25 mg y hasta aproximadamente 30 mg.

55 Por referencia de nuevo a la Figura 2, el dispositivo 100 de inhalación también incluye un mecanismo 230 de perforación que se usa para perforar al menos un orificio en al menos una bóveda de la cápsula 219 para liberar el medicamento en polvo contenido en la cámara 210. En la realización que se muestra en la Figura 2, el mecanismo 230 de perforación está configurado como una grapa sustancialmente en forma de U que tiene dos puntas 232. En una de tales realizaciones, cada una de las puntas 232 está configurada con una sección transversal cuadrada 234, proporcionando de ese modo una punta afilada y dos bordes cortantes. Como alternativa, se pueden usar uno o una pluralidad de implementos de tipo aguja recta como el mecanismo 230 de perforación. Otros mecanismos de perforación a modo de ejemplo adecuados para usar en conexión con el dispositivo 100 de inhalación se describen con detalle en, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.732.732 y el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2009/0025721. El mecanismo 230 de perforación se puede configurar para perforar uno o, como alternativa, múltiples orificios (a través de uno o, como alternativa, 65 múltiples puntos de perforación) en la cápsula 219. Sin embargo, como se describe a continuación, el área de superficie total de todos los orificios de perforación es de mayor importancia que el número real de orificios de

perforación.

El mecanismo 230 de perforación está configurado preferentemente para que se mueva entre una posición de no perforación (como se representa en la Figura 2) y una posición de perforación. En la posición de perforación, las  
 5 puntas 232 perforan o taladran la cápsula 219 para hacer orificios en la misma. En una realización, se proporciona un mecanismo de desviación que desvía el mecanismo 230 de perforación a la posición de no perforación. En la realización que se muestra en la Figura 2, el mecanismo de desviación está configurado como un primer resorte 242 que desvía la grapa 230 sustancialmente en forma de U a la posición de no perforación.

10 Como se ha indicado anteriormente por referencia a la Figura 1, la porción 120 de carcasa inferior del dispositivo 100 incluye la carcasa interior 124 y la carcasa exterior 126. Como se muestra en la Figura 2, un segundo resorte 244 está dispuesto en la porción 120 de carcasa inferior. El segundo resorte 244 empuja la carcasa interior 124 a una posición exterior. Al comprimir el segundo resorte 244, la carcasa interior 124 se mueve desde la posición hacia afuera a una posición hacia adentro, arrastrando de ese modo la porción 120 de carcasa inferior hacia la porción 130  
 15 de carcasa superior. La compresión del segundo resorte 244 también provoca la compresión del primer resorte 242, haciendo que el mecanismo 230 de perforación se mueva hacia arriba a la posición de perforación y perforo o taladran la cápsula 219 para hacer orificios en la misma. Tras la liberación de la compresión, los resortes primero y segundo 242, 244 vuelven a su estado sesgado, devolviendo de ese modo el mecanismo 230 de perforación a su posición de no perforación, y la carcasa interior 124 a su posición exterior. En particular, tras la liberación de la  
 20 compresión, la cápsula 219 se despoja de las puntas 232 del mecanismo 230 de perforación cuando el primer resorte 242 vuelve a su estado sesgado. El segundo resorte 244 puede actuar como un respaldo para quitar la cápsula 219 de las puntas 232 del mecanismo 230 de perforación en el caso de que el primer resorte 242 no lo haga.

25 Aunque el mecanismo 230 de perforación del dispositivo de inhalación 100 que se representa en la Figura 2 está configurado para perforar solo una sola bóveda de la cápsula 219, otros diseños también están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, como entenderá un experto en la materia, el mecanismo 230 de perforación también se puede diseñar para (o se puede emplear un segundo mecanismo de perforación para) perforar las dos bóvedas de la  
 30 cápsula 219.

Como también se representa en la Figura 2, un par de pestañas 252 están dispuestas en la porción 120 de carcasa inferior. Un par de ranuras 254 están dispuestas en la porción 130 de carcasa superior, de un modo tal que las pestañas 252 se pueden recibir dentro de las ranuras 254 para acoplar de ese modo las porciones 120, 130 de carcasa inferior y superior. En una realización, las porciones 120, 130 de carcasa inferior y superior están acopladas  
 35 con un acoplamiento de ajuste por fricción. Se puede lograr un acoplamiento de ajuste por fricción usando la ranura 254 y la disposición de pestaña 252 que se representa en la Figura 2. Otras configuraciones alternativas para un acoplamiento de ajuste por fricción serán muy evidentes para un experto en la materia.

La Figura 4 representa una vista lateral de una cápsula 219 que se puede perforar usando el dispositivo 100 de inhalación a modo de ejemplo que se ha descrito anteriormente. Como se ilustra, la cápsula 219 incluye una primera bóveda 404, una segunda bóveda 408 opuesta y una porción 412 de pared cilíndrica que está definida por un radio  $r$ . La porción 412 de pared cilíndrica se extiende entre los extremos primero y segundo 416 y 420, en los que se encuentra con las bóvedas primera y segunda 404 y 408, respectivamente.  
 40

La Figura 5 representa una vista superior de la primera bóveda 404 (es decir, una vista de la bóveda 404 cuando se observa en la dirección de la flecha 424). Como se ilustra, la primera bóveda 404 presenta dos orificios 504, 508 de perforación dentro de una región anular 428. Como se describirá más adelante, la región 428 de perforación anular representa la región preferente en una superficie exterior 432 de la primera bóveda 404 en la que perforar los orificios 504, 508. En particular, en una realización, el mecanismo 230 de perforación del dispositivo de inhalación  
 50 100 está configurado para perforar un centro de cada orificio 504, 508 dentro de la región 428 de perforación anular

En una realización, la superficie exterior 432 de la cápsula 219 tiene un grosor de entre aproximadamente 0,08 mm y aproximadamente 0,12 mm. Por ejemplo, la superficie exterior 432 de cada una de la primera bóveda 404, la segunda bóveda 408 y la porción 412 de pared cilíndrica pueden tener aproximadamente 0,10 mm de grosor. Dentro  
 55 de esa superficie exterior 432, la cápsula 219 puede ser hueca y, como se ha descrito anteriormente, puede estar al menos parcialmente llena con un medicamento en polvo. Materiales tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o gelatina pueden formar la superficie exterior relativamente delgada 432 de la cápsula 219 (es decir, las bóvedas 404 y 408 opuestas y la porción 412 de pared cilíndrica).

60 Como se ilustra en las Figuras 4 y 5, la región 428 de perforación anular está situada en la superficie exterior 432 de la primera bóveda 404 entre aproximadamente  $0,4r$  y aproximadamente  $0,8r$ . En otras palabras, la ubicación preferente para el centro de cada orificio 504, 508 de perforación es en una región anular de la bóveda 404 que se sitúa entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 80 % del radio de la bóveda lejos del eje central 436 de la bóveda 404. A modo ejemplo, para una cápsula 219 de tamaño 00 (es decir,  $0,95 \text{ cm}^3$ ), la región 428 de  
 65 perforación anular está situada entre aproximadamente 0,16 cm y aproximadamente 0,32 cm del eje central de la bóveda 404. Se ha descubierto que, al perforar la bóveda 404 en esta región 428, la mayor parte de la fuerza se

transmite a la pared cilíndrica 412 de la cápsula 219, colocando de ese modo la menor fuerza posible sobre la bóveda 404. Tal enfoque permite el uso de puntas 232 relativamente grandes en el mecanismo 230 de perforación para producir grandes orificios 504, 508 en la bóveda 404 sin colapsar la cápsula 219.

- 5 En particular, cuando el mecanismo de perforación 230 está configurado para perforar solo una bóveda 404 de la cápsula 219 (como es el caso, por ejemplo, en el dispositivo 100 de inhalación a modo de ejemplo que se representa en la Figura 2), el área de superficie combinada total de todos los orificios 504, 508 de perforación puede representar hasta aproximadamente un 15 % del área de superficie total de la bóveda 404. A modo ejemplo, cada orificio 504, 508 de perforación puede representar aproximadamente un 7,5 % del área de superficie total de la bóveda 404 y, de ese modo, en combinación, los orificios 504, 508 de perforación pueden representar aproximadamente un 15 % del área de superficie total de la bóveda 404. Esta es un área de orificio total sustancial que está disponible para la emisión de dosis desde la cápsula 219.

- 15 De hecho, en los ensayos, se ha descubierto que se puede emitir una dosis completa de un polvo de baja densidad (es decir, inferior a  $0,10 \text{ g/cm}^3$ ) desde la cápsula 219 y se puede consumir por parte de un paciente adulto habitual en una sola respiración (es decir, se emite a una velocidad de flujo volumétrico suficiente y una magnitud alcanzable de flujo volumétrico) en la que el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 15 % del área de superficie total de una sola bóveda 404 o, de forma equivalente, en la que el área superficial total combinada de todos los orificios de perforación está entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de la cápsula completa 219. A modo ejemplo, para una cápsula 219 de tamaño 00 (es decir,  $0,95 \text{ cm}^3$ ), el área de superficie total preferente para todos los orificios 504, 508 de perforación está entre aproximadamente  $0,03 \text{ cm}^2$  y  $0,14 \text{ cm}^2$ .

#### Resultados experimentales y simulación

- 25 Se examinó el efecto del área de superficie combinada total de todos los orificios de perforación sobre la eficacia de la administración de dosis usando una formulación representativa de polvo seco de baja densidad y alto rendimiento. En particular, se llenaron cápsulas de tamaño 00 (es decir,  $0,95 \text{ cm}^3$ ) con cantidades iguales de polvo y se perforaron de manera que se crearan orificios con un área de superficie combinada total que oscilaba de  $0,027 \text{ cm}^2$  a  $0,066 \text{ cm}^2$  (es decir,  $0,0042 \text{ in}^2$  a  $0,0102 \text{ in}^2$ ). Se sometieron a ensayo aproximadamente 30 cápsulas para cada valor de área de orificio objetivo. El porcentaje de la masa de polvo lleno emitida durante una respiración simulada se midió a continuación para cada configuración de área de orificio. De forma específica, este estudio de emisión de dosis se llevó a cabo con un flujo de inhalación simulado y un rendimiento de volumen asociado con pacientes pediátricos habituales. Por lo tanto, el estudio representa el peor de los casos en las poblaciones adultas (es decir, el estudio es representativo de menos de un 5 % a un 10 % de adultos). Los resultados del estudio se muestran en la tabla 600 de la Figura 6 y en el gráfico correspondiente 700 de la Figura 7).

- 40 De los resultados que se muestran en las Figuras 6 y 7, se concluyó que la fracción promedio de polvo emitido en una sola respiración aumenta asintóticamente hacia un 100 % al aumentar el área del orificio de perforación. Además, la variabilidad de la emisión de dosis sigue una relación inversa con el área de superficie combinada total de todos los orificios de perforación, ya que la desviación estándar (una medida de la variabilidad de la administración de dosis) disminuye al aumentar el área del orificio de perforación.

- 45 En particular, como se puede ver en la tabla 600 representada en la Figura 6, cuando un área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación es aproximadamente un 0,5 % del área de superficie total de la cápsula completa, un 48 % del polvo de la cápsula se emite, en promedio, en una sola respiración de un paciente pediátrico. Esto representa el límite inferior de un porcentaje aceptable de polvo que se emitirá en una sola respiración de un paciente pediátrico. En un adulto habitual, se emitiría un porcentaje mucho mayor de polvo (por ejemplo, esencialmente una dosis completa) cuando el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación sea aproximadamente un 0,5 % del área de superficie total de la cápsula completa. Este valor mínimo del área de superficie para los orificios de perforación, por lo tanto, también representa el límite inferior de un porcentaje aceptable de polvo que se emitirá en una sola respiración de un paciente adulto.

- 55 Aunque el porcentaje de polvo emitido en la respiración de un solo paciente aumenta con el aumento del área del orificio de perforación, por lo general lo hace de forma asintótica. Se ha descubierto que no es deseable que el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación sea mayor que aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de toda la cápsula, debido a la fuerza de perforación que resulta de producir orificios de perforación mayores que ese tamaño se puede acercar o exceder los límites de carga para los materiales de cápsula habituales, tales como hidroxipropilmetilcelulosa y gelatina. Además, normalmente es innecesario que el área de superficie total combinada de todos los orificios de perforación sea mayor que aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de la cápsula completa dado que, como se puede observar en la tabla 600 de la Figura 6 y el gráfico 700 de la Figura 7, el porcentaje de polvo emitido desde la cápsula se aproxima a un 100 % por lo general de forma asintótica y existe un beneficio apreciable escaso o nulo (en términos de porcentaje de polvo emitido desde la cápsula) para las áreas de orificios de perforación más allá de ese tamaño.

- 65 El uso de orificios de perforación que tienen un área de superficie total combinada en intervalos más restringidos

entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de la cápsula completa (por ejemplo, con valores mínimos de aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 1,1 %, y/o aproximadamente un 1,3 % del área de superficie total de la cápsula completa en cualquier combinación con valores máximos de aproximadamente un 1,6 %, aproximadamente un 1,8 %, aproximadamente un 2,0 % y/o aproximadamente un 2,2 % del área de superficie total de toda la cápsula) también se contempla y está dentro del alcance de la presente invención.

Un factor limitante para colocar un orificio de perforación en la bóveda de una cápsula es la resistencia y la tendencia del material de la cápsula a desviarse bajo carga. Para que el material de la cápsula se pueda perforar, el material de la cápsula tiene que mantener esencialmente su posición antes de que la punta de penetración perfora la superficie de la cápsula. Si el material de la cápsula se desvía (por ejemplo, se dobla hacia adentro) en un grado demasiado grande antes de que se produzca la perforación, la bóveda de la cápsula tenderá a colapsarse antes de que la punta penetre completamente y cree un orificio en el material de la cápsula. Utilizando el análisis de elementos finitos ("FEA") y las propiedades mecánicas del material de la cápsula, se simuló la respuesta del material de la cápsula a una carga de fuerza constante en diferentes posiciones a lo largo del radio de la bóveda de la cápsula. Los resultados de ese análisis se muestran en la tabla 800 de la Figura 8 y en el gráfico correspondiente 900 de la Figura 9).

El análisis predice, como se puede observar en las Figuras 8 y 9, que se producirá un cambio en el grado de desviación en respuesta a una fuerza de carga constante similar a la impartida al material de la cápsula durante la perforación entre un 40 % y un 50 % del radio de la bóveda. El cambio, a medida que uno se mueve desde un orificio de perforación centrado a un 50 % del radio de la bóveda hacia un orificio de perforación centrado a un 40 % del radio de la bóveda, es una transición de flexión menor (que es una deformación recuperable o elástica) a plástica o deformación irreversible. Esta transición se produce cuando el material de la cápsula comienza a ceder bajo la carga. Una vez que se alcanza este punto de transición, la eficacia de la generación del orificio de perforación se reduce de forma significativa ya que la bóveda de la cápsula continuará desviándose bajo una carga creciente en lugar de perforarse.

Se llevó a cabo un estudio de laboratorio por separado que mide la eficacia de la generación de orificios de perforación para diversas posiciones geométricas de dos puntas de penetración para confirmar estos resultados de la simulación. El estudio mostró que, una vez que los centros de los orificios de perforación alcanzaron valores por debajo de 0,4r, la tasa de colapso de la bóveda aumentó de forma drástica. La naturaleza del colapso de la bóveda fue tal que era poco probable que se produjera una emisión de dosis confiable con posiciones de penetración a menos de 0,4r.

De acuerdo con lo que se ha mencionado anteriormente, la ubicación preferente para el centro de cada orificio de perforación se encuentra en una región anular de la bóveda de la cápsula que está situada a no menos de 0,4r (y, en algunas realizaciones, no menos de 0,5r). Por ejemplo, la región de perforación anular puede estar situada entre aproximadamente 0,4r y aproximadamente 0,6r, o entre aproximadamente 0,4r y aproximadamente 0,8r. De hecho, en la práctica, la región de perforación anular puede estar situada en cualquier región de la bóveda de la cápsula que tenga un valor mínimo de aproximadamente 0,4r, aproximadamente 0,5r, y/o aproximadamente 0,6r en cualquier combinación con un valor máximo de aproximadamente 0,6r, aproximadamente 0,7r, y/o aproximadamente 0,8r. Intentar perforar la bóveda de la cápsula en una región mayor a 0,8r no es deseable por diversas razones. Por ejemplo, más allá de 0,8r, la punta del mecanismo de perforación se podría deslizar desde la bóveda de la cápsula y/o derribar la porción de la pared cilíndrica de la cápsula. Desgarrar la porción de la pared cilíndrica de la cápsula podría dejar un orificio demasiado grande en la cápsula y/o hacer que porciones de la cápsula se rompan y se inhalen (potencialmente) por parte del paciente. Intentar perforar la bóveda de la cápsula en una región mayor a 0,8r también podría crear una carga lateral en la cápsula, haciendo que se desvíe perjudicialmente dentro de la cámara del inhalador.

#### Método de uso a modo de ejemplo

En un ejemplo de método de uso del dispositivo 100 de inhalación, un usuario (por ejemplo, un paciente) coloca la cápsula 219 que contiene un medicamento en polvo dentro de la cámara cilíndrica 210. Cuando el usuario comprime el dispositivo 100 de inhalación, el mecanismo 230 de perforación se mueve hacia la cápsula 219, perforando de ese modo la cápsula 219 y provocando la liberación del medicamento en polvo en la cámara 210. Después de la liberación en la cámara 210, el medicamento en polvo se inhala por el usuario a través de las aberturas 224 y la pieza 226 de inhalación. Como se ha señalado, la pieza 226 de inhalación se puede configurar como una pieza de boquilla o una pieza de nariz. Para usos posteriores, el usuario simplemente reemplaza la cápsula 219 vacía por otra cápsula 219 que contiene un nuevo suministro del medicamento en polvo.

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación de una cápsula (219) y un dispositivo de inhalación (100) para la perforación de la cápsula (219) para liberar un medicamento en polvo desde la misma, comprendiendo la combinación:
- 5 (a) la cápsula (219) que comprende:  
 bóvedas opuestas (404, 408);  
 una porción de pared cilíndrica (412) definida por un radio  $r$  de pared de cápsula medido desde un eje central de las bóvedas opuestas; y  
 10 un volumen de al menos  $0,50 \text{ cm}^3$ ; y  
 (b) el dispositivo de inhalación (100) que comprende:  
 una cámara (210) para la recepción de la cápsula (219); y  
 un mecanismo (230) para la perforación de al menos un orificio (504, 508) en solo una bóveda individual (404) de la cápsula, un centro de cada orificio situado dentro de una región de perforación anular (428) delimitada y  
 15 definida en la bóveda individual por  $0,4r$  y  $0,8r$ , y en la que un área de superficie total de todos los orificios de perforación está entre un  $0,5 \%$  y un  $2,2 \%$  de un área de superficie total de la cápsula completa.
2. La combinación de la reivindicación 1, en la que el área de superficie total de todos los orificios de perforación (504, 508) está entre un  $3 \%$  y un  $15 \%$  de un área de superficie total de la bóveda individual.
- 20 3. La combinación de la reivindicación 1, en la que la cápsula aloja un medicamento en polvo que comprende levodopa como fármaco activo.
4. La combinación de la reivindicación 1, en la que la cápsula aloja un medicamento en polvo que tiene una densidad inferior a  $0,10 \text{ g/cm}^3$ .
- 25 5. La combinación de la reivindicación 1, en la que una superficie exterior de la cápsula comprende un grosor de entre  $0,08 \text{ mm}$  y  $0,12 \text{ mm}$ .
- 30 6. La combinación de la reivindicación 1, en la que las bóvedas opuestas (404, 408) y la porción de pared cilíndrica comprenden cada una un material seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa y gelatina.
7. La combinación de la reivindicación 1, en la que el dispositivo de inhalación comprende además una porción de inhalación (220) acoplada a la cámara (210), definiendo la porción de inhalación (220) al menos una abertura (224) para la emisión del medicamento en polvo desde la misma.
- 35 8. La combinación de la reivindicación 1, en la que la cámara comprende una pared que define una pluralidad de respiraderos (218) para la introducción de aire en la cámara (210) para dispersar el medicamento en polvo liberado desde la cápsula.
- 40 9. La combinación de la reivindicación 1, en la que el mecanismo para la perforación (230) del al menos un orificio (504, 508) en la bóveda individual (404) comprende una pluralidad de puntas (232).
10. La combinación de la reivindicación 1, en la que el mecanismo para la perforación (230) del al menos un orificio (504, 508) en la bóveda individual (404) es móvil entre una posición de no perforación y una posición de perforación.
- 45 11. La combinación de la reivindicación 1, en la que la región de perforación anular (428) está delimitada y definida en la bóveda individual (404) por  $0,5r$  y  $0,7r$ , o por  $0,4r$  y  $0,6r$ , o por  $0,5r$  y  $0,6r$ .
- 50 12. Un método para la perforación de una cápsula (219) para liberar un medicamento en polvo desde la misma, comprendiendo el método:
- recibir, dentro de una cámara (210) de un dispositivo de inhalación (100), una cápsula (219) que comprende  
 55 bóvedas opuestas (404, 408), una porción de pared cilíndrica definida por un radio  $r$  de pared de cápsula medido desde un eje central de las bóvedas opuestas, y un volumen de al menos  $0,50 \text{ cm}^3$ ; y  
 perforar al menos un orificio (504, 508) en solo una bóveda individual (404) de la cápsula, un centro de cada orificio situado dentro de una región de perforación anular (428) delimitada y definida en la bóveda individual por  $0,4r$  y  $0,8r$ ,  
 en el que un área de superficie total de todos los orificios de perforación (504, 508) está entre un  $0,5 \%$  y un  
 60  $2,2 \%$  de un área de superficie total de la cápsula completa.
13. El método de la reivindicación 12, en el que el área de superficie total de todos los orificios de perforación (504, 508) está entre un  $3 \%$  y un  $15 \%$  de un área de superficie total de la bóveda individual.
- 65 14. El método de la reivindicación 12, en el que el medicamento en polvo comprende levodopa como fármaco activo.

15. El método de la reivindicación 12, en el que el medicamento en polvo comprende una densidad inferior a 0,10 g/cm<sup>3</sup>.

5 16. El método de la reivindicación 12, en el que una superficie exterior de la cápsula comprende un grosor entre 0,08 mm y 0,12 mm.

17. El método de la reivindicación 12, en el que las bóvedas opuestas (404, 408) y la porción de pared cilíndrica comprenden cada una un material seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa y gelatina.

10 18. El método de la reivindicación 12, en el que la perforación del al menos un orificio (504, 508) en la bóveda individual (404) causa que el medicamento en polvo se libere desde la cápsula.

15 19. El método de la reivindicación 12, en el que la región de perforación anular (428) está delimitada y definida en la bóveda individual (404) por 0,5r y 0,7r, o por 0,5r y 0,6r, o por 0,4r y 0,6r.

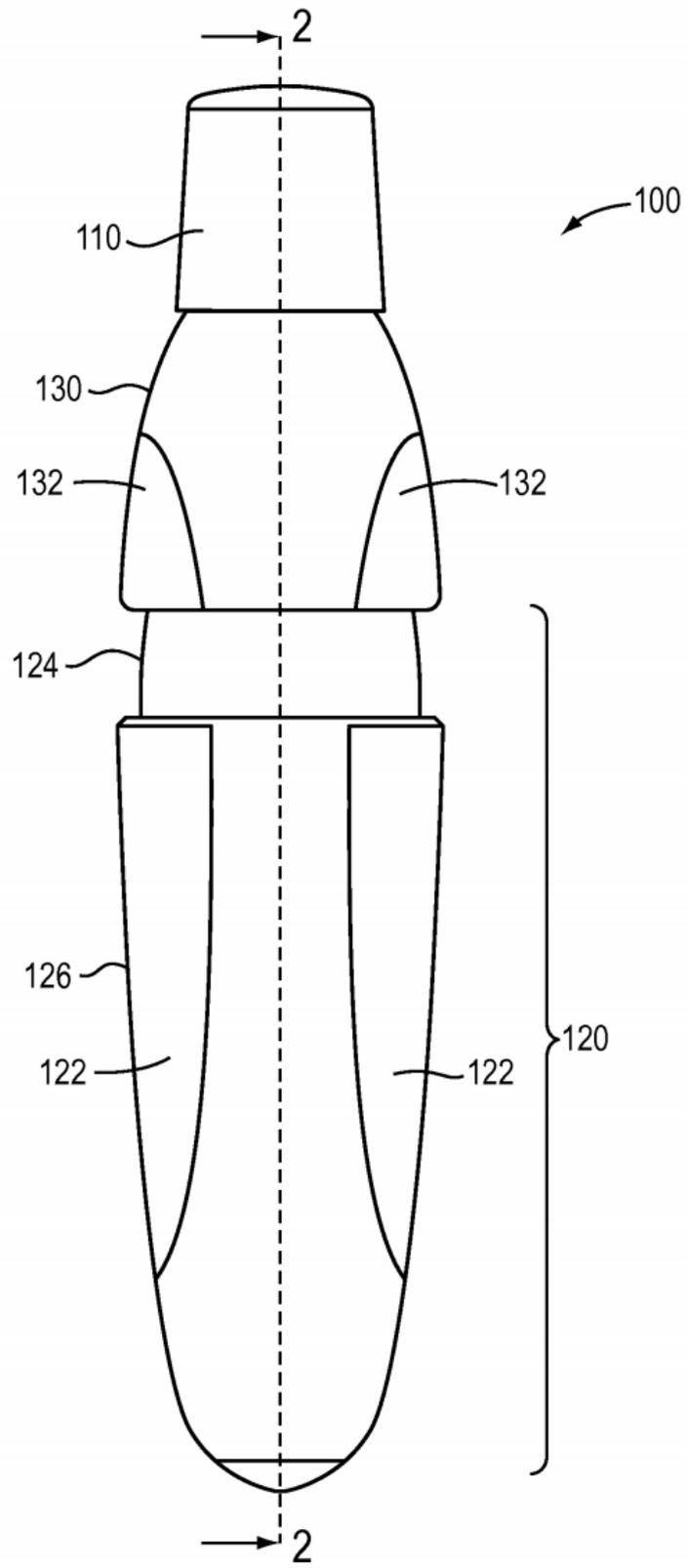


FIG. 1

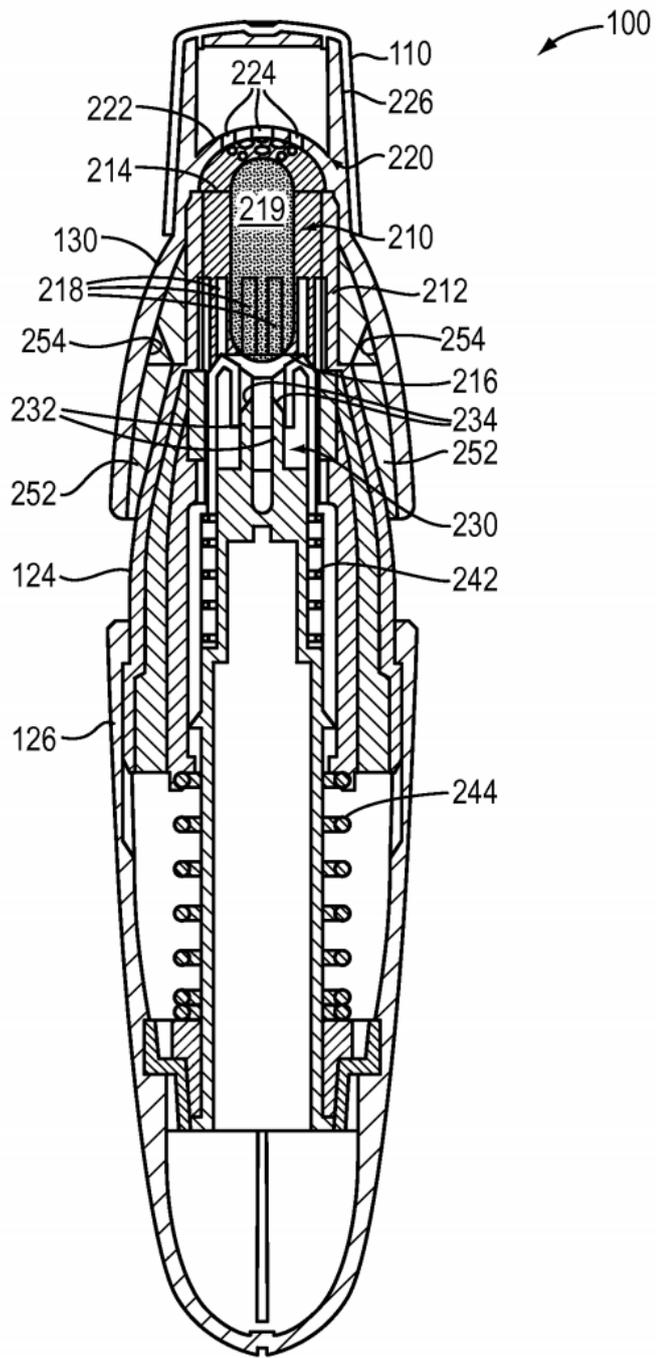


FIG. 2

 300

TAMAÑO DE LA CÁPSULA	VOLUMEN DE LA CÁPSULA (cm <sup>3</sup> )	LONGITUD BLOQUEADA (mm)	DIÁMETRO EXTERNO (mm)
5	0,13	11,1	4,91
4	0,21	14,3	5,31
3	0,30	15,9	5,82
2	0,37	18,0	6,35
1	0,50	19,4	6,91
0	0,68	21,7	7,65
OE	0,70	23,1	7,65
00	0,95	23,3	8,53
000	1,37	26,14	9,91
13	3,2	30,0	15,3
12	5,0	40,5	15,3
12el	7,5	57,0	15,5
11	10	47,5	20,9
10	18	64,0	23,4
7	24	78,0	23,4
Su07	28	88,5	23,4

FIG. 3

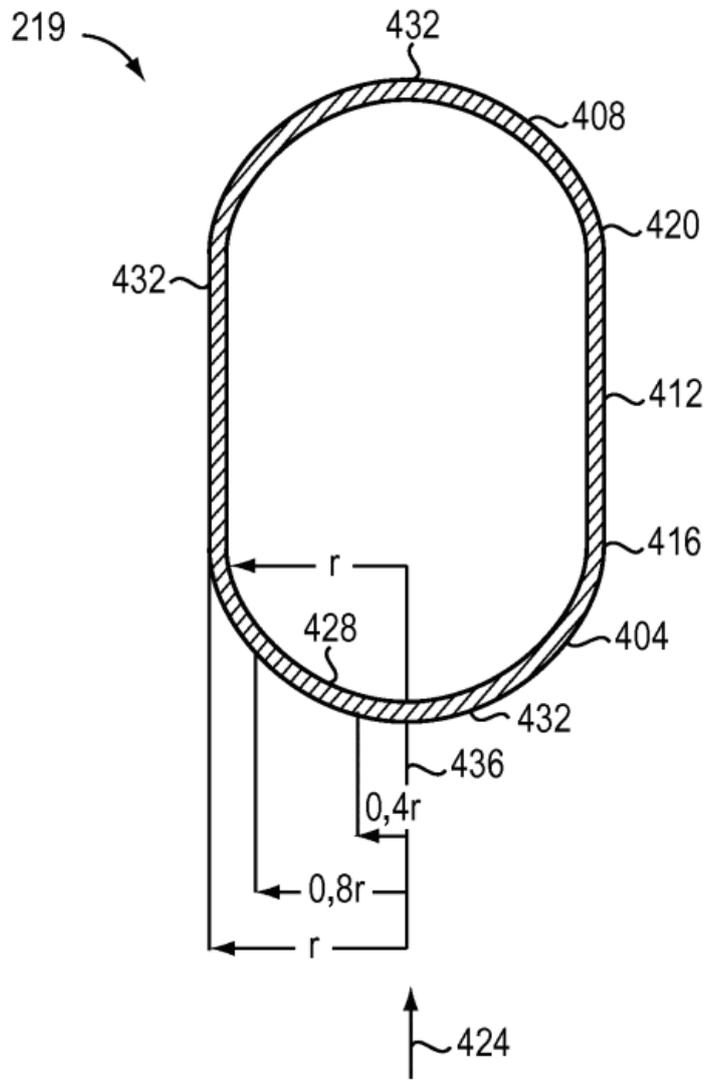


FIG. 4

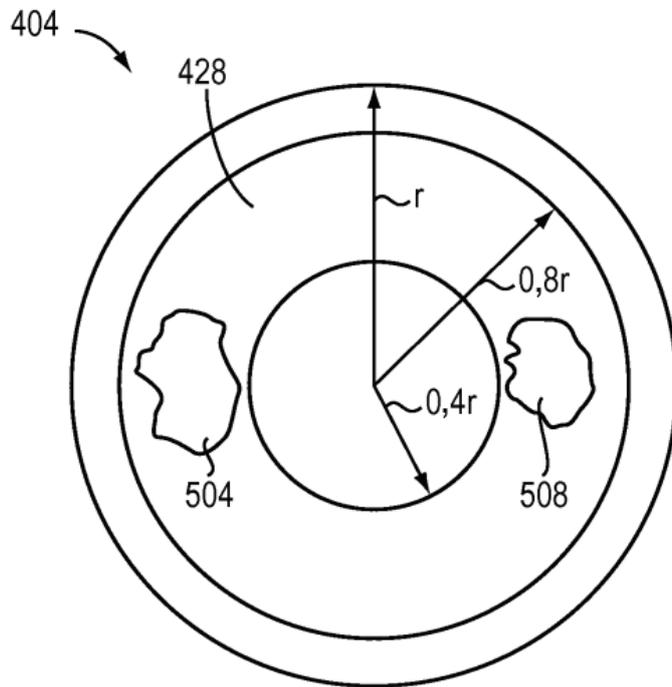


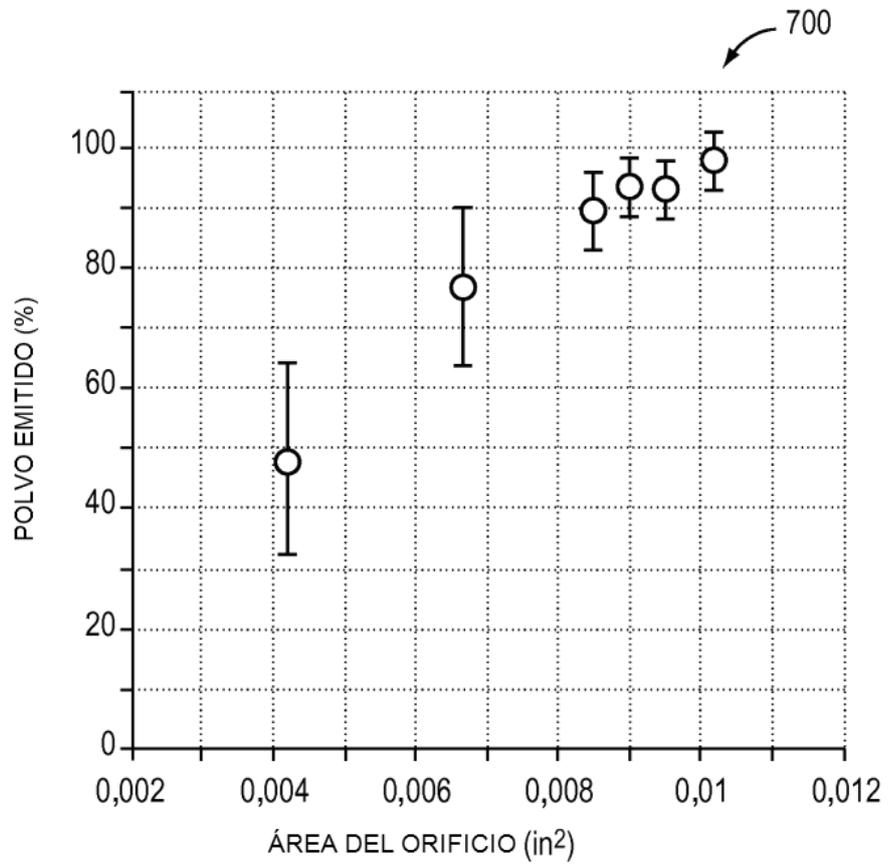
FIG. 5

600

RESULTADOS DEL ENSAYO DE POLVO EMITIDO

ÁREA DE SUPERFICIE COMBINADA TOTAL DE TODOS LOS ORIFICIOS DE PERFORACIÓN (in <sup>2</sup> )	ÁREA DE SUPERFICIE COMBINADA TOTAL DE TODOS LOS ORIFICIOS DE PERFORACIÓN (cm <sup>2</sup> )	PORCENTAJE DEL ÁREA DE SUPERFICIE DE LA CÁPSULA TOTAL	POLVO EMITIDO (%)	
			MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
0,0102	0,065806	1,3	98	5,3
0,0095	0,061290	1,2	93	4,9
0,0090	0,058064	1,1	93	5,0
0,0085	0,054839	1,1	89	5,9
0,0067	0,043226	0,8	77	13,3
0,0042	0,027097	0,5	48	15,5

FIG. 6



ÁREA DE SUPERFICIE COMBINADA TOTAL DE TODOS  
 LOS ORIFICIOS DE PERFORACIÓN FRENTE AL  
 PORCENTAJE DE POLVO EMITIDO (LAS BARRAS  
 REPRESENTAN 1 DESVIACIÓN ESTÁNDAR)

FIG. 7

800

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE ELEMENTOS FINITOS (FEA) PARA UNA FUERZA DE CARGA CONSTANTE APLICADA EN DIVERSAS UBICACIONES

UBICACIÓN DEL CENTRO DEL ORIFICIO DE PERFORACIÓN (% DEL RADIO DE LA BÓVEDA)	DESVIACIÓN BAJO CARGA (in)
38	0,146
44	0,103
51	0,0513
57	0,0375
64	0,0414
70	0,0486
76	0,0365
83	0,0408

FIG. 8

900

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE ELEMENTOS FINITOS (FEA) PARA UNA FUERZA DE CARGA CONSTANTE APLICADA EN DIVERSAS UBICACIONES

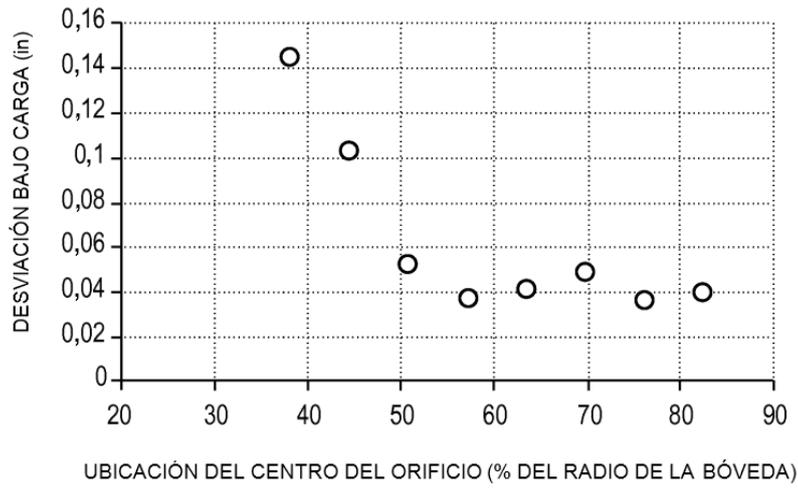


FIG. 9