



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 332**

51 Int. Cl.:
A61M 15/00 (2006.01)
A61M 16/00 (2006.01)
B05D 7/14 (2006.01)
B65D 83/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **95932508 .5**
86 Fecha de presentación : **15.09.1995**
87 Número de publicación de la solicitud: **0846009**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.1998**

54 Título: **Aparato y métodos para dispersar medicamentos en polvo seco.**

30 Prioridad: **21.09.1994 US 309691**
07.06.1995 US 487184

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **Nektar Therapeutics**
201 Industrial Road
San Carlos, California 94070, US

72 Inventor/es: **Smith, Adrian, E.;**
Burr, John, D.;
Etter, Jeffrey, W.;
Axford, George, S.;
Lyons, Shirley, W. y
Platz, Robert, M.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 302 332 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

Aparato y métodos para dispersar medicamentos en polvo seco.

5 Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere en general a métodos y aparatos para formar aerosoles de fármacos. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método y aparato para dispersar medicamentos en polvo seco para que los inhale un paciente.

15 El suministro eficaz a un paciente es un aspecto crítico de cualquier terapia de fármaco exitosa. Existen diversas rutas de suministro y cada una tiene sus propias ventajas y desventajas. El suministro oral de fármacos en forma de píldoras, cápsulas, elixires y similares es quizás el método más práctico aunque muchos fármacos se degradan en el tracto digestivo antes de que puedan absorberse. Dicha degradación es un problema particular con los fármacos proteicos modernos que se degradan rápidamente por enzimas proteolíticas en el tracto digestivo. La inyección subcutánea es frecuentemente una vía eficaz para el suministro sistémico de fármacos, incluyendo el suministro de proteínas, aunque supone una baja aceptación por parte del paciente. Como la inyección de fármacos tales como insulina una o más veces al día puede ser frecuentemente una fuente de no conformidad para el paciente, se han desarrollado diversas vías alternativas de administración incluyendo suministro transdérmico, intranasal, intra-rectal, intravaginal y pulmonar.

25 De particular interés para la presente invención, el suministro de fármaco pulmonar depende de la inhalación de una dispersión o aerosol de fármaco por el paciente de manera que el fármaco activo dentro de la dispersión puede alcanzar las regiones distales (alveolares) del pulmón. Se ha descubierto que ciertos fármacos se absorben fácilmente a través de la región alveolar directamente hacia la circulación sanguínea. El suministro pulmonar es particularmente prometedor para el suministro de proteínas y polipéptidos que son difíciles de suministrar por otras vías de administración. Dicho suministro pulmonar es eficaz tanto para el suministro sistémico como para el suministro localizado para tratar enfermedades de los pulmones.

30 El suministro de fármaco pulmonar (incluyendo tanto sistémico como local) puede conseguirse por sí mismo mediante diferentes enfoques incluyendo nebulizadores líquidos, inhaladores de dosis medida (MDI) y dispositivos de dispersión de polvo seco. Los dispositivos de dispersión de polvo seco son particularmente prometedores para suministrar fármacos proteicos y polipeptídicos que pueden formularse fácilmente en forma de polvo seco. Muchas proteínas y polipéptidos por lo demás lábiles pueden almacenarse de forma estable en forma de polvos liofilizados o secados por pulverización, por sí mismos o en combinación con vehículos en polvo adecuados. La capacidad para suministrar proteínas y polipéptidos en forma de polvo seco, sin embargo, es problemática en ciertos aspectos. La dosificación de muchos fármacos proteicos y polipeptídicos a menudo es crítica, por lo que es necesario que cualquier sistema de suministro de polvo seco pueda suministrar de forma exacta y precisa (repetidamente) la cantidad deseada de fármaco. Además, muchas proteínas y polipéptidos son bastante caros, típicamente muchas veces más costosos que los fármacos convencionales en una base por dosis. De esta manera, la capacidad de suministrar eficazmente los polvos secos a la región diana del pulmón con una pérdida mínima de fármaco es crítica. Es deseable también que los aglomerados de polvo presentes en el polvo seco se rompan suficientemente antes de la inhalación por el paciente para asegurar una absorción sistémica u otro suministro pulmonar eficaces.

35 Un enfoque particularmente prometedor para el suministro pulmonar de fármacos en polvo seco utiliza un dispositivo manual con una bomba u otra fuente de gas presurizado. Una cantidad seleccionada del gas presurizado se libera bruscamente a través de un dispositivo de dispersión de polvo tal como un tubo de Venturi y el polvo dispersado se hace disponible para que lo inhale el paciente. Aunque son ventajosos en muchos aspectos, dichos dispositivos manuales son problemáticos en otros numerosos aspectos. Las partículas a suministrar son muy finas, normalmente tienen un tamaño en el intervalo de $1\ \mu\text{m}$ a $5\ \mu\text{m}$, haciendo que la manipulación del polvo y dispersión sean difíciles. Los problemas empeoran con los volúmenes relativamente pequeños de gas presurizado, típicamente de 2 ml a 25 ml a de 0,14 a 1,03 MPa (20 a 150 psig), que están disponibles en dichos dispositivos. En particular, los dispositivos de dispersión de tubo de Venturi no son adecuados para polvos difíciles de dispersar cuando sólo están disponibles pequeños volúmenes de gas presurizado. Además, los dispositivos de dispersión de tubo de Venturi tienen orificios de entrada de polvo muy pequeños que se obturan fácilmente con los polvos usados para el suministro pulmonar. Otro requisito para los dispositivos manuales y otros dispositivos de suministro de polvo es una alta concentración de dosificación. Es importante que la concentración de fármaco en el bolo de gas sea relativamente alta para reducir el número de inhalaciones y/o el volumen de cada inhalación requerido para conseguir una dosificación total. La capacidad para conseguir tanto una dispersión adecuada como pequeños volúmenes dispersados es un desafío técnico significativo.

65 Por lo tanto, sería deseable proporcionar métodos y sistemas para la dispersión de proteínas, polipéptidos y otros fármacos en polvo seco que satisfagan algunos o todos los objetivos anteriores.

2. Descripción de la técnica anterior

Los dispositivos de dispersión de polvo seco para medicamentos se describen en numerosos documentos de patente. La Patente de Estados Unidos 3.921.637 describe una bomba manual con agujas para perforar a través de una cápsula sencilla de medicina en polvo. El uso de discos o tiras de medicamento de múltiples receptáculos se describe en el documento EP 467172 (donde un mecanismo de perforación recíproco se usa para perforar a través de superficies opuestas de un envase blíster); documentos WO 91/02558; WO93/09832; WO94/08522; las Patente de Estados Unidos N° 4.627.432; 4.811.731; 5.035.237, 5.048.514; 4.446.862 y 3.425.600. Otras patentes que muestran la perforación de cápsulas sencillas de medicamento incluyen 4.338.931; 3.991.761; 4.249.526; 4.069.819; 4.995.385; 4.889.114; y 4.884.565; y EP 469814. El documento WO90/07351 describe un dispositivo de bomba manual con un depósito de polvo suelto.

Un dispersador de velocidad sónica de polvo seco destinado a usos industriales y caudales muy altos se describe en Witham y Gates, *Dry Dispersión with Sonic Velocity Nozzles*, presentado en Workshop on Dissemination Techniques for Smoke and Obscurants, Chemical Systems Laboratory, Aberdeen Proving Ground, Maryland, 14-16 de marzo, 1983.

Un eyector de polvo neumático que tiene una etapa de succión y una etapa de inyección se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.807.814. El dispositivo comprende un tubo de Venturi de gas axial y una entrada de polvo lateral.

Pittman y Mason (1986), Solids Handling Conference, Paper C4, páginas C-41 a C-51, describen una boquilla eyectora (Figura 2) que tiene una entrada de aire anular aguas arriba de la restricción de Venturi.

El documento SU 628930 (Abstract) describe un dispersador de polvo manual que tiene un tubo de flujo de aire axial.

El documento Su 1003926 (Abstract) describe un inyector de recubrimiento térmico de gas.

Bubrik y Zhelonkina (1978), "Ejector Feeders for Pneumatic Transport Systems" en *Chemical and Petroleum Engineering*, Consultants Bureau, Nueva York, describen diferentes eficacias de diversos diseños de eyector.

Zholab y Koval (1979), *Poroshkovaya Metallurgiya* 6:13-16, describen los efectos del diseño de inyector sobre el tamaño de partícula.

Bohnet (1984) "Calculation and Design of Gas/Solid-Injectors", en *Powder Technology*, páginas 302-313, analiza un diseño de inyector convencional.

Fox y Westawag (1988) *Powder and Bulk Engineering*, marzo 1988, páginas 33-36, describen un educador de Venturi que tiene un tubo de entrada de aire auxiliar aguas arriba de una restricción de Venturi.

El documento NL 7712041 (Abstract) describe una bomba eyectora que crea succión y arrastra el polvo hacia el separador.

El documento EP 347 779 describe un dispersador de polvo manual que tiene una cámara de expansión plegable.

El documento EP 490 797 describe un dispersador de polvo manual que tiene un pistón cargado por resorte, donde el pistón lleva una boquilla de dispersión.

La Patente de Estados Unidos N° 3.994.421 describe un dispersador de polvo manual que tiene una cámara de deceleración plegable.

El suministro de fármaco pulmonar se describe en Byron y Patton (1994) *J. Aerosol Med.* 7:49-76.

El documento US 4.018.185 describe un tubo de recogida suministrador de polvo que tiene un tubo de suministro de polvo central que recibe el polvo atrapado en una gas propulsor, un tubo concéntrico de salida que suministra gas propulsor al tubo de suministro de polvo y un polvo atrapado uniformemente en el gas según el polvo entra en el tubo de suministro de polvo. Las variaciones del tubo de recogida básico incluyen un tubo de fluidización concéntrico que rodea el tubo de suministro propulsor y polvo localmente en fluidización alrededor de la abertura del tubo de recogida de polvo. El tubo se sumerge en una tolva de polvo cuando está en funcionamiento y toda la tolva puede fluidizarse y vibrar para ayudar al funcionamiento del tubo de recogida.

El documento US 5.186.166 describe un dispositivo de nebulización de chorro de flujo continuo que comprende una carcasa nebulizadora con una parte de la carcasa inferior generalmente de forma cónica que define un volumen interior encerrado por la carcasa y un elemento de boquilla en la parte superior de la carcasa que se extiende a través de la carcasa. Una parte de entrada superior del elemento de boquilla está acoplada a una fuente adecuada de gas portador comprimido y una parte inferior del elemento de boquilla forma una estructura de descarga para dirigir el gas hacia abajo hacia el extremo inferior de la parte inferior con forma cónica de la carcasa nebulizadora.

ES 2 302 332 T3

El documento EP 0.473.965 describe un dispositivo para el suministro manual de un polvo. El dispositivo comprende una bomba de aire donde el flujo de aire comprimido recoge el polvo mediante un inyector y una cámara de torbellino que puede llenarse automáticamente mediante un medio de almacenamiento y suministra el polvo por aceleración a través del canal de salida.

El documento US 4.114.615 describe un dispositivo de inhalación de aerosol que utiliza un propulsor y recipientes de medicina separados. Se proporciona una válvula que actúa junto con una cámara de medida para suministrar una cantidad medida del propulsor después de cada activación del dispositivo.

10 Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona un aparato para formar un aerosol con un medicamento en polvo en combinación con un receptáculo de acuerdo con la reivindicación 1 y un método para formar un aerosol de un medicamento en polvo de acuerdo con la reivindicación 15.

La presente invención proporciona un aparato para el suministro pulmonar eficaz de dosificaciones exactas, precisas y repetibles de medicamentos en polvo. La presente invención será particularmente útil para el suministro de productos biofarmacéuticos costosos tales como proteínas, polipéptidos y fármacos de ácido polinucleico aunque también será útil para el suministro sistémico o localizado de cualquier medicamento en polvo a través de los pulmones. El sistema y método de suministro produce la dispersión sustancialmente completa del medicamento en polvo con la rotura de cualquier aglomerado del polvo que pudiera haberse formado antes del suministro. El método y aparato encontrarán un uso particular en la dispersión de medicamentos finamente pulverizados desde receptáculos de dosificación unitaria tales como envases blíster o cartuchos, donde la presente invención puede fluidizarse y extraer sustancialmente toda la cantidad de polvo (normalmente al menos el 70% en peso, más normalmente al menos el 80%, y preferiblemente al menos el 90%) dentro del receptáculo, minimizando de esta manera el residuo y potenciando la exactitud y precisión de la dosificación. Los métodos y enfoques sin embargo encontrarán uso también con la dispersión y suministro de cantidades medidas preseleccionadas (bolos) de medicamentos en polvo desde receptáculos que contienen múltiples unidades de dosificación, es decir polvos a granel contenidos en un solo receptáculo.

Los métodos y aparatos de la presente invención son particularmente adecuados para el suministro de polvos formados a partir de partículas discretas en el intervalo de tamaño de $1\ \mu\text{m}$ a $5\ \mu\text{m}$. Dichos polvos, cuando se dispersan apropiadamente en un aerosol, son óptimos para suministrar en las regiones alveolares del pulmón. Sin embargo, son particularmente difíciles de manipular y frecuentemente se aglomeran en gran medida durante el procesado envasado y manipulación. Hasta ahora, la característica de manipulación de dichos polvos a menudo se ha potenciado combinando las partículas de fármacos finas con partículas de vehículo más grandes que tienen características de manipulación y dispersión más fáciles. El uso de un vehículo, sin embargo, diluye el fármaco, lo que requiere un mayor volumen de dispersión para una dosificación de fármaco dada. Las partículas de vehículo pueden provocar también asfixia cuando se inhalan y no sirven para otro propósito que mejorar las características de manipulación. La presente invención puede conseguir la dispersión de partículas de fármaco finas con poca o ninguna sustancia de soporte mediante un método de dispersión en dos etapas. La presente invención, sin embargo, será funcional con composiciones de fármaco que incluyen dichas partículas de soporte así como con diluyentes que pueden ser necesarios para conseguir las concentraciones de dosificación deseadas.

Los polvos se fluidizan en primer lugar dentro del receptáculo, como se ha descrito anteriormente, dando como resultado partículas fluidizadas y aglomerados de partículas que se dispersan después en la corriente de gas a alta velocidad en condiciones que rompen dichos aglomerados. Dicha dispersión completa puede conseguirse con volúmenes muy bajos de aire a alta velocidad y aire de fluidización dando como resultado un bolo de fármaco bien disperso que tiene concentraciones de partículas de fármaco relativamente altas. Por supuesto, la presente invención es útil también con formulaciones de fármaco que incluyen un vehículo diluyente o similares. La ventaja de la presente invención es que el uso de vehículos a menudo puede reducirse o eliminarse también.

Ventajosamente, la corriente de aire a alta velocidad es sónica lo que proporciona fuerzas de cizalla suficientes para separar los aglomerados en partículas individuales.

Ventajosamente, se formaran al menos dos penetraciones discretas separadas en la superficie de acceso antes de acoplar el extremo de entrada del tubo de suministro con una de las penetraciones. La otra penetración permite que una corriente diferente de aire de fluidización entre en el receptáculo, fluidice el polvo y barra el receptáculo del polvo fluidizado para ayudar a asegurar que sustancialmente todo el polvo (preferiblemente al menos el 70%, más preferiblemente al menos el 80% y aún más preferiblemente al menos el 90%) se retira hacia la corriente de aire que fluye. La corriente de gas a alta presión se generará liberando bruscamente una carga de gas presurizado a través de una trayectoria de flujo que se cruza con el extremo de salida del tubo de suministro a un ángulo seleccionado para (1) inducir una fluidización suficiente del flujo de aire a través del tubo de suministro para fluidizar y transportar el polvo en el receptáculo y (2) romper los aglomerados de polvo que permanecen según el polvo sale del extremo de salida del tubo de suministro. La presión de gas (con respecto a la presión atmosférica) antes de la liberación normalmente será de al menos aproximadamente $1,034 \times 10^5\ \text{Pa}$ (15 psig) (para conseguir la misma velocidad), preferiblemente es de al menos $1,379 \times 10^5\ \text{Pa}$ (20 psig) y más preferiblemente está en el intervalo de $1,379 \times 10^5\ \text{Pa}$ (20 psig) a $1,034 \times 10^6\ \text{Pa}$ (150 psig) y normalmente está en el intervalo de $2,758 \times 10^5\ \text{Pa}$ (40 psig) a $5,516 \times 10^5\ \text{Pa}$ (80 psig). El volumen expandido de gas liberado (medido a temperatura ambiente y presión estándar (STP) de $1,013 \times 10^5\ \text{Pa}$ (14,7 psi) y

ES 2 302 332 T3

20°C) estará por lo tanto normalmente en el intervalo de 2 ml a 25 ml, preferiblemente entre 4 ml y 15 ml. La liberación del gas a alta presión puede efectuarse mediante un gatillo manual u opcionalmente detectando una presión negativa resultante de la inspiración del paciente (es decir, puede activarse por la inhalación). Como se describe con detalle a continuación, la corriente de gas a alta presión se combinará con la corriente de aire de fluidización a una proporción en volumen (medida en STP) en el intervalo de 1:2 a 1:4 (gas a alta presión: aire de fluidización) para producir el aerosol que posteriormente inhalará el paciente, opcionalmente después de capturar en una cámara de captura de penacho.

El método puede comprender adicionalmente la etapa de capturar el volumen discreto resultante del polvo en forma de aerosol en una cámara de captura de penacho antes de la posterior inhalación por el paciente. El paciente puede inhalar entonces toda la dosis en aerosol desde la cámara simultáneamente con y/o seguido de inhalación del aire ambiente que barre la cámara de captura para asegurar adicionalmente el suministro eficaz del polvo con pérdidas mínimas. La inhalación de aire de renovación que sigue al bolo inicial de medicamento conducirá al medicamento hacia las profundidades de las regiones alveolares de los pulmones donde ocurrirá la absorción. El método comprende además opcionalmente hacer avanzar una pluralidad de receptáculos que contienen el polvo pasado el tubo de suministro típicamente en forma de tira o disco de manera que el polvo pueda aspirarse secuencialmente y dispersarse desde cada receptáculo.

Preferiblemente, cantidades discretas de un medicamento en polvo pueden suministrarse secuencialmente desde un receptáculo o depósito. En contraste con los métodos descritos anteriormente, el receptáculo incluirá una cantidad de medicamento en polvo que es mayor que la destinada al suministro en un solo bolo, conteniendo normalmente una cantidad que es suficiente para un gran número de bolos, normalmente al menos 5 preferiblemente al menos 10 y frecuentemente 20 o más. El método comprende insertar el extremo de entrada del tubo de suministro en el receptáculo y hacer fluir una corriente de gas a alta presión que pasa por un extremo de salida del tubo de suministro para inducir el flujo de aire desde el receptáculo a través del tubo. El medicamento en polvo queda atrapado de esta manera en el flujo de aire que pasa a través del tubo de suministro y se combina con la corriente de gas a alta presión en el extremo de salida del tubo de suministro. La corriente de gas a alta presión puede dirigirse repetidamente pasado el extremo de salida del tubo de suministro mientras que el extremo de entrada permanece dentro del receptáculo de medicamento en polvo “a granel”.

Un mecanismo para hacer recíproco el receptáculo respecto al tubo de suministro (o para extender el tubo de suministro respecto al receptáculo) se proporciona opcionalmente. Una fuente de gas comprimido para generar la alta presión de una bomba manual, una bomba eléctrica (que normalmente funciona con pilas) un recipiente de gas comprimido, un sistema de dos fluidos o la región de baja presión resultante en el extremo de salida del tubo de suministro dirige el aire de fluidización hacia el receptáculo (desde la cámara de captura de penacho que posteriormente recibe el aerosol, minimizando de esta manera el aire neto introducido desde el exterior del dispositivo) para fluidizar y extraer el polvo hacia fuera desde el receptáculo a través del tubo, y hacia la corriente de gas a alta velocidad para formar la dispersión deseada. Normalmente, la cámara de captura de penacho se dispone sobre y en línea con el extremo de salida del tubo de suministro para contener el “penacho” de aerosol en polvo y permitir que el penacho se inactive antes de la inhalación por el paciente. El tubo de suministro no tiene chorros o tubos eyectores dentro de la trayectoria de flujo y la trayectoria de flujo transparente no interrumpido reduce cualquier tendencia para que el tubo de suministro se atasque o pierda de otra manera la eficacia de dispersión. Usar aire desde la cámara de captura como fuente de gas de fluidización es ventajoso ya que reduce el volumen total de gas “nuevo” introducido a la cámara, haciendo que la captura de la corriente de gas de dispersión (es decir, la combinación de la corriente de gas a alta presión y la corriente de aire de fluidización) sea más fácil. Dicho reciclado de aire desde la cámara de captura, sin embargo, no es una característica esencial de la presente invención. El aire de fluidización puede obtenerse también directamente desde fuera del dispositivo.

Ventajosamente, el receptáculo estará soportado en un mecanismo para hacer avanzar una banda continua (por ejemplo una tira o un disco) que lleva una pluralidad de receptáculos pasada la localización de fluidización. Normalmente, el mecanismo de avance de la banda incluye un cartucho o carro que sostiene la banda y que se monta recíprocamente respecto al tubo de suministro de manera que los receptáculos pueden hacerse avanzar secuencialmente mientras que el cartucho y el tubo están separados y el tubo posteriormente se introduce en el receptáculo moviendo el cartucho y el tubo juntos. Opcionalmente, la tapa del receptáculo u otra superficie de acceso sencilla (es decir, una superficie en un lado del receptáculo) se perforará inmediatamente antes de la introducción del tubo de suministro normalmente usando un mecanismo de perforación diferente que perfora la tapa según el cartucho se mueve recíprocamente respecto al tubo de suministro. Como alternativa, la superficie de acceso puede perforarse simultáneamente con la inserción del tubo de suministro. En el último caso, el extremo de entrada del tubo de suministro normalmente tiene una estructura de perforación y/o se proporcionarían estructuras de perforación adicionales para formar penetraciones adicionales para la entrada del aire de fluidización.

Ventajosamente, el mecanismo de perforación producirá al menos dos orificios espaciados en la tapa, donde un orificio recibe o se engrana con el tubo de suministro y el otro orificio permite la entrada de aire de desplazamiento para fluidizar el polvo y barrer el receptáculo según el polvo se aspira a través del tubo de suministro. Un conducto u otra trayectoria pueden proporcionarse también para dirigir el aire desde la cámara de captura de penacho de nuevo hacia el receptáculo para proporcionar al menos parcialmente el aire de desplazamiento necesario. El orificio para el tubo de suministro puede formarse simultáneamente con o en un momento diferente del orificio u orificios de aire de desplazamiento. Por ejemplo, el orificio u orificio de aire de desplazamiento podría formarse en una estación de perforación dispuesta por delante de la estación de dispersión con el orificio del tubo de suministro formado en

ES 2 302 332 T3

la estación de dispersión o viceversa. Puede ser deseable también proporcionar un mecanismo de perforación en la estación de dispersión donde la estructura de perforación de tubo de suministro se mueve recíprocamente respecto al receptáculo en un movimiento diferente de la estructura de perforación del orificio de aire de desplazamiento.

5 Preferiblemente, el aparato comprende un tubo de suministro que tiene un extremo de entrada y un extremo de salida y un lumen que define una trayectoria de flujo axial entre dicho extremo de entrada y extremo de salida. Al menos se proporciona un conducto para que fluya una corriente de gas a alta velocidad pasado el extremo de salida en una dirección que converge con la trayectoria de flujo axial a un ángulo en el intervalo de $12,5^\circ$ a 65° . Se ha descubierto que el ángulo de convergencia en este intervalo induce un flujo suficiente de aire de fluidización en el tubo de suministro para vaciar eficazmente un receptáculo de polvo asociado (que típicamente retira y forma un aerosol con al menos el 80% y preferiblemente al menos el 90% del polvo presente inicialmente en el receptáculo) mientras que proporciona también una energía de cizalla suficiente en el extremo de salida para romper sustancialmente los aglomerados que están presentes en el polvo.

15 El aparato de formación de aerosol puede incluir dos o más conductos de gas diferentes que convergen desde lados diferentes, normalmente opuestos (diametral opuestos) de la trayectoria de flujo. Como alternativa el conducto de gas a alta presión puede terminar en una sola apertura anular que circunscribe el extremo de salida del tubo de suministro y que crea una trayectoria de flujo de gas que converge en la trayectoria de flujo axial. Este último enfoque, sin embargo, generalmente será menos preferido ya que es difícil fabricar aperturas anulares del pequeño tamaño requerido. El área del lumen total (A_1) del conducto o conductos de flujo de gas a alta presión (dispersión) normalmente estará en el intervalo de $0,05 \text{ mm}^2$ a $0,3 \text{ mm}^2$ mientras que el cuello del tubo de suministro inmediatamente aguas arriba del conducto o conductos de gas tendrá un área de lumen (A_2) en el intervalo de $0,5 \text{ mm}^2$ a 10 mm^2 . El área (A_3) y la longitud del volumen de mezcla inmediatamente aguas abajo de los conductos de gas a alta velocidad están preferiblemente en el intervalo de $0,6 \text{ mm}^2$ a 11 mm^2 y de $0,5 \text{ mm}$ a 3 mm , respectivamente. El tubo de suministro aguas arriba del cuello normalmente tendrá un área (A_4) en el intervalo de $0,6 \text{ mm}^2$ a 15 mm^2 .

El aparato para formar aerosol puede incluir adicionalmente un tubo difusor que se extiende desde el extremo de salida del volumen de mezcla y que tiene un lumen que normalmente aunque no necesariamente está alineado coaxialmente con el lumen del tubo de suministro. El diámetro del lumen del tubo difusor aumentará a una dirección lejos del extremo de salida del volumen de mezcla, divergiendo típicamente a un ángulo medio de 2° a 10° sobre una longitud en el intervalo de $0,5 \text{ cm}$ a 5 cm , que normalmente tiene un área de salida que es aproximadamente 4 veces el área de entrada (volumen de mezcla). El tubo difusor provoca de esta manera una reducción en la velocidad de la corriente de gas que escapa del extremo de salida del volumen de mezcla, donde la velocidad es máxima, antes de entrar en la cámara de captura de penacho. El penacho continúa ralentizándose rápidamente según se expande dentro de la cámara y se aproxima a un estado quieto o inactivo antes de la inhalación.

En otra disposición se proporciona un ensamblaje del tubo de suministro que comprende: una cubierta que tiene una cavidad; un miembro de dirección de flujo alojado en la cavidad de la cubierta; en el que una trayectoria de flujo se define entre la cubierta y el miembro; y un tubo de suministro dispuesto en un pasaje axial del miembro de dirección de flujo.

El ensamblaje puede sustituirse dentro del sistema de dispersión de aerosol facilitando la retirada y limpieza o intercambio del ensamblaje según se obtura o se ensucia.

45 Ventajosamente, el tubo de suministro se proporciona de manera que tiene un extremo de entrada, un extremo de salida y un lumen que se extiende entre ellos de manera que el extremo de entrada puede insertarse en el receptáculo. De esta manera, el gas comprimido que sale de la válvula de liberación puede hacerse fluir pasado el extremo de salida del tubo de suministro con polvo del receptáculo que se extrae a través del tubo y que se dispersa en el gas comprimido que fluye para formar el aerosol. Preferiblemente, se proporciona un medio para perforar al menos un orificio en una superficie de acceso del receptáculo simultáneamente con la inserción del extremo de entrada del tubo de suministro en el receptáculo. En un aspecto preferible, el medio de perforación comprende un par de lengüetas puntiagudas, cada una de las lengüetas dispuesta en un ángulo oblicuo respecto a la superficie de acceso del receptáculo cuando se perfora con las lengüetas a través de la superficie de acceso.

55 En otra disposición se proporciona un medio para trasladar recíprocamente el receptáculo hacia y desde el medio de perforación. El medio de traslación preferiblemente incluye una unión sobre el centro para bloquear el receptáculo en su sitio una vez insertado el extremo de entrada del tubo de suministro del receptáculo. En otro aspecto, se proporciona una clavija de colocación para alinear el receptáculo en una orientación preferida respecto al medio de perforación mientras que se inserta el extremo de entrada del tubo de suministro en el receptáculo.

60 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es una ilustración esquemática de un sistema de dispersión de aerosol construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

65 La Figura 2 es una ilustración en perspectiva de un ensamblaje de tubos de suministro de acuerdo con el empleado en el sistema de dispersión de aerosol de la Figura 1, mostrado en un cuarto de sección con su extremo de entrada próximo a un receptáculo de polvo.

ES 2 302 332 T3

La Figura 3 ilustra un patrón de penetración de la tapa del receptáculo de polvo preferido.

La Figura 4A es una vista de sección transversal de una parte del ensamblaje de tubo de suministro ilustrado en la Figura 2.

5

La Figura 4B es un vista de sección transversal tomada a lo largo de la línea 4B-4B de la Figura 4A.

La Figura 4C es una vista de sección transversal alternativa tomada a lo largo de la línea 4B-4B de la Figura 4A.

10

La Figura 5 es una ilustración esquemática que muestra los tamaños relativos y ángulos de convergencia del lumen del tubo de suministro y conductos de gas de dispersión de la presente invención.

La Figura 6 ilustra un lumen de tubo de suministro en combinación con un conducto de gas de dispersión que tiene una apertura anular que define una trayectoria de flujo cónica.

15

La Figura 7 es una vista en perspectiva de un ensamblaje de tubo de suministro alternativo construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La Figura 8 es una vista despiezada del ensamblaje de tubo de suministro de la Figura 7.

20

La Figura 9 es una vista de sección transversal del ensamblaje de tubo de suministro de la Figura 7.

La Figura 10 ilustra un tercer ensamblaje de tubo de suministro alternativo similar al de las Figuras 7-9, aunque incluye adicionalmente elementos auto-penetrantes que permiten la entrada del tubo de suministro y tubos de aire de fluidización en un receptáculo de medicamento en polvo.

25

La Figura 11A es una vista ampliada, detallada de los elementos auto-penetrantes de la Figura 10.

La Figura 11B es una vista ampliada de una construcción alternativa de un elemento auto-penetrante.

30

Las Figuras 12A-12C ilustran el uso del ensamblaje de tubo de suministro de las Figuras 7-9 en la dispersión de un medicamento en polvo desde un receptáculo de dosificación unitaria sencillo.

La Figura 13 es una vista en perspectiva de un aparato alternativo para formar un aerosol de un medicamento en polvo.

35

La Figura 14 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 3 girado 180 grados y que muestra la cámara de captura en una configuración plegada y una embocadura en la cámara.

40

La Figura 15 es una vista en perspectiva despiezada del aparato de la Figura 13 que muestra un ensamblaje transyector para formar un aerosol con el medicamento en polvo.

La Figura 16 ilustra el ensamblaje transyector de la Figura 15 situado sobre un receptáculo ejemplar para contener el medicamento en polvo.

45

La Figura 17 es una vista despiezada del ensamblaje transyector de la Figura 16.

La Figura 18 es una vista de sección transversal del ensamblaje transyector y receptáculo de la Figura 16.

50

La Figura 19 ilustra la penetración del ensamblaje transyector de la Figura 19 en el receptáculo.

La Figura 20 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 13 que muestra la introducción de un receptáculo que tiene el medicamento en polvo hacia el aparato

55

La Figura 20A es una vista superior del receptáculo que se sitúa sobre el del soporte del aparato de la Figura 13.

La Figura 21 es una vista lateral de sección transversal del aparato de la Figura 13.

La Figura 22 es una vista lateral del aparato de la Figura 13 que tiene su cubierta exterior retirada.

60

La Figura 23 es una vista lateral de un ensamblaje de manipulación junto con otros componentes seleccionados del aparato de la Figura 13, mostrándose el ensamblaje de manipulación en una configuración cerrada.

La Figura 24 es una vista más detallada de los componentes seleccionados del aparato de la Figura 23 y muestra una válvula de liberación en una configuración abierta.

65

La Figura 25 ilustra el ensamblaje de manipulación y otros componentes seleccionados de la Figura 23 extendiéndose el ensamblaje de manipulación para cerrar la válvula de liberación y replegar un pistón.

ES 2 302 332 T3

La Figura 26 es una vista más detallada de la válvula de liberación de la Figura 25 mostrada en la posición cerrada.

La Figura 27 es una vista en perspectiva de la válvula de liberación del aparato del Figura 13.

5 La Figura 28 es una vista de sección transversal de la válvula de liberación de la Figura 27 que muestra la válvula en una configuración abierta.

La Figura 29 es una vista de sección transversal de la válvula de liberación de la Figura 27 con la válvula en una configuración cerrada.

10

Descripción de la realización específica

Haciendo referencia ahora a la Figura 1, se describirá un sistema 10 para dispersar un medicamento en polvo desde una pluralidad de receptáculos 12 por inserción de un ensamblaje de tubo de suministro 14. Los receptáculos pueden ser de cualquier forma que contenga y conserve los medicamentos y que proporcione una superficie de acceso perforable. Como se ilustra, los receptáculos 12 están en una banda continua que comprende pocillos individuales cubiertos por una tapa perforable, típicamente una lámina metálica u otro laminado convencional. Cada receptáculo incluirá una dosificación precisa del medicamento en polvo a suministrar. La cantidad de polvo en cada receptáculo individual normalmente estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg a 20 mg, más normalmente de 2 mg a 10 mg. 20 La banda continua puede estar en forma de una banda, disco o estructura moldeada con un cierre. La fabricación de dichos recipientes denominados a menudo "envases blíster" se conoce bien en la técnica de envasado farmacéutico y no es necesario describirla adicionalmente.

Aunque se ilustra con el cartucho 22 en la Figura 1, se entenderá que los sistemas de dispersión de polvo de la presente invención podrían construirse también para recibir bases de dosificación única que llevan solo un receptáculo. En dicho caso, el usuario insertará el envase de manera que el receptáculo se orientará apropiadamente respecto al tubo suministro 40 (Figura 2) del ensamblaje de tubo de suministro 14. Las perforaciones necesarias en la superficie de acceso del receptáculo que pueden hacerse manualmente antes de la inserción, pueden hacerse dentro del sistema 10 (antes o simultáneamente con la introducción del ensamblaje de tubo de suministro 14). En una disposición alternativa 30 los orificios perforados podrían realizarse y exponerse desprendiendo una cubierta antes de la inserción del envase en el dispositivo. Los envases de múltiples receptáculo podrían proporcionarse también cuando el envase se inserta en el dispositivo a diferentes orientaciones para exponer selectivamente receptáculos individuales al tubo de suministro. Hay disponibles diversas opciones de diseño cuando el usuario inserta un solo receptáculo antes de cada uso.

35 El sistema 10 comprende adicionalmente un cierre base 11 y el tubo de suministro 40 (Figura 2) del ensamblaje de tubo de suministro 14 tiene un extremo de entrada 16 y un extremo de salida 18. Una fuente de gas presurizado 20 se proporciona dentro del cierre base 11 y está conectado con el extremo proximal del ensamblaje de tubo de suministro 14 para proporcionar una corriente de gas a alta presión, como se describirá con mayor detalle en relación con la Figura 2.

40

El receptáculo 12 se montará dentro del cierre base 11 para moverse recíprocamente hacia el extremo de entrada 16 del ensamblaje de tubo de suministro 14. Preferiblemente la tira de receptáculos 12 se montará dentro de un cartucho 12 que está montado recíprocamente en el cierre base 11 mientras que el ensamblaje del tubo de suministro 14 se monta de forma fija dentro del cierre base. De esta manera, los receptáculos 12 pueden hacerse avanzar secuencialmente pasada la localización de fluidización (definida por el extremo de entrada 16 del ensamblaje del tubo de suministro 14) dentro del cartucho 22, aproximándose el receptáculo que está en una localización de dispersión o fluidización al extremo de entrada 16 del tubo de suministro para permitir vaciar sus contenidos en polvo, como se describe con más detalle a continuación en este documento. Tanto el movimiento recíproco del cartucho 22 como el avance de los receptáculos 12 dentro del cartucho puede conseguirlo manualmente el usuario. Como alternativa, puede proporcionarse un mecanismo dentro del cierre base 11 para el movimiento alternativo simultáneo del cartucho 22 y hacer avanzar la tira de receptáculos 12, como parte de un mecanismo de avance manual o como parte de un mecanismo que funciona con pilas.

50

En la realización de la Figura 1, se formarán penetraciones en la capa de la tira de los receptáculos 12 mediante un mecanismo de perforación 24. Como se ilustra, el mecanismo de perforación 24 se montará de forma fija dentro del cierre base 11 e incluirá una pluralidad de elementos de penetración afilados 26 dispuestos para entrar en contacto y penetrar con la tapa perforable 92 (Figura 3) de los receptáculos 12 cuando el cartucho 22 se mueve recíprocamente como se ilustra en las líneas discontinuas en la Figura 1. El mecanismo de perforación 24 se localizará para entrar en contacto con un receptáculo 12 que se localiza en una estación antes del ensamblaje de tubo de suministro 14. De esta manera cada receptáculo 12 se perforará inmediatamente antes de hacerlo avanzar a la localización de fluidización.

60

Se entenderá que puede proporcionarse una gran variedad de mecanismos para perforar orificios dentro de la tapa de cada receptáculo y para llevar el receptáculo a las proximidades del ensamblaje del tubo de suministro 14. Por ejemplo, el cartucho 22 puede mantenerse estacionariamente dentro del cierre base 11 mientras que cada uno de los ensamblajes de tubo de suministro 14 y mecanismo de perforación 24 puede moverse recíprocamente, juntos o por separado. Como alternativa, el extremo de entrada 16 del ensamblaje de tubo de suministro 14 podría configurarse para que fuera auto-penetrante (véanse las Figuras 10 y 11A y 11B a continuación). En el último caso, el patrón deseado de penetración se formaría en la tapa perforable del receptáculo 12 al mismo tiempo que el extremo de entrada se

65

ES 2 302 332 T3

engrana contra o se inserta en el interior del receptáculo. La presente invención no se limita a ningún mecanismo de perforación y avance particular que pueda emplearse. La fuente de gas 20 proporcionará un volumen de aire u otro gas a alta presión al extremo de salida 18 del tubo de suministro 40 (Figura 2) del ensamblaje del tubo de suministro 14 para inducir el flujo de aire de fluidización, arrastrar el polvo desde los receptáculos 12 y dispersar el polvo dentro de la corriente de gas que fluye. Mientras el aire a alta velocidad de la fuente de gas normalmente se dirige pasado el extremo de salida 18, se entenderá que el tubo de suministro 40 puede extenderse pasado el punto de entrada de corriente de gas a alta presión, por ejemplo proporcionando entradas laterales en un tubo alargado. De esta manera, el gas a alta velocidad podría combinarse realmente con el aire de fluidización que lleva las partículas atrapadas dentro del propio tubo de suministro. Con dicha construcción, el tubo de suministro 40 podría definir el volumen de mezcla 60 (Figura 4A) como se describe a continuación.

La fuente de gas 20 proporcionará gas a una presión manométrica relativamente alta (respecto a la presión atmosférica), que normalmente es suficiente para proporcionar un flujo sónico pasado el extremo de salida 18 del ensamblaje de tubo de suministro 14, que típicamente está por encima de $1,034 \times 10^5$ Pa (15 psig), normalmente al menos $1,379 \times 10^5$ Pa (20 psig) y preferiblemente está en el intervalo de $1,379 \times 10^5$ Pa (20 psig) a $1,034 \times 10^6$ Pa (150 psig) y más preferiblemente está intervalo de $2,758 \times 10^5$ Pa (40 psig) a $5,516 \times 10^5$ Pa (80 psig). La energía almacenada en la carga del gas a alta presión será suficiente para inducir el flujo de aire a través del tubo de suministro 40 del ensamblaje de tubo de suministro 14 que a su vez dirige el aire de fluidización hacia el receptáculo para fluidizar y extraer el peso esperado de medicamento en polvo desde el receptáculo 12. El volumen expandido de la carga típicamente estará en el intervalo de aproximadamente 2 ml a 25 ml (medido a STP), normalmente está en el intervalo de aproximadamente 4 ml a 15 ml. El volumen de fluidización de gas cuyo flujo se induce a través del ensamblaje de tubo de suministro 14 mediante la corriente de gas a alta velocidad normalmente será de 2 ml a 100 ml, preferiblemente de 4 ml a 60 ml medido a STP. La manera específica en la que el gas a alta presión fluye pasado el extremo de salida 18 del ensamblaje de tubo de suministro 14 se describirá con mayor detalle en relación con la Figura 2.

La fuente de gas 20 puede estar en forma de una bomba manual, una bomba eléctrica, un cilindro de gas a alta presión o similares. La construcción de bombas manuales en dispositivos de dispersión de polvo manuales se describe en patentes y bibliografía técnica. Véase por ejemplo el documento WO 90/07351. La construcción de bombas de gas eléctricas, suministros de cilindro de gas y sistemas de los fluidos está también dentro de las especialidades de la técnica.

El sistema de dispersión de gas 10 incluye adicionalmente una cámara de captura de penacho 30 que se dispone sobre el extremo de salida 18 del ensamblaje de tubo de suministro 14 para capturar el polvo liberado del tubo. La cámara de penacho 30 incluirá una embocadura 32 en su extremo distal y tendrá un volumen interno suficiente para capturar sustancialmente toda la dispersión de polvo que se suministra desde el ensamblaje de tubo de suministro 14. Normalmente, el volumen estará en el intervalo de 50 ml a 1000 ml, preferiblemente de 100 ml a 750 ml. La cámara 30 incluirá también una entrada de aire ambiente (no mostrada), opcionalmente una entrada tangencial como se describe en el documento US 5.458.135. Como alternativa el aire de entrada puede ser axial o espiral como se describe en relación con las Figuras 7-9, a continuación.

Durante el funcionamiento, la dispersión de polvo se introducirá en la cámara de captura de penacho 30, como se ilustra mediante la flechas 34. El aire se desplazará a través de la embocadura 30 y opcionalmente de nuevo hacia un lumen anular en el ensamblaje del tubo de suministro 14 según se indica mediante las flechas 26 y se describirá con más detalle en relación con la Figura 2. Dicho reciclado de aire desde la cámara de captura de penacho 30 según entra el gas de fluidización 30 reduce en gran medida el volumen total del nuevo gas que se introduce al sistema. El único gas nuevo introducido (antes de la inhalación del paciente) será de la fuente de gas 20. Después de que todos los contenidos de un receptáculo 20 se hayan dispersado y capturado dentro de la cámara de penacho 30 el paciente inhalará toda la dosis en forma de aerosol a través de la embocadura 32 renovada por el aire ambiente a través de la cámara para extraer todo el medicamento en forma de aerosol desde la cámara. Opcionalmente, una placa de orificios u otro elemento de limitación de flujo se situarán en la trayectoria de entrada del aire a la cámara para ralentizar la inhalación y potenciar la profundidad de penetración de las partículas de polvo. La inhalación del aire adicional asegura adicionalmente que el medicamento en polvo se dispersará eficazmente y se conducirá en profundidad hacia las regiones alveolares del pulmón donde está disponible para absorción sistémica o suministro localizado.

Haciendo referencia ahora a la Figura 2, el ensamblaje de tubo de suministro 14 incluye un tubo de suministro tubular interno 40 que define el extremo de entrada 16 del ensamblaje de tubo de suministro 14 en su extremo distal y un miembro de tubo co-axial externo 42 que define un lumen anular 44 para hacer pasar el aire de retorno desde la cámara 30 de nuevo al receptáculo 12, como se describe con más detalle a continuación en este documento.

El lumen 46 del tubo de suministro tubular interno 40 se extiende desde el extremo de entrada 16 al extremo de salida 18 donde un cuello o restricción se forma opcionalmente. El cuello o restricción no es necesario para el funcionamiento del ensamblaje del tubo de suministro 14, aunque es el área (A_2) en el extremo de salida del lumen 46 (Figura 4A) la que determina las características del rendimiento del tubo de suministro, como se describe con más detalle a continuación en este documento. El gas de dispersión de la fuente de gas 20 entra en el ensamblaje del tubo de suministro 14 a través de un puerto 50 conectado a una impelente anular 52. La impelente anular a su vez está conectada a un par de conductos de gas 54 que dirigen las corrientes de gas convergente hacia la trayectoria de flujo definida por el lumen 46 del tubo de suministro 40. El ángulo al que se orientan los conductos de gas 54 se elige para proporcionar un equilibrio apropiado entre la magnitud de la velocidad de flujo inducida en la corriente de polvo

ES 2 302 332 T3

aspirada a través del lumen 46 y la magnitud de las fuerzas de cizalla que rompen los aglomerados en el polvo según pasan desde el extremo de salida 18 hacia una sección de expansión 58.

5 El área (A_2) (Figura 4A) del cuello 18 del lumen del tubo de suministro 46 típicamente estará en el intervalo de $0,5 \text{ mm}^2$ a 10 mm^2 , preferiblemente en el intervalo de un 1 mm^2 a 4 mm^2 . En la realización ilustrada, el área (A_4) de la parte aguas arriba del lumen 46 (Figura 4A) es mayor que la de (A_2), siendo típicamente de $0,6 \text{ mm}^2$ a 15 mm^2 . El lumen aguas arriba 46, sin embargo, podría tener un área uniforme a lo largo de toda su longitud igual al área del extremo de salida (A_2), aunque dicha construcción sería menos preferida.

10 Haciendo referencia a la Figura 4A, un volumen de mezcla 60 que tiene un área de sección transversal uniforme (que no se expande) (A_3) y una longitud (L_2) se localiza inmediatamente en el extremo de salida 18 del tubo de suministro 40. Se muestra que el área de sección transversal (A_3) es ligeramente mayor que el área del cuello del tubo de suministro (A_2) de salida, aunque esto no es necesario. El área ejemplar (A_3) está típicamente en el intervalo de $0,6 \text{ mm}^2$ a 11 mm^2 . La longitud (L_2) es 1-5 veces el diámetro del volumen de mezcla 60 (para secciones transversales circulares), típicamente en el intervalo de $0,5 \text{ mm}$ a 2 mm . En la realización ilustrada, se muestran un par de conductos de gas 54 (Figura 4B), como se ilustra en la Figura 4B. Sería posible también utilizar sólo un único chorro de entrada o proporcionar tres, cuatro o más entradas diferentes, ilustrándose cuatro entradas 54' en la Figura 4C. Pueden usarse también otras configuraciones que incluyen una apertura anular continua como se describe en relación con la Figura 6 o combinaciones de chorros perpendiculares (para romper los aglomerados) y chorros dirigidos axialmente (para inducir la fluidización del flujo de gas).

25 Haciendo referencia ahora a la Figura 5, los conductos de gas a alta presión 72 se disponen alrededor del cuello del lumen del tubo de suministro 70 a ángulos α_1 y α_2 que normalmente, aunque no necesariamente, son iguales. Los ángulos α son importantes para conseguir tanto una transferencia de masa adecuada del polvo desde el receptáculo como una "rotura del aglomerado" según el polvo entra en el volumen de mezcla inmediatamente aguas abajo de los orificios de salida de los conductos 72. Los ángulos α estarán en el intervalo de $12,5^\circ$ a 65° , preferiblemente de 25° a 40° .

30 Se entenderá que los lúmenes de gas a alta presión 72, como se ilustra en la Figura 5, puede formarse como una único impelente cónica 80 que termina en un apertura anular 82 como se ilustra en la Figura 6. El ángulo de convergencia α generalmente estará dentro del intervalo ajustado anteriormente para α , y el área total del lumen anular 82 generalmente estará dentro del área total A_2 para los lúmenes de gas a alta presión también indicado anteriormente. Típicamente, la impelente cónica 80 tendrá una anchura w en intervalo de aproximadamente $0,005 \text{ mm}$ a $0,1 \text{ mm}$.

35 Haciendo referencia de nuevo a la Figura 2, el ensamblaje de tubo de suministro 14 funciona acoplando el extremo de entrada 16 del tubo de suministro 40 con una apertura 90 (Figura 3) formada en la tapa 92 sobre un receptáculo 12. Como se ilustra, el extremo de entrada 16 se inserta a través de la tapa 92 y hacia el receptáculo 12 aunque será posible también engranar el extremo de entrada sobre la apertura 90, utilizando típicamente una junta de sellado como se ilustra en las Figuras 7-10 a continuación. La apertura 90 estará rodeada por aperturas separadas 94 (según se ilustra, seis) que permiten la entrada de aire de fluidización según el polvo atrapado se extrae a través del tubo de suministro interno 40. La apertura 90 se muestra centrada, aunque esto no es necesario. En un aspecto preferido de la invención, al menos una parte (y preferiblemente todo) el aire de fluidización se proporcionará a través del lumen anular 44 mediante un puerto 96 en el ensamblaje de tubo de suministro 14 dispuesto en la parte inferior del interior de la cámara de penacho 30. Dicho aire "reciclado" de la cámara de penacho 30 pasa a través de la impelente anular 98 desde el puerto 96 hasta el lumen anular 44. Opcionalmente, puede proporcionarse un reborde o faldón de goma 95 para evitar la pérdida de aire de fluidización desde el lumen 44 al receptáculo 12. El aire de reciclado de fluidización desde la cámara de penacho 30 ayuda a contener el penacho de polvo disperso dentro de la cámara de penacho ya que limita la cantidad de aire que se desplaza y se expulsa a través de la embocadura 32 u otra abertura en la cámara.

50 La introducción del extremo de entrada 16 del tubo de suministro 40 del ensamblaje de tubo de suministro 14 hacia el receptáculo 12 es ventajosa (aunque no necesaria) ya que facilita la retirada sustancialmente completa de polvo (normalmente al menos el 80% y preferiblemente al menos al 90% en peso) del interior del receptáculo. Dicha retirada completa se potencia adicionalmente por la entrada de aire de fluidización a través de las aperturas separadas 94, lo que crea un patrón de flujo de aire que puede barrer el polvo desde todas las esquinas del receptáculo hacia el lumen de dispersión 46.

60 En las Figuras 7-9 se muestra una realización alternativa de un ensamblaje de tubo de suministro 10. El ensamble de tubo de suministro 100 es generalmente funcionalmente equivalente al ensamblaje de tubo de suministro 14 y puede usarse en lugar del mismo en el sistema de la Figura 1. El tubo de suministro 100, sin embargo, es particularmente adecuado para fabricarlo a partir de piezas de plástico o a partir de una combinación de piezas de plástico moldeadas y piezas de metal fabricadas.

65 El ensamblaje del tubo de suministro 100 comprende una carcasa 102, un cono de dirección de flujo 104 y un elemento de tubo de suministro 106, una pieza final 108, un elemento de válvula flexible 110 y una junta final 112. El elemento de tubo de suministro 106 se recibe en una cavidad abierta 114 dispuesta en un extremo inferior del cono de dirección de flujo 104. Los pasajes de flujo dentro del tubo de suministro 106 generalmente serán iguales que los descritos anteriormente para el ensamblaje de tubo de suministro 14 y el ensamblaje de tubo de suministro 100 incluye adicionalmente un volumen de mezcla 116 localizado inmediatamente por encima de la cavidad abierta

ES 2 302 332 T3

114 y una región de expansión 118 localizada por encima del volumen de mezcla. Las dimensiones del volumen de mezcla 116 y la región de expansión 118 generalmente serán iguales a las descritas anteriormente en relación con el ensamblaje del tubo de suministro 14.

5 Como se observa mejor en la Figura 8, el cono de dirección de flujo 104 puede incluir una pluralidad de canales de flujo de aire formados sobre su superficie exterior. Normalmente, habrá de 1 a 10 canales que tienen un área de sección transversal total de 5 mm² a 150 mm², preferiblemente de 40 mm² a 100 mm². Los canales de flujo de aire 120 se muestran en un patrón generalmente espiral en la Figura 8. El patrón en espiral puede ser preferido ya que conferirá un flujo vorticial para sustituir al aire que entra a la cámara de penacho asociada según el paciente inhala. Los canales de flujo
10 de aire 120, sin embargo, pueden tener también una configuración generalmente recta que conferirá una expansión cónica, aunque no espiral, al patrón de flujo del aire de sustitución. También será posible emplear canales de flujo de aire que sean rectos y paralelos entre sí para conferir un patrón de flujo de aire de sustitución en general axial en la cámara de penacho. También será posible emplear una sola abertura anular usando clavijas de otros elementos no divisores para soportar el cono de dirección de flujo, donde el cono puede tener una superficie continua sin canales discretos.

15 Los canales de flujo de aire 120 están encerrados en sus extremidades hacia fuera mediante la superficie interna 122 (Figura 9) de la carcasa 102. Los canales de flujo de aire se extienden de esta manera desde un extremo inferior 124 a un extremo superior 126, proporcionando trayectorias de flujo para el aire de sustitución o "renovación" hacia una cámara de penacho como se describe con más detalle a continuación. Las trayectorias de flujo proporcionadas
20 mediante los canales de aire 120 se proporcionarán también para reciclar aire en la dirección inversa desde la cámara de penacho a un receptáculo de polvo asociado cuando el polvo se está fluidizando. Esta función se describirá con más detalle a continuación.

25 La pieza final 108 incluye una pluralidad de aberturas de flujo de aire 126 localizadas alrededor de una abertura central 128. La válvula flexible 110 se sitúa sobre las aberturas de flujo de aire 126 y está asegurada entre el extremo inferior de la carcasa 102 y la superficie superior de la pieza final, como se observa mejor en la Figura 9. El elemento de válvula flexible 110 generalmente actúa como una válvula de una vía que permite la entrada de aire desde el exterior del ensamblaje de tubo de suministro 100 hacia la región formada entre el extremo inferior de la carcasa 102 y la pieza final 108.

30 El aire a alta presión podrá entrar en la cavidad abierta 114 formada en el extremo de salida del elemento del tubo de suministro 106 a través del puerto de entrada 130 formado en la carcasa 102 (Figura 7). Para simplificar, la trayectoria de flujo desde el puerto 130 a la cavidad 114 no se muestra en la Figura 9. El suministro de gas a alta presión a la cavidad 114 actúa para inducir el flujo de aire de fluidización a través del lumen central del elemento del tubo de suministro 106 de una manera completamente análoga a la descrita anteriormente para el ensamblaje de tubo de suministro 14.
35

Haciendo referencia a las Figuras 10 y 11A, se muestra una modificación del ensamblaje del tubo de suministro 100 que permite la penetración directa de una tapa del receptáculo del medicamento. Por conveniencia, todos los elementos que corresponden a aquellos mostrados en las Figuras 7-9 se numerarán de forma idéntica. Un elemento penetrante en el tubo de suministro 140 se dispone en el extremo inferior del tubo de suministro 106. Como se muestra en detalle la Figura 11, el elemento penetrante 140 incluye un par de paredes internas de cruce 142 que terminan en una estructura de paleta puntiaguda 144. La estructura de paleta 144 deja cuatro pasajes de flujo diferentes 146 dispuestos en cuadrantes dentro del tubo de suministro 104. Los pasajes de flujo 146 pueden detenerse opcionalmente más allá del punto de unión de la estructura de paleta 144 a la pared interior del tubo hospedador.
45

Se proporciona una pluralidad de estructuras penetrantes similares 150 tanto para la etapa de perforación del receptáculo como para proporcionar simultáneamente trayectorias de entrada de aire de fluidización. Las estructuras penetrantes 150 pueden proporcionarse en una placa de soporte 152 o estructura de soporte similar. Las estructuras penetrantes 150 tendrán una estructura de paleta cónica similar a la descrita anteriormente para la estructura penetrante del tubo de suministro 140. De esta manera, la estructura de la Figura 10 puede proporcionar tanto la penetración del tubo de suministro como las penetraciones de aire de fluidización dispuestas periféricamente en la tapa penetrable de un receptáculo de medicamento en un solo movimiento, donde la tapa se arrastra contra la junta 112 del ensamblaje de tubo de suministro 100.
55

La Figura 11B ilustra una estructura penetrante alternativa 151 formada mecanizando el extremo de un tubo a lo largo de los planos de convergencia. Los elementos puntiagudos resultantes se presionan después juntos para formar la estructura que tiene aberturas 153. El elemento penetrante 151 es ventajoso ya que desprenderá la tapa según la penetra dejando las aberturas 153 abiertas para recibir el polvo. La estructura penetrante 151 puede fabricarse de plástico moldeado así como de un metal mecanizado.
60

Haciendo referencia ahora a las Figuras 12A-12C, se describirá con más detalle el uso de un ensamblaje de tubo de suministro 100 de las Figuras 7-9. Inicialmente, un receptáculo de medicamento R que tiene un tubo de suministro perforado y penetraciones de aire de fluidización 200 y 202 se engrana contra la junta 112 como se ilustra en la Figura 12A. La junta 112 proporciona un sellado contra la tapa penetrable 204 del receptáculo R. El extremo de entrada del tubo de suministro 106 se muestra para penetrar la tapa 104 aunque se entenderá que dicha penetración no es esencial ya que se proporcionará un sellado mediante la junta 112. La penetración puede ser deseable, sin embargo, ya que las solapas de la tapa que rodean la penetración 200 se mantendrán abiertas.
65

ES 2 302 332 T3

Después de que el receptáculo R esté en su sitio, se introduce una ráfaga de aire a alta presión en la cavidad abierta 114 como se muestra en la Figura 12B. El aire a alta presión fluye pasado el extremo de salida del tubo de suministro 106, induciendo un flujo de aire de fluidización a través del receptáculo R. En particular, el aire de fluidización se extrae a través de los canales de flujo de aire 120 desde la cámara de penacho sobrepuesta (no ilustrada) como se muestra mediante las flechas 210. El aire arrastrado hacia los canales de flujo de aire 120 entra en el receptáculo a través de las penetraciones 202, fluidizando de esta manera el polvo y arrastrando el polvo fuera a través del tubo de suministro 106. El flujo de aire a través del tubo de suministro atrapa de esta manera el polvo y combina el polvo con el flujo de gas a alta presión en el extremo de salida del tubo de suministro. La combinación de polvo, aire de fluidización y gas de dispersión a alta presión se introduce después en la cámara de penacho como se muestra mediante las flechas 212.

Después de que el polvo se haya dispersado, el paciente inhalará de la cámara de penacho, lo que provocará un flujo inverso de aire a través de los canales de flujo de aire 120 como se ilustra en la Figura 12C, el aire ambiente entrará en la abertura central 128 a través de las aperturas 126 según el elemento de válvula flexible 110 se abre. El aire que entra a través de las aperturas 126 pasará principalmente a través de los canales de flujo de aire 120. Una parte, sin embargo, puede pasar de nuevo hacia el receptáculo R y hacia arriba a través del tubo de suministro hacia la cámara de penacho. Dicho flujo a través del receptáculo vaciará adicionalmente el receptáculo de cualquier polvo que quedara.

Haciendo referencia a la Figura 13, se describirá una disposición alternativa de un aparato de formación de aerosol 300. El aparato 300 incluye una carcasa 302 y una cámara de captura 304 que puede deslizarse sobre la carcasa 302. Sostenido de forma retirable dentro de la carcasa 302 hay un ensamblaje transyector 306. El ensamblaje transyector 306 es similar al ensamblaje de tubo de suministro 5 que se muestra en las Figura 7-9 y se emplea para introducir el medicamento en forma de aerosol en la cámara de captura 304 como se describe con mayor detalle a continuación en este documento. El aparato 300 incluye adicionalmente un ensamblaje de manipulación 336 que tiene un manillar 338 en combinación con el ensamblaje transyector 306 que se emplea para formar el aerosol con el medicamento y se describirá con mayor detalle a continuación en este documento. La carcasa 302 incluye adicionalmente una apertura 340 para recibir un receptáculo 342 (véase la Figura 20) que tiene el medicamento en polvo.

La cámara de captura 304 se dimensiona para recibirla de forma deslizable sobre la carcasa 302 de manera que la cámara de captura 304 puede retirarse de la carcasa 302 para limpiarla y también de manera que la cámara 304 puede trasladarse entre una posición desplegada (véase la Figura 20) y una posición retraída (véase la Figura 14). En la posición desplegada, la cámara de captura 304 forma un cierre para recibir el medicamento en forma de aerosol introducido por el ensamblaje transyector 306 de manera que lo puede inhalar un paciente. Después de la inhalación, la cámara de captura 304 puede deslizarse sobre la carcasa 302 a la posición replegada para almacenamiento. Para mantener la cámara de captura 304 en las posiciones replegada y desplegada, se proporcionan dos pares de clavijas de detención 303 y 310. Las clavijas de detención 308, 310 se reciben en ranuras 312 y 314 en la carcasa 302. Los resortes 316 y 318 se proporcionan preferiblemente para desplazar hacia fuera las clavijas de detención 308, 310. La cámara de captura 304 incluye un cuerpo de cámara 320 que tiene una parte inferior 322 y una parte superior 324. Incluida en la parte inferior 322 hay un par de surcos (no mostrados) para engranar las clavijas de detención 308, 310. Las clavijas de detención 308 se reciben en los surcos cuando la cámara de captura 308 está en la posición desplegada y las clavijas de detención 310 se reciben en los surcos cuando la cámara de captura 304 está en la posición replegada. Las clavijas de detención 308 y 310 incluye cada una parte con forma de V 326 y 328 para engranarse con los surcos en la parte inferior 322 de la cámara de captura 304. El ángulo particular y orientación de las partes con forma de V 326 y 328 puede variar para aumentar o disminuir la cantidad de fuerza requerida para desplegar o replegar la cámara de captura 304. Los surcos de ajuste en la cámara 204 pueden proporcionarse también con diferentes ángulos para ayudar a conseguir este efecto. Normalmente las clavijas de detención 310 se configurarán de manera que es más fácil trasladar la cámara 304 hacia abajo hacia el fondo de la carcasa 302 que trasladar la cámara 304 hacia arriba hacia la parte superior de la carcasa 302. De esta manera, la cámara 304 puede situarse en la posición replegada o de almacenamiento con una fuerza relativamente pequeña, requiriéndose una fuerza relativamente mayor para recuperar la cámara 304 de la posición de almacenamiento. De esta manera, la cámara 304 se configurará para no deslizarse sin querer y abrirse durante el periodo de no utilización. De una manera similar, las clavijas de detención 308 normalmente se configurarán de manera que se requiere una mayor fuerza para retirar completamente la cámara 304 desde la carcasa 302 que para deslizar la cámara 304 hacia abajo hacia la carcasa hacia las clavijas de detención 308. De esta manera, se evitará la retirada sin querer de la cámara 304 cuando se desliza la cámara 304 a la posición desplegada.

La cámara de captura 304 es preferiblemente de geometría asimétrica en su sección transversal de manera que la cámara de captura 304 puede colocarse repetidamente sobre la carcasa 302 en una orientación conocida. Esto es particularmente ventajoso para asegurar que un puerto de inhalación 330 de una embocadura 331 (véase la Figura 14) se sitúa apropiadamente respecto a un botón de disparo 418 (véase la Figura 21) que se emplea para introducir el medicamento en polvo hacia la cámara de captura 304. En otro aspecto, el cuerpo de cámara 320 incluirá preferiblemente al menos un reborde alargado 324 que se extiende longitudinalmente a lo largo de la longitud del interior del cuerpo de cámara 320. El reborde 334 se proporciona para entrar en contacto con la carcasa 302 y mantener el resto del cuerpo de cámara 320 separado de la carcasa 302 cuando la cámara de captura 304 se traslada a la posición replegada. A menudo, la potencia residual permanecerá en las paredes interiores del cuerpo de cámara 320 después del uso. Según el cuerpo de cámara 320 se desliza sobre la carcasa 302 para replegar la cámara 304 el reborde 334 contacta con la carcasa 302 para limitar la cantidad de potencia residual que se raspa del cuerpo de cámara 320 a través de la carcasa 302. Las raspaduras extensivas del polvo acumulado desde las paredes del cuerpo de cámara 320 son indeseables,

ES 2 302 332 T3

puesto que el polvo en raspadura se aglomera y puede interferir con el funcionamiento posterior del aparato 320. En otro aspecto, una parte elevada 335 se proporciona en la carcasa 302 para asegurar un ajuste apropiado entre la parte inferior 322 y la carcasa 302.

5 El cuerpo de cámara 320 se construye preferiblemente de un material transparente y normalmente se construirá de plástico. Opcionalmente, el plástico puede ser un polímero inherentemente conductor tal como el descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 5.342.889, 5.348.995 y 4.719.263, para limitar la cantidad de carga eléctrica acumulada en las paredes del cuerpo de cámara 320 durante el uso.

10 Haciendo referencia a la Figura 14, la cámara de captura 304 se muestra en la posición replegada y se usará para describir el funcionamiento del puerto de inhalación 330 con mayor detalle. La cámara de captura 304 incluye una cubierta 344 que puede cerrarse sobre el puerto de inhalación 330. La cubierta 344 se emplea para evitar que el polvo externo o elementos particulados entren en el interior de la cámara de captura 304 durante el almacenamiento y también para mantener el medicamento en forma de aerosol introducido en el ensamblaje transyector 306 dentro de la cámara 304 hasta que está listo para inhalación. Opcionalmente, la cubierta 344 puede incluir un sellado 346 que se recibe sobre el puerto de inhalación 330 cuando la cubierta 344 está cerrada. Cuando se introduce el medicamento en forma de aerosol, la presión dentro de la cámara de captura 304 aumenta. El sellado 346 sirve como válvula de sangrado para permitir que parte del gas presurizado dentro de la cámara 304 se escape espontáneamente. Reducir la presión de la cámara de esta manera es ventajoso para evitar que una “descarga” de medicamento escape cuando la cubierta 344 se eleva para inhalación.

La cámara de captura 304 definirá preferiblemente un volumen cerrado de aproximadamente 50 ml a 750 ml y más preferiblemente de aproximadamente 100 ml a 250 ml. Cuando el medicamento en forma de aerosol se introduce en la cámara 304, la presión en el interior aumentará sobre la ambiente en proporción a la cantidad de gas neto que escapa hacia la cámara y el volumen de la cámara como dicta la ley de Boyle, donde $P_1 V_1 = P_2 V_2$, $T = \text{constante}$ en el equilibrio. Por ejemplo, 8 ml de gas introducido en una cámara de 210 ml supondrá una subida de presión de aproximadamente $4,137 \times 10^3$ Pa (0,6 psi). De esta manera es deseable que el sellado 346 permita que aproximadamente 8 ml de gas escapen, para bajar la presión en $4,137 \times 10^3$ Pa (0,6 psi). El sellado 346 se construye preferiblemente de silicona, uretano o elastómeros flexibles similares aunque una válvula de funcionamiento similar puede conseguirse con un elemento de válvula rígido cargado por resorte tal como un mylar fino o un pétalo o placa metálicos.

Haciendo referencia a la Figura 15, se describirá con mayor detalle la colocación del ensamblaje transyector 306 en la carcasa 302. La carcasa 302 incluye una abertura cilíndrica 348 que se dimensiona para recibir el ensamblaje transyector 306. La abertura 348 incluye una ranura enchavetada 350 para recibir una parte enchavetada 352 del ensamblaje 306. La ranura enchavetada 350 se proporciona de manera que el ensamblaje transyector 306 puede situarse repetidamente en una orientación conocida cuando el ensamblaje transyector 306 se inserta en la abertura 348. Una tuerca de bloqueo 354 se proporciona para asegurar el ensamblaje transyector 306 en la abertura 348. La tuerca de bloqueo 354 incluye un par de lengüetas 356 para permitir una rotación más fácil de la tuerca 354 cuando se asegura o se desbloquea la tuerca 354. Para retirar el ensamblaje transyector 306, la tuerca 354 se desatornilla y se retira y el ensamblaje transyector 306 se eleva desde la carcasa 302. Como alternativa, la tuerca 354 puede configurarse para ajuste de presión en la abertura 348 para contener el ensamblaje transyector 306 en su sitio.

Haciendo referencia a las Figuras 16 y 17, se describirá con mayor detalle la construcción del ensamblaje transyector 306 junto con el receptáculo 342. Como se muestra mejor en la Figura 17, el ensamblaje transyector 306 incluye una carcasa 358, un cono de dirección de flujo de gas 360, un elemento de tubo de suministro 362 y una pieza final 364, un elemento de válvula flexible 366 y una junta final 368. El ensamblaje transyector 306 funciona sustancialmente de forma idéntica al ensamblaje de tubo de suministro 5 como se muestra en la Figura 7-9 para extraer y formar un aerosol del medicamento en polvo en el receptáculo. El ensamblaje transyector 306 difiere del ensamblaje de tubo de suministro 100 en que el ensamblaje transyector 306 incluye un elemento penetrante alternativo 370 y un par de estructuras penetrantes 372. El elemento penetrante 330 se dispone en el extremo inferior del tubo de suministro 362 y se emplea para extraer el polvo del receptáculo 342 como se ha descrito anteriormente en relación con el ensamblaje del tubo de suministro 100 cuando el elemento penetrante 370 se introduce en el receptáculo 342. Las estructuras penetrantes 372 se proporcionan para perforar la tapa del receptáculo y simultáneamente proporcionar trayectorias de entrada al aire de fluidización. Una ventaja particular de las estructuras penetrantes 372 es que son fáciles de fabricar con lo que se reducen los costes globales del ensamblaje transyector 306. Como se muestra mejor en las Figuras 21, 23 y 24, las estructuras penetrantes 372 pueden proporcionarse opcionalmente con una pluralidad de puntos en lugar de un solo punto para facilitar la penetración en la tapa del receptáculo.

Como se muestra mejor en las Figura 18 y 19, el receptáculo 342 incluye un cuerpo del receptáculo 374 que tiene una tapa penetrable 376 que cubre un cierre 378 y una lengüeta 380. Dentro de la lengüeta 380 y un orificio 382 para alinear el receptáculo 342 con el ensamblaje transyector 306 como se describe con más detalle a continuación en este documento.

Para penetrar en la tapa 376, el receptáculo 342 se eleva (o el transyector 306 se baja) hasta que el elemento penetrante 370 y las estructuras penetrantes 372 perforan la tapa 376, como se muestra en la Figura 19. Las estructuras penetrantes 372 están formando un ángulo respecto al elemento penetrante 370 y funcionan de forma similar a los abridores de latas para desprender una parte de la tapa 376 y formar las trayectorias de entrada de aire. Una vez que el receptáculo 342 está en su sitio, una ráfaga de aire a alta presión se introduce en una cavidad abierta 364 que fluye

ES 2 302 332 T3

pasado el extremo de salida del tubo de suministro 362 para aspirar el medicamento en polvo que está dentro del receptáculo 342 a través del ensamblaje transyector 306 de una manera similar al ensamblaje de tubo de suministro 100 descrito en las Figuras 12-12C. Cuando el elemento penetrante 370 y las estructuras penetrantes 372 perforan la tapa 376, la junta final 368 entra en contacto con el cuerpo del receptáculo 374 y forma un sellado contra el receptáculo 342.

Haciendo referencia a las Figuras 20 y 20A, se describirá con mayor detalle la colocación del receptáculo 342 en la apertura 340. El receptáculo 342 se suministra hacia la apertura 340 sujetando la lengüeta 380 e insertando un cuerpo del receptáculo 374 en la apertura 340 hasta que los soportes de detención 375 en el cuerpo del receptáculo 374 se engranan con las clavijas de guía 377 (véase también la Figura 21) sobre las que se desliza un soporte 442 (véase también la Figura 22) y evita el traslado adicional. En este punto, el orificio 382 está alineado generalmente con una clavija 386. El receptáculo 342 se eleva dentro de la apertura 340 hasta que el orificio 382 se recibe sobre la clavija 386 que guía y alinea el receptáculo 342 hasta que se engrana con la junta final 368 (véase la Figura 19). En todo momento, la lengüeta 380 permanece fuera de la carcasa 302. De esta manera, se evita el cierre prematuro de la cámara de captura 304, ya que la lengüeta 380 evitará el replegado de la cámara de captura 304. La lengüeta 380 asegura de esta manera que la cámara de captura 304 estará siempre en la posición desplegada cuando el receptáculo 342 se carga en el aparato 300. De esta manera, la cámara de captura 304 debe estar siempre en la posición desplegada para que el receptáculo 342 se cargue en el aparato 300. Opcionalmente, la clavija 386 puede enchavetarse para ajustar únicamente una configuración de orificio específica en el receptáculo 342. De esta manera, el aparato puede configurarse para recibir solo receptáculos específicos que tienen un medicamento dado. Como alternativa, una pluralidad de clavijas y orificios correspondientes en el receptáculo puede proporcionarse para enchavetar el aparato 300.

Haciendo referencia a las Figuras 21-27, se describirá el funcionamiento del aparato 300 para producir un medicamento en forma de aerosol. Como se muestra en la Figura 21, el manillar 338 en el ensamblaje de manipulación 336 está conectado de forma operable a un pistón 388 y a su vez está mantenido de forma trasladable dentro de un cilindro 390. Se proporciona una unión 392 para conectar el pistón 368 al manillar 338. Como se muestra mejor en las Figuras 25 y 26, según el manillar 338 se mueve radialmente hacia fuera lejos de la carcasa 302, la unión 392 tira del cilindro 390 para elevar el pistón 388. Cuando el manillar 388 se extiende totalmente (Figura 25), el pistón 388 está en una posición replegada. Según el manillar 388 se traslada de nuevo hacia la carcasa 302, el pistón 388 se traslada dentro del cilindro 390 para presurizar el gas dentro del cilindro 390. Como se muestra mejor en la Figura 21, el cilindro incluye una válvula de una vía 394 que se mantiene dentro del retenedor 396. la válvula de una vía 394 es una válvula preferiblemente de tipo "pico de pato" que permite que el aire pase hacia el cilindro 390 según el pistón 388 se traslada a la posición extendida. Cuando el manillar 388 se cierra, la válvula 394 se cierra para evitar que el aire escape del cilindro 390 a través de la válvula 394. El aire presurizado del cilindro 390 se pasa a través de un tubo de transferencia o de salida 390 (véanse las Figuras 21 y 25) a un ensamblaje de válvula de liberación 400.

El ensamblaje de válvula de liberación 400 a su vez está en comunicación con el ensamblaje transyector 306 de manera que el gas presurizado puede suministrarse a la cavidad abierta 384 como se ha descrito anteriormente en la Figura 19. Se proporciona un sellado 402 entre el ensamblaje de válvula 400 y el ensamblaje transyector 306 para evitar que el aire a alta presión suministrado desde el ensamblaje de válvula 400 escape entre la interfaz entre el ensamblaje de válvula 400 y el ensamblaje transyector 306. El sellado 402 se construye preferiblemente de uretano, silicona o un elastómero similar y forma un ángulo respecto al eje longitudinal del ensamblaje transyector 306. De esta manera, el ensamblaje transyector 306 puede insertarse fácilmente y retirarse de y hacia la carcasa 302 mientras que al mismo tiempo permite un sellado de interfaz suficiente.

El ensamblaje de válvula 400 incluye un vástago de válvula 404 y un distribuidor de válvula 406 para evitar selectivamente que el aire fluya a través del ensamblaje 400 y se describirá con mayor detalle a continuación en este documento con referencia a las Figuras 27-29. En las Figuras 21-24, el ensamblaje de válvula 400 se muestra en la posición abierta con el distribuidor no asentado. En dicha configuración, el gas dentro del cilindro 390 no se comprimirá significativamente tras el traslado del pistón 388 ya que el aire dentro del cilindro 390 escapará a través del tubo de salida 398. Cuando el ensamblaje de válvula 400 se cierra, se evita que el aire escape del tubo de salida 398 de manera que solo puede comprimirse una "carrera completa" del aire dentro del cilindro 390. En un aspecto particularmente preferido de la invención, el aparato 300 se configura para cerrar el ensamblaje de válvula 400 según el pistón 368 alcanza la posición extendida de manera que el aire dentro del cilindro 390 puede comprimirse cuando el manillar 330 se traslada de nuevo hacia la carcasa 302. Para cerrar el ensamblaje de válvula 400 de esta manera, el ensamblaje de manillar 336 incluye una unión 408 (véase la Figura 22) que tiene una rejilla 410 unida de forma segura al mismo. La rejilla 410 incluye una ranura alargada 412 para recibir una unión de reinicialización de válvula 414 (véase las Figuras 21 y 24). Como se muestra mejor en las Figuras 21 y 24, la unión de reinicialización 414 se une de forma giratoria a una leva de rodillos 416. A su vez, la leva de rodillos 416 se une de forma giratoria a un botón de liberación de válvula 418.

Como se muestra mejor en las Figuras 25 y 26, según el manillar 338 se traslada lejos de la carcasa 302 y según alcanza la posición totalmente extendida, la unión 408 gira alrededor de una clavija 420 provocando que la unión de reinicialización 414 se deslice dentro de la ranura 412 hasta que alcanza el extremo a mano izquierda de la ranura 412. En este punto, la unión de reinicialización 414 se traslada en la dirección del manillar 338 para girar la leva de rodillos 416 alrededor de la clavija 422. El traslado adicional del manillar 338 provoca que la leva de rodillos 416 se bloquee sobre el centro. Según la leva de rodillos bascula sobre el centro, el botón de liberación 418 se traslada hacia fuera desde la carcasa 302 y el vástago de válvula 404 se dirige hacia arriba mediante el rodillo para asentar

ES 2 302 332 T3

el distribuidor 406 contra un asiento 452 (véase la Figura 29) cerrando de esta manera el ensamblaje de válvula 400. Al mismo tiempo, el pistón 388 se traslada mediante la unión 392 a la posición extendida. Según el manillar 338 se traslada de nuevo hacia la carcasa 302, la unión de reinicialización 414 se desliza dentro de la ranura 412 mientras que la leva 416 permanece sobre el centro para mantener el ensamblaje de válvula 400 cerrado. Al mismo tiempo, el
5 pistón 388 se traslada dentro del cilindro 390 para comprimir el aire dentro del cilindro 390. Cuando el operario está listo para producir el medicamento en forma de aerosol en la cámara de captura 304, el botón de liberación 418 se pulsa para mover la leva 416 desde el centro y permitir que el ensamblaje de válvula 400 se abra.

En un aspecto particular, el aparato 300 puede configurarse para evitar el traslado del manillar 338 de nuevo hacia
10 la carcasa 302 hasta que el manillar 338 se extienda totalmente para colocar la leva 416 sobre el centro y cerrar la válvula 400. Para restringir el movimiento del manillar 338 de esta manera, el ensamblaje de manipulación incluye un trinquete de interbloqueo (véase la Figura 22) para engranar los dientes de trinquete 426 en la rejilla 410. Según el manillar 338 se extiende para hacer girar la leva 426 alrededor de la clavija 422, el trinquete 424 se engrana con los dientes 426 de la rejilla 410 para evitar el cierre del manillar 338 hasta que la leva 416 se mueve sobre el centro
15 para cerrar el ensamblaje de válvula 400. Un resorte del trinquete de interbloqueo 425 se proporciona para desplazar el trinquete 424 contra los dientes de trinquete 426 hasta que la leva 416 está sobre el centro. De esta manera, se evita el bombeo del manillar 338, lo que suministraría aire prematuramente al ensamblaje transyector 306. Dicho suministro prematuro es indeseable si el usuario ya ha cargado y perforado el receptáculo. Como alternativa, puede proporcionarse un interbloqueo para evitar la perforación del receptáculo 342 mediante el ensamblaje transyector 306
20 hasta que se cierra el ensamblaje de válvula 400.

Haciendo referencia a las Figuras 22 y 25, se describirá con mayor detalle el traslado del manillar 338 respecto a la carcasa 302. El ensamblaje de manillar 336 incluye adicionalmente una unión 430 que se conecta giratoriamente a la carcasa 302 mediante la clavija 432. La conexión del manillar 332 a la unión 392 y la unión 408 es una unión 434.
25 Juntas, las uniones 392, 408, 430 y 434 proporcionan un sistema de unión de cuatro barras que permite que el manillar 338 se mueva radialmente hacia fuera desde la carcasa 302, manteniéndose el manillar 338 generalmente paralelo a la carcasa 302. Además, cuando el ensamblaje de válvula 400 se cierra y el manillar 338 se traslada de nuevo hacia la carcasa 302, una fuerza sustancialmente uniforme se requiere sobre el intervalo de movimiento del manillar. De esta manera, cuando el usuario fuerza el manillar 338 de nuevo hacia la carcasa 302 para comprimir el aire en el cilindro 390, el usuario siente una fuerza resistiva generalmente igual durante toda la etapa de compresión. Además, la distancia máxima que el manillar 338 se traslada lejos de la carcasa 302 se reduce haciendo de esta manera más fácil que funcionen los tamaños manuales más pequeños.

Como se muestra mejor en las Figuras 22 y 23, el aparato 300 incluye adicionalmente un ensamblaje de carro 436
35 para trasladar el receptáculo 342 dentro de la apertura 340 de manera que el elemento penetrante 370 y las estructuras penetrantes 372 pueden perforar la tapa 376 del receptáculo 342. El ensamblaje de carro 436 incluye un pulsador 438 que se conecta de forma giratoria al marco de la carcasa 402 mediante una clavija 440. El receptáculo 342 se mantiene dentro de un soporte 442 que a su vez se conecta al pulsador 438 mediante una unión 444. El funcionamiento de ensamblaje de carro 436 es el siguiente. Inicialmente, el receptáculo 342 se inserta en la apertura 340 como se ha descrito anteriormente, apoyándose el receptáculo 342 sobre el soporte 442. El pulsador 438 se pulsa entonces para hacer girar la conexión oscilante 438 alrededor de la clavija 440 y para subir el soporte 442 hacia el ensamblaje transyector 306. Como se muestra mejor en la Figura 25, el pulsador 438 se pulsa hasta que el ensamblaje transyector 306 perfora la tapa sobre el receptáculo 342 y la unión 444 se mueve sobre el centro. Cuando la unión 444 está sobre el centro, el receptáculo 342 se bloquea en su sitio contra la junta final 368 del ensamblaje transyector 306 (véase la
45 Figura 25). Preferiblemente, el ensamblaje de carro 436 se configurará para compensar un desplazamiento excesivo del soporte 442. De esta manera, el soporte 442 se relajará después de que el receptáculo 342 haya sido perforado por el ensamblaje transyector 306 aunque proporcionará aún un sellado suficiente entre el ensamblaje transyector 306 y el receptáculo 342. Para bajar el soporte 442, el pulsador se eleva para mover la unión 444 que estaba sobre centro. El receptáculo 342 puede retirarse entonces de la apertura 340 sujetando la lengüeta 380 y tirando del receptáculo 342 desde la apertura 340.
50

Haciendo referencia a las Figuras 27-29, se describirá con mayor detalle la construcción del ensamblaje de válvula de liberación 400. El ensamblaje de válvula 400 incluye una carcasa 446 que tiene un puerto de entrada 448 y un puerto de salida 450. El tubo de salida 398 que conecta el cilindro 390 con el ensamblaje de válvula 400 pasa a través
55 del puerto de entrada 448. El sellado de interfaz 402 se sitúa entre el puerto de salida 450 y el ensamblaje transyector 306 como se ha descrito anteriormente.

El ensamblaje de válvula 400 se muestra en estado abierto en la Figura 28. Cuando está abierto el distribuidor 406 está separado de un asiento de junta tórica 452. El distribuidor 406 se mantiene dentro de una cámara central 454 que está sellada desde el entorno exterior (excepto por el puerto de salida 450) mediante un diafragma 456. Cuando se abre, el aire que se introduce en la cámara central 454 desde el tubo de salida 398, pasa libremente alrededor del distribuidor 406 y sale por el puerto de salida 450. Cuando está cerrado (véase la Figura 29) el aire introducido hacia la cámara central 454 desde el tubo de salida 398 fuerza al distribuidor 406 contra el asiento 452, lo que evita el escape del aire comprimido desde la cámara central 454. El ensamblaje de válvula 400 se configura preferiblemente de manera que
65 el sellado entre el distribuidor 406 y el asiento 452 se mantendrá a aproximadamente 8,83 MPa (120 psi) de presión y más preferiblemente a aproximadamente 0,55 MPa (80 psi).

ES 2 302 332 T3

Para abrir el ensamblaje de válvula 400, se pulsa el botón de liberación 418 para mover la leva 416 que estaba sobre el centro y permitir que el distribuidor 406 se mueva lejos del asiento 452. Para forzar al distribuidor 406 lejos del asiento 452 se proporciona un resorte 457. El resorte 457 se seleccionará preferiblemente para proporcionar una fuerza suficiente para superar la fuerza en el lado opuesto del distribuidor que se produce mediante el aire comprimido dentro de la cámara 454. De esta manera, cuando se pulsa el botón de liberación 418, el resorte 457 superará la fuerza producida por el aire comprimido dentro de la cámara 454 y forzará rápidamente al distribuidor 406 lejos del asiento 452 y permite que se abra la válvula. La válvula se abrirá rápidamente para permitir que el aire comprimido en el cilindro 390 y el tubo 398 salga instantáneamente de la cámara central 454 a través del puerto de salida 450 donde se suministra al ensamblaje transyector 306 como se ha descrito anteriormente. De esta manera, el ensamblaje de válvula 400 funciona de una manera de actuación "por presión" para proporcionar una cantidad precisa de gas al ensamblaje transyector 306 de una manera rápida, brusca e irreversible de manera que el polvo puede formar un aerosol suficientemente de una manera repetible y predecible.

Opcionalmente, la carcasa 302 puede incluir adicionalmente un chip de memoria electrónico junto con un altavoz para proporcionar instrucciones audibles a un usuario respecto al funcionamiento del aparato 300. El chip preferiblemente será un chip EPROM, PROM o PAL que tiene información electrónica almacenada respecto al funcionamiento del aparato 300 y se configurará para accionarse tras el despliegue de la cámara de captura 304. De esta manera, según un usuario prepara un tratamiento, se darán instrucciones audibles. Las instrucciones preferibles incluyen el despliegue de la cámara 304, carga del aparato con el ensamblaje de manipulación 336, instrucciones de respiración y similares así como otra información pertinente, según determina el fabricante.

Aunque la invención anterior se ha descrito con detalle a modo de ilustración y ejemplo, con propósitos de claridad de entendimiento, será obvio que pueden realizarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

ES 2 302 332 T3

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para formar un aerosol de un medicamento en polvo en combinación con un receptáculo (12),
5 conteniendo dicho receptáculo dicho medicamento en polvo y teniendo una superficie de acceso perforable (92),
comprendiendo dicho aparato:

un cierre base (11);

10 un contenedor (22) dentro del cierre base para soportar el receptáculo en una localización de fluidización;

un medio de perforación (24) para perforar la superficie de acceso perforable (92);

15 un tubo de suministro (14, 40) dentro del cierre base (11) que tiene un eje central y un extremo de salida (16) en la
localización de fluidización; y

20 un medio para que un gas a alta presión fluya (54) pasado una parte abierta (18) del tubo de suministro (14), estando
dicho medio (54) separado del extremo de entrada (16), en el que el polvo se fluidiza desde el receptáculo (12) hacia
el contenedor y puede extraerse axialmente hacia el tubo (14) y dispersarse en la corriente de gas a alta presión para
formar un aerosol, **caracterizado** porque

la corriente de gas converge con el tubo de suministro en un ángulo agudo medido entre la corriente de gas y el eje
de central a través del extremo de entrada (16).

25 2. La combinación de la reivindicación 1, en la que el ángulo agudo se sitúa en el intervalo de 12,5 grados a 65
grados.

30 3. La combinación de la reivindicación 1, en la que el ángulo agudo se sitúa en el intervalo de 25 grados a 40
grados.

4. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicho medio de perforación se monta
de forma fija dentro de dicho cierre base (11) e incluye una pluralidad de elementos penetrantes afilados (26) dispuestos
para contactar y penetrar la superficie de acceso perforable (92).

35 5. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el extremo de entrada (16) se configura
para proporcionar el medio de perforación.

40 6. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el contenedor del receptáculo com-
prende un medio de avance una banda continua que lleva una pluralidad de receptáculos (12) sobre la misma, con lo
que los receptáculos individuales pueden moverse secuencialmente hacia la localización de fluidización, con lo que
en el medio de avance comprende un cartucho (22) que se monta de forma retirable en el cierre base (11), pudiendo
moverse dicha banda continua montada en dicho cartucho, y en el que el tubo de suministro (14) se monta de forma fija
dentro del cierre base y en el que el medio de avance comprende un medio para el movimiento recíproco del cartucho
respecto al tubo de suministro.

45 7. La combinación de la reivindicación 1, en la que dicho medio de perforación forma al menos dos orificios
espaciados en la superficie de acceso en el que un orificio se acopla al tubo de suministro y el otro permite la entrada
de aire de fluidización para barrer el receptáculo (12) según el polvo se extrae a través del tubo de suministro con lo
que el medio de perforación comprende un mecanismo de perforación fijo que se dispone para perforar orificios en la
50 superficie de acceso del receptáculo según el cartucho (22) se mueve recíprocamente respecto al tubo de suministro y
que comprende adicionalmente una cámara de captura de penacho (30) en el cierre base (11) y un medio para dirigir
el aire desde el interior de la cámara de captura de penacho al receptáculo, con lo que dicho aire dirigido entrará en el
receptáculo para proporcionar aire de fluidización según el polvo se aspira del mismo.

55 8. La combinación de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una cámara de captura de penacho (30)
dispuesta en la base (11) para capturar el polvo dispersado en dicha corriente de aire a alta velocidad, teniendo dicha
cámara una embocadura (32) en un extremo lejos de la base y en la que el medio para fluir comprende una bomba
u otra fuente de gas presurizado (20) en el cierre base para liberar bruscamente un volumen presurizado de aire para
formar la corriente de aire a alta velocidad.

60 9. La combinación de la reivindicación 1 para formar un aerosol con un polvo, con lo que el medio para fluir la
corriente de gas a alta presión pasado dicho extremo de salida (18) se orienta en una dirección que converge con la
trayectoria de flujo axial a un ángulo en el intervalo de 12,5° a 65°.

65 10. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el medio que hace fluir incluye al
menos un conducto de gas (54) que converge con la trayectoria de flujo, en el que el medio que hace fluir proporciona
un área de lumen total (A_1) en el intervalo de $0,05 \text{ mm}^2$ a $0,3 \text{ mm}^2$ y el tubo de suministro tiene un área de lumen (A_2)
en el intervalo de $0,05 \text{ mm}^2$ a 10 mm^2 , que comprende adicionalmente un tubo difusor (58) que se extiende desde el

ES 2 302 332 T3

extremo de salida (18) del tubo de suministro (14) que tiene un lumen alineado coaxialmente con el lumen del tubo de suministro, en el que el diámetro del lumen del tubo difusor aumenta en una dirección lejos del extremo de salida del tubo de suministro y en el que el lumen del tubo difusor diverge a un ángulo medio de 2° a 10° sobre una longitud en el intervalo de 0,5 cm a 5 cm.

5 11. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un volumen de mezcla (60) dispuesto entre el extremo de salida (18) del tubo de salida (14) y el tubo difusor (58), teniendo dicho volumen de mezcla un diámetro constante a lo largo de su longitud, y en el que el volumen de mezcla tiene una longitud que es de uno a cinco veces su diámetro.

10 12. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el receptáculo (12) puede montarse dentro del cierre base (11) para moverse recíprocamente respecto al extremo de entrada (16).

15 13. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una tira de receptáculos (12).

14. La combinación de la reivindicación 13, en la que la tira de receptáculos (12) puede montarse dentro de un cartucho (22), pudiendo montarse dicho cartucho en el cierre base (11) para movimiento recíproco respecto al extremo de entrada (16).

20 15. Un método para formar un aerosol con un medicamento en polvo, siendo dicho método del tipo en el que el polvo se atrapa y suspende en una corriente de gas fluido, comprendiendo dicho método:

perforar una superficie de acceso (92) de un receptáculo (12) que contiene el medicamento en polvo usando un medio de perforación;

25 insertar un extremo de entrada (16) de un tubo de suministro (14) en el receptáculo (12), teniendo el tubo de suministro un eje central; y

30 hacer fluir una corriente de gas a alta presión pasada una parte abierta del tubo de suministro (14) que está separada del extremo de entrada (16) para inducir el flujo de aire desde el receptáculo a través del tubo, y hacia la corriente de gas que fluye, estando el medicamento en polvo fluidizado desde el receptáculo y extrayéndose axialmente a través del tubo (14) y dispersándose en la corriente de gas a alta presión para formar un aerosol, estando el método **caracterizado** porque

35 la corriente de gas converge con el tubo de suministro (14) a un ángulo agudo según se mide entre la corriente de gas y el eje central a través del extremo de entrada.

40 16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la superficie de acceso (92) se perfora antes o durante la inserción del tubo de suministro (14), en el que la corriente de gas a alta presión fluye pasado el tubo de suministro a un ángulo en el intervalo de 12,5° a 65° respecto a la dirección axial y en el que una cantidad predeterminada de al menos el 70% en peso de la cantidad de medicamento en polvo presente inicialmente en el receptáculo (12) queda atrapada.

45 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que al menos dos penetraciones separadas se perforan en la superficie de acceso (92), en el que dicha perforación permite que el aire de fluidización barra el receptáculo (12) según el polvo se aspira a través del tubo de suministro (14), y comprende adicionalmente hacer avanzar una pluralidad de receptáculos que contienen polvo (12) pasado el tubo de suministro (14), con lo que el polvo puede extraerse secuencialmente y dispersarse desde cada receptáculo, con lo que un volumen fijo de gas a alta presión en el intervalo de 2 ml a 25 ml (STP) se hace fluir pasado el extremo de salida, dando como resultado un volumen discreto de polvo en forma de aerosol, que comprende adicionalmente capturar sustancialmente todo el volumen de polvo en forma de aerosol en una cámara de captura de penacho (30), en el que el polvo está disponible para que posteriormente lo inhale un paciente, y en el que al menos una parte del gas en la cámara se dirige de nuevo al receptáculo.

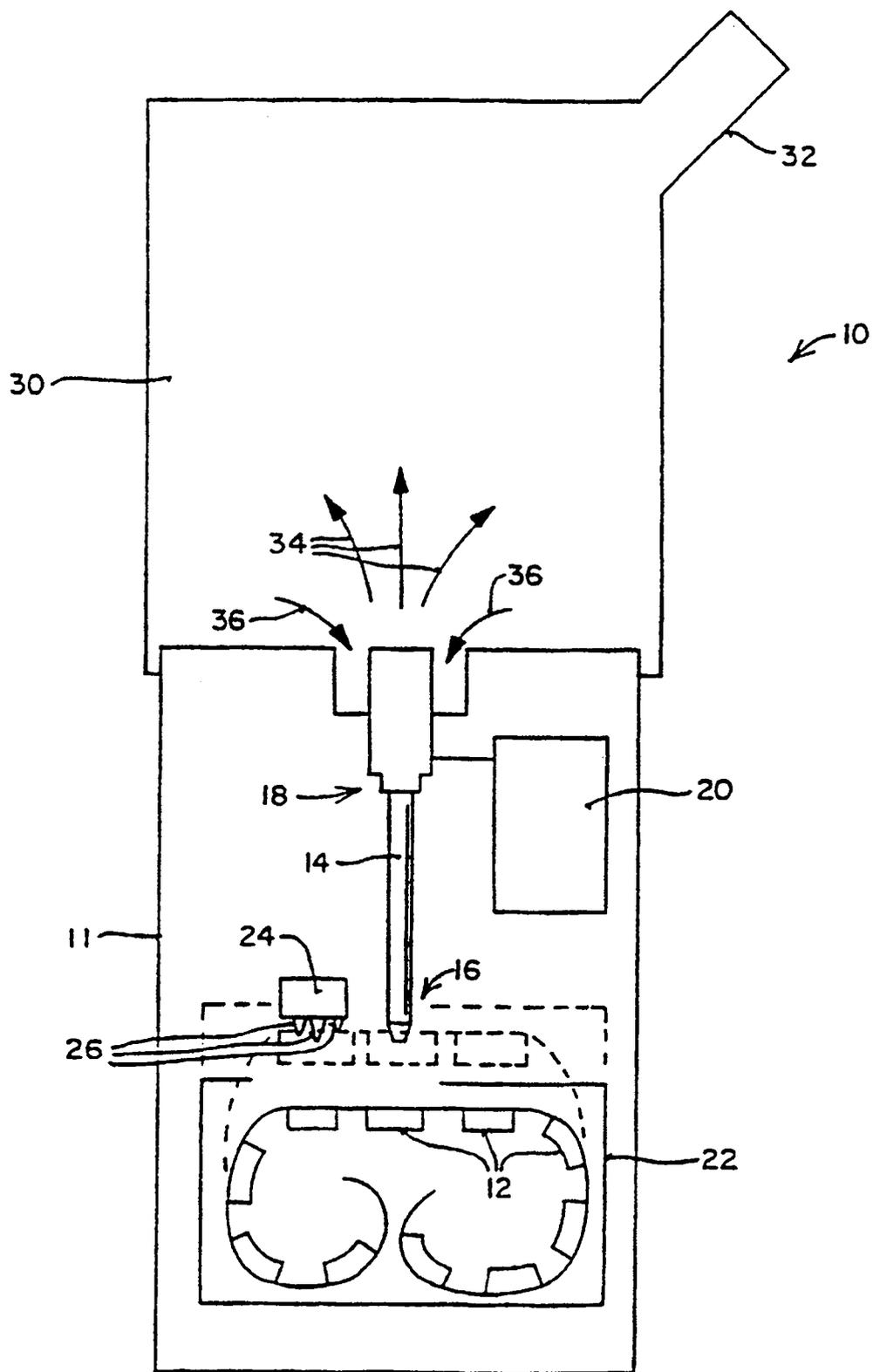


FIG. 1

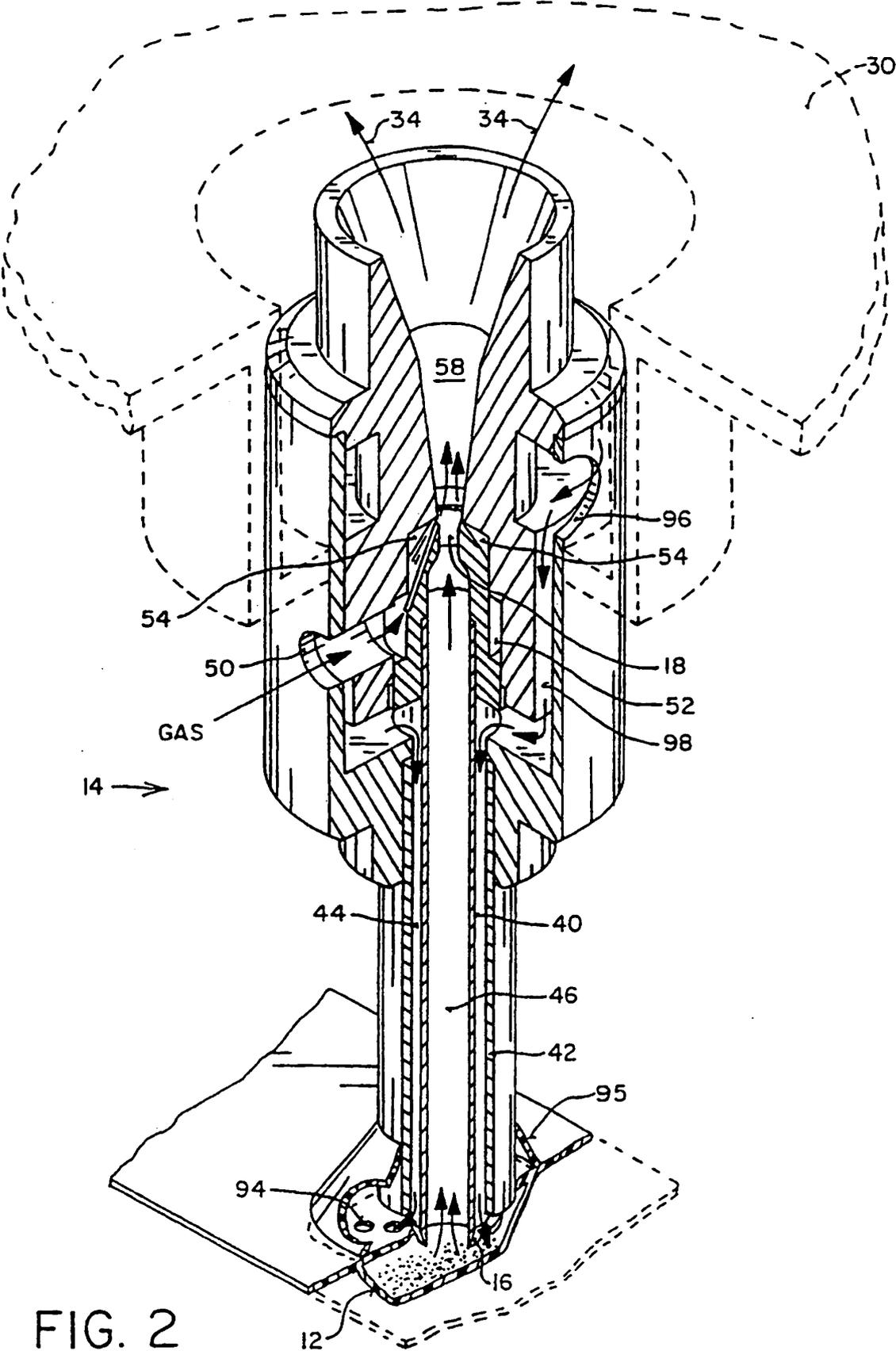


FIG. 2

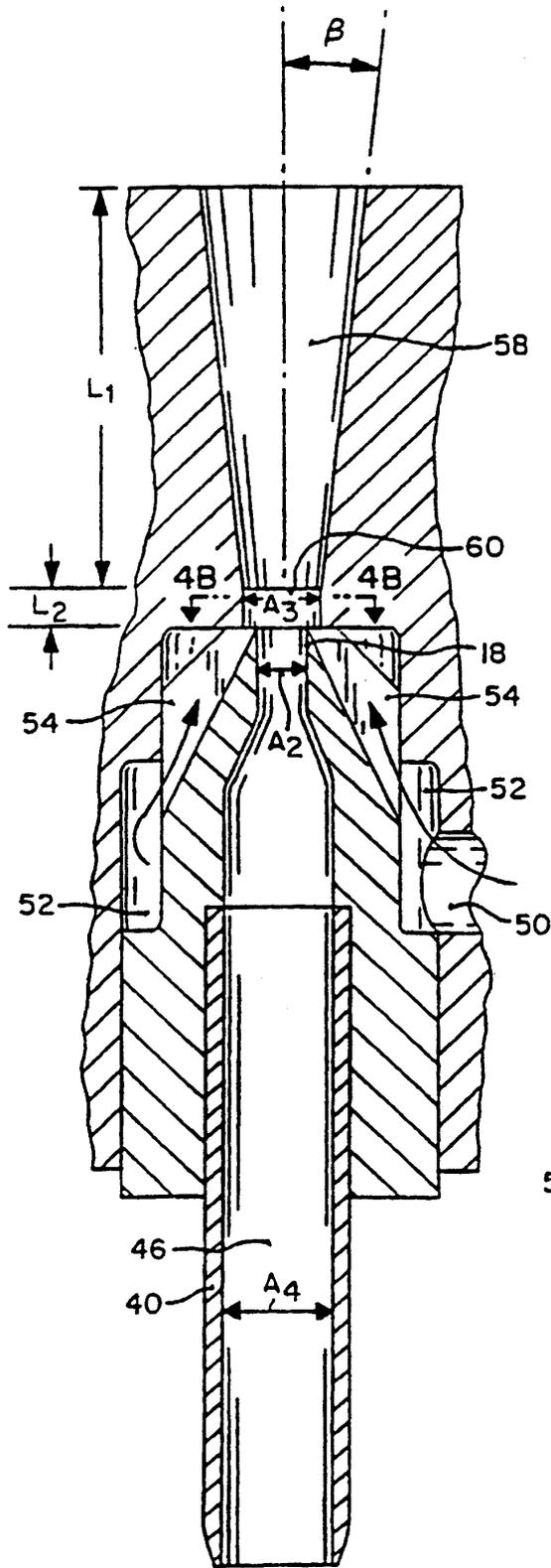


FIG. 4A

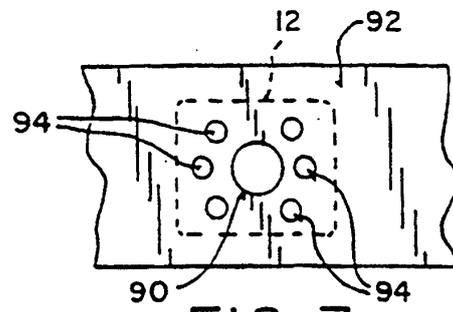


FIG. 3

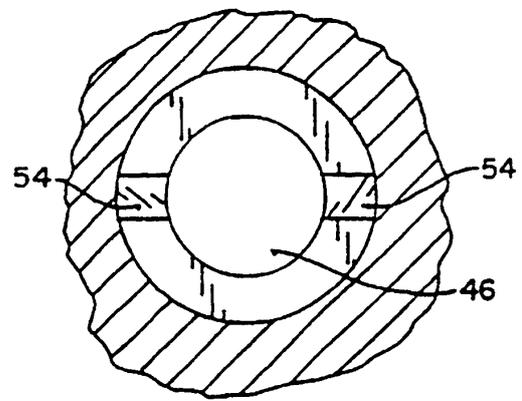


FIG. 4B

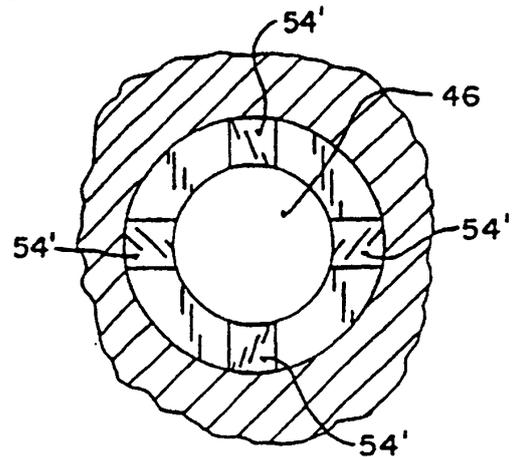


FIG. 4C

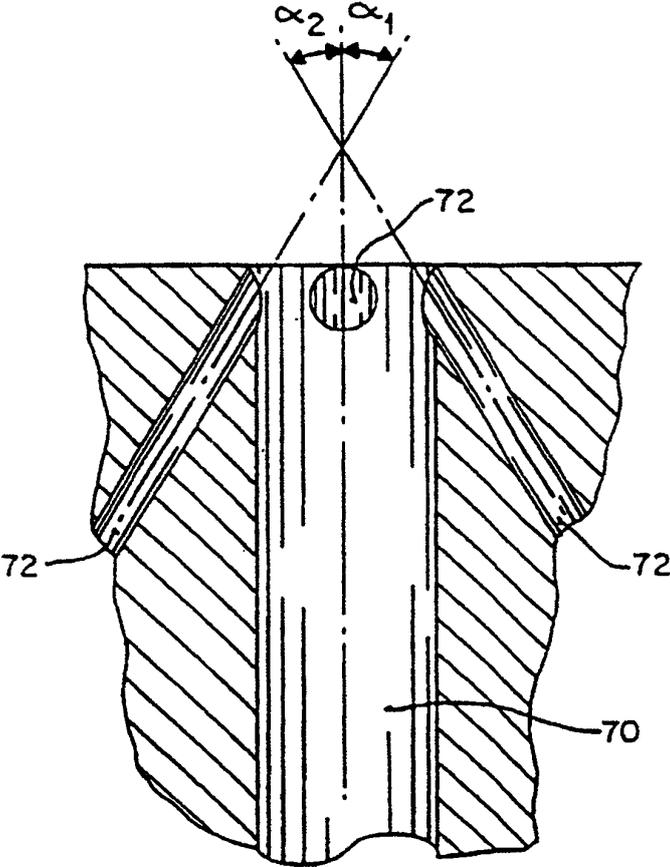


FIG. 5

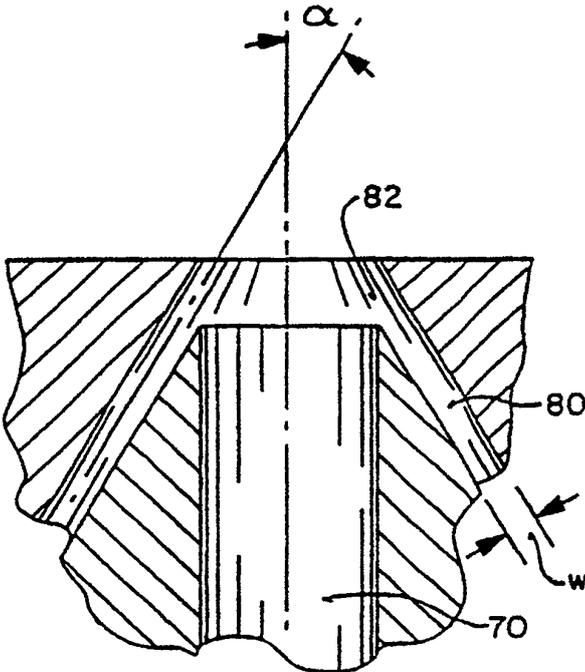


FIG. 6

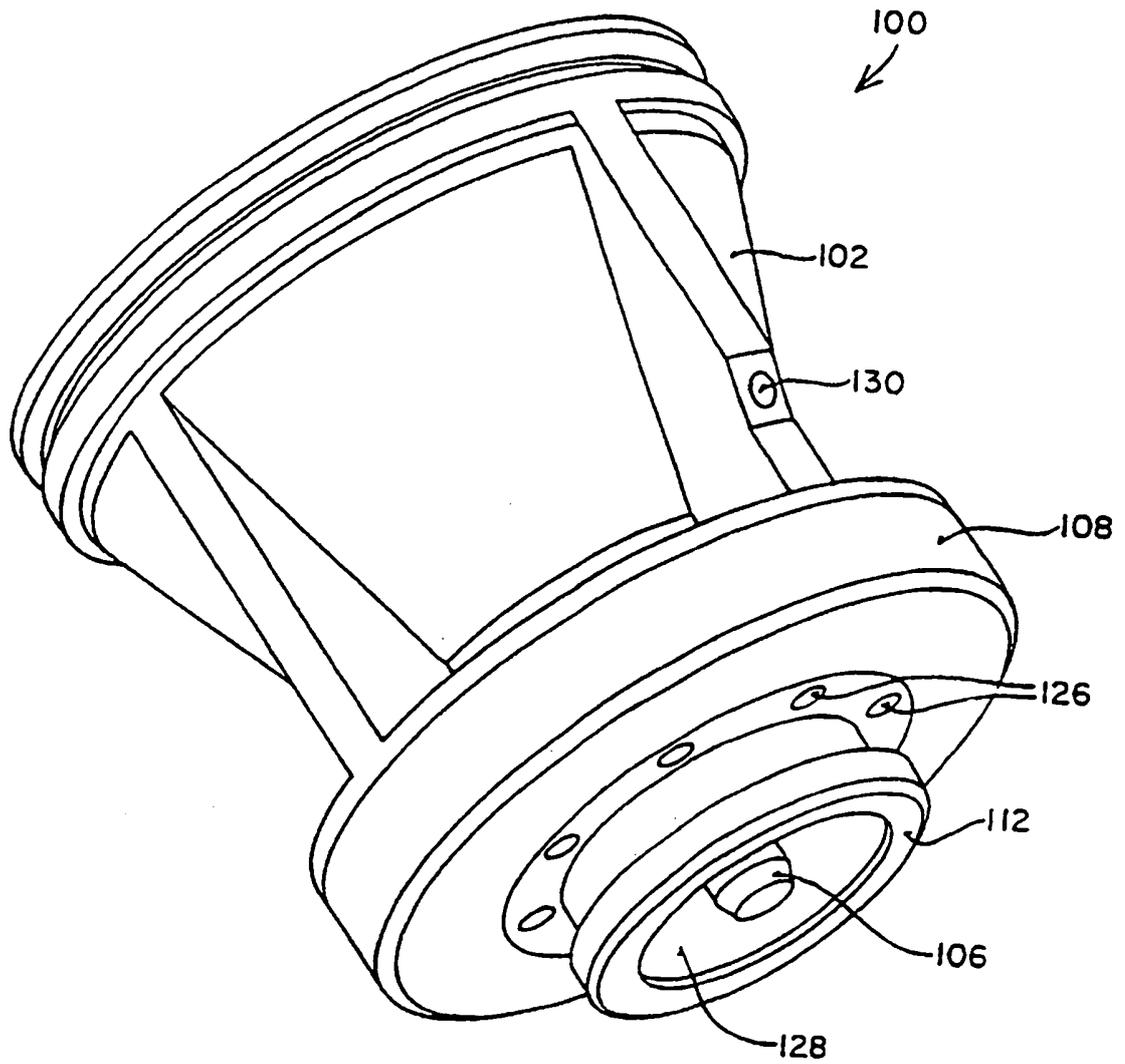


FIG. 7

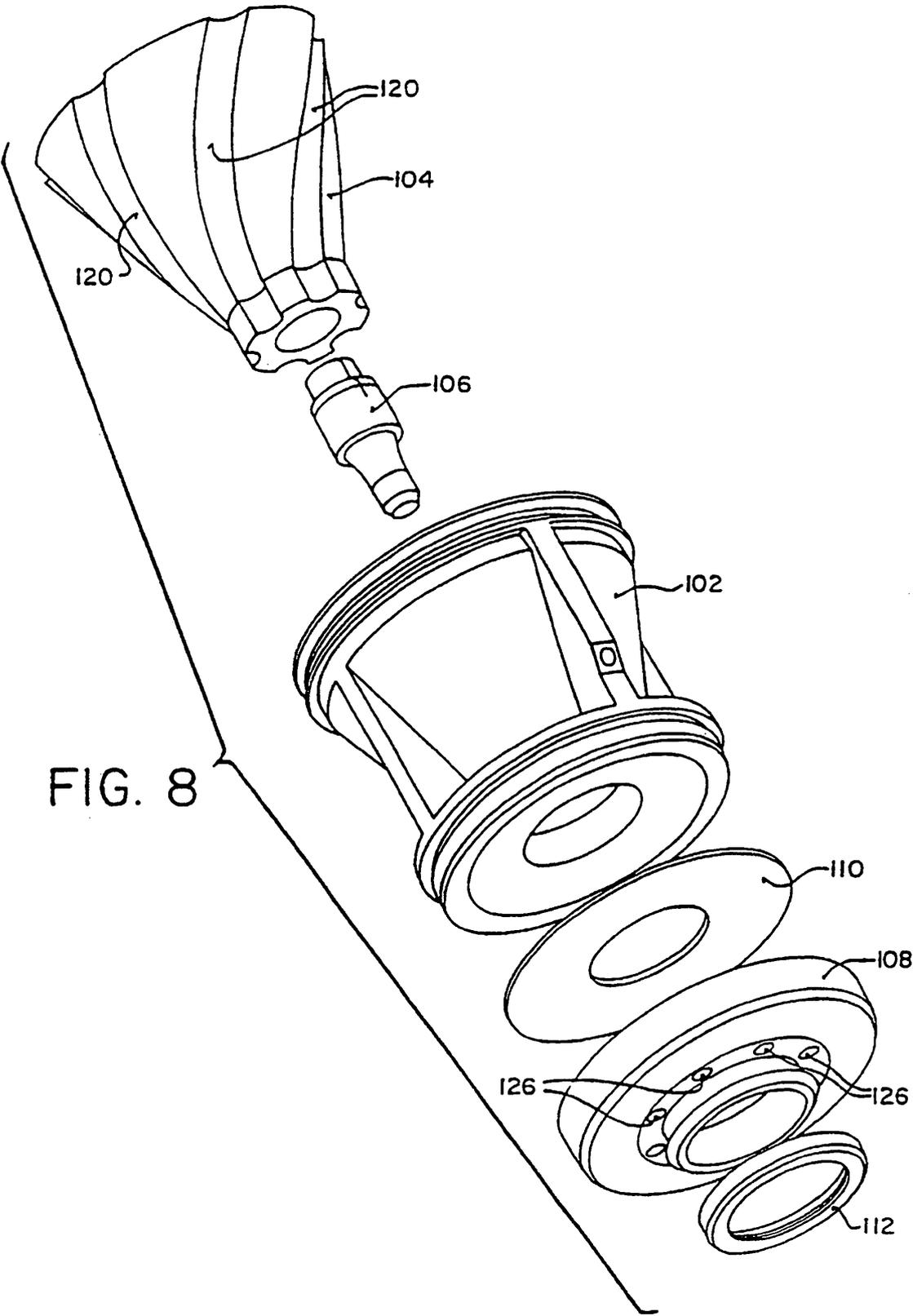


FIG. 8

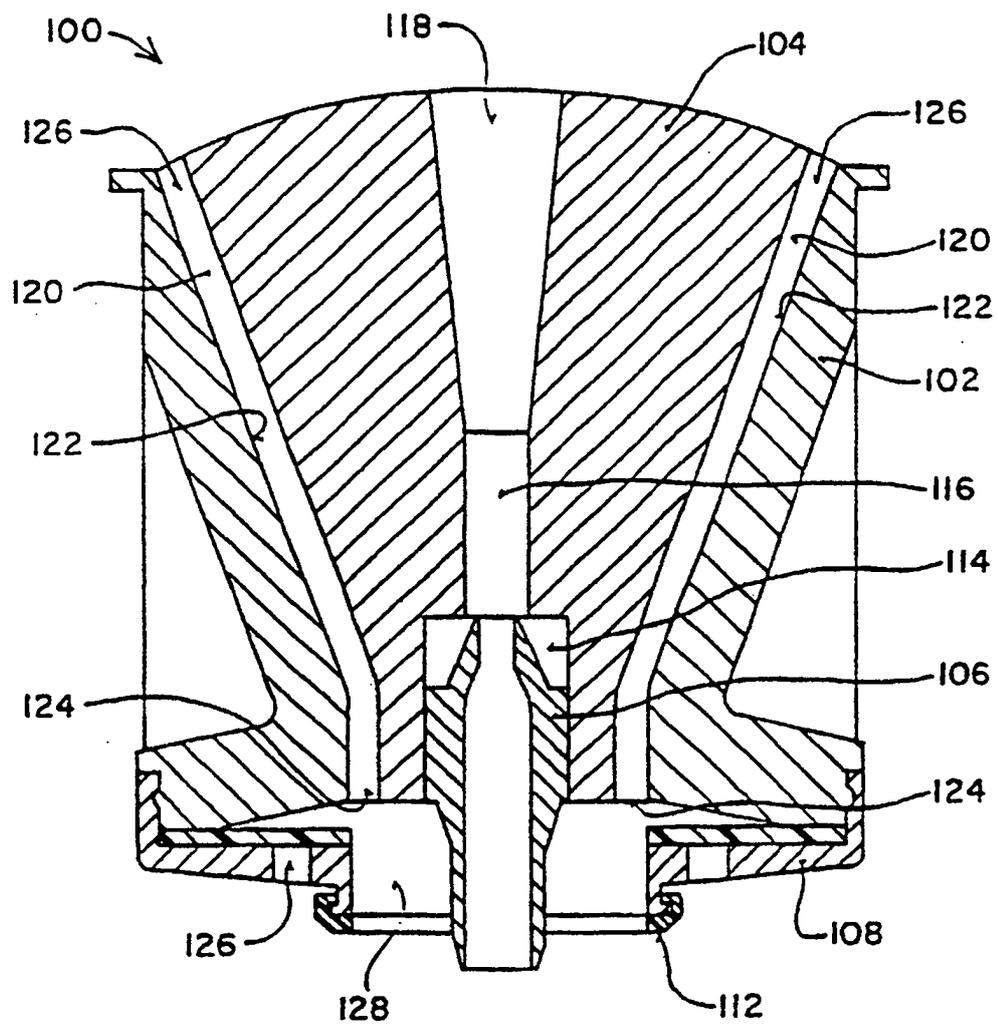


FIG. 9

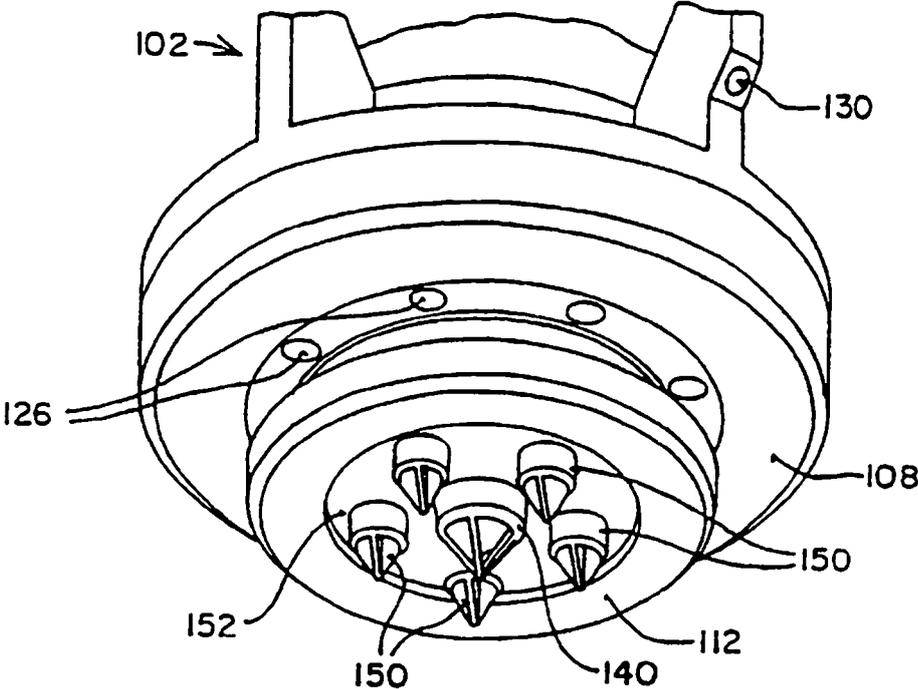


FIG. 10

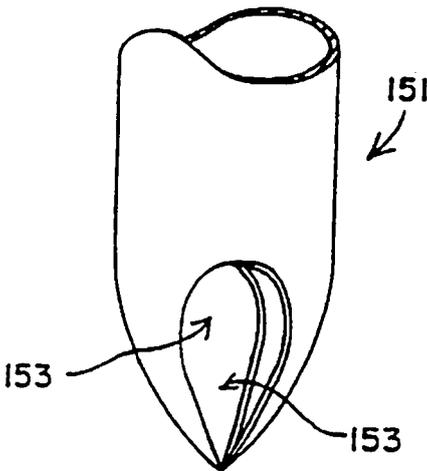


FIG. 11B

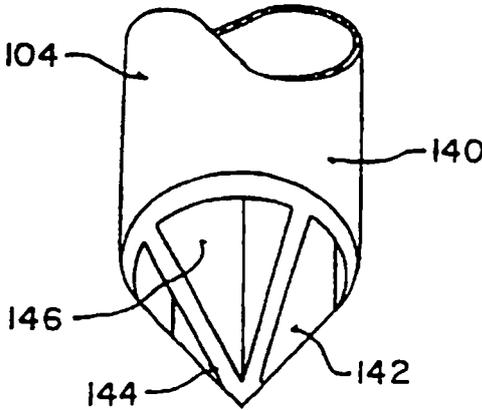


FIG. 11A

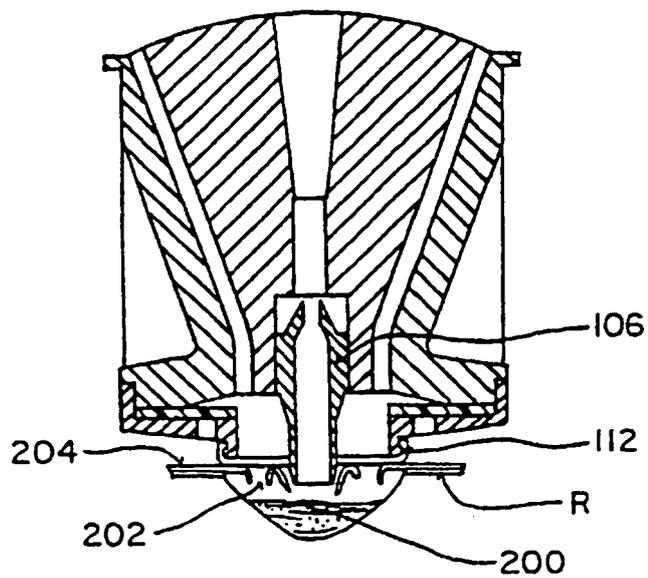


FIG. 12A

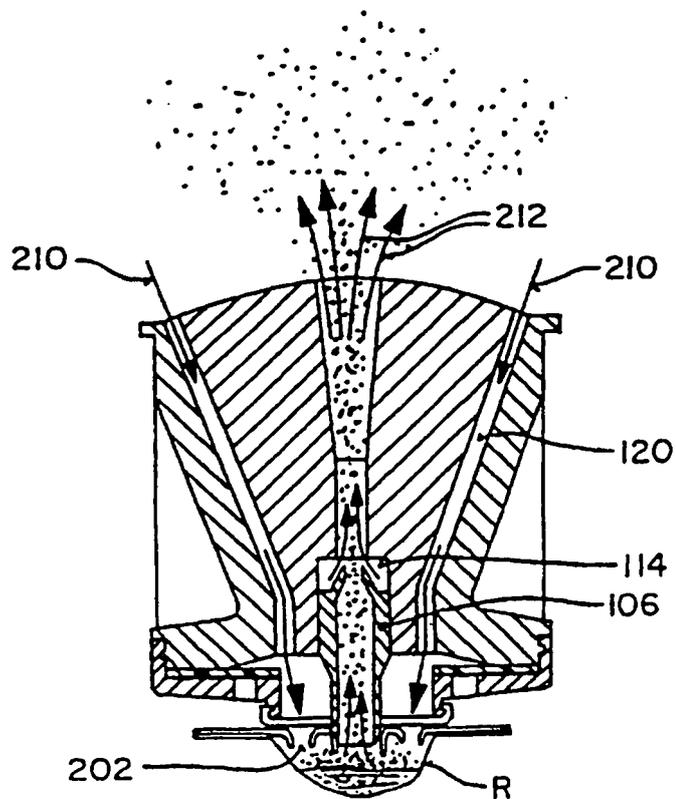


FIG. 12B

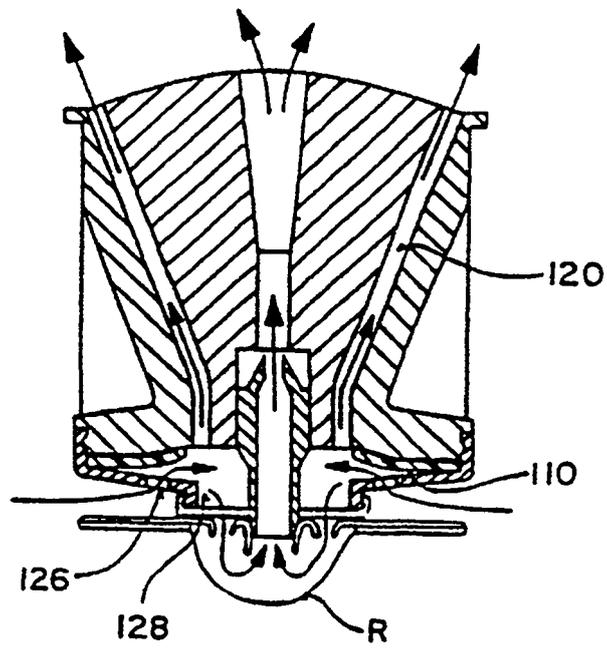


FIG. 12 C

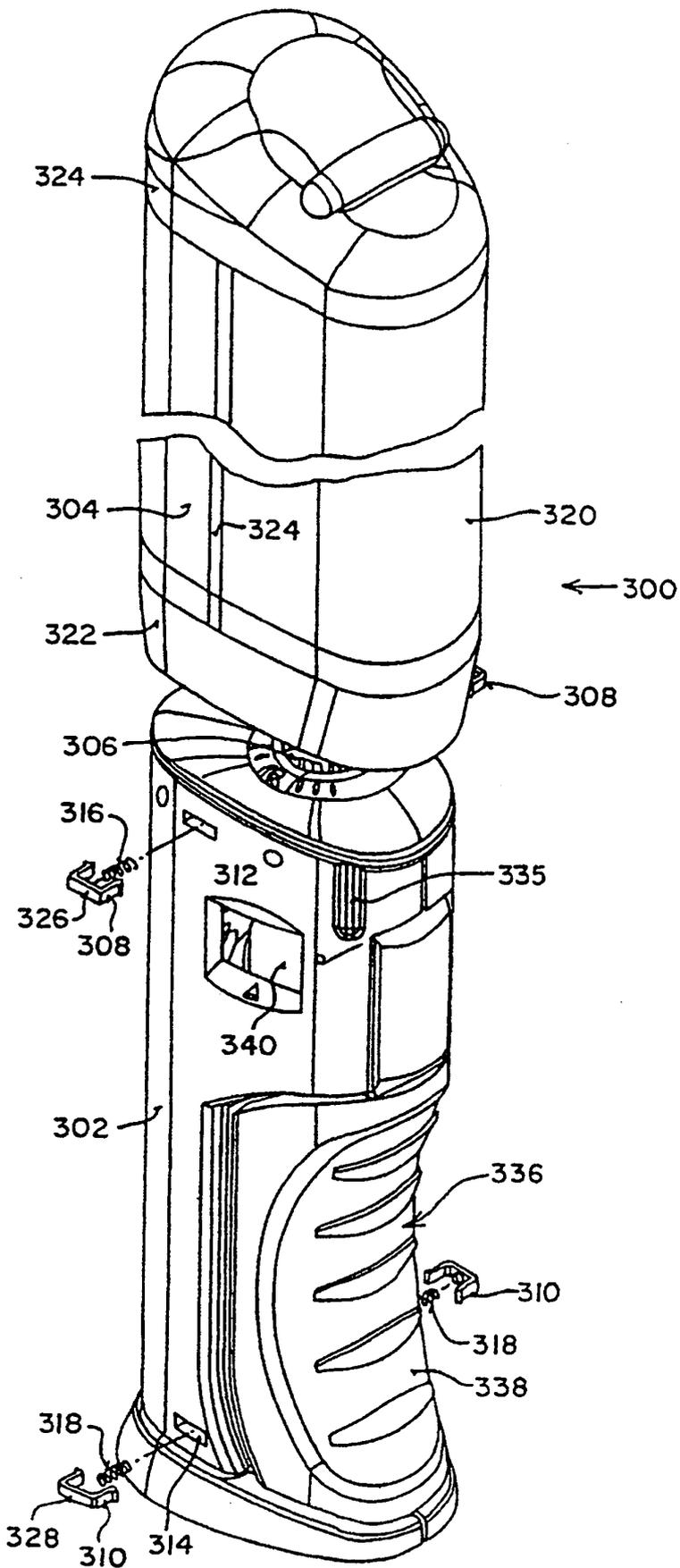


FIG. 13

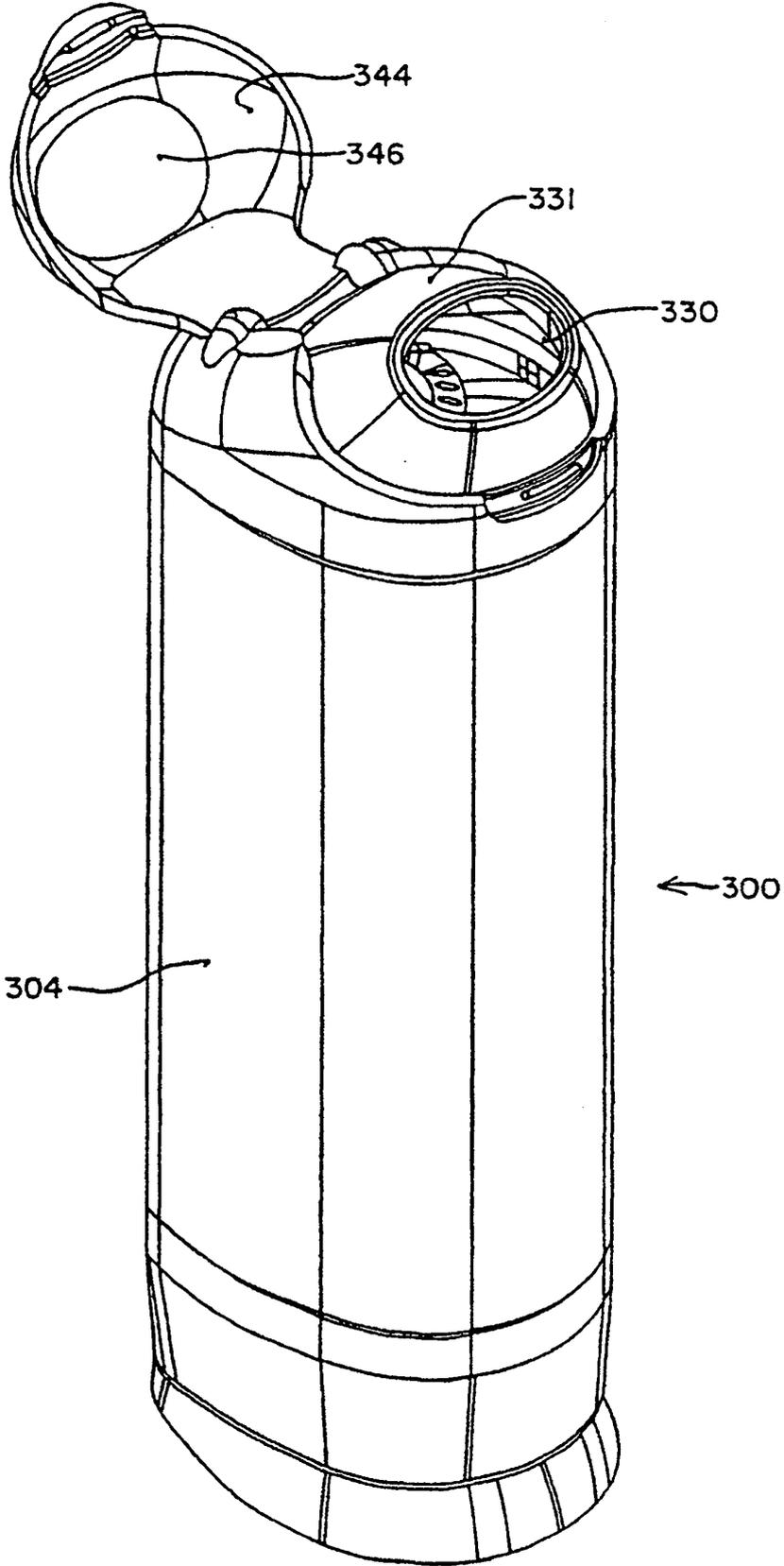


FIG. 14

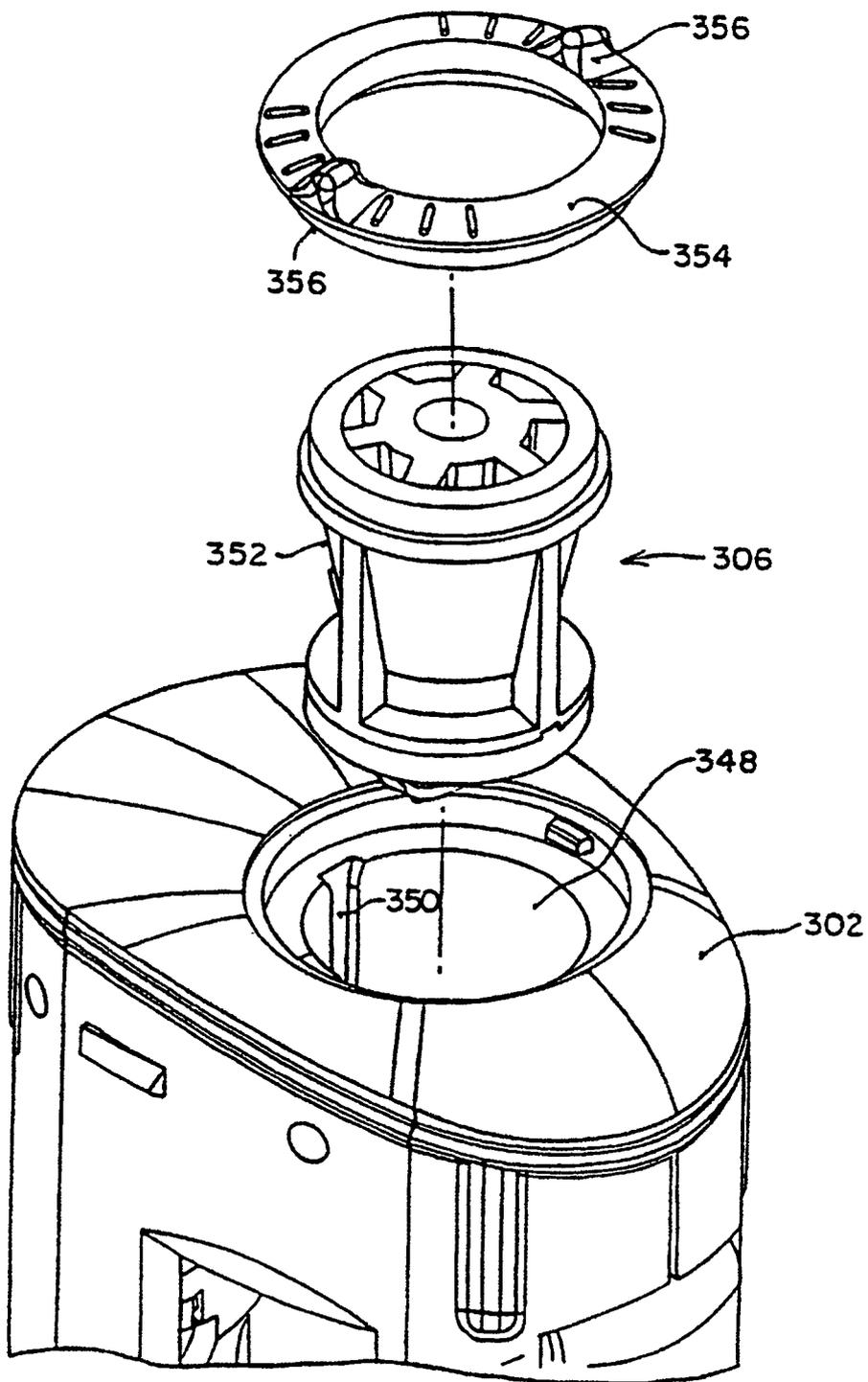


FIG. 15

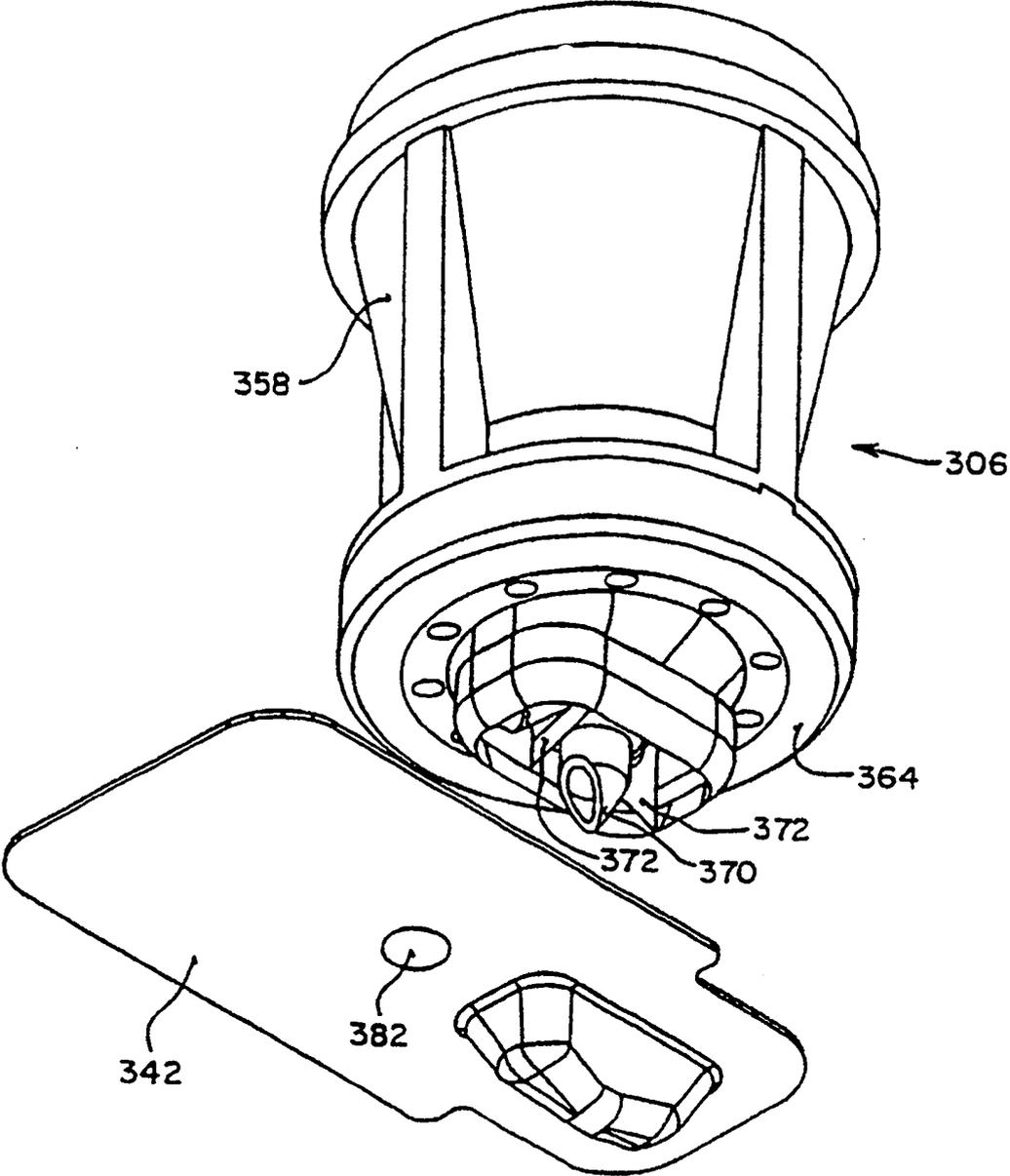


FIG. 16

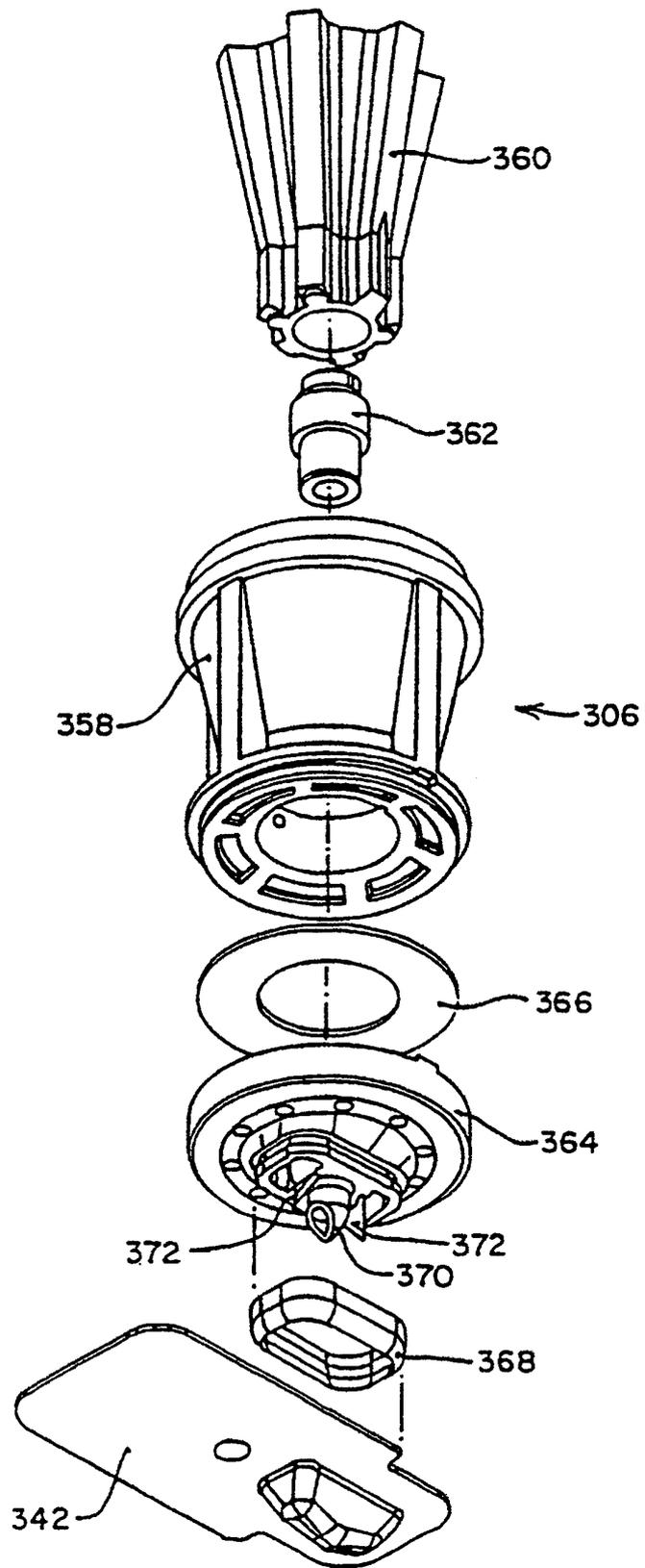


FIG. 17

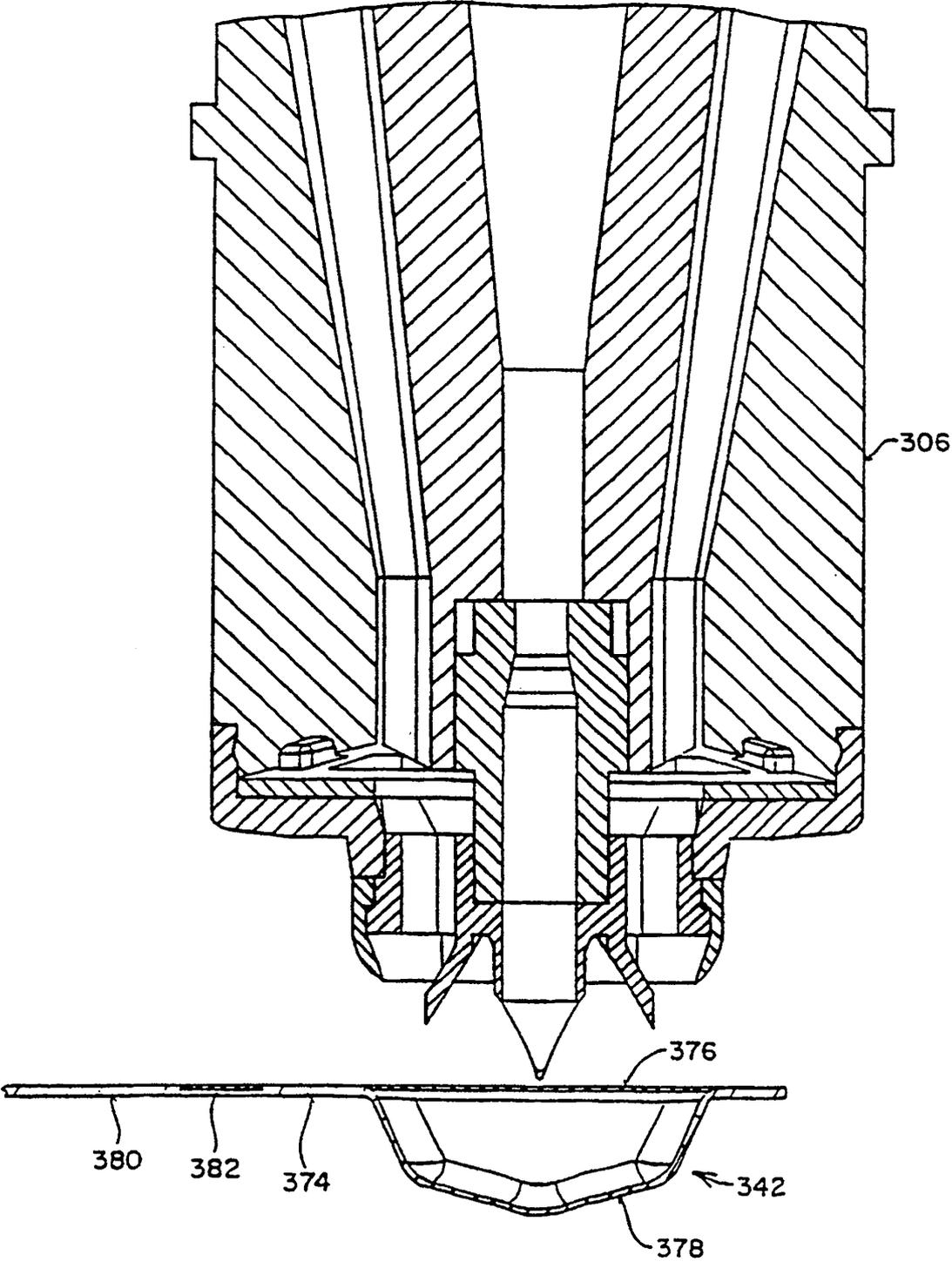


FIG. 18

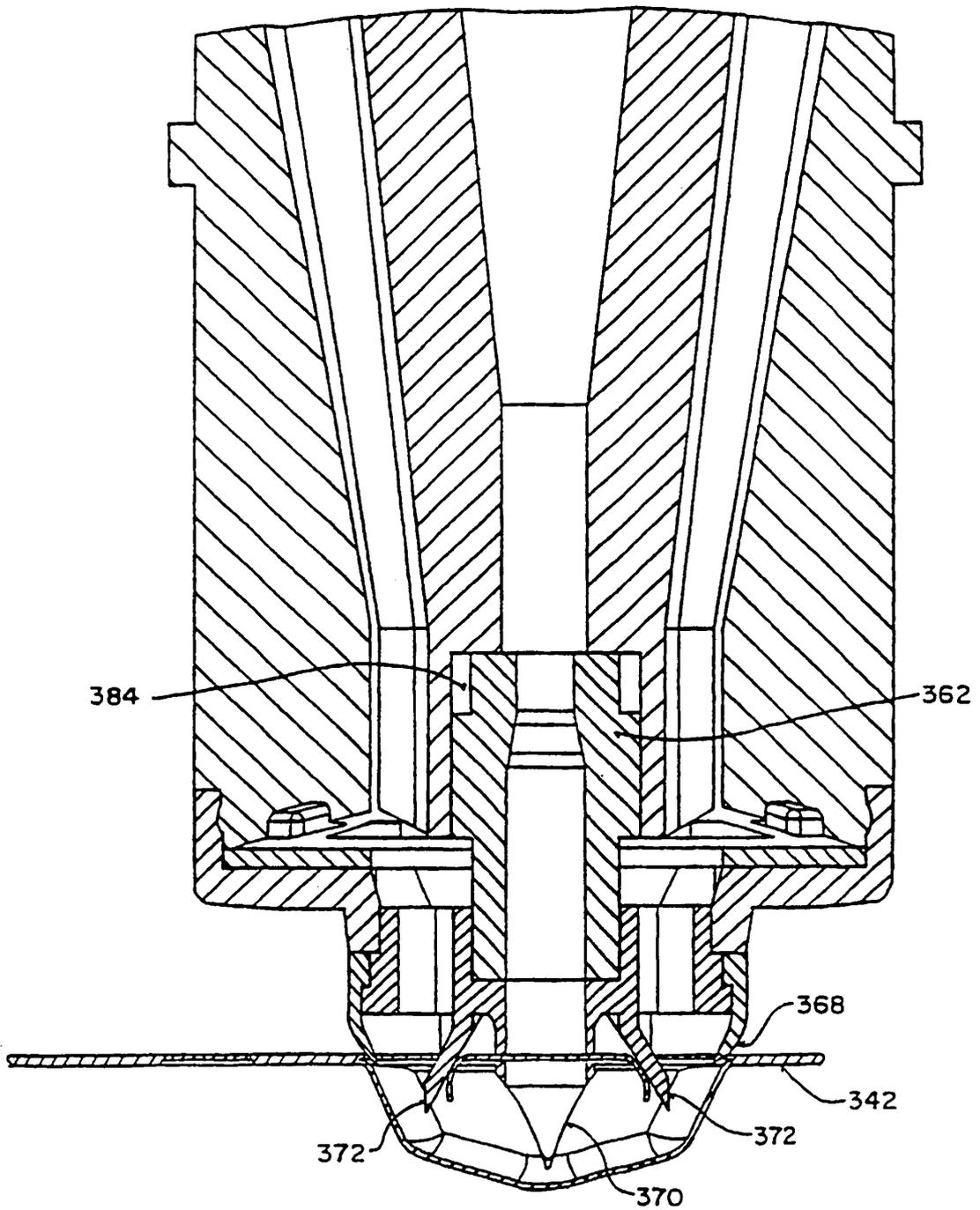


FIG. 19

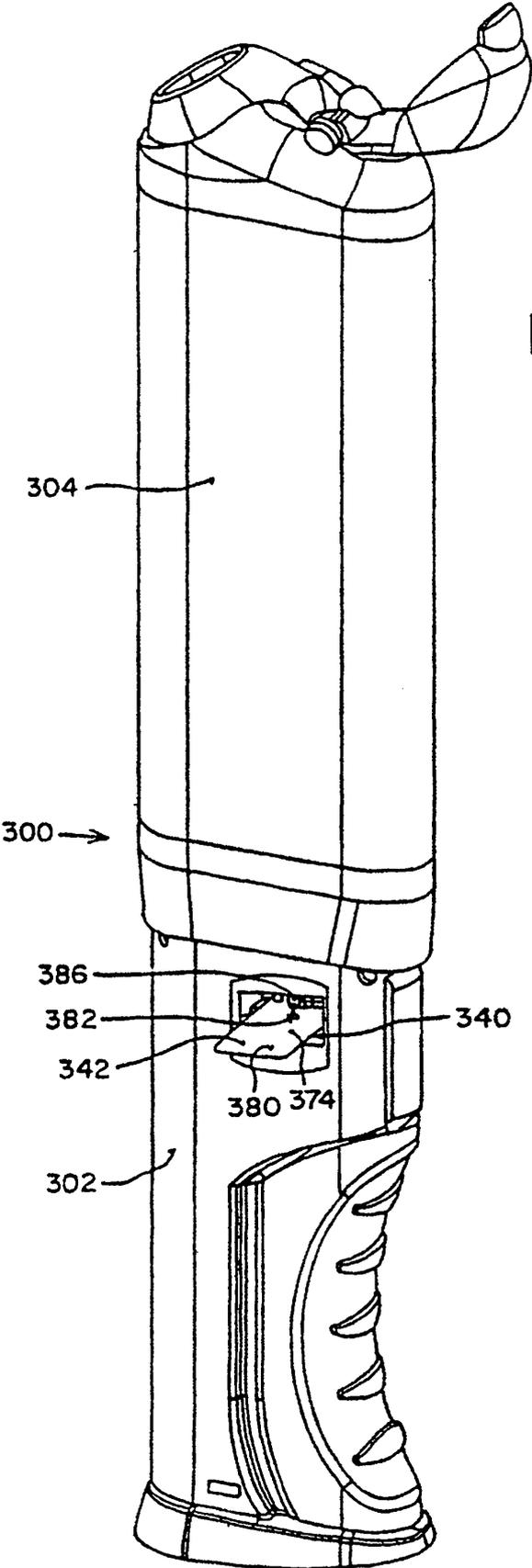


FIG. 20

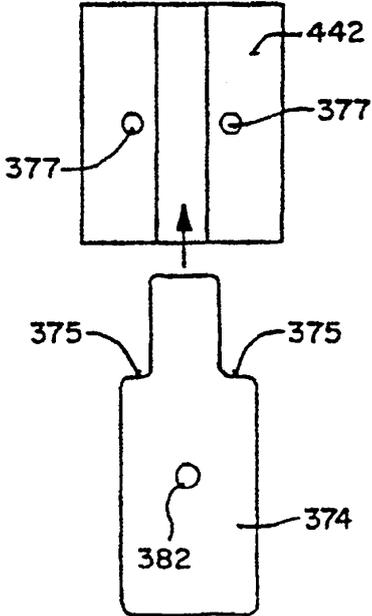


FIG. 20A

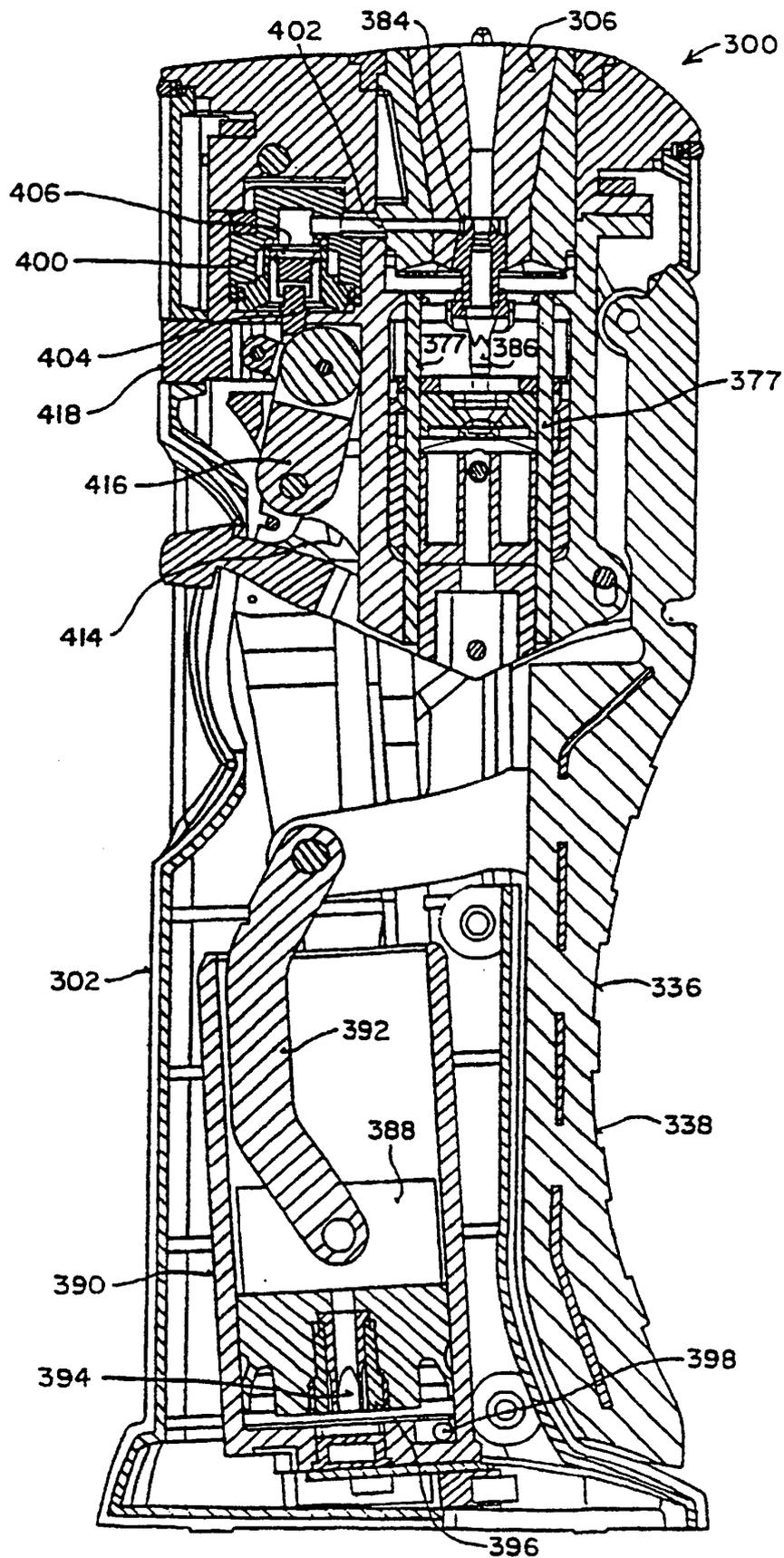


FIG. 21

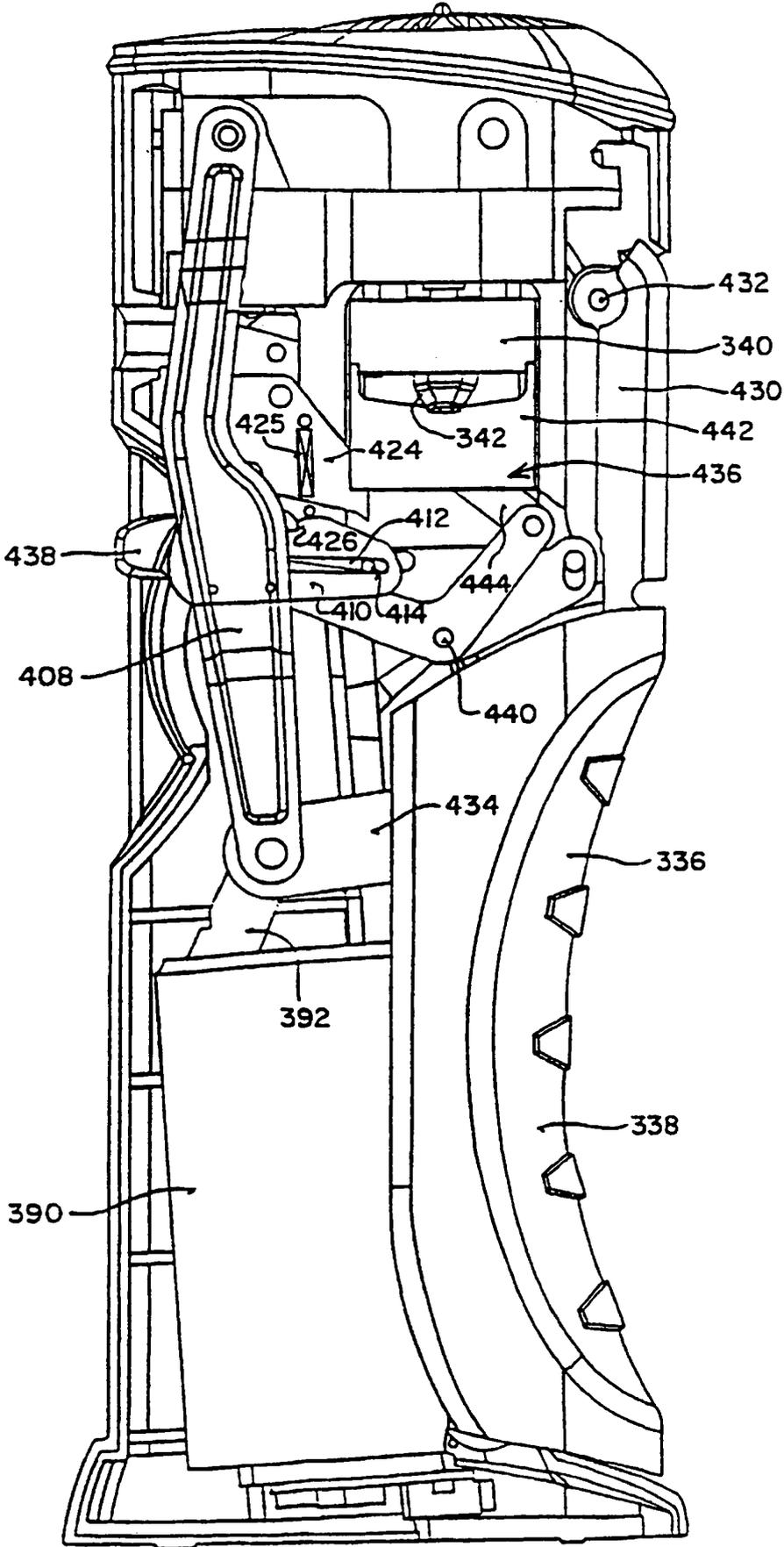


FIG. 22

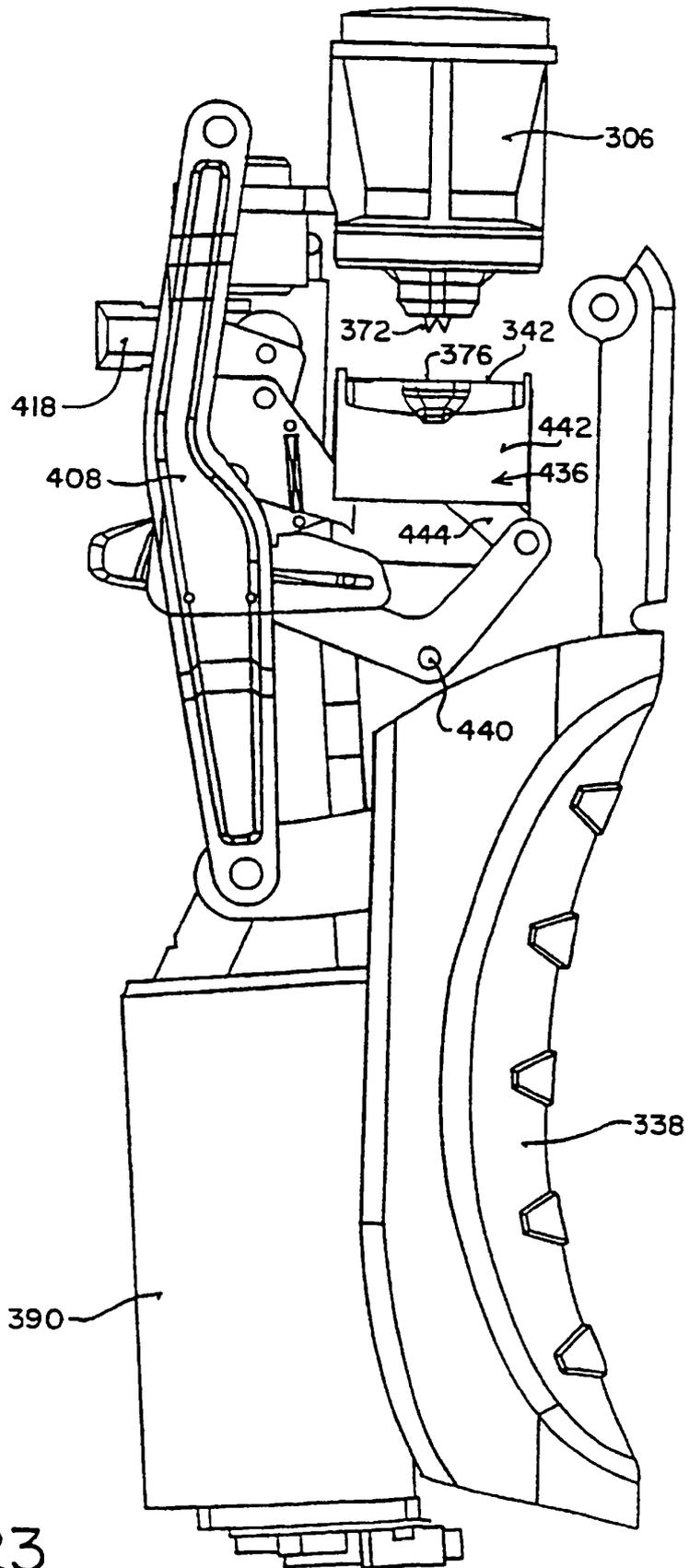


FIG. 23

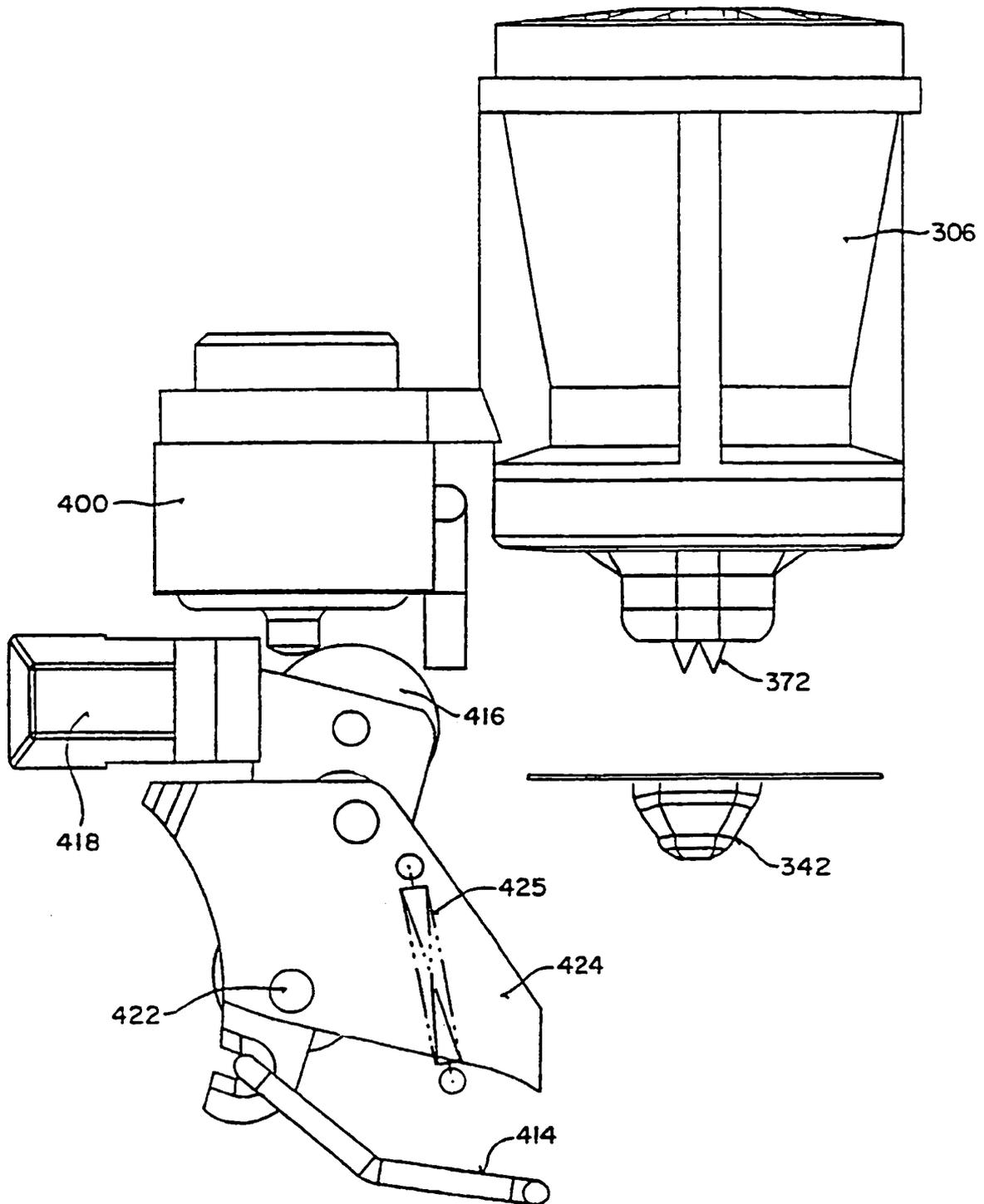


FIG. 24

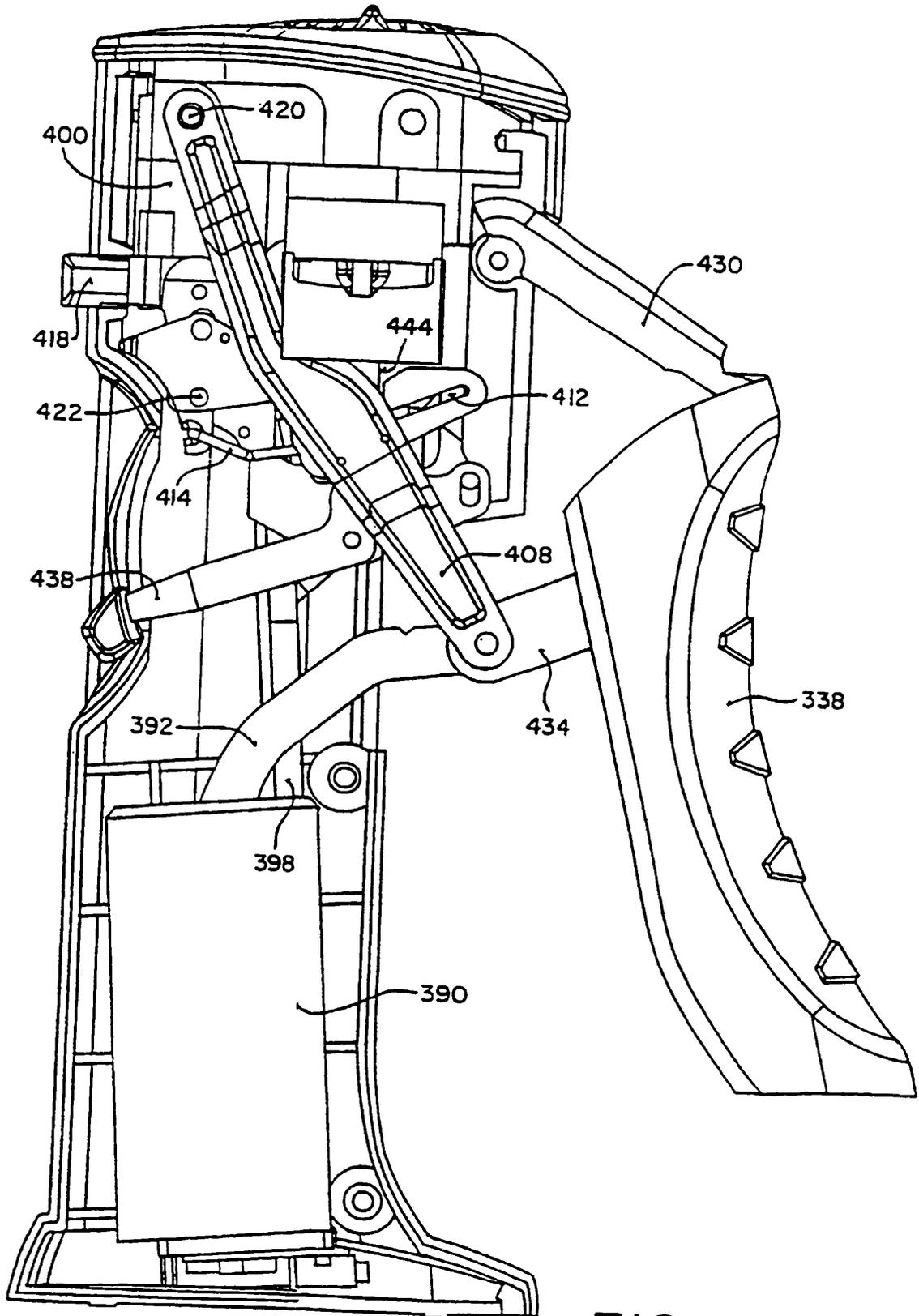


FIG. 25

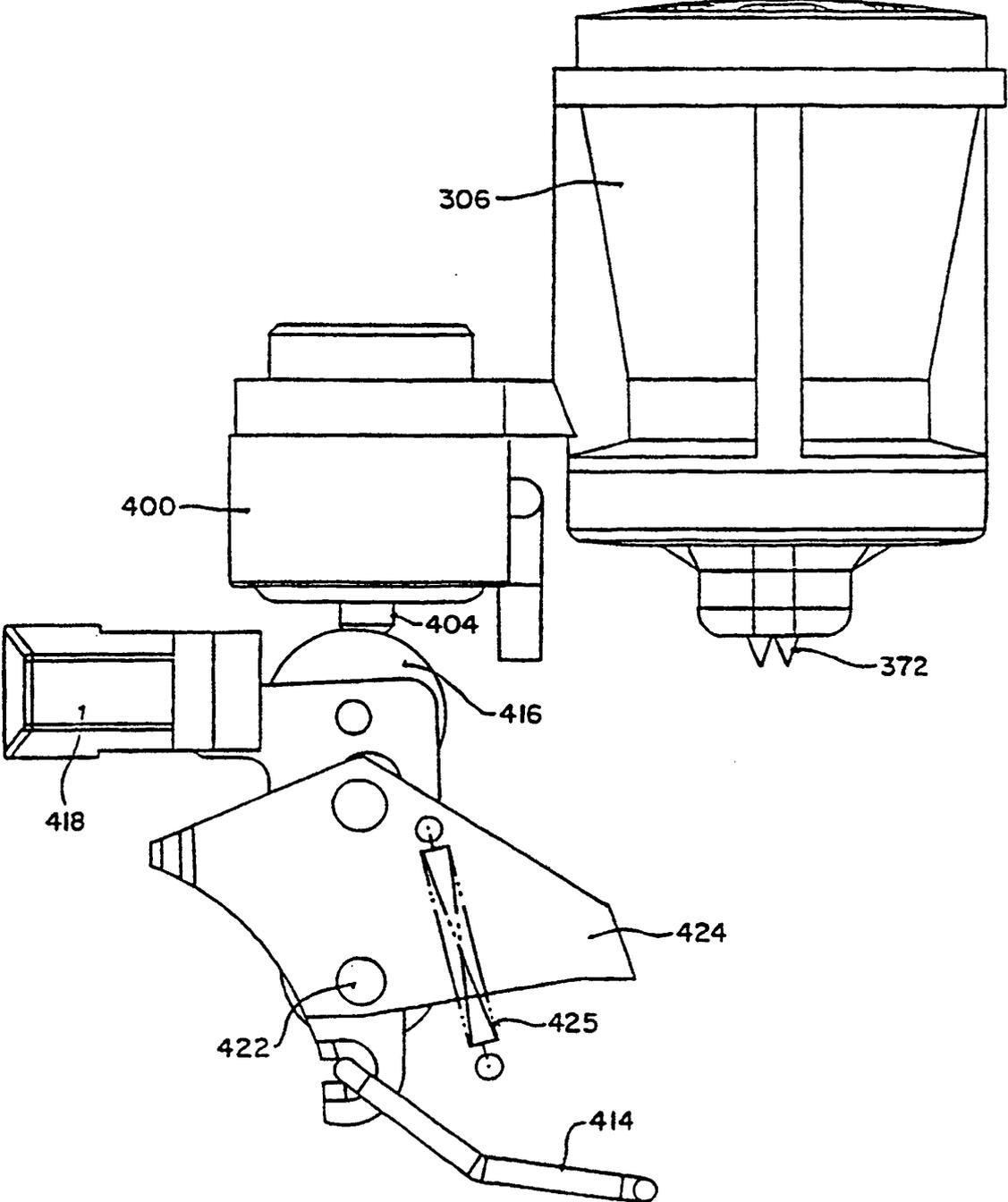


FIG. 26

