

5

Inhalador de Medicamento

Campo de la Divulgación

La presente invención se refiere a un aparato para la administración de medicamentos en forma de polvo seco para la inhalación por un paciente y, más particularmente, a un inhalador de polvo seco (IPS).

Antecedentes de la Divulgación

Los IPS son bien conocidos por dispensar un medicamento a los pulmones de un paciente, por ejemplo para tratar el asma y la EPOC.

Los documentos WO 02/00281, WO 01/097889 y WO 2005/034833 revelan un IPS mejorado. El IPS incluye una boquilla para la inhalación del paciente, una vía de suministro para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de la boquilla, un canal que se extiende desde la vía de suministro, y un depósito para contener el medicamento, con el depósito teniendo un orificio de dispensación conectado al canal. El IPS también incluye una cubierta que está montada de modo pivotante a la caja del inhalador para cubrir la boquilla. El inhalador posee un mecanismo accionado por la

respiración: la inhalación por el paciente induce el suministro del medicamento.

De modo sorprendente, siguiendo una extensa investigación que implicaba el uso incorrecto intencional extremo del inhalador, el solicitante ha hallado que puede ser requerida una resistencia incrementada ocasionalmente para cerrar la cubierta. Este efecto fue un resultado del uso incorrecto implicando una apertura y cierre repetidos de la cubierta del inhalador sin inhalar/remover la dosis del medicamento del inhalador. En algunos ejemplos el incremento en fuerza requerida es tan grande que la cubierta puede separarse del cuerpo del inhalador. Este tiene consecuencias significativas, dado que el cierre de la cubierta no sólo protege la boquilla, sino también restablece el mecanismo de dosificación del IPS. Por ende, si la cubierta se separa de sus bisagras, el IPS ya no es capaz de suministrar el medicamento.

El IPS de acuerdo con la presente invención está adaptado para hacer frente a este problema inesperado surgido a partir de un uso no adecuado excesivo del dispositivo.

Resumen de la Divulgación

En un primer aspecto la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende:

una boquilla para la inhalación del paciente;

una cubierta móvil alrededor de una bisagra para abrir y cerrar la boquilla;

una vía de suministro para dirigir un flujo de aire inducido

5 por inhalación a través de la boquilla;

un canal que se extiende desde la vía de suministro;

un depósito que contiene el medicamento, el cual tiene un orificio de dispensación conectado al canal;

una copa recibida en el canal y móvil entre el orificio

10 de dispensación y la vía de suministro, en donde la copa comprende un rodillo de leva de la copa;

un resorte de la copa que dirige la copa hacia la vía de suministro;

una abrazadera móvil entre al menos una primera posición y

15 una segunda posición y que incluye una leva de abrazadera; con la que el cierre de la cubierta mueve la abrazadera entre la primera posición y la segunda posición de modo que la leva de la abrazadera acopla el rodillo de la leva de la copa y dirige a la copa contra el resorte de la copa hacia el

20 orificio de dispensación;

y en donde la leva de la abrazadera, el rodillo de la leva, o ambos, están lubricados.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende un componente móvil que es:

- Hecho a partir de un material plástico que incluye un aditivo de deslizamiento; o

- Al menos parcialmente recubierto con un aceite, jabón o ácido esteárico.

5 Los inventores han encontrado de modo sorprendente que la separación de la cubierta resulta de un aumento en la fricción entre dos partes que se desplazan dentro del inhalador: particularmente la leva de la abrazadera y el rodillo de la leva de la copa. El aumento de la fricción es
10 causado por el exceso de recubrimiento de polvo seco e interfiere con la interacción entre los componentes. El aumento de la fricción resulta en un aumento anormal de la fuerza de restablecimiento requerida para deslizar el rodillo de la leva de la copa a lo largo de la leva de la abrazadera,
15 y por lo tanto para cerrar la cubierta de la IPS. La fuerza se puede aumentar en la medida que las bisagras de la cubierta se separen y el rodillo de la leva de la copa no retorne al orificio de dispensación para recibir una nueva dosis de medicamento. Aunque el solicitante no desea estar
20 ligado a ninguna teoría, se cree que la separación podría ocurrir debido al gran momento que se requiere en la bisagra a causa de la gran fuerza aplicada por la abrazadera.

La presente invención reside en la identificación de este

problema inesperado y la disposición de su solución mediante la reducción de la fricción, específicamente entre el rodillo de la leva de la copa y la leva de la abrazadera, a través de la lubricación.

5

Como se describió anteriormente, el solicitante ha descubierto sorprendentemente que los problemas de la fuerza incrementada requerida para cerrar la cubierta y la separación de la cubierta de sus bisagras pueden ser
10 resueltos mediante la lubricación de parte de las superficies internas del inhalador: la leva de la abrazadera y el rodillo de la leva de la copa.

La lubricación se puede aplicar para reducir la fricción
15 entre las superficies de la leva de la abrazadera y el rodillo de la leva que se acoplan cuando la leva de la abrazadera dirige el rodillo de la leva de la copa hacia el orificio de dispensación. Por lo tanto, el lubricante se puede aplicar en una o más de las superficies de la leva de
20 la abrazadera y el rodillo de la leva de la copa al que se acopla (o son contactables en uso).

La copa puede estar unida directamente al rodillo de la leva de la copa, o la copa puede comprender un trineo de copa que

guía la copa a través del canal, en donde el rodillo de leva de la copa está unido al trineo.

La leva de la abrazadera y el rodillo de la leva de la copa están hechos típicamente de un material plástico. La leva de la abrazadera puede comprender un polímero de polioximetileno. Ejemplos de productos comerciales incluyen POM Hostaform® MT8U01, MT8U03 o S9243 XAP2 and Tenac® LA541 o C LV40, POM Hostaform® MT8F01, Delrin® SC699 NC010 o Kepital® TS-25HN/25. Preferentemente el material plástico es un plástico que contiene politetrafluoroetileno, por ejemplo POM Hostaform® MT8F01.

El rodillo de leva de la copa puede comprender un poliéster, por ejemplo tereftalato de polibutileno. Un ejemplo de un producto comercial es Celanex® 2401 MT.

Las superficies de la leva de la abrazadera y/o el rodillo de la leva de la copa pueden ser lubricadas en una variedad de maneras, y lubricantes adecuados son conocidos para la persona versada en la materia. El término lubricado está destinado a tener un significado amplio e incluye la aplicación de cualquier lubricante u otra adaptación de la superficie de los componentes con el fin de reducir su coeficiente de fricción (que puede ser medida por la persona

versada en la materia).

En una realización la leva de la abrazadera está lubricada.

- 5 Una realización de la invención implica la lubricación por la aplicación de un recubrimiento de superficie.

El recubrimiento de la superficie puede ser un recubrimiento de la superficie de aceite, y, en particular, un
10 recubrimiento de un siloxano. Un siloxano particular que puede ser mencionado es el polidimetilsiloxano. Dos productos comerciales adecuados de grado médico que incluyen polidimetilsiloxano son Dow Corning 360 fluido médico y Dow Corning 365 Emulsión.

15

El siloxano puede ser aplicado al componente de cualquier manera. Por ejemplo, pulverizando el componente o por inmersión del componente en el siloxano. El componente puede necesitar ser secado posteriormente, por ejemplo, si el
20 siloxano se aplica como una emulsión. Preferentemente, el aceite/siloxano se aplica midiendo una gota (por ejemplo, de una jeringa) directamente sobre la superficie deseada.

Alternativamente, el recubrimiento de la superficie puede ser

un recubrimiento de superficie de jabón o ácido esteárico.

Una segunda realización de la invención implica la lubricación por adición de un material aditivo.

5

En un ejemplo de la adición de un material aditivo, la leva de la abrazadera y/o el rodillo de la leva de la copa comprende un material plástico y el material aditivo en el plástico es un aditivo de deslizamiento.

10

El aditivo de deslizamiento es un modificador de material plástico que actúa como un lubricante interno. El aditivo de deslizamiento se añade al material plástico durante la fabricación y se extruye a la superficie del material plástico durante e inmediatamente después de su procesamiento lo que reduce la fricción y mejora el deslizamiento en la superficie del plástico.

15

El aditivo de deslizamiento puede ser un siloxano. Los siloxanos se pueden añadir a los materiales plásticos por un proceso de mezclado que es combinado o como una mezcla madre. Un ejemplo de una mezcla madre de siloxano es DOW CORNING MB40006 que comprende (en % en peso) 40.0 a 70.0 % de copolímero de trioxano-dioxoleno, 30.0 a 60.0 % de siloxano

20

dimetil terminado en dimetilvinilo, y 1.0 a 5.0 % de copolímero de polimetileno/acetal.

Preferentemente, el material plástico es un material plástico que contiene politetrafluoroetileno, por ejemplo POM
5 Hostaform® MT8F01, y el aditivo de deslizamiento es un siloxano.

Típicamente, se añade el aditivo de deslizamiento al material plástico a de 1 a 10 % en peso, preferentemente de 3 a 7 % en
10 peso. En una realización se añade el aditivo de deslizamiento a aproximadamente 5 % en peso.

En una realización, el IPS además comprende al menos una leva de cubierta montada en la cubierta de la boquilla y móvil con
15 la cubierta entre las posiciones abierta y cerrada, en el que la leva de la cubierta incluye al menos una primera y una segunda superficies de leva de la cubierta;

y la abrazadera incluye rodillos de leva de la abrazadera que son dirigidos contra las superficies de la leva por un
20 resorte de accionamiento;

en el que las superficies de la leva de la cubierta están dispuestos de tal manera que los rodillos de la leva de la abrazadera acoplan sucesivamente la primera superficie de leva de la cubierta cuando la cubierta está cerrada, y la

segunda superficie de leva de la cubierta cuando la cubierta está abierta;

y la primera superficie de la leva está más espaciada de la bisagra que la segunda superficie de la leva;

5 y por lo tanto los rodillos de la leva de la abrazadera son movidos por el resorte de accionamiento desde la primera a la segunda superficie de la leva de la cubierta cuando la cubierta es abierta y de ese modo la abrazadera es movida desde la segunda a la primera posición;

10 y los rodillos de la leva de la abrazadera son movidos contra el resorte de accionamiento desde la segunda a la primera superficie de la leva de la cubierta cuando la cubierta es cerrada y de ese modo la abrazadera es movida desde la primera a la segunda posición.

15

Preferentemente la leva de la cubierta incluye una superficie de leva de cubierta intermedia adicional entre la primera y la segunda superficie de la leva de la cubierta en donde los rodillos de la leva de abrazadera son movidos por el resorte

20 de accionamiento desde la primera a la intermedia a la segunda superficie de la leva de la cubierta cuando la cubierta es abierta y los rodillos de la leva de la abrazadera se mueven contra el resorte de accionamiento de la segunda a la intermedia a la primera superficie de la leva de

la cubierta cuando la cubierta es abierta.

La invención también proporciona un inhalador de polvo seco que comprende un componente móvil que es:

- 5 - Hecho a partir de un material plástico que incluye un aditivo de deslizamiento; o
- Al menos parcialmente recubierto con un aceite, jabón o ácido esteárico.

- 10 El componente móvil puede ser una leva de abrazadera y/o un rodillo de leva de la copa como se describe anteriormente. Además, el componente móvil puede estar hecho de los materiales descritos anteriormente, y lubricarse de las maneras descritas anteriormente.

15

Breve Descripción de los Dibujos

- Las realizaciones específicas de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos que se
- 20 acompañan, en los cuales:

La Fig. 1 muestra el IPS;

La Fig. 2 muestra el interior del IPS;

La Fig. 3 muestra el mecanismo de medición de la dosis del

IPS;

Las Figs. 4 y 5 muestran la cubierta del IPS y la leva de la cubierta del IPS;

Las Figs. 6 a 8 muestran el movimiento de la copa al orificio
5 de dispensación en el cierre de la cubierta;

Las Figs. 9 a 11 muestran el movimiento de la copa lejos del orificio de dispensación hacia la vía de suministro en la apertura de la cubierta;

La Fig. 12 muestra un IPS no lubricado para el cual la
10 bisagra se ha separado;

La Fig. 13 muestra el movimiento del rodillo de la leva de la copa junto con la leva de la abrazadera;

Las Figs. 14 y 15 muestran la carga requerida para abrir y cerrar la cubierta de varios IPS;

15 La Fig. 16 muestra la variación de las fuerzas máximas de cierre a lo largo de la vida de varios inhaladores; y

Las Figs. 17 a 19 muestran la carga requerida para abrir y cerrar la cubierta de varios IPS.

20 **Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas**

Descripción del IPS

Una descripción detallada del inhalador al cual se añade el lubricante se hace en el documento WO 02/00281, WO 01/097889 y WO 2005/034833, cuyos contenidos se incorporan a la

presente por referencia. Para una descripción detallada de los mecanismos internos del inhalador, se debe hacer referencia a estas solicitudes anteriores.

5 El IPS tiene un sistema de medición de dosis particular. Las Figs. 1 a 3 muestran un IPS según la invención que tiene una cubierta 1 que se abre y se cierra alrededor de una bisagra para revelar la boquilla 2.

10 El IPS tiene una vía de suministro para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de la boquilla. El medicamento se almacena en un depósito 3, del que se dispensa a través de un orificio de dispensación a una copa 4. La copa es móvil dentro de un canal que pasa desde el orificio de
15 dispensación a la vía de suministro. Por tanto, cuando la copa está alineada con el orificio de dispensación puede ser llenada con medicamento, y cuando la copa se mueve a la vía de suministro puede ser suministrado al paciente, tras la inhalación.

20

El sistema de medición de la dosis incluye una primera abrazadera 5 y una segunda abrazadera 6 montadas en el armazón del IPS, y que puede moverse en una dirección lineal en paralelo con un eje "X" del inhalador (ver la fig. 3). Un

resorte de accionamiento se coloca hacia la parte superior del IPS y dirige las abrazaderas hacia la boquilla 2, donde los rodillos de la leva de la abrazadera 7,8 en la abrazadera se acoplan con las levas de la cubierta en la cubierta 1 de la boquilla 2.

La cubierta de la boquilla se muestra con más detalle en las fig. 4 y 5. Dos levas de la cubierta 9,10 están montadas en la cubierta 1, que se pueden mover con la cubierta 1 entre sus posiciones abierta y cerrada. Las levas 9,10 cada una incluyen una abertura 11 para permitir que las bisagras 12 que se extienden hacia fuera de la caja pasen a su través y sean recibidas en los primeros hoyos 12a de la cubierta 1. Las levas de la cubierta 9,10 también incluyen rebordes 13 que se extienden hacia el exterior y recibidos en segundos hoyos 14 de la cubierta 1, de modo tal que la cubierta 1 pivota alrededor de las bisagras 12 y las levas 8,9 se mueven con la cubierta 1 alrededor de las bisagras 12.

Cada leva de la cubierta 9,10 también incluye una primera, intermedia y segunda superficie de leva 15,16,17 y los rodillos de la leva de la abrazadera 7,8 de la segunda abrazadera 6 están dirigidos contra las superficies de la leva por un resorte de accionamiento. Las superficies de la

leva 15,16,17 están dispuestas de modo que los rodillos de la leva de la abrazadera 7,8 acoplan sucesivamente la primera superficie de la leva 15 cuando la cubierta 1 está cerrada, la superficie intermedia de la leva 16 cuando la cubierta 1 es
5 parcialmente abierta, y la segunda superficie de la leva 17 cuando la cubierta 1 está totalmente abierta. La primera superficie de la leva 15 está más espaciada de las bisagras 12 que las superficies intermedia 16 y segunda 17 de la leva, mientras que la superficie intermedia de la leva 16 está más
10 espaciada de las bisagras 12 que la segunda superficie de la leva 17. Por lo tanto, cuando la cubierta 1 es abierta las levas de la cubierta 9,10 permiten a las abrazaderas 5,6 ser movidas por el resorte de accionamiento paralelo al eje "X" del inhalador en la primera dirección hacia la boquilla 2.
15 Cuando la cubierta 1 es cerrada, las levas de la cubierta 9,10 presionan las abrazaderas 5,6 paralelas al eje "X" contra el resorte y hacia la parte superior del inhalador.

La Fig. 3 muestra la copa 4 que incluye un hoyo adaptado para
20 recibir el medicamento del dispensador del depósito 3 y dimensionado para contener una dosis predeterminada de medicamento en polvo seco.

La copa 4 está dirigida a la vía de suministro por un resorte

unido al IPS. Como se describió antes, cuando la cubierta 1 es cerrada, la abrazadera 5,6 se mueve hasta el inhalador. Dado que la abrazadera 5,6 se mueve hasta el inhalador una leva de la abrazadera 18 unida a la abrazadera 6 acopla un
5 rodillo de leva de la copa 19 conectado a la copa 4 y dirige la copa 4 contra el resorte hacia el orificio de dispensación del depósito 3 en donde puede ser llenado con medicamento.

Las Figs. 6 a 8 muestran el movimiento de la copa 4 desde la
10 vía de suministro hacia el orificio de dispensación cuando la cubierta 1 es cerrada. Cuando la cubierta 1 es cerrada, la abrazadera 6 se mueve en dirección A, y consecuentemente la leva de la abrazadera 18 acopla el rodillo de leva de la copa 19, y el rodillo de la leva 19 se mueve a lo largo de
15 la superficie de la leva de abrazadera 18 y de este modo la copa 4 se mueve en dirección B contra el resorte de la copa, lejos de la vía de suministro hacia el orificio de dispensación.

20 Las Figs. 9 a 11 muestran el movimiento de la copa 4 desde el orificio de dispensación hacia la vía de suministro cuando la cubierta 1 es abierta. Cuando la abrazadera 6 se mueve hacia abajo en dirección C, la leva de la abrazadera 18 libera el rodillo de leva de la copa 19, y de ese modo el

rodillo de la leva 19 se mueve a lo largo de la superficie de la leva de la abrazadera 18 y la copa 4 es liberada en dirección D por el resorte de la copa, lejos del orificio de dispensación hacia la vía de suministro.

5

Como se mencionó antes, la leva de la cubierta 9,10 incluye una superficie de leva intermedia 16 en el que los rodillos de la leva de la abrazadera 7,8 se acoplan cuando la cubierta 1 es parcialmente abierta. En esta posición, la leva de la
10 abrazadera 18 aún no libera el rodillo de la leva de la copa 19 y por lo tanto la copa 4 permanece en el orificio de dispensación del contenido 3. Sin embargo, al moverse a la posición intermedia, las abrazaderas 5,6 colapsan parcialmente los fuelles en comunicación con el depósito del
15 medicamento 3 y así presurizan el interior del depósito 3 y de ese modo dispensan una dosis predeterminada de medicamento hacia la copa 4. Los detalles específicos del mecanismo de los fuelles no son material de la presente invención y los detalles pueden ser hallados en los documentos WO 02/00281,
20 WO 01/097889 y WO 2005/034833.

Dado que el hoyo de la copa 4, que contiene la dosis del medicamento, está siempre ya sea en comunicación con el depósito 3 o con la vía de suministro (ver el numeral 34 en

la Fig. 8 del documento WO 02/00281), el dispositivo puede ser preparado y/o inhalado en cualquier orientación, por ejemplo de +90° a -90° de la vertical (es decir, una orientación vertical con la boquilla en la parte inferior y el depósito en la parte superior). A diferencia de muchos otros inhaladores de polvo seco (por ejemplo Turbuhaler®), el dispositivo de la presente invención no necesita ser utilizado en una orientación vertical.

10 Usos clínicos y medicamentos

La presente invención está dirigida a inhaladores para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como el asma y la EPOC. Una gama de clases de medicamentos se han desarrollado para el tratamiento de trastornos respiratorios y cada clase tiene diferentes objetivos y efectos.

Los broncodilatadores se utilizan para dilatar los bronquios y los bronquiolos, disminuyendo la resistencia en las vías respiratorias, aumentando así el flujo de aire a los pulmones. Los broncodilatadores pueden ser de acción corta o de acción prolongada. Por lo general, los broncodilatadores de acción corta proporcionan un alivio rápido de la broncoconstricción aguda, mientras que los broncodilatadores

de acción prolongada ayudan a controlar y prevenir los síntomas a largo plazo.

Las diferentes clases de broncodilatadores se dirigen a diferentes receptores en las vías respiratorias. Dos clases
5 de uso común son los anticolinérgicos y los agonistas β_2 .

Los anticolinérgicos (o "antimuscarínicos") bloquean el neurotransmisor acetilcolina mediante el bloqueo de su receptor de forma selectiva en las células nerviosas. En la
10 aplicación tópica, los anticolinérgicos actúan predominantemente sobre los receptores muscarínicos M3 situados en las vías respiratorias para producir la relajación del músculo liso, produciendo así un efecto broncodilatador. Los ejemplos de antagonistas muscarínicos de
15 acción prolongada (LAMA) incluyen tiotropio (bromuro), oxitropio (bromuro), aclidinio (bromuro), ipratropio (bromuro) glicopirronio (bromuro), oxibutinina (clorhidrato o bromhidrato), tolterodina (tartrato), trospio (cloruro), solifenacina (succinato), fesoterodina (fumarato) y
20 darifenacina (bromhidrato).

Los agonistas β_2 -adrenérgicos (o "agonistas β_2 ") actúan sobre los receptores adrenérgicos β_2 lo que induce la relajación del músculo liso, resultando en la dilatación de las vías bronquiales. Ejemplos de agonistas β_2 de acción prolongada (ABAP) incluyen formoterol (fumarato), salmeterol (xinafoato), indacaterol (maleato), bambuterol (clorhidrato), clenbuterol (clorhidrato), olodaterol (clorhidrato), carmoterol (clorhidrato), tulobuterol (clorhidrato) y vilanterol (acetato de trifenilo). Ejemplos de agonistas β_2 acción corta (ABAC) incluyen albuterol.

Otra clase de medicamentos empleados en el tratamiento de trastornos respiratorios son los corticosteroides inhalados (CI). Los CI son hormonas esteroideas utilizadas en el control a largo plazo de los trastornos respiratorios. Funcionan a través de la reducción de la inflamación de las vías respiratorias. Los ejemplos incluyen budesonida, beclometasona (dipropionato), fluticasona (propionato), mometasona (furoato), ciclesonida y dexametasona (sodio).

20

Los ingredientes activos se pueden administrar en combinación y tanto las terapias de combinación como los productos de combinación han sido propuestos.

Ingredientes activos particularmente preferidos para uso en el presente dispositivo son albuterol (sulfato), fluticasona (propionato), salmeterol (xinafoato), budesonida, formoterol (fumarato), glicopirronio (bromuro) o tiotropio (bromuro).

- 5 Combinaciones de dosis fijas particularmente preferidas para uso en el presente dispositivo son fluticasona (propionato) + salmeterol (xinafoato) o budesonida + formoterol (fumarato).

Albuterol

10

Una formulación preferida contiene sulfato de albuterol racémico y monohidrato de lactosa. Una formulación particularmente preferida contiene 4.7 % (p/p) de albuterol y 95.3 % (p/p) de monohidrato de lactosa. El albuterol puede
15 ser micronizado y tiene la distribución de tamaño de partícula siguiente: d_{90} 2.4 a 3.8 μm , d_{50} 1.1 a 1.7 μm , d_{10} 0.6 a 0.7 μm y abarca 1.5 a 2.0 μm . El monohidrato de lactosa es un vehículo de grano grueso y puede tener la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{90} 75 a 106 μm , d_{50} 53 a
20 66 μm , d_{10} 19 a 43 μm .

La distribución del tamaño de partícula del sulfato de albuterol se puede medir por difracción de láser como una dispersión en seco, utilizando un Sympatec HELOS/BF equipado

con un dispersor RODOS y alimentador ROTATORY. En particular, se usan lentes de tipo R3: 0.5/0.9. . .175 μm . La siguiente información se configura en el equipo: densidad = 3.2170 g/cm³; factor de forma = 1.00, modo de cálculo = HRLD, 5 estabilidad forzada = 0, curvas límite = no se utilizan. Se configuran las siguientes condiciones de activación: Nombre = Canal 28 > o = 2 %, duración de referencia = 10 s (individual), base de tiempo= 100 ms, focalizarse antes de la medición = No, medición normal = modo estándar, inicio = 0.000 10 s, Canal 28 > o = 2 %, válido = siempre, después de parar = 5 s, canal 28 < o = 2 %, o después = 99.000 s, tiempo real, tiempo de espera de activación = 0 s medición repetida = 0 veces, focalizar la repetición = No. Se configuran las siguientes condiciones de dispersión: Nombre 3.0bar, tipo 15 dispersante = RODOS, inyector = 4mm, con = 0 elementos de cascada, presión principal = 3.0 bar, tipo de alimentador = ROTARY, Rotación: 18 %, chequeo de la presión prin. antes de la medición = No, Tipo de extracción de vacío = Nilfisk, retraso = 2 s.

20

Una cantidad adecuada de aproximadamente 1.0 g de la muestra se pesa y se introduce en la ranura en el alimentador rotatorio. Entonces este es soplado por aire comprimido a través del dispersor de polvo seco RODOS a través de la zona

de medición activando una medición. El tamaño de partícula de la muestra se mide y se registran la D_{90} $[D(v,0.9)]$, D_{50} $[D(v,0.5)]$, D_{10} $[D(v,0.1)]$ y el alcance.

- 5 Las distribuciones del tamaño de partícula de la lactosa pueden medirse por difracción de láser como una dispersión seca, usando un Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersor RODOS, RODOS/M u OASIS/M y una unidad alimentadora VIBR1. En particular, se usan lentes de tipo R4: 0.5/4.5. . .350 μm .
- 10 La siguiente información se configura en el equipo: densidad = 1.000 g/cm^3 ; factor de forma = 1.00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0. Se configuran las siguientes condiciones de activación: Nombre = Concentración Óptica > 0.5 %, duración de referencia = 4 s (individual), base de
- 15 tiempo = 100 ms, focalizarse antes de la medición = sí, medición normal = modo estándar, inicio = 0.000 s, Concentración Óptica > o = 0.5 %, válido = 0.5 % < o = Canal 9 < o = 99.0 %, después de parar = 1 s Concentración Óptica < 0.5 %, o después = 20.000 s, tiempo real, tiempo de espera de
- 20 activación = 0 s medición repetida = 0 veces, focalizar la repetición = No. Se configuran las siguientes condiciones de dispersión: Nombre 1.5 bar; 75 %; 1.8 mm, tipo dispersante = RODOS/M, inyector = 4mm, con = 0 elementos de cascada, presión principal = 1.5 bar, siempre autoajuste antes de la

medición de ref. = No, tipo de alimentador = VIBRI, tasa de alimentación = 75 %, ancho de la ranura = 1.8 mm, rotación del embudo = 0 %, tiempo de limpieza = 10 s, uso del Control VIBRI = No, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, retraso = 5 s. Una cantidad adecuada de aproximadamente 5 g de la muestra es pesada y vertida en el embudo en el conducto VIBRI. Entonces este es soplado por aire comprimido a través del dispersor de polvo seco RODOS a través de la zona de medición activando una medición. El tamaño de partícula de la muestra es medido.

Propionato de fluticasona

Una formulación preferida contiene propionato de fluticasona y monohidrato de lactosa. Una formulación preferida contiene 3.5 a 4.5 % (p/p) de propionato de fluticasona y 95.5 a 96.5 % (p/p) de monohidrato de lactosa. Una formulación alternativa preferida contiene 0.8 a 2.5 % (p/p) de propionato de fluticasona y 97.5 a 99.2 % (p/p) de monohidrato de lactosa. Una formulación alternativa preferida contiene 0.4 a 0.6 % (p/p) de propionato de fluticasona y 99.4 a 99.6 % (p/p) de monohidrato de lactosa.

El propionato de fluticasona puede ser micronizado y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{90} 2.8 a 7.0

μm , d_{50} 1.3 a 2.6 μm , d_{10} 0.5 a 1.0 μm . El monohidrato de lactosa es un vehículo de grano grueso y puede tener la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{90} 140 a 180 μm , d_{50} 87 a 107 μm , d_{10} 30 a 50 μm o distribución de tamaño de partícula: d_{90} 140 a 180 μm , d_{50} 87 a 107 μm , d_{10} 25 a 40 μm o distribución de tamaño: d_{90} 140 a 180 μm , d_{50} 87 a 107 μm , d_{10} 17 a 32 μm o distribución de tamaño: d_{90} 140 a 180 μm , d_{50} 87 a 107 μm , d_{10} 10 a 25 μm .

10 Propionato de fluticasona

El tamaño de partícula del propionato de fluticasona se puede medir por difracción de láser como una dispersión acuosa, por ejemplo usando un instrumento Malvern Mastersizer 2000. En particular, la técnica es la dispersión húmeda. El equipo es configurado con los siguientes parámetros ópticos: Índice de refracción para propionato de fluticasona = 1.530, índice de refracción para agua dispersante = 1.330, Absorción = 3.0 y Oscurecimiento = 10 a 30 %. La suspensión de la muestra se prepara mediante la mezcla de aproximadamente 50 mg de la muestra con 10 mL de agua desionizada que contiene 1 % de Tween 80 en un recipiente de vidrio de 25 mL. La suspensión se agita con un agitador magnético durante 2 minutos a velocidad moderada. El tanque de unidad de dispersión Hydro

2000S se llena con aproximadamente 150 mL de agua desionizada. El agua desionizada se sonica mediante la configuración de los ultrasonidos en el nivel de 100 % por 30 segundos y luego el ultrasonido se reduce a 0 %. La
5 bomba/agitador en el tanque de unidad de dispersión se gira a 3500 rpm y luego se reduce a cero para eliminar cualquier burbuja. Se añadieron aproximadamente 0.3 mL de 1 % de antiespumante TA-10X FG en los medios de dispersión y la bomba/agitador se gira a aproximadamente 2000 rpm y se mide
10 entonces el fondo. Las muestras de la suspensión preparada se dejan caer lentamente en la unidad de dispersión hasta que se alcanza un oscurecimiento inicial estabilizado a 10 a 20 %. La muestra continuó siendo agitada en la unidad de dispersión durante aproximadamente 1 minuto a 2000 rpm, a continuación
15 el ultrasonido se enciende y el nivel se ajusta al 100 %. Después del sonicado durante 5 minutos con la bomba y el ultrasonido encendidos, la muestra es medida tres veces. El procedimiento es repetido dos veces más.

20 Lactosa

La distribución del tamaño de partícula de la lactosa proporcionada aquí se puede medir por difracción de láser como una dispersión en seco en aire, por ejemplo con un

Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersor RODOS y una unidad alimentadora V1BR1. En particular, se usan lentes de tipo R5: 0.5/4.5. . . .875 μm . La siguiente información se configura en el equipo: densidad = 1.5500 g/cm³; factor de
5 forma = 1.00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0. Se configuran las siguientes condiciones de activación: Nombre = CH12, 0.2 %, duración de referencia = 10 s (individual), base de tiempo = 100 ms, focalizarse antes de la medición = sí, medición normal = modo estándar, inicio =
10 0.000 s, canal 12 $\geq$ 0.2 %, válido = siempre, después de parar = 5.000 s, canal 12 $\leq$ 0.2 %, o después = 60.000 s, tiempo real, medición repetida = 0, focalizar la repetición = No. Las siguientes condiciones de dispersión son configuradas: Nombre 1.5 bar; 85 %; 2.5 mm, tipo dispersante
15 = RODOS/M, inyector = 4mm, con = 0 elementos de cascada, presión principal = 1.5 bar, siempre autoajuste antes de la medición de ref. = No, tipo de alimentador = V1BR1, tasa de alimentación = 85 %, ancho de la ranura = 2.5 mm, rotación del embudo = 0 %, tiempo de limpieza = 10 s, uso del
20 Control V1BR1 = No, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, retraso = 5 s. Una cantidad adecuada de aproximadamente 5 g de la muestra es transferida a un papel de pesaje usando una espátula de acero inoxidable seca y limpia y luego vertida en el embudo en el conducto V1BR1. La

muestra es medida. La presión es mantenida a cerca de 1.4 a 1.6 bar, tiempo de medición = 1.0 a 10.0 segundos, $C_{opt} = 5$ a 15 % y vacío $< 0 = 7$ mbar. El procedimiento es repetido dos veces más.

5

Combinación de budesonida + formoterol

Una formulación preferida contiene budesonida, fumarato de formoterol dihidratado y monohidrato de lactosa. La budesonida puede ser micronizada y tiene la siguiente

10 distribución de tamaño de partícula: $d_{90} < 10 \mu\text{m}$, $d_{50} < 5 \mu\text{m}$, $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ y no menor a 99 % $< 10 \mu\text{m}$, preferentemente la budesonida puede tener la siguiente distribución del tamaño de partícula: d_{90} 2.5 a 8.0 μm , d_{50} 1 a 5 μm , d_{10} 0.5 a 1.5 μm y no menor a 99 % $< 10 \mu\text{m}$. Más preferentemente, la budesonida

15 puede tener la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{90} 3 a 6 μm , d_{50} 1 a 3 μm , $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ y no menor a 99 % $< 10 \mu\text{m}$. La dosis suministrada de budesonida es preferentemente 50 a 500 μg por accionamiento, con ejemplos específicos siendo 80, 160 y 320 μg por accionamiento.

20

El formoterol puede ser micronizado y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: $d_{90} < 10 \mu\text{m}$, $d_{50} < 5 \mu\text{m}$, $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, no menor a 99 % $< 10 \mu\text{m}$, preferentemente el formoterol puede tener la siguiente distribución de tamaño

de partícula: d_{90} 2.5 a 8.0 μm , d_{50} 1 a 5 μm , d_{10} 0.5 a 15 μm y no menor a 99 % < 10 μm , más preferentemente el formoterol puede tener la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{90} 3.5 a 6.0 μm , d_{50} 1 a 3 μm , d_{10} < 1 μm y
5 no menor a 99 % < 10 μm . La dosis suministrada de fumarato de formoterol, como base, es preferentemente 1 a 20 μg por accionamiento, con ejemplos específicos siendo 4.5 y 9 μg por accionamiento. Las dosis se basan en la cantidad de formoterol presente (es decir, la cantidad se calcula sin
10 incluir la contribución a la masa del contraíón).

Dosis suministradas particularmente preferidas de budesonida/formoterol en μg son 80/4.5, 160/4.5 y 320/9.

15 El monohidrato de lactosa es un vehículo de grano grueso y puede tener la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{90} 130 a 180 μm , d_{50} 80 a 120 μm , d_{10} 20 a 65 μm y < 10 μm = < 10 %, preferentemente < 10 μm = 6 %, preferentemente la lactosa puede tener la siguiente distribución de tamaño de
20 partícula: d_{90} 130 a 180 μm , d_{50} 80 a 120 μm , d_{10} 10 a 60 μm y no mayor a 99 % < 10 μm .

Budesonida

Las distribuciones de tamaño de partícula de budesonida se pueden medir por difracción de láser como una dispersión en seco, por ejemplo en aire, tal como en un Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersor RODOS y una unidad alimentadora 5 ASPIROS. En particular, se usan lentes tipo R1: 0.1/0.18. . . .35 μm . La siguiente información se configura en el equipo: densidad = 1.000 g/cm^3 ; factor de forma = 1.00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0 y curvas limitadas = no usadas. Se configuran las siguientes condiciones de 10 activación: Nombre = CH25 > 0.5 %_50ms, duración de referencia = 10 s (individual), base de tiempo = 50 ms, focalizarse antes de la medición = sí, modo = modo rápido, serie de inicio= 0.000 s, canal 25 $\geq$ 0.5 %, válido = siempre, después de parar la serie = 0.500 s tiempo real, 15 tiempo de espera de activación 10 s y serie dividida de = 500 ms tiempo real. Se configuran las siguientes condiciones de dispersión: Nombre 3.5 bar 60 mm/s, tipo dispersante = RODOS/M, inyector = 4 mm, con = 0 elementos de cascada, presión principal = 3.5 bar, siempre autoajuste antes de la 20 medición de ref. = No, tipo de alimentador = ASPIROS, velocidad = 60 mm/s, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, retraso = 5 s. Una cantidad adecuada de aproximadamente 20 mg de la muestra es transferida a un tubo ASPIROS usando una espátula de acero inoxidable seca y limpia y luego se instala

en el alimentador APIROS. La muestra es medida. La presión es mantenida a cerca de 3.4 a 3.6 bar, $C_{opt} = 6.0$ a 12 % y vacío ≤ 70 mbar.

5 Formoterol

Las distribuciones de tamaño de partícula de formoterol se pueden medir por difracción de láser como una dispersión en seco, por ejemplo en aire, tal como en un Sympatec HELOS/BF
10 equipado con un dispersor RODOS y una unidad alimentadora ASPIROS. En particular, se usan lentes tipo R1: 0.1/0.18. . . .35 μm . La siguiente información se configura en el equipo: densidad = 1.000 g/cm³; factor de forma = 1.00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0 y curvas limitadas =
15 no usadas. Se configuran las siguientes condiciones de activación: Nombre = CH21 > 0.5 %_{100ms}, duración de referencia = 10 s (individual), base de tiempo = 100 ms, focalizarse antes de la medición = sí, modo = modo estándar, serie de inicio= 0.000 s, canal 21 $\geq$ 0.5 %, válido =
20 siempre, después de parar la serie = 0.500 s tiempo real, tiempo de espera de activación 10 s, medición repetida = 0 veces y foco repetido = no. Se configuran las siguientes condiciones de dispersión: Nombre 3.5 bar 60 mm/s, tipo dispersante = RODOS/M, inyector = 4 mm, con = 0 elementos de

cascada, presión principal = 3.5 bar, siempre autoajuste antes de la medición de ref. = No, tipo de alimentador = ASPIROS, velocidad = 60 mm/s, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, retraso = 5 s. Una cantidad adecuada de
5 aproximadamente 20 mg de la muestra es transferida a un tubo ASPIROS usando una espátula de acero inoxidable seca y limpia y luego se instala en el alimentador APIROS. La muestra es medida. La presión es mantenida a cerca de 3.4 a 3.6 bar, C_{opt} = 6.0 a 12 % y vacío $\leq$ 70 mbar.

10

Lactosa

Las distribuciones de tamaño de partícula de la lactosa se pueden medir por difracción de láser como una dispersión en seco, por ejemplo en aire, tal como en un Sympatec HELOS/BF
15 equipado con un dispersor RODOS y una unidad alimentadora VIBRI. En particular, se usan lentes tipo R5: 0.5/4.5. . . .875 μm . La siguiente información se configura en el equipo: densidad = 1.5500 g/cm³; factor de forma = 1.00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0 y curvas
20 limitadas = no usadas. Se configuran las siguientes condiciones de activación: Nombre = CH12, 0.2 %, duración de referencia = 10 s (individual), base de tiempo = 100 ms, focalizarse antes de la medición = sí, medición normal = modo estándar, inicio= 0.000 s, canal 12 $\geq$ 0.2 %, válido =

siempre, después de parar = 5.000 s, canal 12 $\leq$ 0.2 %, o
después = 60.000 s, tiempo real, medición repetida = 0 veces,
foco repetido = No. Se configuran las siguientes condiciones
de dispersión: Nombre 1.5 bar; 85 %; 2.5 mm, tipo dispersante
5 = RODOS/M, inyector = 4 mm, con = 0 elementos de cascada,
presión principal = 1.5 bar, siempre autoajuste antes de la
medición de ref. = No, tipo de alimentador = VIBRI, tasa de
alimentación = 85 %, ancho de la ranura = 2.5 mm, rotación
del embudo = 0 %, tiempo de limpieza = 10 s, uso de Control
10 VIBRI = No, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, retraso =
5 s. Una cantidad adecuada de aproximadamente 5 g de la
muestra es transferida a un embudo en el VIBRI usando una
espátula de acero inoxidable seca y limpia. La muestra es
medida. La presión es mantenida a cerca de 1.4 a 1.6 bar,
15 tiempo de medición = 1.0 a 10.0 segundos, C_{opt} = 5 a 15 % y
vacío $\leq$ 70 mbar.

Combinación de fluticasona + salmeterol

20 Una formulación preferida puede contener propionato de
fluticasona, xinafoato de salmeterol y monohidrato de
lactosa. Una formulación preferida contiene 1 % (p/p) de
propionato de fluticasona, 0.5 a 1.0 % (p/p) de xinafoato de
salmeterol y monohidrato de lactosa. Una formulación

preferida contiene 2.5 % (p/p) de propionato de fluticasona, 0.5 a 1.0 % (p/p) de xinafoato de salmeterol y monohidrato de lactosa. Una formulación preferida contiene 5 % (p/p) de propionato de fluticasona, 0.5 a 1.0 % (p/p) de xinafoato de salmeterol y monohidrato de lactosa.

El propionato de fluticasona puede ser micronizado y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{10} 0.4 a 1.1 μm , d_{50} 1.1 a 3.0 μm , d_{90} 2.6 a 7.5 μm y no menor a 95 % < 10 μm . El propionato de fluticasona puede ser micronizado y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{10} 0.5 a 1.0 μm , d_{50} 1.8 a 2.6 μm , d_{90} 3.0 a 6.5 μm y no menor a 99 % < 10 μm . El propionato de fluticasona puede ser micronizado y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{10} 0.5 a 1.0 μm , d_{50} 1.90 a 2.50 μm , d_{90} 3.5 a 6.5 μm y no menor a 99 % < 10 μm .

El tamaño de partícula (d_{50}) de propionato de fluticasona puede ser de 1.4 a 2.4 μm .

El xinafoato de salmeterol puede ser micronizado y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: d_{10} 0.4 a 1.3 μm , d_{50} 1.4 a 3.0 μm , d_{90} 2.4 a 6.5 μm y no menor a 95 % < 10 μm . El xinafoato de salmeterol puede ser micronizado

y tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula:
 d_{10} 0.6 a 1.1 μm , d_{50} 1.75 a 2.65 μm , d_{90} 2.7 a 5.5 μm y no menor a 99 % < 10 μm . El propionato de fluticasona puede ser micronizado y tiene la siguiente distribución de
5 tamaño de partícula: d_{10} 0.7 a 1.0 μm , d_{50} 2.0 a 2.4 μm , d_{90} 3.9 a 5.0 μm y no menor a 99 % < 10 μm .

El tamaño de partícula (d_{50}) de xinafoato de salmeterol puede ser de 1.4 a 2.4 μm .

10

Es preferible que sustancialmente todas las partículas de lactosa sean menores a 300 μm en tamaño. Es preferible que el vehículo de lactosa incluya una parte de material fino, esto es, partículas de lactosa de menos de 10 μm en tamaño.
15 La lactosa fina puede estar presente en una cantidad de 1 a 10 % en peso, más preferentemente 2.5 a 7.5 % en peso, basado en la cantidad de lactosa. Preferentemente la distribución de tamaño de partícula de la fracción de lactosa es d_{10} = 15 a 50 μm , d_{50} = 80 a 120 μm , d_{90} = 120 a 200 μm , no
20 menor a 99 % < 300 μm y 1.5 a 8.5 % < 10 μm . Preferentemente la distribución de tamaño de partícula de la fracción de lactosa es d_{10} = 25 a 40 μm , d_{50} = 87 a 107 μm , d_{90} = 140 a 180 μm , no menor a 99 % < 300 μm y 2.5 a 7.5 % < 10 μm .

La lactosa puede incluir lactosa no micronizada como vehículo de grano grueso de la lactosa: (tamaño de partícula (d_{50}) de 100 a 250 μm , por tamizado) y lactosa fina (tamaño de partícula (d_{50}) de 1.3 a 3.5 μm , por micronización de chorro).

5

Propionato de fluticasona

El tamaño de partícula del propionato de fluticasona se puede medir por difracción de láser como una dispersión acuosa, por ejemplo usando un instrumento Malvern Mastersizer 2000. En particular, la técnica es la dispersión húmeda. El equipo es configurado con los siguientes parámetros ópticos: Índice de refracción para propionato de fluticasona = 1.530, índice de refracción para agua dispersante = 1.330, Absorción = 3.0 y Oscurecimiento = 10 a 30 %. La suspensión de la muestra se prepara mediante la mezcla de aproximadamente 50 mg de la muestra con 10 mL de agua desionizada que contiene 1 % de Tween 80 en un recipiente de vidrio de 25 mL. La suspensión se agita con un agitador magnético durante 2 minutos a velocidad moderada. El tanque de unidad de dispersión Hydro 2000S se llena con aproximadamente 150 mL de agua desionizada. El agua desionizada se sonica mediante la configuración de los ultrasonidos en el nivel de 100 % por 30 segundos y luego el ultrasonido se reduce hasta 0 %. La

bomba/agitador en el tanque de unidad de dispersión se gira a 3500 rpm y luego se reduce a cero para eliminar cualquier burbuja. Se añadieron aproximadamente 0.3 mL de 1 % de antiespumante TA-10X FG en los medios de dispersión y la
5 bomba/agitador se gira a aproximadamente 2000 rpm y se mide entonces el fondo. Las muestras de la suspensión preparada se dejan caer lentamente en la unidad de dispersión hasta que se alcanza un oscurecimiento inicial estabilizado a 10 a 20 %. La muestra continúa siendo agitada en la unidad de dispersión
10 durante aproximadamente 1 minuto a 2000 rpm, a continuación el ultrasonido se enciende y el nivel se ajusta al 100 %. Después del sonicado durante 5 minutos con la bomba y el ultrasonido encendidos, la muestra es medida tres veces. El procedimiento es repetido dos veces más.

15

Xinafoato de salmeterol

El tamaño de partícula del xinafoato de salmeterol se puede medir usando la misma metodología descrita para el propionato
20 de fluticasona. En particular, la técnica es la dispersión húmeda. El equipo es configurado con los siguientes parámetros ópticos: Índice de refracción para xinafoato de salmeterol = 1.500, índice de refracción para agua dispersante = 1.330, Absorción = 0.1 y Oscurecimiento = 10 a

30 %. La suspensión de la muestra se prepara mediante la mezcla de aproximadamente 50 mg de la muestra con 10 mL de agua desionizada que contiene 1 % de Tween 80 en un recipiente de vidrio de 25 mL. La suspensión se agita con un
5 agitador magnético durante 2 minutos a velocidad moderada. El tanque de unidad de dispersión Hydro 2000S se llena con aproximadamente 150 mL de agua desionizada. El agua desionizada se sonica mediante la configuración de los ultrasonidos en el nivel de 100 % por 30 segundos y luego el
10 ultrasonido se reduce hasta 0 %. La bomba/agitador en el tanque de unidad de dispersión se gira a 3500 rpm y luego se reduce a cero para eliminar cualquier burbuja. Se añadieron aproximadamente 0.3 mL de 1 % de antiespumante TA-10X FG en los medios de dispersión y la bomba/agitador se gira a
15 aproximadamente 2250 rpm y se mide entonces el fondo. Las muestras de la suspensión preparada se dejan caer lentamente en la dispersión hasta que se alcanza un oscurecimiento inicial estabilizado a 15 a 20 %. La muestra continúa siendo agitada en la unidad de dispersión durante aproximadamente 1
20 minuto a 2250 rpm, a continuación el ultrasonido se enciende y el nivel se ajusta al 100 %. Después del sonicado durante 3 minutos con la bomba y el ultrasonido encendidos, la muestra es medida tres veces. El procedimiento es repetido dos veces más.

Lactosa

La distribución del tamaño de partícula de la lactosa proporcionada aquí se puede medir por difracción de láser como una dispersión en seco en aire, por ejemplo con un Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersor RODOS y una unidad alimentadora V1BR1. En particular, se usan lentes de tipo R5: 0.5/4.5. . .875 m. La siguiente información se configura en el equipo: densidad = 1.5500 g/cm³; factor de forma = 1.00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0. Se configuran las siguientes condiciones de activación: Nombre = CH12, 0.2 %, duración de referencia = 10 s (individual), base de tiempo = 100 ms, focalizarse antes de la medición = sí, medición normal = modo estándar, inicio = 0.000 s, canal 12 $\geq$ 0.2 %, válido = siempre, después de parar = 5.000 s, canal 12 $\leq$ 0.2 %, o después = 60.000 s, tiempo real, medición repetida = 0, focalizar la repetición = No. Se configuran las siguientes condiciones de dispersión: Nombre 1.5 bar; 85 %; 2.5 mm, tipo dispersante = RODOS/M, inyector = 4mm, con = 0 elementos de cascada, presión principal = 1.5 bar, siempre autoajuste antes de la medición de ref. = No, tipo de alimentador = V1BR1, tasa de alimentación = 85 %, ancho de la ranura = 2.5 mm, rotación del embudo = 0 %, tiempo de limpieza = 10 s, uso del

Control V1BR1 = No, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, retraso = 5 s. Una cantidad adecuada de aproximadamente 5 g de la muestra es transferida en un papel de pesaje usando una espátula de acero inoxidable seca y
5 limpia y luego vertida en el embudo en el conducto V1BR1. La muestra es medida. La presión es mantenida a cerca de 1.4 a 1.6 bar, tiempo de medición = 1.0 a 10.0 segundos, C_{opt} = 5 a 15 % y vacío $< 0 = 7$ mbar. El procedimiento es repetido dos veces más.

10

Los ingredientes activos se administran por inhalación para el tratamiento de trastornos respiratorios. Se han adoptado una serie de enfoques para formular estos ingredientes activos para la administración por inhalación, tales como a
15 través de un inhalador de polvo seco (IPS), un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) o un nebulizador.

En general, las partículas de medicamento en polvo adecuadas para el suministro a la región bronquial o alveolar del
20 pulmón tienen un diámetro aerodinámico de menos de 10 μm , preferentemente menos de 6 μm . Otras partículas dimensionadas se pueden usar si se desea el suministro a otras partes del tracto respiratorio, tal como la cavidad nasal, la boca o la garganta. El medicamento se puede suministrar como fármaco

puro, pero más apropiadamente, se prefiere que los medicamentos se administren junto con excipientes (vehículos) que son adecuados para la inhalación. Los excipientes adecuados incluyen excipientes orgánicos tales como
5 polisacáridos (por ejemplo almidón, celulosa y similares), lactosa, glucosa, manitol, aminoácidos y maltodextrinas, y excipientes inorgánicos tales como carbonato de calcio o cloruro de sodio. La lactosa es un excipiente preferido.

10 Las partículas de medicamento y/o excipiente en polvo pueden producirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo por micronización, molienda y tamizado.

Además, los polvos de medicamento y/o excipiente pueden ser
15 diseñados con densidades particulares, intervalos de tamaño, o características. Las partículas pueden comprender agentes activos, tensioactivos, materiales formadores de pared, u otros componentes considerados deseables por los versados en la materia.

20

Uso incorrecto del inhalador no lubricado

Fue encontrado que siguiendo el uso incorrecto de un IPS no lubricado (no según la invención) por una apertura y cierre

repetidos de la cubierta sin el retiro de la dosis dispensada, una proporción de las cubiertas se separan del inhalador. Un ejemplo de un inhalador para el cual la cubierta se ha separado se muestra en la fig. 12. Se halló
5 que la fuerza máxima requerida para los inhaladores que fracasaron fue mucho mayor que para los inhaladores que no fracasaron. La fuerza máxima es la fuerza máxima requerida durante el cierre de la cubierta del inhalador.

10 Las fuerzas necesarias para abrir y cerrar la cubierta del IPS se midieron para un inhalador no lubricado. Los resultados se muestran en la Fig. 14. La carga-extensión requerida para abrir la cubierta del inhalador se muestra por F, y la carga-extensión requerida para cerrar el inhalador se
15 muestra por E. Se puede ver que la carga máxima requerida está en el cierre del inhalador.

Experimentos con inhaladores lubricados

20 (i) *Lubricación a través de la aplicación de un recubrimiento de silicona*

Una leva de abrazadera de un IPS de acuerdo con la invención fue lubricada usando los siguientes métodos:

- (a) atomización con silicona;
- (b) cepillado con Dow Corning 360 Dispositivos de Fluido Médico; y
- (c) aplicando una gota de 5 μ L de Dow Corning 360 Fluido Médico.

Resultados

(a) La cubierta fue abierta y cerrada hasta alrededor de 320 veces sin fallo. La fuerza media/máxima de cierre fue de 23/31N. El experimento fue repetido diez veces.

(b) La cubierta fue abierta y cerrada hasta alrededor de 200 veces sin fallo. La fuerza media/máxima de cierre fue de 20/27N. El experimento fue repetido diez veces.

(c) La cubierta fue abierta y cerrada hasta alrededor de 200 veces sin fallo. La fuerza media/máxima de cierre fue de 36/26N. El experimento fue repetido cuatro veces.

Se prevé que a escala comercial las abrazaderas podrían estar recubiertas, ya sea por inmersión en una emulsión de siloxano y después secándolas, o mediante la atomización de las abrazaderas pulidas con una emulsión de siloxano.

(ii) *Lubricación a través de la adición de un aditivo antideslizante*

Se puede preparar una abrazadera de acuerdo con la invención que comprende un material plástico incluyendo un aditivo antideslizante a través de la adición de siloxano mientras se moldea la abrazadera mediante inyección.

5

Las abrazaderas se prepararon comprendiendo un copolímero de polioximetileno-dioxolano, ya sea con 0 %, 1 %, 3 %, o 5 % de un aditivo antideslizante de siloxano.

10 Los inhaladores fueron maltratados intencionalmente por lo cual nos referimos a la ausencia de la inhalación entre disparos durante la aplicación de 200 disparos sin flujo de aire. El experimento fue repetido 4 veces para cada proporción de aditivo antideslizante de siloxano (tabla 1).

15

Tabla 1

Siloxano	Tasa de fracaso
0 %	100 %
1 %	75 %
3 %	75 %
5 %	25 %

La metrología de la composición se encontraba dentro de la

memoria técnica en todas las tasas de los aditivos, y los ensayos mecánicos confirmaron que la dureza del material plástico era la misma.

- 5 La carga requerida para abrir y cerrar las cubiertas de los inhaladores también fue medida. Los resultados de diez inhaladores que fueron ya sea de control (incluido 0 % de aditivo de deslizamiento de siloxano) o que contenían 5 % de aditivo de deslizamiento de siloxano se ilustran en la fig.
- 10 15.

Puede verse que las cargas máximas (mostradas en la Tabla 2) son menores para las abrazaderas que contienen 5 % de aditivo de deslizamiento de siloxano respecto a los

15 controles que contienen 0 % de aditivo de deslizamiento.

Tabla 2

Descripción	Etiqueta del inhalador	Carga máxima de compresión (N)
Control	1	45.088
	2	49.742
	3	42.604
5 % de siloxano	4	20.195
	5	18.652
	6	27.898
	7	37.662
	8	28.019
	9	18.337
	10	30.449
Control máximo		49.742
5 % de siloxano máximo		37.662
Control medio		45.811
5 % de siloxano medio		29.959

- 5 La Fig. 16 muestra una comparación de las fuerzas de cierre máximas después del mal uso simulado de los inhaladores con

levas de abrazadera que comprenden POM Hostaform MT8F01 y, o bien 0 % de aditivo de deslizamiento de siloxano (línea superior) o contenían 5 % de aditivo de deslizamiento de siloxano (línea inferior). El mal uso simulado fue el siguiente (tabla 3):

Tabla 3

Número de disparos	Descripción del accionamiento
1 a 5	Abrir en orientación vertical, inhalar a 65 litros por minuto (LPM), cerrar verticalmente
6 a 10	Abrir en orientación horizontal, inhalar a 65 LPM, cerrar verticalmente
11 a 15	Abrir horizontalmente, bloquear la válvula, inhalar a 65 LPM, cerrar horizontalmente
16 a 20	Abrir invertido, inhalar a 20 LP, cerrar invertido
21 a 25	Abrir verticalmente, no inhalar, cerrar verticalmente
26 a 30	Abrir en orientación vertical, inhalar a 65 LPM, cerrar verticalmente
31 a 35	Abrir en orientación horizontal, inhalar a 65 LPM, cerrar verticalmente

36 a 40	Abrir horizontalmente, bloquear la válvula, inhalar a 65 LPM, cerrar horizontalmente
41 a 45	Abrir invertido, inhalar a 20 LPM, cerrar invertido
46 a 50	Abrir verticalmente, no inhalar, cerrar verticalmente

El uso incorrecto que se describe en la Tabla 3 fue repetido cuatro veces, realizando 200 disparos en su totalidad.

- 5 La Fig. 16 muestra que la fuerza de cierre máxima es mayor para el inhalador no lubricado (línea superior). Una fuerza mayor a 50N resulta en el riesgo de separación.

(iii) *Lubricación a través de jabón*

- 10 Las levas de la abrazadera de acuerdo con la invención fueron lubricadas usando:

- (i) Jabón comercialmente disponible 1 (inhaladores 1 y 2);
- o
- (ii) Jabón comercialmente disponible 2 (inhaladores 3 y 4);
- 15 o
- (iii) Talco (inhaladores 5 y 6).

Los inhaladores fueron accionados por 200 disparos sin flujo

de aire. La carga requerida para abrir y cerrar las cubiertas de los inhaladores se midió al inicio (Fig. 17; Tabla 4), a la mitad (Fig. 18; Tabla 5) y al final (Fig. 19; Tabla 6) del proceso, es decir, después de 0 accionamientos, alrededor de 5 100 accionamientos y después de 200 accionamientos.

Tabla 4

Inhalador	Carga máxima de compresión (N)
1	12.794
2	13.230
3	12.020
4	10.464
5	15.386
6	14.659
Máximo	15.386
Mínimo	10.464
Media	13.092
Desviación estándar	1.782

Tabla 5

Inhalador	Carga máxima de compresión (N)
1	19.399
2	29.592
3	15.956
4	18.774
5	35.188
6	39.102
Máximo	39.102
Mínimo	15.956
Media	26.335
Desviación estándar	9.643

Tabla 6

Inhalador	Carga máxima de compresión (N)
1	21.497
2	30.575
3	21.600
4	28.663
5	42.534
6	45.088
Máximo	45.088

Mínimo	21.497
Media	31.659
Desviación estándar	10.131

Puede verse que ambos jabones tuvieron un mejor desempeño que el talco, debido a que las fuerzas máximas requeridas fueron menores.

5

Estudio de orientación

Un inhalador de polvo seco de múltiples dosis Spiromax® (Teva Pharmaceuticals Ltd), se cargó con una formulación que
10 contiene sulfato de albuterol (4.7 % p/p) y monohidrato de alfa-lactosa (95.3 % p/p), proporcionando una dosis emitida de base de albuterol de 90 µg por accionamiento.

La prueba de uniformidad de la dosis administrada (DDU) fue
15 llevada a cabo en tres dispositivos en las orientaciones de medición de -90° (supina, posición, boquilla hacia abajo), -45°, 0° (posición perfectamente vertical), +45° y +90° (posición prona, boquilla hacia arriba) y orientaciones de remoción de dosis de 0° (posición perfectamente vertical) y -
20 90° (posición supina). Los dispositivos fueron evaluados al inicio (accionamiento 1), a la mitad (accionamiento 99) y al

final (accionamiento 200) de la vida del dispositivo.

La prueba de distribución de tamaño de partícula aerodinámica (APSD) se llevó a cabo en tres dispositivos de cada lote en las orientaciones de medición de -90° (supina, posición, boquilla hacia abajo), -45° , 0° (posición perfectamente vertical), $+45^\circ$ y $+90^\circ$ (posición prona, boquilla hacia arriba) y orientaciones de remoción de la dosis de 0° (posición perfectamente vertical) y -90° (posición supina). Los dispositivos fueron evaluados al inicio (accionamientos 21 a 30) y al final (accionamientos 171 a 180) de la vida del dispositivo.

Los resultados de DDU y APSD son presentados en las Tablas 7 a 9. La Tabla 7 expone un resumen de los resultados de DDU de tres MDPI de albuterol, lotes etiquetados como "AB1001", "AB1002" y "AB1004" en orientaciones de remoción de dosis de 0° y -90° . Las Tablas 9 y 10 presentan un resumen de los resultados de APSD para tres MDPI de albuterol, lotes etiquetados "AB1001", "AB1002" y "AB1004" en orientaciones de remoción de dosis de 0° y -90° , respectivamente.

Tabla 7

Número de Lote	Parámetro de Prueba	Orientación de Medición de Dosis				
		-90°	-45°	0°	+45°	+90°
Orientación de Remoción de la Dosis a 0° (% LCED)						
AB1001 (n = 9)	Media Rango	96 90 a 102	97 91 a 104	98 89 a 109	94 87 a 101	97 88 a 104
AB1002 (n = 9)	Media Rango	102 93 a 114	95 89 a 98	98 93 a 105	97 88 a 104	100 93 a 114
AB1004 (n = 9)	Media Rango	95 87 a 99	99 93 a 105	101 91 a 105	93 87 a 99	95 90 a 101
Orientación de Remoción de la Dosis a -90° (% LCED)						
AB1001 (n = 9)	Media Rango	100 88 a 109	93 86 a 99	97 91 a 103	97 91 a 104	100 90 a 122
AB1002 (n = 9)	Media Rango	97 89 a 109	95 90 a 102	94 91 a 98	98 88 a 108	97 88 a 106
AB1004 (n = 9)	Media Rango	99 85 a 117	99 94 a 102	96 89 a 102	98 94 a 106	100 90 a 115

5 **Tabla 8**

Orientación de Medición	Parámetro de Prueba	Grupo 1 (36 a 58 mcg)	Grupo 2 (1 a 3 mcg)	Grupo 3 (22 a 44 mcg)	Grupo 4 (4 a 17 mcg)	Balance de masa (85 a 115 %)
AB1001						
-90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	43 41 a 45	2 2 a 3	34 32 a 35	10 8 a 11	98 96 a 104
-45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	42 38 a 44	2 2 a 2	34 31 a 38	9 8 a 12	96 89 a 103
0° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	43 42 a 45	2 2 a 2	33 33 a 34	9 8 a 10	98 96 a 99

+45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	42 40 a 45	2 2 a 2	33 30 a 35	9 8 a 10	95 90 a 101
+90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	43 41 a 45	2 2 a 2	32 29 a 34	7 6 a 8	93 88 a 98
AB1002						
-90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	49 45 a 54	2 2 a 2	31 28 a 34	10 9 a 11	102 97 a 111
-45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	46 44 a 48	2 2 a 2	29 27 a 31	10 8 a 11	96 92 a 99
0° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	47 46 a 48	2 2 a 2	30 28 a 32	10 8 a 12	99 95 a 104
+45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	46 44 a 47	2 1 a 2	31 29 a 33	10 9 a 11	97 93 a 102
+90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	48 45 a 51	2 1 a 2	32 28 a 37	11 10 a 12	102 93 a 114
AB1004						
-90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	44 40 a 45	2 1 a 2	32 31 a 33	10 10 a 11	97 94 a 99
-45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	44 41 a 46	2 1 a 2	31 29 a 35	10 9 a 12	97 93 a 100
0° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	45 44 a 47	2 2 a 2	33 30 a 34	11 9 a 12	100 97 a 103
+45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	44 43 a 46	2 1 a 2	32 29 a 35	10 8 a 12	97 92 a 103
+90°	Media	45	2	32	10	99

(n = 6)	(mcg) Rango (mcg)	43 a 47	2 a 2	28 a 36	8 a 12	94 a 104
---------	-------------------------	------------	-------	------------	--------	-------------

5 **Tabla 9**

Orientación de Medición	Parámetro de Prueba	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Balance de masa
		(36 a 58 mcg)	(1 a 3 mcg)	(22 a 44 mcg)	(4 a 17 mcg)	(85 a 115 %)
AB1001						
-90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	43 42 a 44	3 2 a 4	35 31 a 42	9 7 a 11	100 92 a 113
-45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	42 40 a 45	2 2 a 3	33 30 a 37	9 8 a 11	96 91 a 100
0° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	43 40 a 47	2 2 a 3	35 30 a 38	9 8 a 10	99 92 a 109
+45° (n = 6)	Media (mcg)	42 40 a	2 2 a 2	35 31 a	10 8 a 12	98 92 a 104

	Rango (mcg)	44		38		
+90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	44 41 a 46	2 2 a 2	34 32 a 37	9 8 a 10	99 93 a 106
AB1002						
-90° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	45 42 a 47	2 2 a 2	31 29 a 32	11 10 a 11	98 91 a 102
-45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	46 41 a 50	2 2 a 2	32 28 a 42	11 8 a 15	100 90 a 115
0° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	45 43 a 47	2 2 a 2	31 28 a 34	11 9 a 12	99 93 a 104
+45° (n = 6)	Media (mcg) Rango (mcg)	45 43 a 46	2 2 a 2	32 29 a 34	11 9 a 13	99 94 a 103
+90°	Media	44	2	31	11	97

(n = 6)	(mcg)	43 a	2 a 2	28 a	9 a 12	93 a 101
	Rango	45		33		
	(mcg)					
AB1004						
-90°	Media	44	2	32	10	98
(n = 6)	(mcg)	42 a	2 a 3	29 a	8 a 11	91 a 103
	Rango	49		36		
	(mcg)					
-45°	Media	46	2	33	10	101
(n = 6)	(mcg)	43 a	2 a 2	29 a	9 a 11	95 a 110
	Rango	50		36		
	(mcg)					
0°	Media	44	2	33	11	99
(n = 6)	(mcg)	42 a	2 a 2	29 a	9 a 12	93 a 104
	Rango	48		37		
	(mcg)					
+45°	Media	44	2	35	11	102
(n = 6)	(mcg)	43 a	2 a 2	32 a	9 a 13	96 a 107
	Rango	44		37		
	(mcg)					
+90°	Media	44	2	34	11	101
(n = 6)	(mcg)	41 a	1 a 2	30 a	8 a 15	95 a 109
	Rango	47		40		
	(mcg)					

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación para la memoria técnica del producto comercializado

General

5

Debe entenderse que la anterior descripción detallada y las realizaciones preferidas son sólo ilustrativas de inhaladores contruidos de acuerdo con la presente divulgación. Varias alternativas y modificaciones a los inhaladores actualmente
10 revelados pueden ser ideadas por los expertos en la materia sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, diferentes métodos de lubricación pueden ser previstos, distintos de los específicamente identificados. De acuerdo con ello, la presente divulgación
15 pretende abarcar todas estas alternativas y modificaciones que caen dentro del espíritu y el alcance de un inhalador como el expuesto en las reivindicaciones adjuntas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende una boquilla para la inhalación del paciente, una
5 cubierta móvil alrededor de la bisagra para abrir y cerrar la boquilla, una vía de suministro para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de la boquilla, un canal que se extiende desde la vía de suministro , un depósito para contener el medicamento, el depósito teniendo un orificio de
10 dispensación conectado al canal, una copa recibida en el canal y que puede moverse entre el orificio de dispensación y la vía de suministro, en donde la copa comprende un rodillo de leva de la copa, un resorte de la copa que dirige la copa hacia la vía de suministro, una abrazadera móvil entre al
15 menos una primera posición y una segunda posición, y que incluye una leva de abrazadera, a través de la cual el cierre de la cubierta mueve la abrazadera entre la primera posición y la segunda posición de modo que la leva de la abrazadera acopla el rodillo de la leva de la copa y lleva a la copa
20 contra el resorte de la copa hacia el orificio de dispensación, y en donde la leva de la abrazadera, el rodillo de la leva de la copa, o ambos, están lubricados.

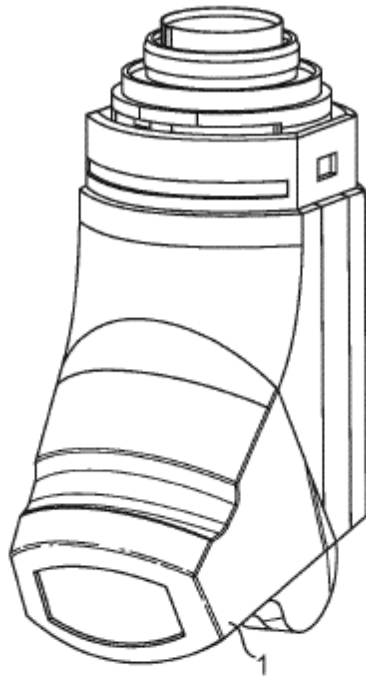


FIG. 1

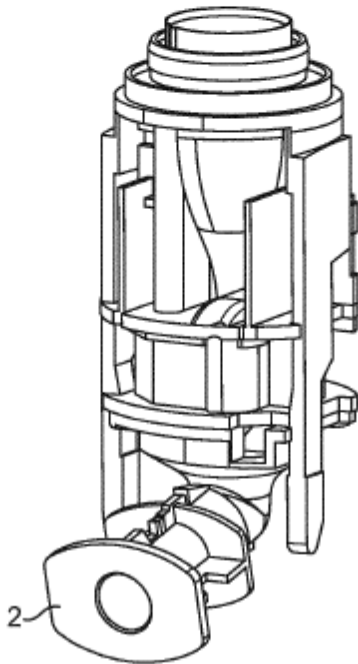


FIG. 2

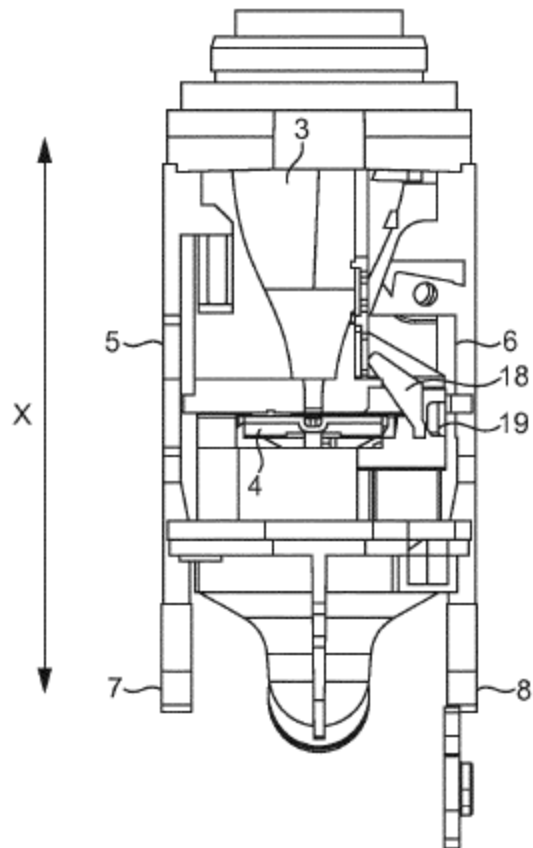


FIG. 3

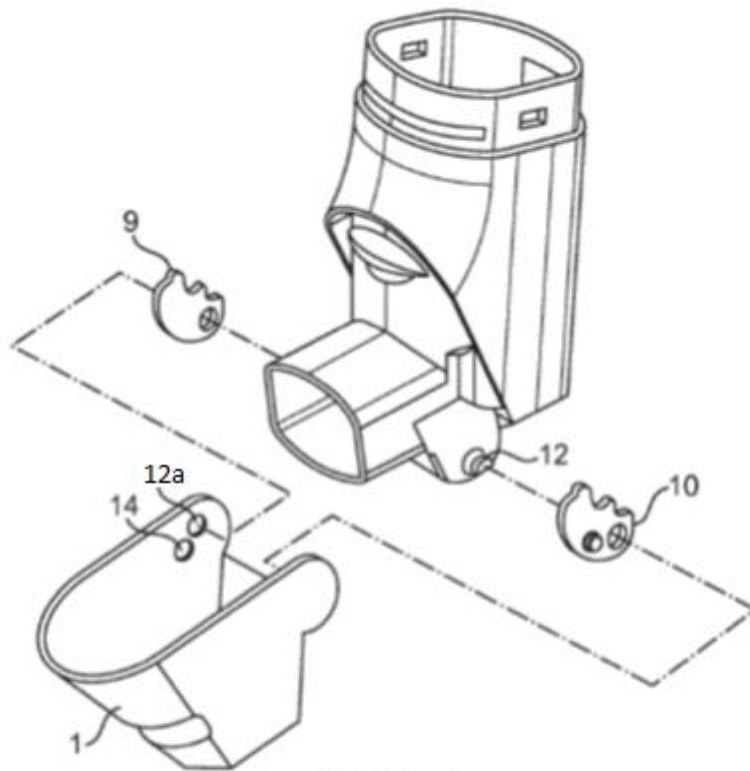


FIG. 4

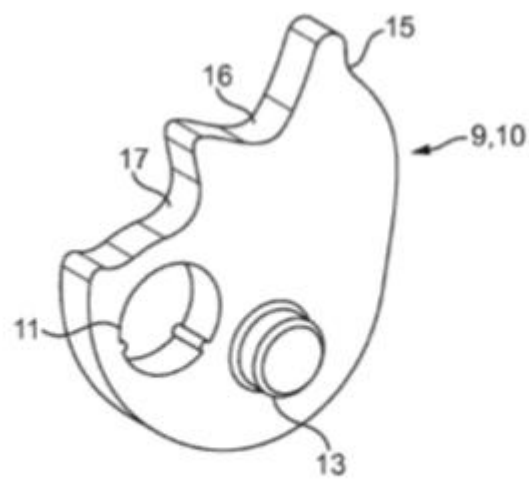


FIG. 5

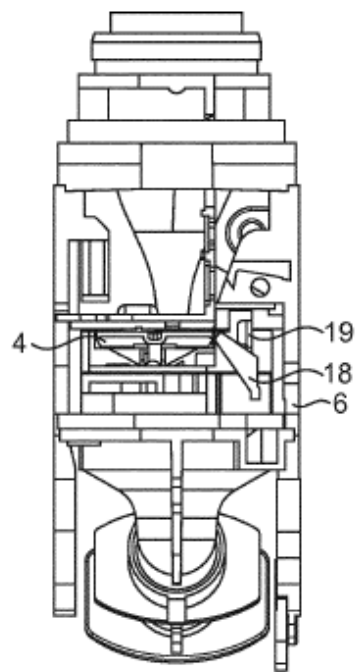


FIG. 6

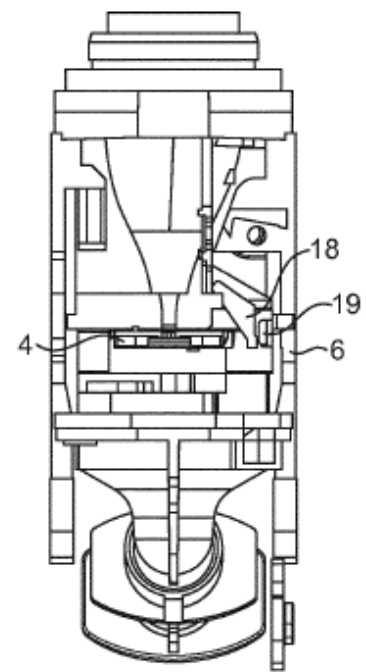


FIG. 8

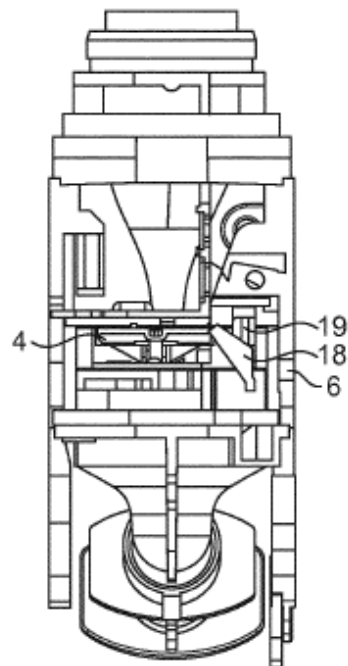
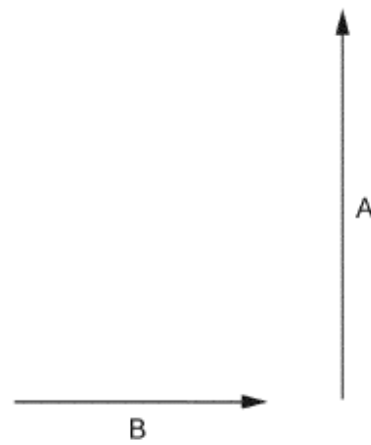


FIG. 7



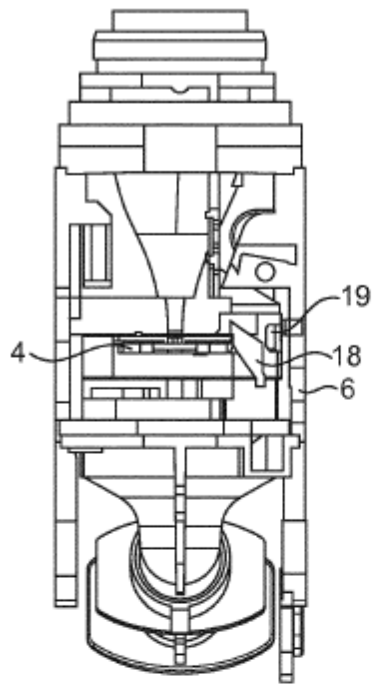


FIG. 9

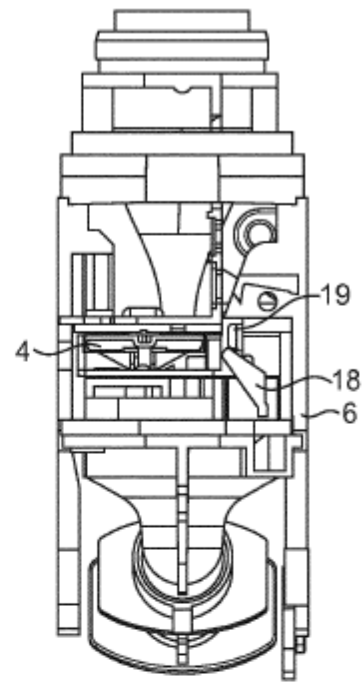


FIG. 11

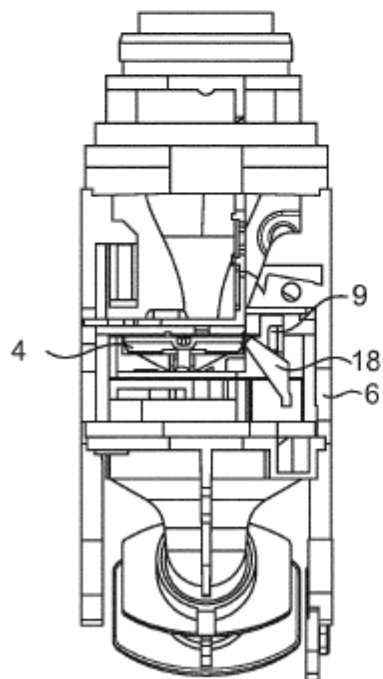
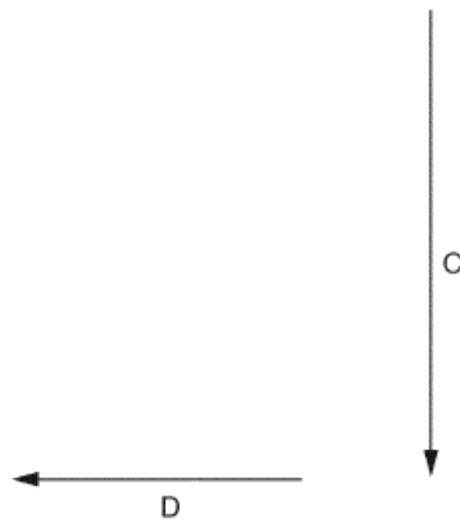


FIG. 10



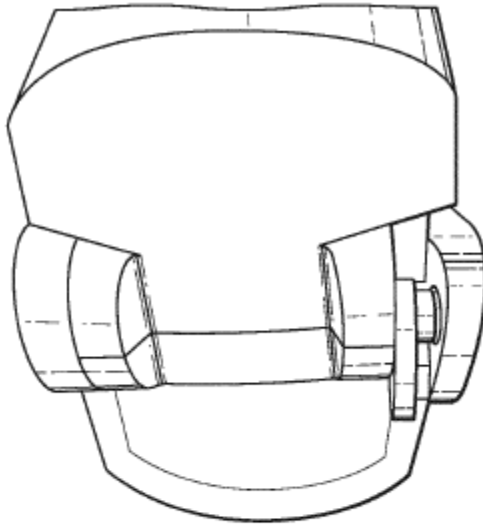


FIG. 12

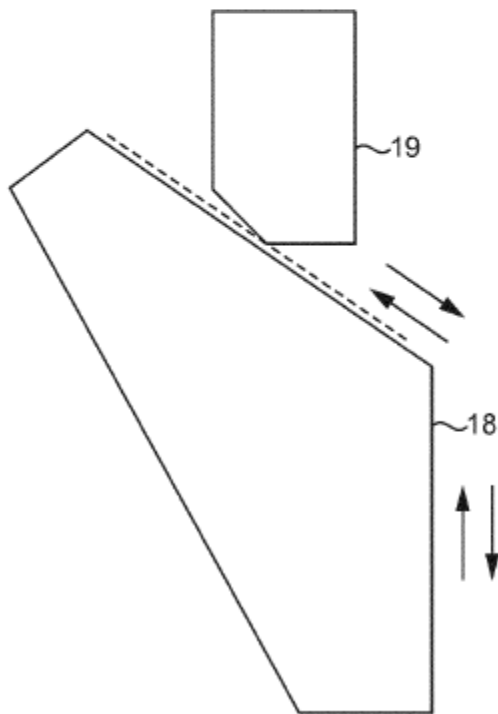


FIG. 13

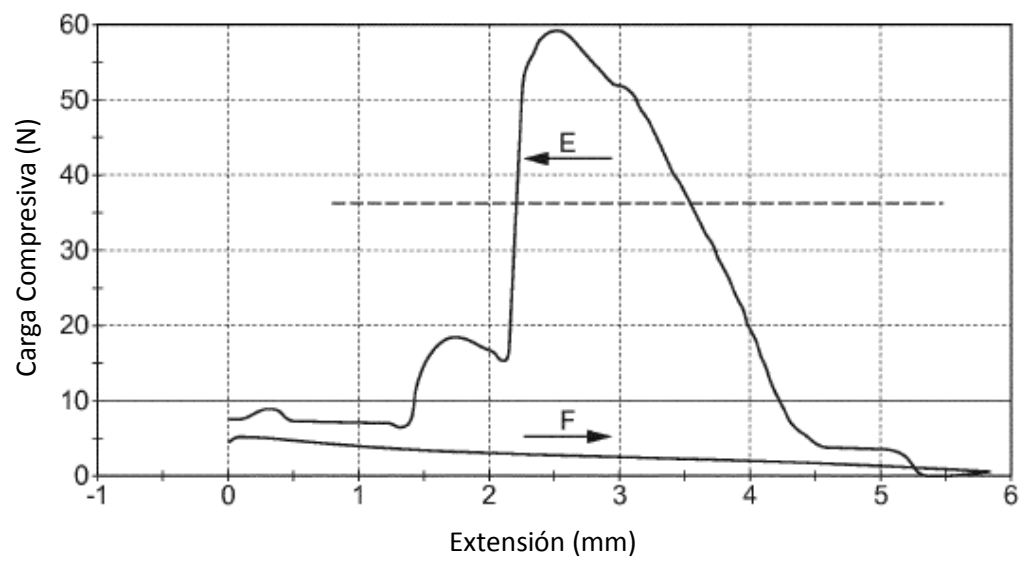


FIG. 14

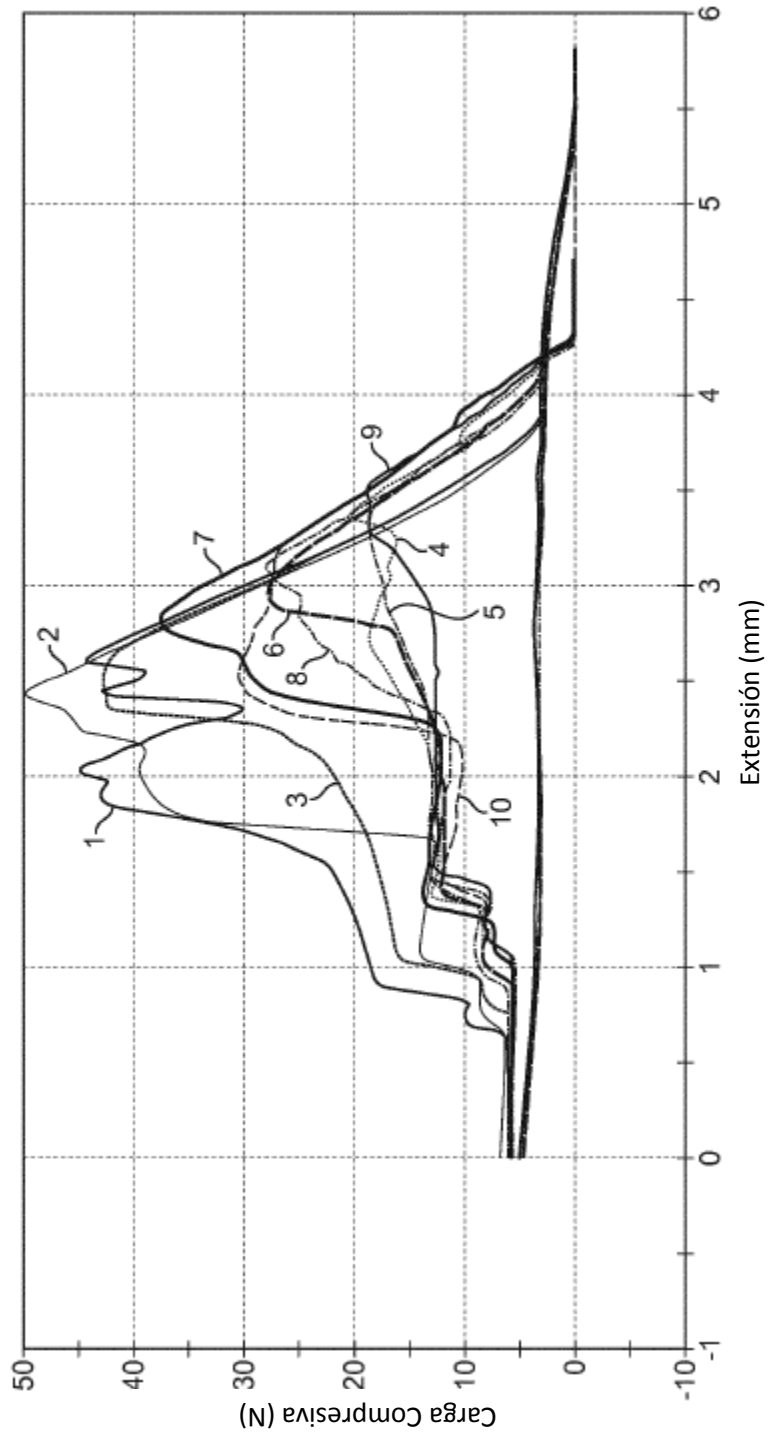


FIG. 15

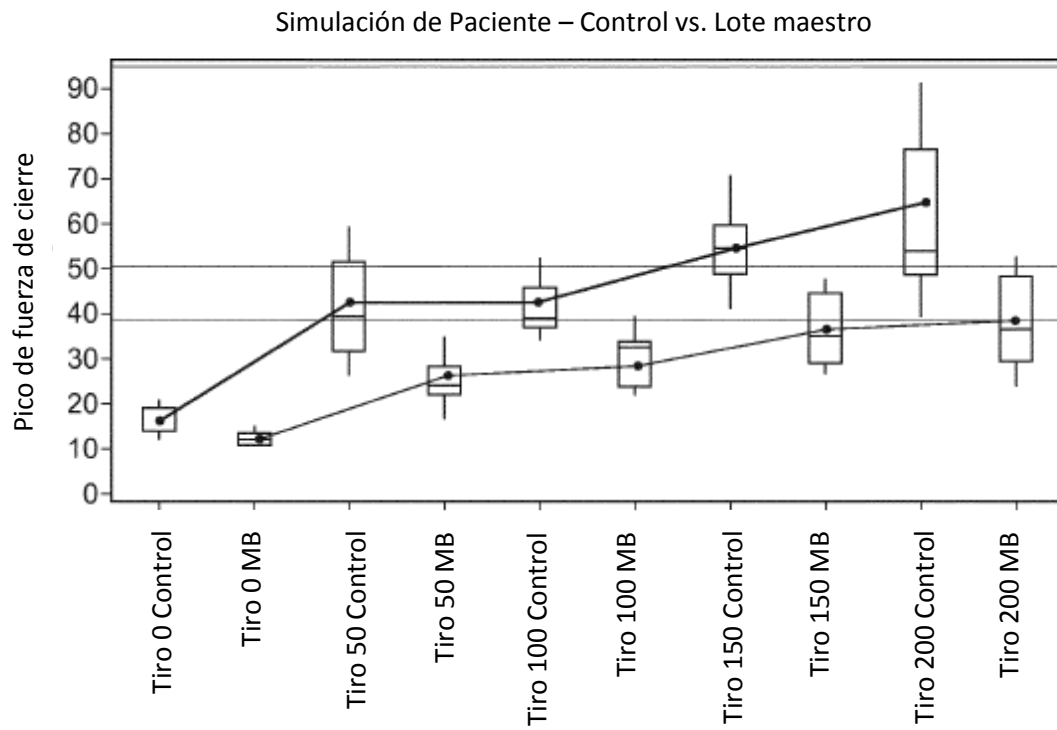
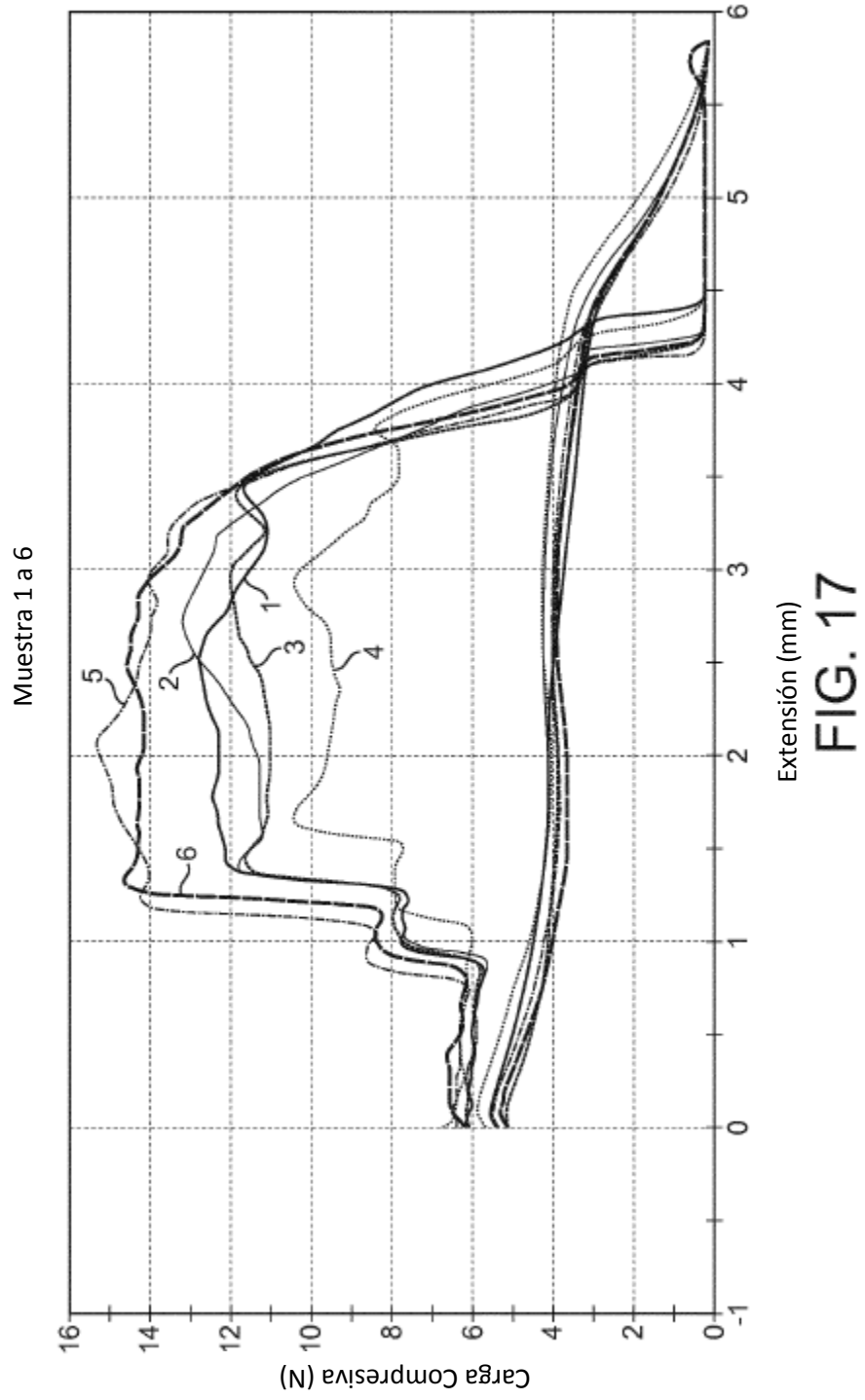


FIG. 16



Muestra 1 a 6

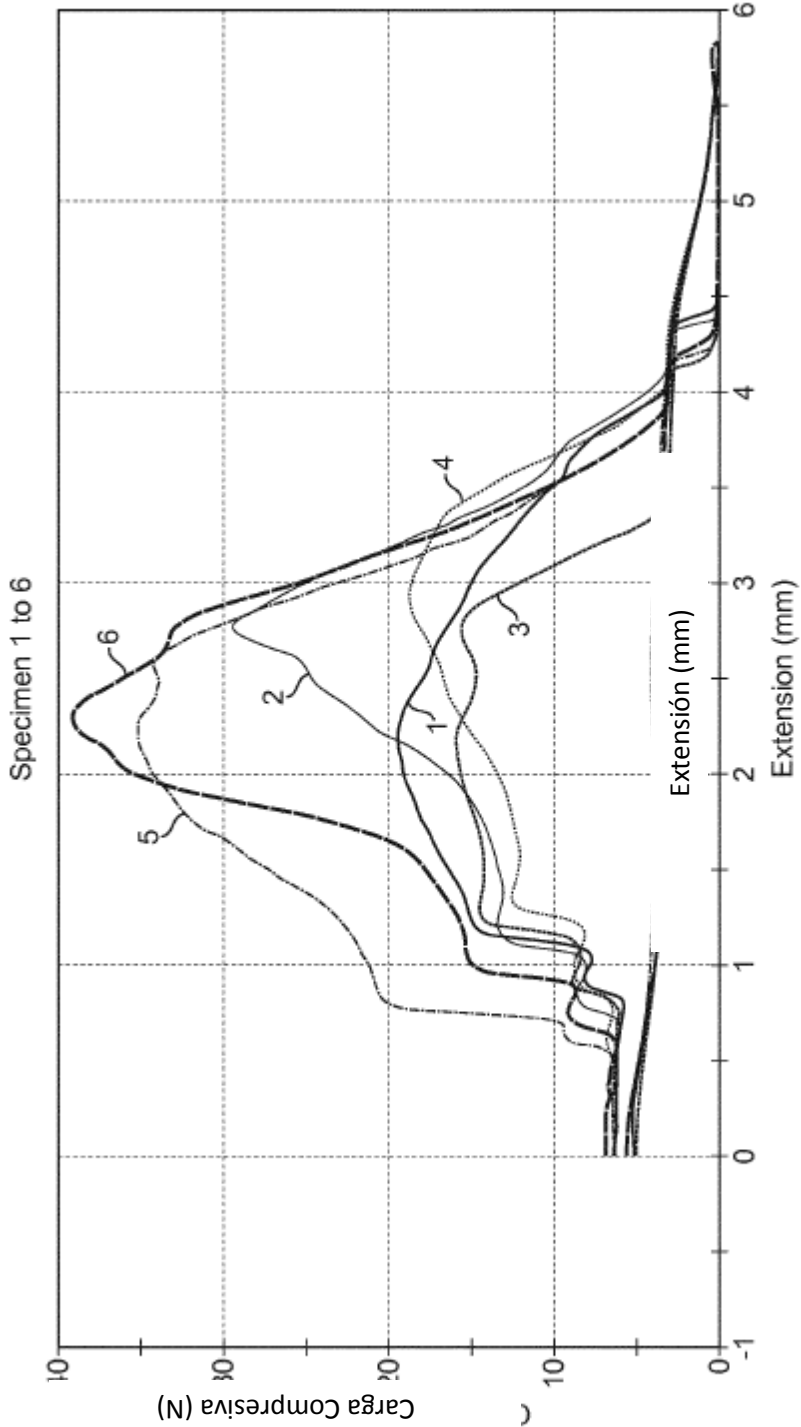


FIG. 18

