

P-13971

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0008395**
Solicitud de patente a nombre de **TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL
PRODUCTS R&D INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS R&D INC., domiciliada en Estados Unidos de América, Solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **13778** notificado electrónicamente el 20 de noviembre de 2018, y teniendo en cuenta la solicitud de prórroga por 30 días presentada el 11 de febrero de 2019, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al Solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 No se incluye la antigua reivindicación 2.
- 1.2 Se modificó la antigua reivindicación 1.
- 1.3 Se eliminó la expresión considerada como imprecisa.
- 1.4 Se eliminó una de las expresiones consideradas como resultados a ser alcanzados.
- 1.5 Se modificó la antigua reivindicación 5.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo

de superar las objeciones de claridad y novedad planteadas por el Examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad de la solicitud

El Solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico.

3.1 Como primera medida, se informa que no se incluye la antigua reivindicación 2 en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción relacionada con dicha reivindicación ha sido subsanada.

Además, se informa que se incluye la nueva reivindicación 12, la cual reclama un medicamento en polvo seco para inhalación, que comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa.

3.2 Adicionalmente, se informa que se modificó la antigua reivindicación 1 con el propósito de incluir las características técnicas divulgadas en las antiguas reivindicaciones 5, 10 y 12. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 contiene requisitos de tamaño de partícula específicos para el propionato de fluticasona y describe que el inhalador comprende un desaglomerador ciclónico para separar los aglomerados del polvo seco. Dichas modificaciones también se encuentran soportadas en la Página 4, líneas 19-20 y en la Página 14, líneas 7-13 de la solicitud tal como se presentó (véase el documento WO-A-2016/118589).

De esta manera, la nueva reivindicación 1 define de manera apropiada el inhalador reclamado por sus características técnicas.

-
- 3.3 Además, se informa que se eliminó la expresión “*por lo menos en parte*” considerada como imprecisa.
- 3.4 En relación con las expresiones consideradas como resultados a ser alcanzados, se aclara que:
- Se eliminaron del capítulo reivindicatorio las expresiones relacionadas con proveer un FEV1 ajustado al inicio.
 - Con respecto a las expresiones: “(...) *cuando el receso está alineado con el puerto dispensador y elimina el sellado del puerto de alivio cuando el receso no está alineado con el puerto dispensador*” y “(...) *por lo cual una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida produce flujos de aire en la cámara de agitación a través del puerto de suministro de polvo seco y el puerto de entrada*”, se aclara que éstas **no** corresponden a resultados a alcanzar sino a **características técnicas funcionales** que permiten un mejor entendimiento de la invención. Por tanto, dichas expresiones son mantenidas.
 - En cuanto a la expresión “(...) *porque la dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en µg es de 49/12,75 por accionamiento*”, se aclara que ésta **tampoco** corresponde a un resultado a alcanzar sino a una **característica particular** del inhalador reclamado, la cual puede ser incluida como una reivindicación dependiente.
- 3.5 Se informa que se modificó la antigua reivindicación 5 con el propósito de reemplazar la expresión “*d50 = 11,1-3,0 µm*” con la expresión correcta “*d50 = 1,1-3,0 µm*”.
- 3.6 El Examinador ha indicado que “[*l*]a reivindicación 1 no es clara, dado que incluyen dos conectores gramaticales correspondientes a “que comprende” y “que contiene”, lo que no permite establecer el alcance de la reivindicación”. En respuesta a ello, manifestamos nuestro completo desacuerdo ya que es claro que el enlace gramatical de la reivindicación 1 es “que comprende”, lo cual es fácilmente entendido. Por lo tanto, respetuosamente se solicita que la objeción en cuestión sea retirada.
- 3.7 El Examinador también ha indicado que “[*l*]as reivindicaciones 1-4, 12 y 15 no son claras, dado que las expresiones “para administrar una dosis”, “porque la dosis” y para entregar una dosis” hacen referencia a un método de tratamiento, se sugiere reemplazarlas por la expresión por concentración (µg/accionamiento)”. En dicho respecto, nuevamente manifestamos nuestro desacuerdo con la opinión del Examinado dado que una persona versada en la técnica entendería fácilmente qué significa el término “dosis”. Adicionalmente, el capítulo reivindicatorio explícitamente divulga las dosis en “µg/accionamiento”. Por lo tanto, respetuosamente se solicita que la objeción en cuestión sea retirada.

- 3.8 El Examinador ha indicado que “[l]a reivindicación 4 no está enteramente sustentada, comoquiera que dentro de la memoria descriptiva no se desarrollan composiciones farmacéuticas donde la relación fluticasona/salmeterol sea de 25/12,5 por accionamiento. Se sugiere retirar este elemento de la cláusula”. En este sentido, es de aclarar que dicha reivindicación está completamente soportada en la descripción cuando se menciona “[l]as dosis administradas particularmente preferidas de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol en μg son de 50/12,5 o 25/12,5”. Además, respetuosamente llamamos la atención del Examinador a nuestra ley de patentes, la cual establece que “Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”. En consecuencia, la invención debe ser clara y respaldada por la información incluida en la descripción. Sin embargo, la ley de patentes colombiana no indique que los ejemplos ilustrativos, que son **opcionales** para facilitar la comprensión de la invención y respaldar las ventajas descritas, son una limitación de la invención. Por lo tanto, se solicita respetuosamente que se retire la objeción en cuestión.
- 3.9 El Examinador ha indicado que “[l]a reivindicación 7 no es clara, ya que reclama que el tamaño promedio de la lactosa es de 10 micras, pero sólo entre el 3% al 9% de las partículas presentan este tamaño; se sugiere caracterizar a la lactosa con los tamaños d10, d50 y d90 probados en la memoria descriptiva”. Ante ello, se aclara que la antigua reivindicación 7 **no** reclama que el tamaño promedio de la lactosa es de 10 micras, sino que recita que “la lactosa fina se define mediante un tamaño de partículas de **$\leq 10 \mu\text{m}$** ”, lo cual es totalmente diferente a lo afirmado por el Examinador.
- 3.10 El Examinador ha objetado la antigua reivindicación 12 porque la “expresión: “(...) una disposición para entregar una dosis medida del medicamento desde el reservorio”, establece de forma general un medio de dispensación, lo cual no es restrictivo”. En dicho respecto, manifestamos nuestro completo desacuerdo dado que la materia tal como se reclama es fácilmente entendida por una persona versada en la técnica basada en su conocimiento estándar y teniendo en cuenta la descripción presentada inicialmente. Además, la restricción de esta expresión sería simplemente una limitación no deseada que llevaría a obtener una patente que no tiene uso debido a su alcance limitado.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye quince (15) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

De acuerdo con las observaciones del Examinador a la descripción, se informa que se presenta un nuevo capítulo descriptivo en donde los términos “*ciclona*”, “*gabinete*” y “*veletas*” han sido reemplazados por los términos correctos “*ciclónico*”, “*carcasa*” y “*paletas*”, los cuales son ampliamente conocidos en el campo de la invención.

5. Novedad

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1 a 15 a la luz de los documentos WO2015054124 (D1) y US2002/078950 (D2). Sin embargo, es de resaltar que la fecha de publicación del documento WO2015054124 (D1) es 16 de abril de 2015, es decir, que dicho documento **no debió** haber sido seleccionado como parte de la técnica que afecta la novedad (obsérvese ítem 7 de la acción oficial que se contesta, Páginas 8 y 9) ya que la fecha de prioridad de la presente solicitud es **20 de enero de 2015**, la cual fue aceptada de acuerdo con el ítem 2 de la acción oficial que se contesta. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 9 y 15 no son realmente afectadas por este documento.

Dado lo anterior y la acción oficial que se contesta, la novedad de las antiguas reivindicaciones 1 y 10 a 14 de la presente solicitud es supuestamente afectada por el documento US2002/078950 (D2).

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “*comprendida*” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Así, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el “*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica, específicamente

en el documento D2, de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Considerando la anterior definición y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, es deseo del Solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es novedosa e inventiva en relación con el estado de la técnica citado. Es así como el Solicitante expresa que:

En primer lugar, se afirma que el requisito adicional para el tamaño de partícula específico del propionato de fluticasona y para que el inhalador de la reivindicación 1 comprenda un desaglomerador ciclónico, junto con las limitaciones requeridas previamente, ciertamente significa que las reivindicaciones independientes contienen todas las características requeridas para lograr la presente invención. Con más detalle, los presentes inventores descubrieron que los inhaladores, que logran un rápido inicio de acción cuando suministran fluticasona y salmeterol, permiten el uso de una dosis de fluticasona significativamente menor para proporcionar una eficacia determinada. Esto es particularmente ventajoso porque es deseable reducir los efectos perjudiciales de la exposición sistemática a los corticosteroides inhalados, es decir, la fluticasona, como se indica en la Página 2, líneas 22-26 de la solicitud inicialmente presentada, por ejemplo.

D2 no habría motivado a la persona experta a proporcionar un inhalador de polvo seco o un medicamento de polvo seco que tenga todas las características requeridas por las presentes reivindicaciones. De hecho, se cuestiona si el experto en la materia habría consultado alguna de estas divulgaciones, cuando se enfrentara con el problema abordado.

Con más detalle, D2 está muy enfocado hacia los constituyentes mecánicos de los inhaladores y proporciona cualquier detalle sobre los tipos de medicamentos que se pueden incluir en los inhaladores, y mucho menos hace mención a todos los efectos secundarios asociados con ellos y cómo esto podría ser resuelto. D2 se dirige simplemente a la provisión de un nuevo inhalador (consulte el párrafo 7) y detalla los componentes mecánicos de su inhalador. En consecuencia, se afirma que el experto en la materia no habría considerado las revelaciones en D2, cuando se enfrentó con el problema técnico objetivo.

Por consiguiente, todos los aspectos de la invención reclamada en la presente solicitud comprenden una etapa inventiva sobre las revelaciones en D2, ya sea que se tome solo o en combinación con otro documento.

Para completar y como se ilustra con los ejemplos en la presente solicitud, la presente invención proporciona ventajosamente un inhalador y un medicamento en polvo seco,

con combinaciones específicas de características que, en conjunto, proporcionan beneficios de rápido inicio de acción mientras que, al mismo tiempo, reducen la dosis de propionato de fluticasona y, por lo tanto, la reducción de la instancia de efectos secundarios perjudiciales asociados con el mismo.

Los ejemplos informan que, a pesar de tener una dosis más baja de propionato de fluticasona que la composición de Advair Diskus disponible en el mercado, las composiciones que contienen propionato de fluticasona en 12,5, 25, 49 y 50 µg proporcionaron una eficacia comparable a la ilustrada por las mediciones de FEV1. En consecuencia, aunque la cantidad de fármaco administrado es inferior a los 100 µg contenidos en la composición de Advair Diskus, la eficacia es tan buena. Por lo tanto, las reivindicaciones requieren que la dosis administrada de propionato de fluticasona por accionamiento sea inferior a 100 µg y se afirma que los ejemplos respaldan un nivel inventivo asociado con la amplitud completa de las reivindicaciones. El beneficio de poder proporcionar una eficacia equivalente mediante el uso de una dosis más baja de propionato de fluticasona entregada a la proporcionada por la composición de Advair Diskus se logra en todos los niveles de dosis de propionato de fluticasona de menos de 100 µg.

Además, en el contexto particular de la presente descripción, es altamente deseable poder proporcionar una composición que tenga una eficacia equivalente pero una menor cantidad de fármaco, ya que los posibles efectos secundarios del componente de fluticasona se reducirán debido a la menor cantidad de fármaco. La presente invención proporciona los medios para lograr esto a través de la combinación específica de características de las reivindicaciones ahora presentadas. En particular, la presente invención requiere una dosis más baja de propionato de fluticasona, aunque la provisión de una dosis más baja contrasta completamente con la enseñanza de la técnica anterior, en relación con el contexto en el que se enmarca la presente invención.

En consecuencia, la invención reclamada va en contra de la enseñanza en el estado de la técnica. Por lo tanto, se considera que la presente invención es nueva e inventiva a través de su alcance y que el alcance de las reivindicaciones está plenamente justificado a la luz de las divulgaciones en la técnica citada.

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D2 **no menciona, describe o sugiere** todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el Solicitante, no es posible afirmar que la invención hubiera podido haber sido derivada en forma obvia a partir de dicho documento.

Por lo tanto, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 15 cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, tal como se define en los artículos 16 y 18 de la Decisión

486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor Examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al Examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por quince (15) reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo.
- Comprobante de pago de tasa correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador de polvo seco de propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa que comprende:

un reservorio (14) que contiene un medicamento en polvo seco y una disposición para entregar una dosis medida del medicamento desde el reservorio;

un desaglomerador ciclónico (10') para separar los aglomerados del polvo seco;

en donde el medicamento en polvo seco comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde el tamaño de partículas de propionato de fluticasona es $d_{10} = 0,4-1,1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,1-3,0 \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,6-7,5 \mu\text{m}$ y $NLT95\% < 10 \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como una dispersión acuosa;

en donde, el inhalador de polvo seco está configurado para administrar una dosis menor que $100 \mu\text{g}$ de propionato de fluticasona por accionamiento.

2. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el desaglomerador (10') comprende:

una pared interna (12') que define una cámara de agitación (14') que se extiende a lo largo de un eje (A') desde un primer extremo (18') a un segundo extremo (20');

un puerto de suministro de polvo seco (22') en el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14') para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco del inhalador y el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14');

por lo menos un puerto de entrada (24') en la pared interna (12') de la cámara de agitación (14') adyacente al primer extremo (18') de la cámara de agitación (14') que proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14');

un puerto de salida (32') que proporciona comunicación fluida entre el segundo extremo (20') de la cámara de agitación (14') y una región exterior del desaglomerador; y

paletas (26') en el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14') que se extienden por lo menos en parte radialmente hacia afuera del eje (A') de la cámara, cada una de las paletas (26') tiene una superficie oblicua (28') que enfrenta en una dirección transversal al eje (A'); por lo cual una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida (32') produce flujos de aire en la cámara de agitación (14') a través del puerto de suministro de polvo seco (22') y el puerto de entrada (24').

3. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhalador comprende una vía de pasaje para administración para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de una boquilla y un canal que se extiende desde la vía de pasaje para administración al medicamento.

4. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende:
un reservorio sellado que incluye un puerto dispensador;
un canal que se comunica con el puerto dispensador e incluye un puerto de alivio de presión;
un conducto que proporciona comunicación fluida entre un interior del reservorio sellado y el puerto de alivio de presión del canal; y
un montaje de copa recibido en forma móvil en el canal e incluye, un receso adaptado para recibir medicamento cuando está alineado con el puerto dispensador, una primera superficie de sellado adaptada para sellar el puerto dispensador cuando el receso no está alineado con el puerto dispensador, y una segunda superficie de sellado adaptada para sellar el puerto de alivio de presión, cuando el receso está alineado con el puerto dispensador y elimina el sellado del puerto de alivio de presión cuando el receso no está alineado con el puerto dispensador.

5. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona es menor que 75 µg por accionamiento.

6. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 5, caracterizado porque las dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en µg son de 50/12,75 o 25/12,75 por accionamiento.

7. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 5, caracterizado porque las dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg es de 49/12,75 por accionamiento.
8. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el tamaño de partículas de xinafoato de salmeterol es $d_{10} = 0,4\text{-}1,3\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,4\text{-}3,0\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,4\text{-}6,5\ \mu\text{m}$ y NLT 95% $<10\ \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como dispersión acuosa.
9. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el portador de lactosa está formado por una lactosa gruesa y una lactosa fina, en donde la lactosa fina se define mediante un tamaño de partículas de $<10\ \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como dispersión en el aire.
10. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizado porque el portador de lactosa contiene 1-10 % en peso de lactosa fina.
11. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el tamaño de partículas de la lactosa es de $d_{10} = 15\text{-}50\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 80\text{-}120\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 120\text{-}200\ \mu\text{m}$.
12. Un medicamento en polvo seco para inhalación, que comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde el tamaño de partículas de propionato de fluticasona es $d_{10} = 0,4\text{-}1,1\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,1\text{-}3,0\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,6\text{-}7,5\ \mu\text{m}$ y NLT95% $<10\ \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como una dispersión acuosa; en donde, la dosis administrada de propionato de fluticasona por accionamiento es menor que 100 μg .
13. El medicamento como se reivindica en la reivindicación 12, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona es menor que 75 μg por accionamiento.
14. El medicamento como se reivindica en la reivindicación 12, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg son de 50/12,75 o 25/12,75 por accionamiento.

15. El medicamento como se reivindica en la reivindicación 12, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg es de 49/12,75por accionamiento.

INHALADOR DE POLVO SECO QUE COMPRENDE PROPIONATO DE FLUTICASONA Y XINAFOATO DE SALMETEROL

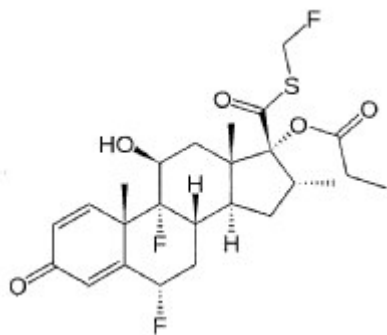
Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nro. 62/105,479, presentada el 20 de enero de 2015, cuya divulgación completa se incorpora a este documento a modo de referencia en su totalidad para todo fin.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un inhalador de polvo seco, y particularmente a un inhalador de polvo seco que contiene una combinación de fluticasona y salmeterol.

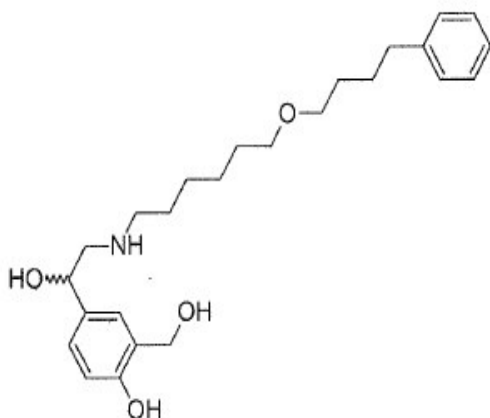
Antecedentes del arte relacionado

El propionato de fluticasona es un corticosteroide indicado para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica. También se usa para tratar la esofagitis eosinofílica. Se denomina S-(fluorometil)-6 α ,9-difluoro-11 β ,17-dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotioato-17-propanoato y tiene la siguiente estructura:



El salmeterol es un receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada que está indicado para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se denomina (RS)-2-(hidroximetil)-4-{1-hidroxi-2-[6-(4-

fenilbutoxi) hexilamino]etil}fenol y tiene la siguiente estructura:



El salmeterol normalmente se administra como sal de xinafoato, cuya estructura se conoce muy bien en el arte.

La combinación de salmeterol (como la sal de xinafoato) y el propionato de fluticasona se comercializa en la UE a través de Allen & Hanburys como Seretide®, con el uso del inhalador de dosis medida presurizada Evohaler® (pMDI) o el inhalador de polvo seco Accuhaler® (DPI). El Accuhaler® usa blísteres llenos de una mezcla de principios activos micronizados y lactosa monohidrato. Se comercializa en tres potencias de dosificación, cada una administra 50 microgramos de xinafoato de salmeterol y 100, 250 o 500 microgramos de propionato de fluticasona. En los Estados Unidos, el producto se llama Advair® y el inhalador se llama Diskus®.

Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma donde el uso de un producto combinado (agonista β_2 de acción prolongada y corticosteroide inhalado) es apropiado. Aquí es donde: los pacientes no están controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y según se necesite un agonista β_2 de acción corta inhalado, o los pacientes ya están adecuadamente controlados tanto con el corticosteroide inhalado como el agonista β_2 de acción prolongada.

Seretide® también está indicado para el tratamiento sintomático de pacientes

con EPOC, con un FEV₁ <60% previsto normal (previo al broncodilatador) y antecedentes de reiteradas exacerbaciones, que tienen síntomas significativos a pesar de la terapia regular con broncodilatador. FEV₁ es una medición usada en la espirometría que significa el volumen espiratorio forzado en un segundo. Esta es la cantidad de aire que puede exhalarse forzosamente de los pulmones en el primer segundo de una exhalación forzada. La medición de FEV₁ es utilizada por los profesionales de la salud para determinar la función pulmonar.

Los productos combinados están bien establecidos en el arte y se conocen porque mejoran la conveniencia y el cumplimiento de los pacientes. Una desventaja de los productos combinados es que se reduce el control sobre la dosis de los principios activos individuales. La preocupación primaria sobre los efectos colaterales es con respecto al agonista β_2 , dado que la ventana terapéutica es más estrecha y los agonistas β_2 están asociados con efectos adversos serios, incluyendo efectos colaterales cardíacos. Sin embargo, también se desea reducir la exposición sistémica de los corticosteroides inhalados.

Así, hay un requerimiento en el arte de lograr un producto mejorado con la combinación de fluticasona/salmeterol que mantenga el efecto terapéutico de ambos productos, pero que reduzca la exposición sistémica de la fluticasona.

Resumen de la invención

Como consecuencia, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende: un medicamento de polvo seco que comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde la dosis administrada de propionato de fluticasona por accionamiento es menor que 100 μ g; y en donde la dosis proporciona un FEV₁ ajustado en forma basal en un paciente de más de 150 mL dentro de los 30

minutos de recibir la dosis.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento del asma, la rinitis alérgica, o EPOC que comprende administrar a un paciente un medicamento en polvo seco de acuerdo con cualquier forma de realización descrita en este documento. En una forma de realización, el medicamento de polvo seco comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde la dosis administrada de propionato de fluticasona por accionamiento es menor que 100 μg ; y en donde la dosis proporciona un FEV₁ ajustado en forma basal en un paciente de más de 150 mL dentro de los 30 minutos de recibir la dosis. El método de tratamiento puede usar cualquier inhalador, incluyendo cualquier inhalador como se describe en este documento. En una forma de realización, el método de tratamiento proporciona una dosis de propionato de fluticasona/salmeterol por la cual el propionato de fluticasona es menor que 75 μg . En otras formas de realización, el método de tratamiento proporciona dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg que son de 50/12,75 o 25/12,75 por accionamiento.

Descripción de las figuras.

La Fig. 1 es una primera vista isométrica de un inhalador de polvo seco de acuerdo con una forma de realización preferida;

La Fig. 2 es una segunda vista isométrica lateral en despiece del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 3 es una segunda vista isométrica lateral de un montaje principal del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 4 es una segunda vista isométrica lateral del montaje principal del inhalador de la Fig. 1, que se muestra con un acople retirado;

La Fig. 5 es una primera vista isométrica lateral en despiece del montaje principal del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 6 es una vista isométrica aumentada en despiece de una copa

de medicamento del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 7 es una primera vista isométrica lateral en despiece de una tolva y un desaglomerador del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 8 es una segunda vista isométrica lateral en despiece de la tolva y el techo de una cámara de agitación del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 9 es una primera vista isométrica lateral en despiece de un estuche, levas y una cubierta de boquilla del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 10 es una vista isométrica lateral aumentada de una de las levas del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 11 es una segunda vista isométrica lateral de un acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 12 es una primera vista isométrica lateral del acople del inhalador de la Fig. 1, que muestra una rueda dentada y una barra de empuje del acople;

La Fig. 13 es una ilustración esquemática del movimiento lateral de una almohadilla de la copa de medicamento en respuesta al movimiento longitudinal de la rueda dentada y la varilla de empuje del acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 14 es una vista isométrica aumentada de un contador de dosis del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 15 es una vista isométrica aumentada en despiece del contador de dosis del inhalador de la Fig. 1; y

La Fig. 16 es una vista isométrica aumentada, parcialmente en sección, de una porción del inhalador de la Fig. 1 que ilustra la inhalación del medicamento a través del inhalador.

La Fig. 17 es una vista isométrica en despiece de un desaglomerador de acuerdo con la presente divulgación;

La Fig. 18 es una vista lateral en elevación del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 19 es una vista plana superior del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 20 es una vista plana desde abajo del desaglomerador de la Fig. 17; La Fig. 21 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 5'-5' de la Fig. 18; y La Fig. 22 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 6'-6' de la Fig. 19.

Descripción detallada de ciertas formas de realización de la invención

En el arte se conocen varios tipos de inhalador de polvo seco. En una forma de realización preferida de la presente invención, el inhalador de polvo seco comprende los siguientes atributos.

El inhalador preferido incluye una vía de pasaje para administración para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de una boquilla, un canal que se extiende desde la vía de pasaje para administración al medicamento, y más preferentemente también una boquilla para inhalación del paciente, una vía de pasaje para administración para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de la boquilla, un canal que se extiende desde la vía de pasaje para administración, y un reservorio que contiene medicamento, donde el reservorio tiene un puerto dispensador conectado al canal. En una forma preferida, el sistema de medición de la dosis incluye una copa recibida en el canal, que es susceptible de moverse entre el puerto dispensador y la vía de pasaje de administración, un resorte de la copa que sesga la copa hacia uno del puerto dispensador y la vía de pasaje, y un acople móvil entre por lo menos dos posiciones. El acople incluye una rueda dentada que encastra la copa y evita el movimiento de la copa cuando el acople está en una de las posiciones, y permite el movimiento de la copa cuando el acople está en otra de las posiciones.

El inhalador preferentemente incluye un desaglomerador ciclónico para romper los aglomerados de los principios activos y el portador. Esto ocurre antes de la inhalación del polvo de parte de un paciente. El desaglomerador

incluye una pared interna que define una cámara de agitación que se extiende a lo largo de un eje desde un primer extremo hasta un segundo extremo, un puerto de suministro de polvo seco, un puerto de entrada y un puerto de salida. El puerto de suministro está en el primer extremo de la cámara de agitación para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco del inhalador y el primer extremo de la cámara de agitación. El puerto de entrada está en la pared interna de la cámara de agitación adyacente al primer extremo de la cámara de agitación y proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y la cámara de agitación. El puerto de salida proporciona comunicación total entre el segundo extremo de la cámara de agitación y una región exterior del desaglomerador.

Una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida produce flujos de aire en la cámara de agitación a través del puerto de suministro del polvo seco y el puerto de entrada. Los flujos de aire fluyen entre sí y con la pared de la cámara de agitación antes de salir a través del puerto de salida, de manera tal que el principio activo se desprenda del portador (lactosa). El desaglomerador además incluye paletas en el primer extremo de la cámara de agitación para crear colisiones adicionales e impactos del polvo atrapado.

Un primer flujo de aire accionado con la respiración se orienta para airear un polvo seco de un inhalador en un primer extremo de una cámara que se extiende longitudinalmente entre el primer extremo y un segundo extremo, el primer flujo de aire dirigido en una orientación longitudinal.

Un segundo flujo de aire accionado por la respiración se orienta en una dirección sustancialmente transversal en el primer extremo de la cámara de manera tal que los flujos de aire colisionen y se combinen sustancialmente.

Entonces, una porción de los flujos de aire combinados se desvía en una orientación sustancialmente longitudinal hacia un segundo extremo de la cámara, y una porción remanente de los flujos de aire combinados se dirigen en un recorrido en espiral hacia el segundo extremo de la cámara. Todos los

flujos de aire combinados y cualquier polvo seco atrapado en su interior se administran entonces del segundo extremo de la cámara a una boca del paciente.

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

Así, en una forma de realización de la presente invención, el desaglomerador comprende: una pared interna que define una cámara de agitación que se extiende a lo largo de un eje de un primer extremo a un segundo extremo; un puerto de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de agitación para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco del inhalador y el primer extremo de la cámara de agitación; por lo menos un puerto de entrada está en la pared interna de la cámara de agitación adyacente al primer extremo de la cámara de agitación que proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y el primer extremo de la cámara de agitación; un puerto de salida que proporciona comunicación fluida entre el segundo extremo de la cámara de agitación y una región exterior del desaglomerador; y paletas en el primer extremo de la cámara de agitación que se extienden por lo menos en parte radialmente hacia afuera del eje de la cámara, cada una de las paletas tiene una superficie oblicua que enfrenta por lo menos en parte en una dirección transversal al eje; por lo cual baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida produce flujos de aire en la cámara de agitación a través del puerto de suministro del polvo seco y el puerto de entrada.

El inhalador preferentemente tiene un reservorio para contener el medicamento y una disposición para entregar una dosis medida del medicamento desde el reservorio. El reservorio normalmente es un sistema

de presión. El inhalador preferentemente incluye: un reservorio sellado que incluye un puerto dispensador; un canal que se comunica con el puerto de dispensador e incluye un puerto de alivio de presión; un conducto que proporciona comunicación fluida entre un interior del reservorio sellado y el puerto de alivio de presión del canal; y un montaje de copa recibido en forma móvil en el canal e incluye, un receso adaptado para recibir un medicamento cuando está alineado con el puerto dispensador, una primera superficie de sellado adaptada para sellar el puerto dispensador cuando el receso no está alineado con el puerto de dispensador, y una segunda superficie de sellado adaptada para sellar el puerto de alivio de presión, cuando el receso está alineado con el puerto dispensador y elimina el sellado del puerto de alivio cuando el receso no está alineado con el puerto dispensador.

El inhalador preferentemente tiene un contador de dosis. El inhalador incluye una boquilla para administración al paciente, una disposición de medición de la dosis que incluye un trinquete móvil a lo largo de un recorrido predeterminado durante la medición de una dosis de medicamento a la boquilla mediante la disposición de medición de la dosis, y un contador de dosis.

En una forma preferida, el contador de dosis incluye una bobina, un carrete giratorio, y una cinta enrollada recibida en la bobina, que rota alrededor de un eje de la bobina. La cinta tiene indicios sobre ella que se extienden sucesivamente entre el primer extremo de la cinta asegurado al carrete y un segundo extremo de la cinta posicionado en la bobina. El contador de dosis también incluye dientes que se extienden radialmente hacia afuera desde el carrete en el recorrido predeterminado de del trinquete de manera tal que el carrete es rotado por el trinquete y la cinta avanza sobre el carrete durante la medición de una dosis a la boquilla.

El inhalador preferido incluye un sistema de medición de la dosis mecánico

simple, exacto y consistente que dispensa el medicamento en polvo seco en cantidades individuales o dosis para inhalación del paciente, un sistema de presión del reservorio que asegura las dosis dispensadas en forma consistente, y un contador de dosis que indica el número de dosis que quedan en el inhalador.

La presente invención se describirá a continuación con referencia a las figuras, en las cuales:

La Fig. 1 es una primera vista isométrica de un inhalador de polvo seco de acuerdo con una forma de realización preferida;

La Fig. 2 es una segunda vista isométrica lateral en despiece del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 3 es una segunda vista isométrica lateral de un montaje principal del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 4 es una segunda vista isométrica lateral del montaje principal del inhalador de la Fig. 1, que se muestra con un acople retirado.

La Fig. 5 es una primera vista isométrica lateral en despiece del montaje principal del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 6 es una vista isométrica aumentada en despiece de una copa de medicamento del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 7 es una primera vista isométrica lateral en despiece de una tolva y un desaglomerador del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 8 es una segunda vista isométrica lateral en despiece de la tolva y el techo de una cámara de agitación del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 9 es una primera vista isométrica lateral en despiece de un estuche, levas y una cubierta de boquilla del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 10 es una vista isométrica lateral aumentada de una de las levas del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 11 es una segunda vista isométrica lateral de un acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 12 es una primera vista isométrica lateral del acople del inhalador de

la Fig. 1, que muestra una rueda dentada y una barra de empuje del acople;

La Fig. 13 es una ilustración esquemática del movimiento lateral de una almohadilla de la copa de medicamento en respuesta al movimiento longitudinal de la rueda dentada y la varilla de empuje del acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 14 es una vista isométrica aumentada de un contador de dosis del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 15 es una vista isométrica aumentada en despiece del contador de dosis del inhalador de la Fig. 1; y

La Fig. 16 es una vista isométrica aumentada, parcialmente en sección, de una porción del inhalador de la Fig. 1 que ilustra la inhalación del medicamento a través del inhalador.

La Fig. 17 es una vista isométrica en despiece de un desaglomerador de acuerdo con la presente divulgación;

La Fig. 18 es una vista lateral en elevación del desaglomerador de la Fig. 17; La Fig. 19 es una vista plana superior del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 20 es una vista plana desde abajo del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 21 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 5'-5' de la Fig. 18; y

La Fig. 22 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 6'-6' de la Fig. 19.

El inhalador 10 generalmente incluye una carcasa 18 y un montaje 12 recibido en la carcasa (véase la Fig. 2). La carcasa 18 incluye un estuche 20 que tiene un extremo abierto 22 y una boquilla 24 para inhalación del paciente, una tapa 26 asegurada a y que cierra el extremo abierto 22 del estuche 20, y una cubierta 28 montada en forma giratoria al estuche 20 para cubrir la boquilla 24 (véase las Figs. 1, 2 y 9). La carcasa 18 se

fabrica preferentemente con un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse a partir de metal u otro material apropiado.

El montaje interno 12 incluye un reservorio 14 para contener el medicamento en polvo seco en forma a granel, un desaglomerador 10' que separa el medicamento entre una vía de pasaje para administración 34 y la boquilla 24, y un separador 38 que conecta el reservorio al desaglomerador.

El reservorio 14 en general se realiza de un fuelle colapsable 40 y una tolva 42 que tiene un puerto dispensador 44 (véase las Figs. 2-5 y 7-8) para dispensar el medicamento luego de que los fuelles 40 colapsen por lo menos parcialmente para reducir el volumen interno del reservorio.

La tolva 42 es para sostener el medicamento en polvo seco en forma a granel y tiene un extremo abierto 46 cerrado por fuelles flexibles tipo acordeón 40 en un modo sustancialmente hermético al aire.

Un filtro de aire 48 cubre el extremo abierto 46 de la tolva 42 y evita que el medicamento en polvo seco se fugue de la tolva 42 (véase la Fig. 7).

Una base 50 de la tolva 42 está asegurada a un separador 38, que a su vez está asegurado al desaglomerador 10' (véase las Figs. 3-5 y 7-8). La tolva 42, el separador 38, y el desaglomerador 10' se fabrican preferentemente con un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse a partir de metal u otro material apropiado.

La tolva 42, el separador 38, y el desaglomerador 10' están conectados en un modo que proporcione un sellado hermético entre las partes. Para este fin podría usarse, por ejemplo, sellado con calor o frío, soldadura láser o soldadura ultrasónica.

El separador 38 y la tolva 42 juntos definen la vía de pasaje para

administración del medicamento 34, la cual preferentemente incluye un venturi 36 (véase la Fig. 16) para crear un flujo de aire arrastrado. El separador 38 define un canal de deslizamiento 52 que se comunica con el puerto dispensador 44 de la tolva 42, y una chimenea 54 que proporciona comunicación fluida entre la vía de pasaje para administración del medicamento 34 y un puerto de suministro 22' del desaglomerador 10' (véase las Figs. 7 y 8). El canal de deslizamiento 52 se extiende generalmente normal con respecto al eje "A" del inhalador 10.

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

Con referencia a las Figs. 17 a 22, el desaglomerador 10' separa los aglomerados de medicamento, o medicamento y portador, antes de la inhalación del medicamento de parte de un paciente.

En general, el desaglomerador 10' incluye una pared interna 12' que define una cámara de agitación 14' que se extiende a lo largo de un eje A' desde un primer extremo 18' hasta un segundo extremo 20'. La cámara de agitación 14' incluye áreas de corte transversal circulares dispuestas en sentido transversal al eje A', y disminuye desde el primer extremo 18' hasta el segundo extremo 20' de la cámara de agitación 14', de modo tal que el flujo de aire que recorre desde el primer extremo de la cámara de agitación hasta el segundo extremo estará limitado y por lo menos en parte colisionará con la pared interna 12' de la cámara.

Preferentemente, las áreas de corte transversal de la cámara de agitación 14' se reducen monótonamente. Además, la pared interna 12' es preferentemente convexa, es decir, se arquea hacia adentro hacia el eje A1, como se muestra mejor en la Fig. 22.

Como se muestra en las Figs. 17, 19 y 22, el desaglomerador 10' también

incluye un puerto de suministro de polvo seco 22' en el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14' para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco de un inhalador y el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14'. Preferentemente, el puerto de suministro de polvo seco 22' se enfrenta en una dirección sustancialmente paralela con el eje A' de manera tal que un flujo de aire, ilustrado por la flecha 1' en la Fig. 22, que ingresa en la cámara 14' a través del puerto de suministro 22' se dirige por lo menos inicialmente paralelo con respecto al eje A' de la cámara. Con referencia a las Figs. 17 a 22, el desaglomerador 10' además incluye por lo menos un puerto de entrada 24' está en la pared interna 12' de la cámara de agitación 14' adyacente al, o cerca del, primer extremo 18' de la cámara de agitación que proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14'. Preferentemente, el por lo menos un puerto de entrada comprende dos puertos de entrada diametralmente opuestos 24', 25' que se extienden en una orientación sustancialmente transversal al eje A' y sustancialmente tangencial a la sección de corte circular de la cámara de agitación 14'. Como resultado, los flujos de aire, ilustrados mediante las flechas 2' y 3' en las Figs. 17 y 21, que ingresan en la cámara 14' a través de los puertos de entrada se dirigen por lo menos inicialmente transversos con respecto al eje A' de la cámara y colisionan con el flujo de aire 1' que ingresa a través del puerto de suministro 22' para crear turbulencia. Los flujos de aire combinados, ilustrados mediante la flecha 4' en las Figs. 21 y 22, entonces colisionan con la pared interna 12' de la cámara 14', desde el vórtice, y crean turbulencia adicional en la medida que se mueven hacia el segundo extremo 20' de la cámara.

Con referencia a las Figs. 17-19 y 22, el desaglomerador 10' incluye paletas 26' en el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14' que se extiende por lo menos en parte radialmente hacia afuera del eje A' de la cámara. Cada

una de las paletas 26' tiene una superficie oblicua 28' que enfrenta por lo menos en parte en una dirección transversal al eje A' de la cámara. Las paletas 26' tienen un tamaño tal que por lo menos una porción 4A' de los flujos de aire combinados 4' colisionan con las superficies oblicuas 28', como se muestra en la Fig. 22. Preferentemente, las paletas comprenden cuatro paletas 26', cada una se extiende entre un buje 30' alineado con el eje A' y la pared 12' de la cámara de agitación 14'.

Como se muestra en las Figs. 17 a 22, el desaglomerador 10' incluye además un puerto de salida 32' que proporciona comunicación total entre el segundo extremo 20' de la cámara de agitación 14' y una región exterior del desaglomerador. Una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida 32' produce el flujo de aire 1' a través del puerto de suministro 22' y los flujos de aire 2', 3' a través de los puertos de entrada y extrae el flujo de aire combinado 4' a través de la cámara de agitación 14'. El flujo de aire combinado 4' entonces sale del desaglomerador a través del puerto de salida 32'. Preferentemente, el puerto de salida 32' se extiende sustancialmente transversal al eje A', de manera tal que el flujo de aire 4' colisionará con una pared externa del puerto de salida 32' y creará turbulencia adicional.

Durante el uso del desaglomerador 10' en combinación con el inhalador, la inhalación del paciente en el puerto de salida 32' generará que los flujos de aire 1', 2', 3' ingresen a través de, respectivamente, el puerto de suministro de polvo seco 22' y los puertos de entrada. Aunque no se muestra, el flujo de aire 1' a través del puerto de salida 22' dispersa el polvo seco en la cámara de agitación 14'. El flujo de aire 1' y el polvo seco dispersado se dirigen mediante el puerto de suministro 22' a la cámara en una orientación longitudinal, mientras que los flujos de aire 2', 3' de los puertos de entrada se dirigen en una dirección transversal, de manera tal que los flujos de aire colisionan y se combinan sustancialmente.

Una porción del flujo de aire combinado 4', y el polvo seco dispersado entonces colisionan con las superficies oblicuas 28' generando que las partículas y cualquier aglomerado de polvo seco impacte contra las superficies oblicuas y colisionen entre sí. La geometría de la cámara de agitación 14' hace que el flujo de aire combinado 4' y el polvo seco disperso sigan un recorrido turbulento en espiral, o vórtice, a través de la cámara. Como se apreciará, las secciones de corte decrecientes de la cámara de agitación 14' cambian continuamente la dirección y aumenta la velocidad del flujo de aire combinado en espiral 4' y el polvo seco disperso. Así, las partículas y cualquier aglomerado del polvo seco impactan contra la pared 12' de la cámara de agitación 14' y colisiona entre sí, generando una acción de molienda o destrucción entre las partículas y los aglomerados. Además, las partículas y los aglomerados desviados de las superficies oblicuas 28' de las paletas 26' causan impactos adicionales y colisiones.

Tras salir de la cámara de agitación 14', la orientación del flujo de aire combinado 4 y el polvo seco atrapado nuevamente cambia a una orientación transversal con respecto al eje A', a través del puerto de salida 32'. El flujo de aire combinado 4' y el polvo seco atrapado mantienen un componente de agitación del flujo, de manera tal que el flujo de aire 4' y el polvo seco disperso se agite en espiral a través del puerto de salida 32'. El flujo agitado produce impactos adicionales en el puerto de salida 32' para producir una ruptura adicional de cualquier aglomerado remanente antes de ser inhalado por un paciente.

Como se muestra en las Figs. 17 a 22, el desaglomerador es preferentemente un montaje de dos piezas: una base tipo copa 40' y una cubierta 42'. La base 40' y la cubierta 42' están conectadas para formar la cámara de agitación 14'. La base tipo copa 40' incluye la pared 12' y el segundo extremo 20' de la cámara y define el puerto de salida 32'. La base 40' también incluye los puertos de salida de la cámara de agitación 14'. La cubierta 42' forma las paletas 26' y define el puerto de suministro 22'.

La base 40' y la cubierta 42' del desaglomerador 10' se fabrican preferentemente con un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse a partir de metal u otro material apropiado. Preferentemente, la cubierta 42' incluye un aditivo anti-estático, de manera tal que el polvo seco no se separará de las paletas 26'. La base 40' y la cubierta 42' luego están conectadas en un modo que proporcione un sellado hermético entre las partes. Para este fin podría usarse, por ejemplo, sellado con calor o frío, soldadura láser o soldadura ultrasónica.

Aunque el inhalador 10 se muestra con un desaglomerador particular 10', el inhalador 10 no está limitado a su uso con el desaglomerador que se muestra y puede usarse con otros tipos de desaglomeradores o una cámara de agitación simple. El sistema de medición de la dosis incluye un primer acople 66 y un segundo acople 68 montado sobre el montaje interno 12 dentro de la carcasa 18, y móvil en una orientación lineal paralela con el eje "A" del inhalador 10 (véase la Fig. 2). Un resorte de accionamiento 69 está posicionado entre la tapa 26 de la carcasa 18 y el primer acople 66 para inclinar los acoples en una primera orientación hacia la boquilla 24. En particular el resorte de accionamiento 69 sesga el primer acople 66 contra los fuelles 40 y el segundo acople 68 contra las levas 70 sobre la cubierta de la boquilla 28 (véase la Fig. 9).

El primer acople 66 incluye una abertura 72 que recibe y retiene una corona 74 de los fuelles 40 de manera tal que el primer acople 66 empuja y expande los fuelles 40 cuando se mueve hacia afuera de la tapa 26, es decir, contra el resorte de accionamiento 69 (véase la Fig. 2). El segundo acople 68 incluye una correa 76, que recibe el primer acople 66 y dos seguidores de leva 78 que se extienden desde la correa en una dirección opuesta al primer acople 66 (véase las Figs. 3, 11 y 12), hacia las levas 70 de la cubierta de la boquilla 28 (Figs. 9,10).

El sistema de medición de la dosis también incluye las dos levas 70 montadas en la cubierta de la boquilla 28 (véase las Figs. 9 y 10), y móviles con la cubierta 28 entre las posiciones abierta y cerrada. Las levas 70 incluyen, cada

una, una abertura 80 para permitir que las bisagras que se extienden hacia afuera 82 del estuche 20 pasen a través y sean recibidas en el primer receso 84 de la cubierta 28. Las levas 70 también incluyen nervaduras 86 que se extienden hacia afuera y se reciben en los segundos recesos 88 de la cubierta 28, de manera tal que la cubierta 28 gire alrededor de las bisagras 82 y las levas 70 se muevan con la cubierta 28 alrededor de las bisagras.

Cada leva 70 también incluye primera, segunda y tercera superficies de leva 90,92,94, y los seguidores de leva 78 del segundo conector 68 se sesgan contra las superficies de leva mediante el resorte de accionamiento 69. Las superficies de leva 90,92,94 están dispuestas de manera tal que los seguidores de leva 78 sucesivamente se encastran con las primeras superficies 90 cuando la cubierta 28 está cerrada, las segundas superficies de leva 92 cuando la cubierta 28 está parcialmente abierta, y las terceras superficies de leva 94 cuando la cubierta 28 está completamente abierta. Las primeras superficies de levas 90 están espaciadas además de las bisagras 82 que la segunda y la tercera superficies de leva, mientras que las segundas superficies de leva 92 se separan adicionalmente de las bisagras 82 que las terceras superficies de leva 94. Las levas 70, por lo tanto, permiten que los acoples 66, 68 se muevan mediante el resorte de accionamiento 69 paralelo con el eje "A" del inhalador 10 en la primera orientación (hacia la boquilla 24) a través de la primera, la segunda y la tercera posiciones cuando la cubierta 28 se abre. Las levas 70 también empujan los acoples 66, 68 en una segunda dirección paralela con el eje "A" (contra el resorte de accionamiento 69 y hacia la tapa 26 de la carcasa 18) a través de la tercera, la segunda y la primera posiciones cuando la cubierta 28 está cerrada.

El sistema de medición de la dosis además incluye un montaje de copa 96 móvil entre el puerto dispensador 44 del reservorio 14 y la vía de pasaje para administración 34. El montaje de copa 96 incluye una copa de medicamento 98 montada en un deslizador 100 recibido en forma deslizable en el canal de deslizamiento 52 del separador 38 debajo de la tolva 42 (véase las Figs.

5 y 6). La copa de medicamento incluye un receso 102 adaptado para recibir el medicamento del puerto dispensador 44 del reservorio 14 y con un tamaño para sostener una dosis predeterminada de medicamento en polvo seco cuando se llena. El deslizador de la copa 100 está inclinado a lo largo del canal de deslizamiento 52 del puerto dispensador 44 de la tolva 42 hacia la vía de pasaje para administración 34 mediante un resorte de la copa 104 que está asegurado en la tolva 42 (véase las Figs. 4 y 5).

El sistema de medición de la dosis también incluye un trinquete 106 y una barra de empuje 108 en uno de los seguidores de leva 78 del segundo acople 68 que encastran una nervadura 110 del deslizador de la copa 100 (véase las Figs. 5, 11 y 12). El trinquete 106 está montado sobre una solapa flexible 112 y tiene forma tal que permite que la nervadura 110 del deslizador 100 se presione y pase sobre el trinquete 106, cuando la nervadura 110 está encastrada por la barra de empuje 108. El funcionamiento del sistema de medición de la dosis se expone a continuación.

El sistema de presión del reservorio incluye un conducto de alivio de la presión 114 en comunicación fluida con el interior del reservorio 14 (véase las Figs. 7 y 8), y un puerto de alivio de la presión 116 en una pared del canal de deslizamiento 52 (véase las Figs. 5 y 8) que proporciona comunicación fluida con el conducto de alivio de presión 114 de la tolva 42.

El montaje de la copa de medicamento 96 incluye una primera superficie de sellado 118 adaptada para sellar el puerto dispensador 44 luego de que el montaje de la copa se mueva a la vía de pasaje para administración 34 (véase las Figs. 5 y 6). Un resorte de sellado 120 se proporciona entre el deslizador 100 y la copa 98 para inclinar la copa del medicamento 98 contra una superficie inferior de la tolva 42 para sellar el puerto dispensador 44 del reservorio 14. La copa 98 incluye ganchos 122 que permiten que la copa se incline contra el reservorio, incluso mantener la copa en el deslizador 100.

El deslizador 100 incluye una segunda superficie de sellado 124 adaptada para sellar el puerto de alivio de la presión 116 cuando el receso 102 de la copa

98 está alineado con el puerto dispensador 44, y una hendidura 126 (véase la Fig. 6) adaptada para desbloquear el puerto de alivio de la presión 116 cuando la primera superficie de sellado 118 está alineada con el puerto dispensador 44. El funcionamiento del sistema de presión se expone a continuación.

El sistema de recuento de las dosis 16 se monta a la tolva 42 e incluye una cinta 128, que tiene números sucesivos u otros indicios apropiados impresos sobre ésta, en alineación con una ventana transparente 130 provista en la carcasa 18 (véase la Fig. 2). El sistema de recuento de las dosis 16 incluye una bobina giratoria 132, un carrete de indexación 134 que gira en una sola dirección, y la cinta 128 enrollada y recibida sobre la bobina 132 y que tiene un primer extremo 127 asegurado al carrete 134, en donde la cinta 128 se desenrolla de la bobina 132 de modo tal que los indicios se visualicen con éxito cuando el carrete 134 rota o avanza.

El carrete 134 está dispuesto para rotar tras el movimiento de los acoples 66,68 para efectuar la administración de una dosis de medicamento del reservorio 14 en la vía de pasaje para administración 34, de modo tal que el número en la cinta 128 avanza para indicar que otra dosis se ha dispensado mediante el inhalador 10. La cinta 128 puede disponerse de modo tal que los números, u otros indicios apropiados, aumenten o disminuyan tras la rotación del carrete 134. Por ejemplo, la cinta 128 puede disponerse de modo tal que los números, u otros indicios apropiados, disminuyan tras la rotación del carrete 134 para indicar el número de dosis que quedan en el inhalador.

Alternativamente, la cinta 128 puede disponerse de modo tal que los números, u otros indicios apropiados, aumenten tras la rotación del carrete 134 para indicar el número de dosis dispensadas por el inhalador. El carrete de indexación 134 preferentemente incluye dientes que se extienden radialmente 136, que están encastrados por un trinquete 138 que se extiende desde uno de los seguidores de leva 78 (véase las Figs. 3 y 11) del segundo acople 68 tras el movimiento del acople para rotar, o avanzar, el carrete de indexación 134. Más particularmente, el trinquete 138 tiene forma y está dispuesto tal

que encastre los dientes 136 y avance el carrete de indexación 134 solamente luego de que la cubierta 28 de la boquilla 24 se cierre y los acoples 66,68 se retraigan hacia la tapa 26 de la carcasa 18.

El sistema de recuento de las dosis 16 también incluye un chasis 140 que asegura el sistema de recuento de las dosis a la tolva 42 e incluye astas 142,144 para recibir la bobina 132 y el carrete de indexación 134. El eje de la bobina 142 preferentemente tiene forma de tenedor e incluye protuberancias 146 radialmente para crear una resistencia resiliente a la rotación de la bobina 132 en el eje 142. Un resorte de agarre 148 se recibe en el extremo del carrete de indexación 134 y se traba al chasis 140 para permitir la rotación del carrete 134 solo en una dirección (en sentido anti-horario como se muestra en la Fig. 14). El funcionamiento del sistema de recuento de las dosis 16 se expone a continuación.

La Fig. 13 ilustra los movimientos relativos de la nervadura 110 del deslizador de la copa 100, y el trinquete 106 y la barra de empuje 108 del segundo acople 68 cuando la cubierta de la boquilla 28 se abre y se cierra. En la primera posición de los acoples 66,68 (en donde la cubierta 28 está cerrada y los seguidores de leva 78 están en contacto con las primeras superficies de leva 90 de las levas 70), el trinquete 106 evita que el resorte de la copa 104 mueva el deslizador de la copa 100 a la vía del pasaje para administración 34. El sistema de medición de la dosis está dispuesto de manera tal que cuando los acoples se encuentran en la primera posición, el receso 102 de la copa de medicamento 98 está alineado directamente con el puerto dispensador 44 del reservorio 14 y el puerto de alivio de la presión 116 del separador 38 se sella mediante la segunda superficie de sellado 124 del deslizador de la copa 100.

Tras la apertura parcial de la cubierta 28 de modo tal que las segundas superficies de leva 92 de las levas 70 se encastran a los seguidores de leva 78, el resorte accionador 69 se deja mover los acoples 66,68 linealmente hacia

la boquilla 24 a la segunda posición y parcialmente colapsan los fuelles 40 del reservorio del medicamento 14. Los fuelles parcialmente colapsados 40 presurizan el interior del reservorio 14 y aseguran que el medicamento dispensado del puerto dispensador 44 del reservorio llenen el receso 102 de la copa de medicamento 98 tal que se administre una dosis predeterminada. En la segunda posición, sin embargo, el trinquete 106 evita que el deslizador de la copa 100 se mueva hacia la vía de pasaje de administración 34, tal que el receso 102 de la copa de medicamento 98 permanezca alineado directamente con el puerto dispensador 44 del reservorio 14 y el puerto de alivio de la presión 116 del separador 38 permanezca sellado mediante la segunda superficie de sellado 124 del montaje de la copa 96.

Tras la apertura total de la cubierta 28 de modo tal que las terceras superficies de leva 94 se encastren a los seguidores de leva 78, el resorte accionador 69 se deja mover los acoples 66,68 adicionalmente hacia la boquilla 24 a la tercera posición. Cuando se mueve a la tercera posición, el trinquete 106 se desengancha, o cae por debajo de la nervadura 110 del deslizador de la copa 100 y permite que el deslizador de la copa 100 se mueva mediante el resorte de la copa 104, de modo tal que hueco lleno 102 de la copa 98 se ubique en el venturi 36 de la vía de pasaje para administración 34 y el puerto dispensador 44 del reservorio 14 se selle mediante la primera superficie de sellado 118 del montaje de la copa 96. Además, el puerto de alivio de presión 116 está descubierto por la hendidura 126 en la superficie lateral del deslizador 100 para liberar la presión del reservorio 14 y permitir que los fuelles 40 colapsen en forma adicional y se acomoden al movimiento de los acoples 66,68 a la tercera posición. El inhalador 10 está entonces listo para inhalación de un paciente de la dosis de medicamento colocada en la vía de pasaje para administración 34.

Como se muestra en la Fig. 16, un chorro de aire inducido por la respiración 4' desviado a través de la vía de pasaje para administración 34 pasa a través del venturi 36, dispersa el medicamento y transporta el medicamento al

desaglomerador 10' del inhalador 10. Otros dos chorros de aire inducidos por la respiración 2', 3' (solo se muestra uno) ingresan en el desaglomerador 10' a través de puertos de entrada diametralmente opuestos 24', 25' y se combinan con el medicamento disperso en el chorro de aire 150 de la vía de pasaje para administración 34. Los flujos combinados 4' y el medicamento en polvo seco disperso entonces avanzan al puerto de salida 32' del desaglomerador y pasan a través de la boquilla 24 para inhalación del paciente.

Una vez completa la inhalación, la cubierta de la boquilla 28 puede cerrarse. Cuando la cubierta 28 se cierra, las levas de desencadenamiento 70 fuerzan los acoples 66,68 hacia arriba de modo tal que el primer acople 66 expande los fuelles 40, y el trinquete 138 del segundo acople 68 avanza el carrete de indexación 134 del sistema de recuento de las dosis 16 para proporcionar una indicación visual de una dosis que se ha dispensado. Además, el montaje de la copa 96 se fuerza hacia atrás a la primera posición con la barra de empuje 108 del segundo acople que se mueve hacia arriba 68 (véase la Fig. 13) tal que la nervadura 110 del deslizador de la copa 100 se encastre y se retenga mediante el trinquete 106 del segundo acople 68.

El medicamento usado en el inhalador de la presente invención comprende una mezcla de propionato de fluticasona micronizado, xinafoato de salmeterol micronizado y un portador de lactosa. El micronizado puede realizarse mediante cualquier técnica apropiada conocida en el arte, por ej., molienda por chorro.

El medicamento contiene propionato de fluticasona. Se prefiere que sustancialmente todas las partículas de propionato de fluticasona tengan menos de 10 μm de tamaño. Esto es para asegurar que las partículas se dispersen efectivamente en el chorro de aire y se depositen en la parte baja del pulmón, que es el sitio de acción. Preferentemente, la distribución del tamaño de partículas del propionato de fluticasona es: $d_{10} = 0,4-1,1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,1-3,0 \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,6-7,5 \mu\text{m}$ y un $\text{NLT}_{95\%} < 10 \mu\text{m}$; más preferentemente $d_{10} = 0,5-1,0 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,8-2,6 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3,0-6,5 \mu\text{m}$ y no menos de 99% $< 10 \mu\text{m}$; y mucho más

preferentemente $d_{10} = 0,5-1,0 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,90-2,50 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3,5-6,5 \mu\text{m}$ y un $\text{NLT}_{99\%} < 10 \mu\text{m}$.

El tamaño de partículas del propionato de fluticasona puede medirse por difracción con láser como dispersión acuosa, por ej., mediante el uso de un instrumento Malvern Mastersizer 2000. En particular, la técnica es dispersión húmeda. El equipo se ajusta con los siguientes parámetros óptico: Índice refractivo para el propionato de fluticasona = 1,530, Índice refractivo para el agua dispersante = 1,330, Absorción = 3,0 y Porcentaje de oscuridad = 10-30%. La suspensión de la muestra se prepara mezclando aproximadamente 50 mg de muestra con 10 mL de agua desionizada que contiene 1% 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 alrededor de 150 mL de agua desionizada. El agua desionizada se sonica al ajustar el ultrasonido al nivel de 100% durante 30 segundos y luego se vuelve el ultrasonido a 0%. La bomba/el agitador en el tanque unitario de dispersión se gira a 3500 rpm y luego se baja a cero para limpiar cualquier burbuja. Alrededor de 0,3 mL de 1% eliminador de espuma TA-10X FG se agrega al medio de dispersión y la bomba/agitador se vuelve a 2000 rpm y luego se mide el fondo. Lentamente las muestras de suspensión preparadas se dejan caer en la unidad de dispersión hasta alcanzar un oscurecimiento inicial estabilizado de 10-20%. Se continúa agitando la muestra en la unidad de dispersión durante alrededor de 1 min a 2000 rpm, luego se enciende el ultrasonido y el nivel se fija en 100%. Luego de sonicar durante 5 min con la bomba y con el ultrasonido encendidos, la muestra se mide tres veces. El procedimiento se repite dos veces más.

La dosis administrada de propionato de fluticasona es menor que 100 μg por accionamiento, más preferentemente menos de 90 μg por accionamiento, más preferentemente menos de 75 μg por accionamiento, y mucho más preferentemente menos de 60 μg por accionamiento.

El medicamento contiene xinafoato de salmeterol. Se prefiere que

sustancialmente todas las partículas de xinafoato de salmeterol tengan menos de 10 μm de tamaño. Esto es para asegurar que las partículas se dispersen efectivamente en el chorro de aire y se depositen en la parte baja del pulmón, que es el sitio de acción. Preferentemente, la distribución del tamaño de partículas del xinafoato de salmeterol es: $d_{10} = 0,4\text{-}1,3\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,4\text{-}3,0\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,4\text{-}6,5\ \mu\text{m}$ y $\text{NLT}95\% < 10\ \mu\text{m}$; más preferentemente $d_{10} = 0,6\text{-}1,1\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,75\text{-}2,65\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,7\text{-}5,5\ \mu\text{m}$ y no menos de 99% $< 10\ \mu\text{m}$; mucho más preferentemente $d_{10} = 0,7\text{-}1,0\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 2,0\text{-}2,4\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 3,9\text{-}5,0\ \mu\text{m}$ y no menos de $\text{NLT}99\% < 10\ \mu\text{m}$.

El tamaño de partículas del xinafoato de salmeterol puede medirse con el uso de la misma metodología que se describe para el propionato de fluticasona. En particular, la técnica es dispersión húmeda. El equipo se ajusta con los siguientes parámetros ópticos: Índice refractivo para el xinafoato de salmeterol = 1,500, Índice refractivo para el agua dispersante = 1,330, Absorción = 0,1 y Porcentaje de oscuridad = 10-30%. La suspensión de la muestra se prepara mezclando aproximadamente 50 mg de muestra con 10 mL de agua desionizada que contiene 1% 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 alrededor de 150 mL de agua desionizada. El agua desionizada se sonica al ajustar el ultrasonido al nivel de 100% durante 30 segundos y luego se vuelve el ultrasonido a 0%. La bomba/el agitador en el tanque unitario de dispersión se gira hasta 3500 rpm y luego se baja a cero para limpiar cualquier burbuja. Alrededor de 0,3 mL de 1% eliminador de espuma TA-10X FG se agrega al medio de dispersión y la bomba/agitador se vuelve a 2250 rpm y luego se mide el fondo. Las muestras de suspensión preparadas se dejan caer lentamente en la unidad de dispersión hasta alcanzar un oscurecimiento inicial estabilizado de 15-20%. Se continúa agitando la muestra en la unidad de dispersión durante alrededor de 1 min a 2250 rpm, luego se enciende el ultrasonido y el nivel se fija en 100%. Luego de sonicar durante 3 min con la bomba y con el ultrasonido encendidos, la muestra

se mide tres veces. El procedimiento se repite dos veces más.

La dosis administrada de xinafoato de salmeterol (como base) es preferentemente 1-100 μg por accionamiento, más preferentemente 5-50 μg por accionamiento, en base a la cantidad salmeterol presente (es decir, la cantidad se calcula sin incluir la contribución a la masa del contra ion).

Las dosis administradas particularmente preferidas de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol en μg son de 50/12,5 o 25/12,5.

El inhalador de la presente invención administra una dosis de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol que proporciona un FEV_1 ajustado al inicio en un paciente de más de 150 mL dentro de los 30 minutos después de recibir la dosis. El FEV_1 ajustado en el inicio preferentemente permanece por encima de 150 mL durante por lo menos 6 horas después de recibir la dosis.

La dosis administrada del principio activo se mide según USP <601>, con el uso del siguiente método. Una bomba de vacío (MSP HCP-5) se conecta a un regulador (Copley TPK 2000), el cual se usa para ajustar la caída requerida de presión P_1 en un tubo de muestreo DUSA (Dosage Unit Sampling Apparatus, Copley). El inhalador se inserta en un adaptador de la boquilla, asegurando el sellado hermético. P_1 se ajusta hasta una caída de presión de 4,0 KPa (3,95- 4,04 KPa) para los fines de análisis de la muestra. Después del accionamiento del inhalador, el DUSA se retira y el papel filtro se empuja hacia adentro con la ayuda de una pipeta de transferencia. Con el uso de una cantidad conocida de disolvente (acetonitrilo: metanol: agua (40:40:20)), el adaptador de la boquilla se enjuaga en el DUSA. El DUSA se agita para disolver la muestra completamente. Una porción de la solución muestra se transfiere en una jeringa de 5 mL provista de filtro Acrodisc PSF de 0,45 μm . Las primeras gotas del filtro se descartan y la solución filtrada se transfiere en un vial de UPLC. Luego se usa una técnica estándar de UPLC para determinar la cantidad de principio activo administrado en el DUSA. Las dosis administradas del inhalador se recolectan al inicio, en la mitad y al final de la vida útil del inhalador en tres días diferentes.

Se prefiere que sustancialmente todas las partículas de lactosa tengan menos de 300 μm de tamaño. Se prefiere que el portador de lactosa incluya una porción de material fino, es decir, partículas de lactosa, de menos de 10 μm de tamaño. La fracción de lactosa fina puede estar presente en una cantidad de 1-10 % en peso, más preferentemente 2,5-7,5 % en peso, en base a la cantidad total de lactosa. Preferentemente, la distribución del tamaño de partículas de la fracción de lactosa es de $d_{10} = 15-50 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 120-200 \mu\text{m}$, $\text{NLT}_{99\%} < 300 \mu\text{m}$ y 1,5-8,5% $< 10 \mu\text{m}$. Mucho más preferentemente, la distribución del tamaño de partículas de la fracción de lactosa es de $d_{10} = 25-40 \mu\text{m}$, $d_{50} = 87-107 \mu\text{m}$, $d_{90} = 140-180 \mu\text{m}$, $\text{NLT}_{99\%} < 300 \mu\text{m}$ y 2,5-7,5% $< 10 \mu\text{m}$. La lactosa es preferentemente α -lactosa monohidrato (por ej., de DMV Fronterra Excipients). La distribución del tamaño de partículas de la lactosa proporcionada en este documento se mide mediante difracción con láser en el aire, por ej., con un Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersador RODOS y una unidad de alimentación VIBRI. En particular, el tipo de lente R5: 05/4,5...875 μm se utiliza; La siguiente información se ajusta en el equipo: densidad = 1,5500 g/cm^3 , factor de forma = 1,00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0; Se ajustan las siguientes condiciones de desencadenamiento: Nombre = CH12, 0,2%, duración de referencia = 10s (simple), base de tiempo = 100 ms, foco previo a la primera medición = Sí, medición normal = modo estándar, inicio = 0,000s, canal12 $\geq$ 0,2%, válido = siempre, detener después de = 5,000s, canal 12 $\leq$ 0,2%, o después de = 60,000s, tiempo real, repetir la medición = 0, repetir foco = No; Se fijan las siguientes condiciones del dispersador: Nombre 1,5 bares; 85%; 2,5 mm, tipo de dispersión = RODOS/M, inyector = 4 mm, con = 0 elementos en cascada, presión primaria = 1,5 bares, siempre auto ajustar antes de la medición de referencia. = No, tipo de alimentador = VIBRI, índice de alimentación = 85%, amplitud de separación = 2,5 mm, rotación del embudo = 0%, tiempo de limpieza = 10s, usar VIBRI Control = No, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, demora = 5 s. Una cantidad adecuada de aproximadamente 5 g de la muestra se transfiere en un papel de pesaje con el uso de una espátula de acero inoxidable

seca y limpia, y luego se vierte en el embudo en el conducto de VIBRI. Se mide la muestra. La presión se mantiene a alrededor de 1,4-1,6 bares, tiempo de medición = 1,0-10,0 segundos, C_{opt} = 5-15% y vacío $\leq$ 7 mbar. El procedimiento se repite dos veces más.

El inhalador descrito en este documento se proporciona para el tratamiento del asma o EPOC.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon formulaciones de polvo seco con el uso de los siguientes ingredientes:

- propionato de fluticasona que tiene un tamaño de partículas de d_{10} = 0,5-0,9 μm , d_{50} = 1,5-2,4 μm , d_{90} = 3,3-6,0 μm , y NLT99% <10 μm .

- xinafoato de salmeterol que tiene un tamaño de partículas de d_{10} = 0,6-1,1 μm , d_{50} = 1,75-2,65 μm , d_{90} = 2,7-5,5 μm , y NLT99% <10 μm .

- α -Lactosa monohidrato (DMV Fronterra Excipients) que tiene un tamaño de partículas de d_{10} = 25-40 μm , d_{50} = 87-107 μm , d_{90} = 140-180 μm , NTL99% <300 μm y 3-9% <10 μm .

Se proporcionaron formulaciones que tienen dosis administradas de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol de 12,5/50, 25/50, 50/50 y 100/50 mcg. (Las primeras tres son de la invención, la cuarta es un ejemplo de referencia).

Se proporcionaron formulaciones adicionales que tienen dosis administradas de propionato de fluticasona/salmeterol de 49/12,75 y 100/12,75 mcg. (El Salmeterol se administra como 18,52 mcg de xinafoato de salmeterol.)

Ejemplo 2

Se realiza un estudio de variación de la dosis, cruzado, en seis períodos para evaluar la eficacia y la seguridad de múltiples dosis de FS Spiromax®

(propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol, polvo para inhalación) administradas en dosis individuales comparado con Advair Diskus en sujetos adultos y adolescentes con asma persistente.

El propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol Spiromax es de fabricación de Teva Pharmaceuticals. Las especificaciones son como se indica en el Ejemplo 1. Las dosis analizadas contienen propionato de fluticasona 12,5, 25, 49, 50 y 100 mcg. Advair Diskus es de fabricación de GlaxoSmithKline y es un producto disponible en el mercado. La dosis indicada en la etiqueta de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol de Advair Diskus es de 100/50 mcg.

Se realizaron las evaluaciones con el uso de las mediciones del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1). El estudio incluyó un período de inducción para completar las evaluaciones de seguridad iniciales y para obtener las medidas iniciales del estado del asma, incluyendo las mediciones de FEV_1 iniciales.

Se encuentra que el producto de la presente invención proporcionó eficacia comparable (según se determina a través de las mediciones de FEV_1) a pesar de tener una dosis más baja de propionato de fluticasona. También se observan concentraciones plasmáticas más bajas para las dosis administradas de propionato de fluticasona de 12,5, 25, 49 y 50 mcg.

Ejemplo 3

Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de múltiples dosis de FS Spiromax® (propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol, inhalador de polvo seco de dosis múltiples o FS MDPI) cuando se administra durante 12 semanas en pacientes de 12 años de edad en adelante con asma persistente.

FS MDPI es de fabricación de Teva Pharmaceuticals. Las formulaciones de FS MDPI analizadas administraron dosis de propionato de fluticasona/salmeterol de 49/12,75 y 100/12,75 mcg. (El Salmeterol se administra como 18,52 mcg de

xinafoato de salmeterol.) Un placebo que no contiene principio activo farmacéutico también se proporcionó en este estudio.

Se realizaron las evaluaciones con el uso de las mediciones del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) El estudio incluyó un período de inducción para completar las evaluaciones de seguridad iniciales y para obtener las medidas iniciales del estado del asma, incluyendo las mediciones de FEV₁ iniciales.

También se encontró que el FS MDPI proporcionó beneficios significativamente mayores en cada dosis versus el placebo. El perfil de seguridad de FS MDPI fue comparable con el placebo.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0008395
Recibo: 19-20198
Fecha: 19/03/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 269231
CUS: 426226648

Patente PCT
INHALADOR DE POLVO SECO QUE COMPRENDE PROPIONATO DE FLUTICASONA Y XINAFOATO DE SALMETEROL

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600

P-13971 (Solicitud de Patente No. NC2017/0008395)

Descripción Modificada – RTA AO 13778

18 de marzo de 2019

INHALADOR DE POLVO SECO QUE COMPRENDE PROPIONATO DE FLUTICASONA Y XINAFOATO DE SALMETEROL

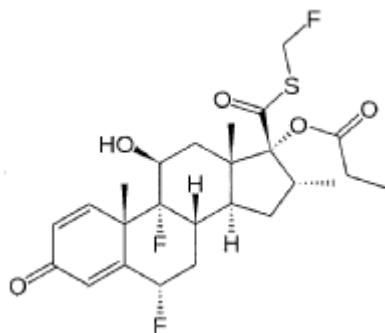
Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nro. 62/105,479, presentada el 20 de enero de 2015, cuya divulgación completa se incorpora a este documento a modo de referencia en su totalidad para todo fin.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un inhalador de polvo seco, y particularmente a un inhalador de polvo seco que contiene una combinación de fluticasona y salmeterol.

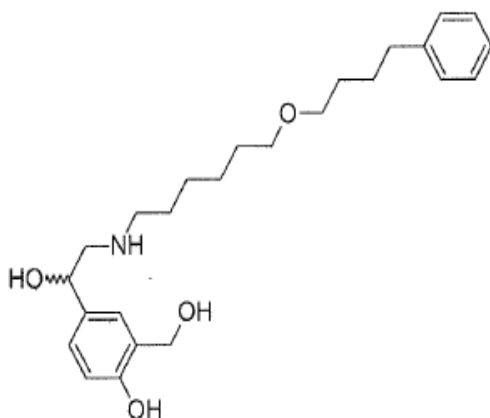
Antecedentes del arte relacionado

El propionato de fluticasona es un corticosteroide indicado para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica. También se usa para tratar la esofagitis eosinofílica. Se denomina S-(fluorometil)-6 α ,9-difluoro-11 β ,17-dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotioato-17-propanoato y tiene la siguiente estructura:



El salmeterol es un receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada que está indicado para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se denomina (RS)-2-(hidroximetil)-4-{1-hidroxi-2-[6-(4-

fenilbutoxi) hexilamino]etil}fenol y tiene la siguiente estructura:



El salmeterol normalmente se administra como sal de xinafoato, cuya estructura se conoce muy bien en el arte.

La combinación de salmeterol (como la sal de xinafoato) y el propionato de fluticasona se comercializa en la UE a través de Allen & Hanburys como Seretide®, con el uso del inhalador de dosis medida presurizada Evohaler® (pMDI) o el inhalador de polvo seco Accuhaler® (DPI). El Accuhaler® usa blísteres llenos de una mezcla de principios activos micronizados y lactosa monohidrato. Se comercializa en tres potencias de dosificación, cada una administra 50 microgramos de xinafoato de salmeterol y 100, 250 o 500 microgramos de propionato de fluticasona. En los Estados Unidos, el producto se llama Advair® y el inhalador se llama Diskus®.

Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma donde el uso de un producto combinado (agonista β_2 de acción prolongada y corticosteroide inhalado) es apropiado. Aquí es donde: los pacientes no están controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y según se necesite un agonista β_2 de acción corta inhalado, o los pacientes ya están adecuadamente controlados tanto con el corticosteroide inhalado como el agonista β_2 de acción prolongada.

Seretide® también está indicado para el tratamiento sintomático de pacientes

con EPOC, con un FEV₁ <60% previsto normal (previo al broncodilatador) y antecedentes de reiteradas exacerbaciones, que tienen síntomas significativos a pesar de la terapia regular con broncodilatador. FEV₁ es una medición usada en la espirometría que significa el volumen espiratorio forzado en un segundo. Esta es la cantidad de aire que puede exhalarse forzosamente de los pulmones en el primer segundo de una exhalación forzada. La medición de FEV₁ es utilizada por los profesionales de la salud para determinar la función pulmonar.

Los productos combinados están bien establecidos en el arte y se conocen porque mejoran la conveniencia y el cumplimiento de los pacientes. Una desventaja de los productos combinados es que se reduce el control sobre la dosis de los principios activos individuales. La preocupación primaria sobre los efectos colaterales es con respecto al agonista β_2 , dado que la ventana terapéutica es más estrecha y los agonistas β_2 están asociados con efectos adversos serios, incluyendo efectos colaterales cardíacos. Sin embargo, también se desea reducir la exposición sistémica de los corticosteroides inhalados.

Así, hay un requerimiento en el arte de lograr un producto mejorado con la combinación de fluticasona/salmeterol que mantenga el efecto terapéutico de ambos productos, pero que reduzca la exposición sistémica de la fluticasona.

Resumen de la invención

Como consecuencia, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende: un medicamento de polvo seco que comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde la dosis administrada de propionato de fluticasona por accionamiento es menor que 100 μ g; y en donde la dosis proporciona un FEV₁ ajustado en forma basal en un paciente de más de 150 mL dentro de los 30

minutos de recibir la dosis.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento del asma, la rinitis alérgica, o EPOC que comprende administrar a un paciente un medicamento en polvo seco de acuerdo con cualquier forma de realización descrita en este documento. En una forma de realización, el medicamento de polvo seco comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde la dosis administrada de propionato de fluticasona por accionamiento es menor que 100 μg ; y en donde la dosis proporciona un FEV_1 ajustado en forma basal en un paciente de más de 150 mL dentro de los 30 minutos de recibir la dosis. El método de tratamiento puede usar cualquier inhalador, incluyendo cualquier inhalador como se describe en este documento. En una forma de realización, el método de tratamiento proporciona una dosis de propionato de fluticasona/salmeterol por la cual el propionato de fluticasona es menor que 75 μg . En otras formas de realización, el método de tratamiento proporciona dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg que son de 50/12,75 o 25/12,75 por accionamiento.

Descripción de las figuras.

La Fig. 1 es una primera vista isométrica de un inhalador de polvo seco de acuerdo con una forma de realización preferida;

La Fig. 2 es una segunda vista isométrica lateral en despiece del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 3 es una segunda vista isométrica lateral de un montaje principal del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 4 es una segunda vista isométrica lateral del montaje principal del inhalador de la Fig. 1, que se muestra con un acople retirado;

La Fig. 5 es una primera vista isométrica lateral en despiece del montaje principal del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 6 es una vista isométrica aumentada en despiece de una copa

de medicamento del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 7 es una primera vista isométrica lateral en despiece de una tolva y un desaglomerador del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 8 es una segunda vista isométrica lateral en despiece de la tolva y el techo de una cámara de agitación del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 9 es una primera vista isométrica lateral en despiece de un estuche, levas y una cubierta de boquilla del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 10 es una vista isométrica lateral aumentada de una de las levas del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 11 es una segunda vista isométrica lateral de un acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 12 es una primera vista isométrica lateral del acople del inhalador de la Fig. 1, que muestra una rueda dentada y una barra de empuje del acople;

La Fig. 13 es una ilustración esquemática del movimiento lateral de una almohadilla de la copa de medicamento en respuesta al movimiento longitudinal de la rueda dentada y la varilla de empuje del acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 14 es una vista isométrica aumentada de un contador de dosis del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 15 es una vista isométrica aumentada en despiece del contador de dosis del inhalador de la Fig. 1; y

La Fig. 16 es una vista isométrica aumentada, parcialmente en sección, de una porción del inhalador de la Fig. 1 que ilustra la inhalación del medicamento a través del inhalador.

La Fig. 17 es una vista isométrica en despiece de un desaglomerador de acuerdo con la presente divulgación;

La Fig. 18 es una vista lateral en elevación del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 19 es una vista plana superior del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 20 es una vista plana desde abajo del desaglomerador de la Fig. 17; La Fig. 21 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 5'-5' de la Fig. 18; y La Fig. 22 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 6'-6' de la Fig. 19.

Descripción detallada de ciertas formas de realización de la invención

En el arte se conocen varios tipos de inhalador de polvo seco. En una forma de realización preferida de la presente invención, el inhalador de polvo seco comprende los siguientes atributos.

El inhalador preferido incluye una vía de pasaje para administración para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de una boquilla, un canal que se extiende desde la vía de pasaje para administración al medicamento, y más preferentemente también una boquilla para inhalación del paciente, una vía de pasaje para administración para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de la boquilla, un canal que se extiende desde la vía de pasaje para administración, y un reservorio que contiene medicamento, donde el reservorio tiene un puerto dispensador conectado al canal. En una forma preferida, el sistema de medición de la dosis incluye una copa recibida en el canal, que es susceptible de moverse entre el puerto dispensador y la vía de pasaje de administración, un resorte de la copa que sesga la copa hacia uno del puerto dispensador y la vía de pasaje, y un acople móvil entre por lo menos dos posiciones. El acople incluye una rueda dentada que encastra la copa y evita el movimiento de la copa cuando el acople está en una de las posiciones, y permite el movimiento de la copa cuando el acople está en otra de las posiciones.

El inhalador preferentemente incluye un desaglomerador ciclónico para romper los aglomerados de los principios activos y el portador. Esto ocurre antes de la inhalación del polvo de parte de un paciente. El desaglomerador

incluye una pared interna que define una cámara de agitación que se extiende a lo largo de un eje desde un primer extremo hasta un segundo extremo, un puerto de suministro de polvo seco, un puerto de entrada y un puerto de salida. El puerto de suministro está en el primer extremo de la cámara de agitación para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco del inhalador y el primer extremo de la cámara de agitación. El puerto de entrada está en la pared interna de la cámara de agitación adyacente al primer extremo de la cámara de agitación y proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y la cámara de agitación. El puerto de salida proporciona comunicación total entre el segundo extremo de la cámara de agitación y una región exterior del desaglomerador.

Una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida produce flujos de aire en la cámara de agitación a través del puerto de suministro del polvo seco y el puerto de entrada. Los flujos de aire fluyen entre sí y con la pared de la cámara de agitación antes de salir a través del puerto de salida, de manera tal que el principio activo se desprenda del portador (lactosa). El desaglomerador además incluye paletas en el primer extremo de la cámara de agitación para crear colisiones adicionales e impactos del polvo atrapado.

Un primer flujo de aire accionado con la respiración se orienta para airear un polvo seco de un inhalador en un primer extremo de una cámara que se extiende longitudinalmente entre el primer extremo y un segundo extremo, el primer flujo de aire dirigido en una orientación longitudinal.

Un segundo flujo de aire accionado por la respiración se orienta en una dirección sustancialmente transversal en el primer extremo de la cámara de manera tal que los flujos de aire colisionen y se combinen sustancialmente.

Entonces, una porción de los flujos de aire combinados se desvía en una orientación sustancialmente longitudinal hacia un segundo extremo de la cámara, y una porción remanente de los flujos de aire combinados se dirigen en un recorrido en espiral hacia el segundo extremo de la cámara. Todos los

flujos de aire combinados y cualquier polvo seco atrapado en su interior se administran entonces del segundo extremo de la cámara a una boca del paciente.

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

Así, en una forma de realización de la presente invención, el desaglomerador comprende: una pared interna que define una cámara de agitación que se extiende a lo largo de un eje de un primer extremo a un segundo extremo; un puerto de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de agitación para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco del inhalador y el primer extremo de la cámara de agitación; por lo menos un puerto de entrada está en la pared interna de la cámara de agitación adyacente al primer extremo de la cámara de agitación que proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y el primer extremo de la cámara de agitación; un puerto de salida que proporciona comunicación fluida entre el segundo extremo de la cámara de agitación y una región exterior del desaglomerador; y paletas en el primer extremo de la cámara de agitación que se extienden por lo menos en parte radialmente hacia afuera del eje de la cámara, cada una de las paletas tiene una superficie oblicua que enfrenta por lo menos en parte en una dirección transversal al eje; por lo cual baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida produce flujos de aire en la cámara de agitación a través del puerto de suministro del polvo seco y el puerto de entrada.

El inhalador preferentemente tiene un reservorio para contener el medicamento y una disposición para entregar una dosis medida del medicamento desde el reservorio. El reservorio normalmente es un sistema

de presión. El inhalador preferentemente incluye: un reservorio sellado que incluye un puerto dispensador; un canal que se comunica con el puerto de dispensador e incluye un puerto de alivio de presión; un conducto que proporciona comunicación fluida entre un interior del reservorio sellado y el puerto de alivio de presión del canal; y un montaje de copa recibido en forma móvil en el canal e incluye, un receso adaptado para recibir un medicamento cuando está alineado con el puerto dispensador, una primera superficie de sellado adaptada para sellar el puerto dispensador cuando el receso no está alineado con el puerto de dispensador, y una segunda superficie de sellado adaptada para sellar el puerto de alivio de presión, cuando el receso está alineado con el puerto dispensador y elimina el sellado del puerto de alivio cuando el receso no está alineado con el puerto dispensador.

El inhalador preferentemente tiene un contador de dosis. El inhalador incluye una boquilla para administración al paciente, una disposición de medición de la dosis que incluye un trinquete móvil a lo largo de un recorrido predeterminado durante la medición de una dosis de medicamento a la boquilla mediante la disposición de medición de la dosis, y un contador de dosis.

En una forma preferida, el contador de dosis incluye una bobina, un carrete giratorio, y una cinta enrollada recibida en la bobina, que rota alrededor de un eje de la bobina. La cinta tiene indicios sobre ella que se extienden sucesivamente entre el primer extremo de la cinta asegurado al carrete y un segundo extremo de la cinta posicionado en la bobina. El contador de dosis también incluye dientes que se extienden radialmente hacia afuera desde el carrete en el recorrido predeterminado de del trinquete de manera tal que el carrete es rotado por el trinquete y la cinta avanza sobre el carrete durante la medición de una dosis a la boquilla.

El inhalador preferido incluye un sistema de medición de la dosis mecánico

simple, exacto y consistente que dispensa el medicamento en polvo seco en cantidades individuales o dosis para inhalación del paciente, un sistema de presión del reservorio que asegura las dosis dispensadas en forma consistente, y un contador de dosis que indica el número de dosis que quedan en el inhalador.

La presente invención se describirá a continuación con referencia a las figuras, en las cuales:

La Fig. 1 es una primera vista isométrica de un inhalador de polvo seco de acuerdo con una forma de realización preferida;

La Fig. 2 es una segunda vista isométrica lateral en despiece del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 3 es una segunda vista isométrica lateral de un montaje principal del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 4 es una segunda vista isométrica lateral del montaje principal del inhalador de la Fig. 1, que se muestra con un acople retirado.

La Fig. 5 es una primera vista isométrica lateral en despiece del montaje principal del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 6 es una vista isométrica aumentada en despiece de una copa de medicamento del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 7 es una primera vista isométrica lateral en despiece de una tolva y un desaglomerador del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 8 es una segunda vista isométrica lateral en despiece de la tolva y el techo de una cámara de agitación del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 9 es una primera vista isométrica lateral en despiece de un estuche, levas y una cubierta de boquilla del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 10 es una vista isométrica lateral aumentada de una de las levas del inhalador de la Fig. 1.

La Fig. 11 es una segunda vista isométrica lateral de un acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 12 es una primera vista isométrica lateral del acople del inhalador de

la Fig. 1, que muestra una rueda dentada y una barra de empuje del acople;

La Fig. 13 es una ilustración esquemática del movimiento lateral de una almohadilla de la copa de medicamento en respuesta al movimiento longitudinal de la rueda dentada y la varilla de empuje del acople del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 14 es una vista isométrica aumentada de un contador de dosis del inhalador de la Fig. 1;

La Fig. 15 es una vista isométrica aumentada en despiece del contador de dosis del inhalador de la Fig. 1; y

La Fig. 16 es una vista isométrica aumentada, parcialmente en sección, de una porción del inhalador de la Fig. 1 que ilustra la inhalación del medicamento a través del inhalador.

La Fig. 17 es una vista isométrica en despiece de un desaglomerador de acuerdo con la presente divulgación;

La Fig. 18 es una vista lateral en elevación del desaglomerador de la Fig. 17; La Fig. 19 es una vista plana superior del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 20 es una vista plana desde abajo del desaglomerador de la Fig. 17;

La Fig. 21 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 5'-5' de la Fig. 18; y

La Fig. 22 es una vista de corte del desaglomerador de la Fig. 17 tomado a lo largo de la línea 6'-6' de la Fig. 19.

El inhalador 10 generalmente incluye una carcasa 18 y un montaje 12 recibido en la carcasa (véase la Fig. 2). La carcasa 18 incluye un estuche 20 que tiene un extremo abierto 22 y una boquilla 24 para inhalación del paciente, una tapa 26 asegurada a y que cierra el extremo abierto 22 del estuche 20, y una cubierta 28 montada en forma giratoria al estuche 20 para cubrir la boquilla 24 (véase las Figs. 1, 2 y 9). La carcasa 18 se

fabrica preferentemente con un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse a partir de metal u otro material apropiado.

El montaje interno 12 incluye un reservorio 14 para contener el medicamento en polvo seco en forma a granel, un desaglomerador 10' que separa el medicamento entre una vía de pasaje para administración 34 y la boquilla 24, y un separador 38 que conecta el reservorio al desaglomerador.

El reservorio 14 en general se realiza de un fuelle colapsable 40 y una tolva 42 que tiene un puerto dispensador 44 (véase las Figs. 2-5 y 7-8) para dispensar el medicamento luego de que los fuelles 40 colapsen por lo menos parcialmente para reducir el volumen interno del reservorio.

La tolva 42 es para sostener el medicamento en polvo seco en forma a granel y tiene un extremo abierto 46 cerrado por fuelles flexibles tipo acordeón 40 en un modo sustancialmente hermético al aire.

Un filtro de aire 48 cubre el extremo abierto 46 de la tolva 42 y evita que el medicamento en polvo seco se fugue de la tolva 42 (véase la Fig. 7).

Una base 50 de la tolva 42 está asegurada a un separador 38, que a su vez está asegurado al desaglomerador 10' (véase las Figs. 3-5 y 7-8). La tolva 42, el separador 38, y el desaglomerador 10' se fabrican preferentemente con un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse a partir de metal u otro material apropiado.

La tolva 42, el separador 38, y el desaglomerador 10' están conectados en un modo que proporcione un sellado hermético entre las partes. Para este fin podría usarse, por ejemplo, sellado con calor o frío, soldadura láser o soldadura ultrasónica.

El separador 38 y la tolva 42 juntos definen la vía de pasaje para

administración del medicamento 34, la cual preferentemente incluye un venturi 36 (véase la Fig. 16) para crear un flujo de aire arrastrado. El separador 38 define un canal de deslizamiento 52 que se comunica con el puerto dispensador 44 de la tolva 42, y una chimenea 54 que proporciona comunicación fluida entre la vía de pasaje para administración del medicamento 34 y un puerto de suministro 22' del desaglomerador 10' (véase las Figs. 7 y 8). El canal de deslizamiento 52 se extiende generalmente normal con respecto al eje "A" del inhalador 10.

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

Con referencia a las Figs. 17 a 22, el desaglomerador 10' separa los aglomerados de medicamento, o medicamento y portador, antes de la inhalación del medicamento de parte de un paciente.

En general, el desaglomerador 10' incluye una pared interna 12' que define una cámara de agitación 14' que se extiende a lo largo de un eje A' desde un primer extremo 18' hasta un segundo extremo 20'. La cámara de agitación 14' incluye áreas de corte transversal circulares dispuestas en sentido transversal al eje A', y disminuye desde el primer extremo 18' hasta el segundo extremo 20' de la cámara de agitación 14', de modo tal que el flujo de aire que recorre desde el primer extremo de la cámara de agitación hasta el segundo extremo estará limitado y por lo menos en parte colisionará con la pared interna 12' de la cámara.

Preferentemente, las áreas de corte transversal de la cámara de agitación 14' se reducen monótonamente. Además, la pared interna 12' es preferentemente convexa, es decir, se arquea hacia adentro hacia el eje A1, como se muestra mejor en la Fig. 22.

Como se muestra en las Figs. 17, 19 y 22, el desaglomerador 10' también

incluye un puerto de suministro de polvo seco 22' en el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14' para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco de un inhalador y el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14'. Preferentemente, el puerto de suministro de polvo seco 22' se enfrenta en una dirección sustancialmente paralela con el eje A' de manera tal que un flujo de aire, ilustrado por la flecha 1' en la Fig. 22, que ingresa en la cámara 14' a través del puerto de suministro 22' se dirige por lo menos inicialmente paralelo con respecto al eje A' de la cámara. Con referencia a las Figs. 17 a 22, el desaglomerador 10' además incluye por lo menos un puerto de entrada 24' está en la pared interna 12' de la cámara de agitación 14' adyacente al, o cerca del, primer extremo 18' de la cámara de agitación que proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14'. Preferentemente, el por lo menos un puerto de entrada comprende dos puertos de entrada diametralmente opuestos 24', 25' que se extienden en una orientación sustancialmente transversal al eje A' y sustancialmente tangencial a la sección de corte circular de la cámara de agitación 14'. Como resultado, los flujos de aire, ilustrados mediante las flechas 2' y 3' en las Figs. 17 y 21, que ingresan en la cámara 14' a través de los puertos de entrada se dirigen por lo menos inicialmente transversos con respecto al eje A' de la cámara y colisionan con el flujo de aire 1' que ingresa a través del puerto de suministro 22' para crear turbulencia. Los flujos de aire combinados, ilustrados mediante la flecha 4' en las Figs. 21 y 22, entonces colisionan con la pared interna 12' de la cámara 14', desde el vórtice, y crean turbulencia adicional en la medida que se mueven hacia el segundo extremo 20' de la cámara.

Con referencia a las Figs. 17-19 y 22, el desaglomerador 10' incluye paletas 26' en el primer extremo 18' de la cámara de agitación 14' que se extiende por lo menos en parte radialmente hacia afuera del eje A' de la cámara. Cada

una de las paletas 26' tiene una superficie oblicua 28' que enfrenta por lo menos en parte en una dirección transversal al eje A' de la cámara. Las paletas 26' tienen un tamaño tal que por lo menos una porción 4A' de los flujos de aire combinados 4' colisionan con las superficies oblicuas 28', como se muestra en la Fig. 22. Preferentemente, las paletas comprenden cuatro paletas 26', cada una se extiende entre un buje 30' alineado con el eje A' y la pared 12' de la cámara de agitación 14'.

Como se muestra en las Figs. 17 a 22, el desaglomerador 10' incluye además un puerto de salida 32' que proporciona comunicación total entre el segundo extremo 20' de la cámara de agitación 14' y una región exterior del desaglomerador. Una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida 32' produce el flujo de aire 1' a través del puerto de suministro 22' y los flujos de aire 2', 3' a través de los puertos de entrada y extrae el flujo de aire combinado 4' a través de la cámara de agitación 14'. El flujo de aire combinado 4' entonces sale del desaglomerador a través del puerto de salida 32'. Preferentemente, el puerto de salida 32' se extiende sustancialmente transversal al eje A', de manera tal que el flujo de aire 4' colisionará con una pared externa del puerto de salida 32' y creará turbulencia adicional.

Durante el uso del desaglomerador 10' en combinación con el inhalador, la inhalación del paciente en el puerto de salida 32' generará que los flujos de aire 1', 2', 3' ingresen a través de, respectivamente, el puerto de suministro de polvo seco 22' y los puertos de entrada. Aunque no se muestra, el flujo de aire 1' a través del puerto de salida 22' dispersa el polvo seco en la cámara de agitación 14'. El flujo de aire 1' y el polvo seco dispersado se dirigen mediante el puerto de suministro 22' a la cámara en una orientación longitudinal, mientras que los flujos de aire 2', 3' de los puertos de entrada se dirigen en una dirección transversal, de manera tal que los flujos de aire colisionan y se combinan sustancialmente.

Una porción del flujo de aire combinado 4', y el polvo seco dispersado entonces colisionan con las superficies oblicuas 28' generando que las partículas y cualquier aglomerado de polvo seco impacte contra las superficies oblicuas y colisionen entre sí. La geometría de la cámara de agitación 14' hace que el flujo de aire combinado 4' y el polvo seco disperso sigan un recorrido turbulento en espiral, o vórtice, a través de la cámara. Como se apreciará, las secciones de corte decrecientes de la cámara de agitación 14' cambian continuamente la dirección y aumenta la velocidad del flujo de aire combinado en espiral 4' y el polvo seco disperso. Así, las partículas y cualquier aglomerado del polvo seco impactan contra la pared 12' de la cámara de agitación 14' y colisiona entre sí, generando una acción de molienda o destrucción entre las partículas y los aglomerados. Además, las partículas y los aglomerados desviados de las superficies oblicuas 28' de las paletas 26' causan impactos adicionales y colisiones.

Tras salir de la cámara de agitación 14', la orientación del flujo de aire combinado 4 y el polvo seco atrapado nuevamente cambia a una orientación transversal con respecto al eje A', a través del puerto de salida 32'. El flujo de aire combinado 4' y el polvo seco atrapado mantienen un componente de agitación del flujo, de manera tal que el flujo de aire 4' y el polvo seco disperso se agite en espiral a través del puerto de salida 32'. El flujo agitado produce impactos adicionales en el puerto de salida 32' para producir una ruptura adicional de cualquier aglomerado remanente antes de ser inhalado por un paciente.

Como se muestra en las Figs. 17 a 22, el desaglomerador es preferentemente un montaje de dos piezas: una base tipo copa 40' y una cubierta 42'. La base 40' y la cubierta 42' están conectadas para formar la cámara de agitación 14'. La base tipo copa 40' incluye la pared 12' y el segundo extremo 20' de la cámara y define el puerto de salida 32'. La base 40' también incluye los puertos de salida de la cámara de agitación 14'. La cubierta 42' forma las paletas 26' y define el puerto de suministro 22'.

La base 40' y la cubierta 42' del desaglomerador 10' se fabrican preferentemente con un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse a partir de metal u otro material apropiado. Preferentemente, la cubierta 42' incluye un aditivo anti-estático, de manera tal que el polvo seco no se separará de las paletas 26'. La base 40' y la cubierta 42' luego están conectadas en un modo que proporcione un sellado hermético entre las partes. Para este fin podría usarse, por ejemplo, sellado con calor o frío, soldadura láser o soldadura ultrasónica.

Aunque el inhalador 10 se muestra con un desaglomerador particular 10', el inhalador 10 no está limitado a su uso con el desaglomerador que se muestra y puede usarse con otros tipos de desaglomeradores o una cámara de agitación simple. El sistema de medición de la dosis incluye un primer acople 66 y un segundo acople 68 montado sobre el montaje interno 12 dentro de la carcasa 18, y móvil en una orientación lineal paralela con el eje "A" del inhalador 10 (véase la Fig. 2). Un resorte de accionamiento 69 está posicionado entre la tapa 26 de la carcasa 18 y el primer acople 66 para inclinar los acoples en una primera orientación hacia la boquilla 24. En particular el resorte de accionamiento 69 sesga el primer acople 66 contra los fuelles 40 y el segundo acople 68 contra las levas 70 sobre la cubierta de la boquilla 28 (véase la Fig. 9).

El primer acople 66 incluye una abertura 72 que recibe y retiene una corona 74 de los fuelles 40 de manera tal que el primer acople 66 empuja y expande los fuelles 40 cuando se mueve hacia afuera de la tapa 26, es decir, contra el resorte de accionamiento 69 (véase la Fig. 2). El segundo acople 68 incluye una correa 76, que recibe el primer acople 66 y dos seguidores de leva 78 que se extienden desde la correa en una dirección opuesta al primer acople 66 (véase las Figs. 3, 11 y 12), hacia las levas 70 de la cubierta de la boquilla 28 (Figs. 9,10).

El sistema de medición de la dosis también incluye las dos levas 70 montadas en la cubierta de la boquilla 28 (véase las Figs. 9 y 10), y móviles con la cubierta 28 entre las posiciones abierta y cerrada. Las levas 70 incluyen, cada

una, una abertura 80 para permitir que las bisagras que se extienden hacia afuera 82 del estuche 20 pasen a través y sean recibidas en el primer receso 84 de la cubierta 28. Las levas 70 también incluyen nervaduras 86 que se extienden hacia afuera y se reciben en los segundos recesos 88 de la cubierta 28, de manera tal que la cubierta 28 gire alrededor de las bisagras 82 y las levas 70 se muevan con la cubierta 28 alrededor de las bisagras.

Cada leva 70 también incluye primera, segunda y tercera superficies de leva 90,92,94, y los seguidores de leva 78 del segundo conector 68 se sesgan contra las superficies de leva mediante el resorte de accionamiento 69. Las superficies de leva 90,92,94 están dispuestas de manera tal que los seguidores de leva 78 sucesivamente se encastran con las primeras superficies 90 cuando la cubierta 28 está cerrada, las segundas superficies de leva 92 cuando la cubierta 28 está parcialmente abierta, y las terceras superficies de leva 94 cuando la cubierta 28 está completamente abierta. Las primeras superficies de levas 90 están espaciadas además de las bisagras 82 que la segunda y la tercera superficies de leva, mientras que las segundas superficies de leva 92 se separan adicionalmente de las bisagras 82 que las terceras superficies de leva 94. Las levas 70, por lo tanto, permiten que los acoples 66, 68 se muevan mediante el resorte de accionamiento 69 paralelo con el eje "A" del inhalador 10 en la primera orientación (hacia la boquilla 24) a través de la primera, la segunda y la tercera posiciones cuando la cubierta 28 se abre. Las levas 70 también empujan los acoples 66, 68 en una segunda dirección paralela con el eje "A" (contra el resorte de accionamiento 69 y hacia la tapa 26 de la carcasa 18) a través de la tercera, la segunda y la primera posiciones cuando la cubierta 28 está cerrada.

El sistema de medición de la dosis además incluye un montaje de copa 96 móvil entre el puerto dispensador 44 del reservorio 14 y la vía de pasaje para administración 34. El montaje de copa 96 incluye una copa de medicamento 98 montada en un deslizador 100 recibido en forma deslizable en el canal de deslizamiento 52 del separador 38 debajo de la tolva 42 (véase las Figs.

5 y 6). La copa de medicamento incluye un receso 102 adaptado para recibir el medicamento del puerto dispensador 44 del reservorio 14 y con un tamaño para sostener una dosis predeterminada de medicamento en polvo seco cuando se llena. El deslizador de la copa 100 está inclinado a lo largo del canal de deslizamiento 52 del puerto dispensador 44 de la tolva 42 hacia la vía de pasaje para administración 34 mediante un resorte de la copa 104 que está asegurado en la tolva 42 (véase las Figs. 4 y 5).

El sistema de medición de la dosis también incluye un trinquete 106 y una barra de empuje 108 en uno de los seguidores de leva 78 del segundo acople 68 que encastran una nervadura 110 del deslizador de la copa 100 (véase las Figs. 5, 11 y 12). El trinquete 106 está montado sobre una solapa flexible 112 y tiene forma tal que permite que la nervadura 110 del deslizador 100 se presione y pase sobre el trinquete 106, cuando la nervadura 110 está encastrada por la barra de empuje 108. El funcionamiento del sistema de medición de la dosis se expone a continuación.

El sistema de presión del reservorio incluye un conducto de alivio de la presión 114 en comunicación fluida con el interior del reservorio 14 (véase las Figs. 7 y 8), y un puerto de alivio de la presión 116 en una pared del canal de deslizamiento 52 (véase las Figs. 5 y 8) que proporciona comunicación fluida con el conducto de alivio de presión 114 de la tolva 42.

El montaje de la copa de medicamento 96 incluye una primera superficie de sellado 118 adaptada para sellar el puerto dispensador 44 luego de que el montaje de la copa se mueva a la vía de pasaje para administración 34 (véase las Figs. 5 y 6). Un resorte de sellado 120 se proporciona entre el deslizador 100 y la copa 98 para inclinar la copa del medicamento 98 contra una superficie inferior de la tolva 42 para sellar el puerto dispensador 44 del reservorio 14. La copa 98 incluye ganchos 122 que permiten que la copa se incline contra el reservorio, incluso mantener la copa en el deslizador 100.

El deslizador 100 incluye una segunda superficie de sellado 124 adaptada para sellar el puerto de alivio de la presión 116 cuando el receso 102 de la copa

98 está alineado con el puerto dispensador 44, y una hendidura 126 (véase la Fig. 6) adaptada para desbloquear el puerto de alivio de la presión 116 cuando la primera superficie de sellado 118 está alineada con el puerto dispensador 44. El funcionamiento del sistema de presión se expone a continuación.

El sistema de recuento de las dosis 16 se monta a la tolva 42 e incluye una cinta 128, que tiene números sucesivos u otros indicios apropiados impresos sobre ésta, en alineación con una ventana transparente 130 provista en la carcasa 18 (véase la Fig. 2). El sistema de recuento de las dosis 16 incluye una bobina giratoria 132, un carrete de indexación 134 que gira en una sola dirección, y la cinta 128 enrollada y recibida sobre la bobina 132 y que tiene un primer extremo 127 asegurado al carrete 134, en donde la cinta 128 se desenrolla de la bobina 132 de modo tal que los indicios se visualicen con éxito cuando el carrete 134 rota o avanza.

El carrete 134 está dispuesto para rotar tras el movimiento de los acoples 66,68 para efectuar la administración de una dosis de medicamento del reservorio 14 en la vía de pasaje para administración 34, de modo tal que el número en la cinta 128 avanza para indicar que otra dosis se ha dispensado mediante el inhalador 10. La cinta 128 puede disponerse de modo tal que los números, u otros indicios apropiados, aumenten o disminuyan tras la rotación del carrete 134. Por ejemplo, la cinta 128 puede disponerse de modo tal que los números, u otros indicios apropiados, disminuyan tras la rotación del carrete 134 para indicar el número de dosis que quedan en el inhalador.

Alternativamente, la cinta 128 puede disponerse de modo tal que los números, u otros indicios apropiados, aumenten tras la rotación del carrete 134 para indicar el número de dosis dispensadas por el inhalador. El carrete de indexación 134 preferentemente incluye dientes que se extienden radialmente 136, que están encastrados por un trinquete 138 que se extiende desde uno de los seguidores de leva 78 (véase las Figs. 3 y 11) del segundo acople 68 tras el movimiento del acople para rotar, o avanzar, el carrete de indexación 134. Más particularmente, el trinquete 138 tiene forma y está dispuesto tal

que encastre los dientes 136 y avance el carrete de indexación 134 solamente luego de que la cubierta 28 de la boquilla 24 se cierre y los acoples 66,68 se retraigan hacia la tapa 26 de la carcasa 18.

El sistema de recuento de las dosis 16 también incluye un chasis 140 que asegura el sistema de recuento de las dosis a la tolva 42 e incluye astas 142,144 para recibir la bobina 132 y el carrete de indexación 134. El eje de la bobina 142 preferentemente tiene forma de tenedor e incluye protuberancias 146 radialmente para crear una resistencia resiliente a la rotación de la bobina 132 en el eje 142. Un resorte de agarre 148 se recibe en el extremo del carrete de indexación 134 y se traba al chasis 140 para permitir la rotación del carrete 134 solo en una dirección (en sentido anti-horario como se muestra en la Fig. 14). El funcionamiento del sistema de recuento de las dosis 16 se expone a continuación.

La Fig. 13 ilustra los movimientos relativos de la nervadura 110 del deslizador de la copa 100, y el trinquete 106 y la barra de empuje 108 del segundo acople 68 cuando la cubierta de la boquilla 28 se abre y se cierra. En la primera posición de los acoples 66,68 (en donde la cubierta 28 está cerrada y los seguidores de leva 78 están en contacto con las primeras superficies de leva 90 de las levas 70), el trinquete 106 evita que el resorte de la copa 104 mueva el deslizador de la copa 100 a la vía del pasaje para administración 34. El sistema de medición de la dosis está dispuesto de manera tal que cuando los acoples se encuentran en la primera posición, el receso 102 de la copa de medicamento 98 está alineado directamente con el puerto dispensador 44 del reservorio 14 y el puerto de alivio de la presión 116 del separador 38 se sella mediante la segunda superficie de sellado 124 del deslizador de la copa 100.

Tras la apertura parcial de la cubierta 28 de modo tal que las segundas superficies de leva 92 de las levas 70 se encastran a los seguidores de leva 78, el resorte accionador 69 se deja mover los acoples 66,68 linealmente hacia

la boquilla 24 a la segunda posición y parcialmente colapsan los fuelles 40 del reservorio del medicamento 14. Los fuelles parcialmente colapsados 40 presurizan el interior del reservorio 14 y aseguran que el medicamento dispensado del puerto dispensador 44 del reservorio llenen el receso 102 de la copa de medicamento 98 tal que se administre una dosis predeterminada. En la segunda posición, sin embargo, el trinquete 106 evita que el deslizador de la copa 100 se mueva hacia la vía de pasaje de administración 34, tal que el receso 102 de la copa de medicamento 98 permanezca alineado directamente con el puerto dispensador 44 del reservorio 14 y el puerto de alivio de la presión 116 del separador 38 permanezca sellado mediante la segunda superficie de sellado 124 del montaje de la copa 96.

Tras la apertura total de la cubierta 28 de modo tal que las terceras superficies de leva 94 se encastren a los seguidores de leva 78, el resorte accionador 69 se deja mover los acoples 66,68 adicionalmente hacia la boquilla 24 a la tercera posición. Cuando se mueve a la tercera posición, el trinquete 106 se desengancha, o cae por debajo de la nervadura 110 del deslizador de la copa 100 y permite que el deslizador de la copa 100 se mueva mediante el resorte de la copa 104, de modo tal que hueco lleno 102 de la copa 98 se ubique en el venturi 36 de la vía de pasaje para administración 34 y el puerto dispensador 44 del reservorio 14 se selle mediante la primera superficie de sellado 118 del montaje de la copa 96. Además, el puerto de alivio de presión 116 está descubierto por la hendidura 126 en la superficie lateral del deslizador 100 para liberar la presión del reservorio 14 y permitir que los fuelles 40 colapsen en forma adicional y se acomoden al movimiento de los acoples 66,68 a la tercera posición. El inhalador 10 está entonces listo para inhalación de un paciente de la dosis de medicamento colocada en la vía de pasaje para administración 34.

Como se muestra en la Fig. 16, un chorro de aire inducido por la respiración 4' desviado a través de la vía de pasaje para administración 34 pasa a través del venturi 36, dispersa el medicamento y transporta el medicamento al

desaglomerador 10' del inhalador 10. Otros dos chorros de aire inducidos por la respiración 2', 3' (solo se muestra uno) ingresan en el desaglomerador 10' a través de puertos de entrada diametralmente opuestos 24', 25' y se combinan con el medicamento disperso en el chorro de aire 150 de la vía de pasaje para administración 34. Los flujos combinados 4' y el medicamento en polvo seco disperso entonces avanzan al puerto de salida 32' del desaglomerador y pasan a través de la boquilla 24 para inhalación del paciente.

Una vez completa la inhalación, la cubierta de la boquilla 28 puede cerrarse. Cuando la cubierta 28 se cierra, las levas de desencadenamiento 70 fuerzan los acoples 66,68 hacia arriba de modo tal que el primer acople 66 expande los fuelles 40, y el trinquete 138 del segundo acople 68 avanza el carrete de indexación 134 del sistema de recuento de las dosis 16 para proporcionar una indicación visual de una dosis que se ha dispensado. Además, el montaje de la copa 96 se fuerza hacia atrás a la primera posición con la barra de empuje 108 del segundo acople que se mueve hacia arriba 68 (véase la Fig. 13) tal que la nervadura 110 del deslizador de la copa 100 se encastra y se retenga mediante el trinquete 106 del segundo acople 68.

El medicamento usado en el inhalador de la presente invención comprende una mezcla de propionato de fluticasona micronizado, xinafoato de salmeterol micronizado y un portador de lactosa. El micronizado puede realizarse mediante cualquier técnica apropiada conocida en el arte, por ej., molienda por chorro.

El medicamento contiene propionato de fluticasona. Se prefiere que sustancialmente todas las partículas de propionato de fluticasona tengan menos de 10 μm de tamaño. Esto es para asegurar que las partículas se dispersen efectivamente en el chorro de aire y se depositen en la parte baja del pulmón, que es el sitio de acción. Preferentemente, la distribución del tamaño de partículas del propionato de fluticasona es: $d_{10} = 0,4\text{-}1,1\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,1\text{-}3,0\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,6\text{-}7,5\ \mu\text{m}$ y un $\text{NLT}_{95\%} < 10\ \mu\text{m}$; más preferentemente $d_{10} = 0,5\text{-}1,0\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,8\text{-}2,6\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 3,0\text{-}6,5\ \mu\text{m}$ y no menos de 99% $< 10\ \mu\text{m}$; y mucho más

preferentemente $d_{10} = 0,5-1,0 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,90-2,50 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3,5-6,5 \mu\text{m}$ y un $\text{NLT}_{99\%} < 10 \mu\text{m}$.

El tamaño de partículas del propionato de fluticasona puede medirse por difracción con láser como dispersión acuosa, por ej., mediante el uso de un instrumento Malvern Mastersizer 2000. En particular, la técnica es dispersión húmeda. El equipo se ajusta con los siguientes parámetros óptico: Índice refractivo para el propionato de fluticasona = 1,530, Índice refractivo para el agua dispersante = 1,330, Absorción = 3,0 y Porcentaje de oscuridad = 10-30%. La suspensión de la muestra se prepara mezclando aproximadamente 50 mg de muestra con 10 mL de agua desionizada que contiene 1% 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 alrededor de 150 mL de agua desionizada. El agua desionizada se sonica al ajustar el ultrasonido al nivel de 100% durante 30 segundos y luego se vuelve el ultrasonido a 0%. La bomba/el agitador en el tanque unitario de dispersión se gira a 3500 rpm y luego se baja a cero para limpiar cualquier burbuja. Alrededor de 0,3 mL de 1% eliminador de espuma TA-10X FG se agrega al medio de dispersión y la bomba/agitador se vuelve a 2000 rpm y luego se mide el fondo. Lentamente las muestras de suspensión preparadas se dejan caer en la unidad de dispersión hasta alcanzar un oscurecimiento inicial estabilizado de 10-20%. Se continúa agitando la muestra en la unidad de dispersión durante alrededor de 1 min a 2000 rpm, luego se enciende el ultrasonido y el nivel se fija en 100%. Luego de sonicar durante 5 min con la bomba y con el ultrasonido encendidos, la muestra se mide tres veces. El procedimiento se repite dos veces más.

La dosis administrada de propionato de fluticasona es menor que 100 μg por accionamiento, más preferentemente menos de 90 μg por accionamiento, más preferentemente menos de 75 μg por accionamiento, y mucho más preferentemente menos de 60 μg por accionamiento.

El medicamento contiene xinafoato de salmeterol. Se prefiere que

sustancialmente todas las partículas de xinafoato de salmeterol tengan menos de 10 μm de tamaño. Esto es para asegurar que las partículas se dispersen efectivamente en el chorro de aire y se depositen en la parte baja del pulmón, que es el sitio de acción. Preferentemente, la distribución del tamaño de partículas del xinafoato de salmeterol es: $d_{10} = 0,4\text{-}1,3\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,4\text{-}3,0\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,4\text{-}6,5\ \mu\text{m}$ y $\text{NLT}95\% < 10\ \mu\text{m}$; más preferentemente $d_{10} = 0,6\text{-}1,1\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,75\text{-}2,65\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,7\text{-}5,5\ \mu\text{m}$ y no menos de 99% $< 10\ \mu\text{m}$; mucho más preferentemente $d_{10} = 0,7\text{-}1,0\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 2,0\text{-}2,4\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 3,9\text{-}5,0\ \mu\text{m}$ y no menos de $\text{NLT}99\% < 10\ \mu\text{m}$.

El tamaño de partículas del xinafoato de salmeterol puede medirse con el uso de la misma metodología que se describe para el propionato de fluticasona. En particular, la técnica es dispersión húmeda. El equipo se ajusta con los siguientes parámetros ópticos: Índice refractivo para el xinafoato de salmeterol = 1,500, Índice refractivo para el agua dispersante = 1,330, Absorción = 0,1 y Porcentaje de oscuridad = 10-30%. La suspensión de la muestra se prepara mezclando aproximadamente 50 mg de muestra con 10 mL de agua desionizada que contiene 1% 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 alrededor de 150 mL de agua desionizada. El agua desionizada se sonica al ajustar el ultrasonido al nivel de 100% durante 30 segundos y luego se vuelve el ultrasonido a 0%. La bomba/el agitador en el tanque unitario de dispersión se gira hasta 3500 rpm y luego se baja a cero para limpiar cualquier burbuja. Alrededor de 0,3 mL de 1% eliminador de espuma TA-10X FG se agrega al medio de dispersión y la bomba/agitador se vuelve a 2250 rpm y luego se mide el fondo. Las muestras de suspensión preparadas se dejan caer lentamente en la unidad de dispersión hasta alcanzar un oscurecimiento inicial estabilizado de 15-20%. Se continúa agitando la muestra en la unidad de dispersión durante alrededor de 1 min a 2250 rpm, luego se enciende el ultrasonido y el nivel se fija en 100%. Luego de sonicar durante 3 min con la bomba y con el ultrasonido encendidos, la muestra

se mide tres veces. El procedimiento se repite dos veces más.

La dosis administrada de xinafoato de salmeterol (como base) es preferentemente 1-100 μg por accionamiento, más preferentemente 5-50 μg por accionamiento, en base a la cantidad salmeterol presente (es decir, la cantidad se calcula sin incluir la contribución a la masa del contra ion).

Las dosis administradas particularmente preferidas de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol en μg son de 50/12,5 o 25/12,5.

El inhalador de la presente invención administra una dosis de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol que proporciona un FEV_1 ajustado al inicio en un paciente de más de 150 mL dentro de los 30 minutos después de recibir la dosis. El FEV_1 ajustado en el inicio preferentemente permanece por encima de 150 mL durante por lo menos 6 horas después de recibir la dosis.

La dosis administrada del principio activo se mide según USP <601>, con el uso del siguiente método. Una bomba de vacío (MSP HCP-5) se conecta a un regulador (Copley TPK 2000), el cual se usa para ajustar la caída requerida de presión P_1 en un tubo de muestreo DUSA (Dosage Unit Sampling Apparatus, Copley). El inhalador se inserta en un adaptador de la boquilla, asegurando el sellado hermético. P_1 se ajusta hasta una caída de presión de 4,0 KPa (3,95- 4,04 KPa) para los fines de análisis de la muestra. Después del accionamiento del inhalador, el DUSA se retira y el papel filtro se empuja hacia adentro con la ayuda de una pipeta de transferencia. Con el uso de una cantidad conocida de disolvente (acetonitrilo: metanol: agua (40:40:20)), el adaptador de la boquilla se enjuaga en el DUSA. El DUSA se agita para disolver la muestra completamente. Una porción de la solución muestra se transfiere en una jeringa de 5 mL provista de filtro Acrodisc PSF de 0,45 μm . Las primeras gotas del filtro se descartan y la solución filtrada se transfiere en un vial de UPLC. Luego se usa una técnica estándar de UPLC para determinar la cantidad de principio activo administrado en el DUSA. Las dosis administradas del inhalador se recolectan al inicio, en la mitad y al final de la vida útil del inhalador en tres días diferentes.

Se prefiere que sustancialmente todas las partículas de lactosa tengan menos de 300 μm de tamaño. Se prefiere que el portador de lactosa incluya una porción de material fino, es decir, partículas de lactosa, de menos de 10 μm de tamaño. La fracción de lactosa fina puede estar presente en una cantidad de 1-10 % en peso, más preferentemente 2,5-7,5 % en peso, en base a la cantidad total de lactosa. Preferentemente, la distribución del tamaño de partículas de la fracción de lactosa es de $d_{10} = 15-50 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 120-200 \mu\text{m}$, $\text{NLT}_{99\%} < 300 \mu\text{m}$ y 1,5-8,5% $< 10 \mu\text{m}$. Mucho más preferentemente, la distribución del tamaño de partículas de la fracción de lactosa es de $d_{10} = 25-40 \mu\text{m}$, $d_{50} = 87-107 \mu\text{m}$, $d_{90} = 140-180 \mu\text{m}$, $\text{NLT}_{99\%} < 300 \mu\text{m}$ y 2,5-7,5% $< 10 \mu\text{m}$. La lactosa es preferentemente α -lactosa monohidrato (por ej., de DMV Fronterra Excipients). La distribución del tamaño de partículas de la lactosa proporcionada en este documento se mide mediante difracción con láser en el aire, por ej., con un Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersador RODOS y una unidad de alimentación VIBRI. En particular, el tipo de lente R5: 05/4,5...875 μm se utiliza; La siguiente información se ajusta en el equipo: densidad = 1,5500 g/cm^3 , factor de forma = 1,00, modo de cálculo = HRLD, estabilidad forzada = 0; Se ajustan las siguientes condiciones de desencadenamiento: Nombre = CH12, 0,2%, duración de referencia = 10s (simple), base de tiempo = 100 ms, foco previo a la primera medición = Sí, medición normal = modo estándar, inicio = 0,000s, canal12 $\geq 0,2\%$, válido = siempre, detener después de = 5,000s, canal 12 $\leq 0,2\%$, o después de = 60,000s, tiempo real, repetir la medición = 0, repetir foco = No; Se fijan las siguientes condiciones del dispersador: Nombre 1,5 bares; 85%; 2,5 mm, tipo de dispersión = RODOS/M, inyector = 4 mm, con = 0 elementos en cascada, presión primaria = 1,5 bares, siempre auto ajustar antes de la medición de referencia. = No, tipo de alimentador = VIBRI, índice de alimentación = 85%, amplitud de separación = 2,5 mm, rotación del embudo = 0%, tiempo de limpieza = 10s, usar VIBRI Control = No, tipo de extracción de vacío = Nilfisk, demora = 5 s. Una cantidad adecuada de aproximadamente 5 g de la muestra se transfiere en un papel de pesaje con el uso de una espátula de acero inoxidable

seca y limpia, y luego se vierte en el embudo en el conducto de VIBRI. Se mide la muestra. La presión se mantiene a alrededor de 1,4-1,6 bares, tiempo de medición = 1,0-10,0 segundos, C_{opt} = 5-15% y vacío $\leq$ 7 mbar. El procedimiento se repite dos veces más.

El inhalador descrito en este documento se proporciona para el tratamiento del asma o EPOC.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon formulaciones de polvo seco con el uso de los siguientes ingredientes:

- propionato de fluticasona que tiene un tamaño de partículas de d_{10} = 0,5-0,9 μm , d_{50} = 1,5-2,4 μm , d_{90} = 3,3-6,0 μm , y NLT99% <10 μm .

- xinafoato de salmeterol que tiene un tamaño de partículas de d_{10} = 0,6-1,1 μm , d_{50} = 1,75-2,65 μm , d_{90} = 2,7-5,5 μm , y NLT99% <10 μm .

- α -Lactosa monohidrato (DMV Fronterra Excipients) que tiene un tamaño de partículas de d_{10} = 25-40 μm , d_{50} = 87-107 μm , d_{90} = 140-180 μm , NTL99% <300 μm y 3-9% <10 μm .

Se proporcionaron formulaciones que tienen dosis administradas de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol de 12,5/50, 25/50, 50/50 y 100/50 mcg. (Las primeras tres son de la invención, la cuarta es un ejemplo de referencia).

Se proporcionaron formulaciones adicionales que tienen dosis administradas de propionato de fluticasona/salmeterol de 49/12,75 y 100/12,75 mcg. (El Salmeterol se administra como 18,52 mcg de xinafoato de salmeterol.)

Ejemplo 2

Se realiza un estudio de variación de la dosis, cruzado, en seis períodos para evaluar la eficacia y la seguridad de múltiples dosis de FS Spiromax®

(propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol, polvo para inhalación) administradas en dosis individuales comparado con Advair Diskus en sujetos adultos y adolescentes con asma persistente.

El propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol Spiromax es de fabricación de Teva Pharmaceuticals. Las especificaciones son como se indica en el Ejemplo 1. Las dosis analizadas contienen propionato de fluticasona 12,5, 25, 49, 50 y 100 mcg. Advair Diskus es de fabricación de GlaxoSmithKline y es un producto disponible en el mercado. La dosis indicada en la etiqueta de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol de Advair Diskus es de 100/50 mcg.

Se realizaron las evaluaciones con el uso de las mediciones del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1). El estudio incluyó un período de inducción para completar las evaluaciones de seguridad iniciales y para obtener las medidas iniciales del estado del asma, incluyendo las mediciones de FEV_1 iniciales.

Se encuentra que el producto de la presente invención proporcionó eficacia comparable (según se determina a través de las mediciones de FEV_1) a pesar de tener una dosis más baja de propionato de fluticasona. También se observan concentraciones plasmáticas más bajas para las dosis administradas de propionato de fluticasona de 12,5, 25, 49 y 50 mcg.

Ejemplo 3

Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de múltiples dosis de FS Spiromax® (propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol, inhalador de polvo seco de dosis múltiples o FS MDPI) cuando se administra durante 12 semanas en pacientes de 12 años de edad en adelante con asma persistente.

FS MDPI es de fabricación de Teva Pharmaceuticals. Las formulaciones de FS MDPI analizadas administraron dosis de propionato de fluticasona/salmeterol de 49/12,75 y 100/12,75 mcg. (El Salmeterol se administra como 18,52 mcg de

xinafoato de salmeterol.) Un placebo que no contiene principio activo farmacéutico también se proporcionó en este estudio.

Se realizaron las evaluaciones con el uso de las mediciones del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) El estudio incluyó un período de inducción para completar las evaluaciones de seguridad iniciales y para obtener las medidas iniciales del estado del asma, incluyendo las mediciones de FEV_1 iniciales.

También se encontró que el FS MDPI proporcionó beneficios significativamente mayores en cada dosis versus el placebo. El perfil de seguridad de FS MDPI fue comparable con el placebo.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador de polvo seco de propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa que comprende:

un reservorio (14) que contiene un medicamento en polvo seco y una disposición para entregar una dosis medida del medicamento desde el reservorio;

un desaglomerador ciclónico (10') para separar los aglomerados del polvo seco;

en donde el medicamento en polvo seco comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde el tamaño de partículas de propionato de fluticasona es $d_{10} = 0,4-1,1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,1-3,0 \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,6-7,5 \mu\text{m}$ y $NLT_{95\%} < 10 \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como una dispersión acuosa;

en donde, el inhalador de polvo seco está configurado para administrar una dosis menor que $100 \mu\text{g}$ de propionato de fluticasona por accionamiento.

2. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el desaglomerador (10') comprende:

una pared interna (12') que define una cámara de agitación (14') que se extiende a lo largo de un eje (A') desde un primer extremo (18') a un segundo extremo (20');

un puerto de suministro de polvo seco (22') en el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14') para proporcionar comunicación fluida entre una vía de pasaje de administración del polvo seco del inhalador y el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14');

por lo menos un puerto de entrada (24') en la pared interna (12') de la cámara de agitación (14') adyacente al primer extremo (18') de la cámara de agitación (14') que proporciona comunicación fluida entre una región exterior del desaglomerador y el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14');

un puerto de salida (32') que proporciona comunicación fluida entre el segundo extremo (20') de la cámara de agitación (14') y una región exterior del desaglomerador; y

paletas (26') en el primer extremo (18') de la cámara de agitación (14') que se extienden por lo menos en parte radialmente hacia afuera del eje (A') de la cámara, cada una de las paletas (26') tiene una superficie oblicua (28') que enfrenta en una dirección transversal al eje (A'); por lo cual una baja presión inducida por la respiración en el puerto de salida (32') produce flujos de aire en la cámara de agitación (14') a través del puerto de suministro de polvo seco (22') y el puerto de entrada (24').

3. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhalador comprende una vía de pasaje para administración para dirigir un flujo de aire inducido por inhalación a través de una boquilla y un canal que se extiende desde la vía de pasaje para administración al medicamento.

4. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende:
un reservorio sellado que incluye un puerto dispensador;
un canal que se comunica con el puerto dispensador e incluye un puerto de alivio de presión;
un conducto que proporciona comunicación fluida entre un interior del reservorio sellado y el puerto de alivio de presión del canal; y
un montaje de copa recibido en forma móvil en el canal e incluye, un receso adaptado para recibir medicamento cuando está alineado con el puerto dispensador, una primera superficie de sellado adaptada para sellar el puerto dispensador cuando el receso no está alineado con el puerto dispensador, y una segunda superficie de sellado adaptada para sellar el puerto de alivio de presión, cuando el receso está alineado con el puerto dispensador y elimina el sellado del puerto de alivio de presión cuando el receso no está alineado con el puerto dispensador.

5. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona es menor que 75 µg por accionamiento.

6. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 5, caracterizado porque las dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en µg son de 50/12,75 o 25/12,75 por accionamiento.

7. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 5, caracterizado porque las dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg es de 49/12,75 por accionamiento.
8. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el tamaño de partículas de xinafoato de salmeterol es $d_{10} = 0,4\text{-}1,3\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,4\text{-}3,0\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,4\text{-}6,5\ \mu\text{m}$ y NLT 95% $<10\ \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como dispersión acuosa.
9. El inhalador como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el portador de lactosa está formado por una lactosa gruesa y una lactosa fina, en donde la lactosa fina se define mediante un tamaño de partículas de $<10\ \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como dispersión en el aire.
10. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizado porque el portador de lactosa contiene 1-10 % en peso de lactosa fina.
11. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el tamaño de partículas de la lactosa es de $d_{10} = 15\text{-}50\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 80\text{-}120\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 120\text{-}200\ \mu\text{m}$.
12. Un medicamento en polvo seco para inhalación, que comprende propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol y un portador de lactosa; en donde el tamaño de partículas de propionato de fluticasona es $d_{10} = 0,4\text{-}1,1\ \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,1\text{-}3,0\ \mu\text{m}$, $d_{90} = 2,6\text{-}7,5\ \mu\text{m}$ y NLT95% $<10\ \mu\text{m}$, medido por difracción con láser como una dispersión acuosa; en donde, la dosis administrada de propionato de fluticasona por accionamiento es menor que 100 μg .
13. El medicamento como se reivindica en la reivindicación 12, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona es menor que 75 μg por accionamiento.
14. El medicamento como se reivindica en la reivindicación 12, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg son de 50/12,75 o 25/12,75 por accionamiento.

15. El medicamento como se reivindica en la reivindicación 12, caracterizado porque la dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en μg es de 49/12,75por accionamiento.