

APARATO PARA EL SUMINISTRO TÓPICO DE POLVO EN CÁPSULAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un aparato para el suministro tópico de una composición en polvo en un orificio del cuerpo o una membrana mucosa del mismo, desde cápsulas duras (21). Más específicamente, se refiere a una carcasa de dos partes que aloja el soporte (3) de recipiente y el soporte (2) de cápsula, un aplicador desmontable (5), opcionalmente, y un recipiente lleno de propulsor que permita que sólo la forma gaseosa del propulsor salga del mecanismo de válvula tras el accionamiento, como se define por las reivindicaciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La administración tópica es un modo atractivo de terapia porque es indolora, rentable y puede reducir los efectos secundarios de los medicamentos derivados del efecto de primer paso, es decir, hepatotoxicidad, etc. El agente químico puede aplicarse directamente sobre el área afectada de la piel o la membrana. La formulación en polvo se ha utilizado para aplicaciones tópicas. No obstante, su uso es limitado siendo difíciles de aplicar, especialmente en orificios de mamíferos tales como el oral, el rectal y el canal vaginal.

Los aerosoles se han utilizado como alternativa a la aplicabilidad en las cavidades de los mamíferos. La tecnología se basa en una suspensión o solución de partículas de polvo fino solubilizadas en el propulsor licuado. Los sistemas de aerosoles heterogéneos, donde existe una suspensión homogénea de polvo dentro de un vapor propulsor licuado a presión, son bien conocidas.

Es necesario el suministro eficiente de grandes cantidades de dosis,

adecuado para su suministro en los orificios del mamífero sin el "efecto freón frío" causado por el chorro a alta velocidad y la posterior evaporación del propulsor líquido, que puede incomodar gravemente al paciente y dañar la piel y/o el tejido mucoso, ya que las temperaturas del penacho de propulsor pueden descender
5 hasta -35 °C.

Un objeto de la invención es suministrar una composición en polvo desde una cápsula dura en un orificio del cuerpo o espacio corporal sin causar el "efecto de freón frío" que sea fácil de usar en casa sin necesidad de usar equipo de laboratorio.

10 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un aparato (1) de suministro de polvo para la administración tópica en un orificio del cuerpo o una membrana mucosa del mismo, de polvo desde una cápsula dura que comprende un recipiente a alta presión (4) que contiene un propulsor o propulsores en forma líquida y en forma
15 gaseosa equipado con un mecanismo (25) de válvula que comprende una carcasa (22) de válvula y un vástago (6) de válvula, configurado para fijarse de forma segura al soporte (3) de recipiente, para liberar inmediatamente sólo la forma de gas del mecanismo (25) de válvula tras el accionamiento, a una presión igual a la presión de vapor del propulsor. La invención se define en las
20 reivindicaciones adjuntas.

El aparato (1) comprende a) el soporte (3) de recipiente que comprende dos compartimentos configurados para comunicarse a través de un orificio (7) de entrada de gas; en donde un compartimento (9) sustancialmente en forma de U está configurado para ser montado en el soporte (2) de cápsula mediante medios
25 de cierre a presión (13) de enclavamiento en la superficie externa del

compartimento y una aleta de rotura (8) montada internamente en el compartimento (9) en forma de U, y un segundo compartimento (19) configurado para retener la punta del mecanismo (25) de válvula del recipiente a alta presión en un extremo del orificio (7) de entrada de gas; b) un soporte (2) de cápsula que
5 comprende una boquilla de salida (11), un compartimento (20) configurado para formar una única cámara de mezcla (23) con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando está enclavado para que se mezclen el polvo y el gas propulsor; y una abertura de entrada (10) configurada para retener al menos parcialmente una cápsula dura
10 (21). Preferentemente, el soporte (3) de recipiente y el soporte (2) de cápsula se moldean por inyección.

Dentro de esta invención, la expresión "cápsula dura" se refiere a una cápsula dura formada por dos valvas cilíndricas, cada una cerrado por un extremo. La parte superior, llamada tapa (16) de la cápsula, tiene un diámetro
15 ligeramente mayor que la parte inferior, llamada cuerpo (17) de la cápsula. Estas dos partes encajan perfectamente para formar una cápsula dura (21). Las dimensiones y tamaños de una cápsula dura están normalizados y son bien conocidos.

Dentro del ámbito de esta invención está el uso del aparato (1) para la
20 administración tópica de la composición en polvo desde una cápsula dura.

Dentro del ámbito de esta invención, la expresión "administración tópica" significa la aplicación a una superficie del cuerpo tal como la piel o las membranas mucosas. Preferentemente, la administración tópica es la administración tópica en un orificio del cuerpo o una membrana mucosa del
25 mismo. Más preferentemente, la administración tópica es la administración

tópica en la vagina. Más preferentemente, la administración tópica alcanzará eficazmente el cuello uterino vaginal. En otros aspectos, la invención proporciona una administración tópica de una composición en polvo en un orificio del cuerpo, seleccionado del canal vaginal, el canal anal, las fosas nasales, el conducto
5 auditivo, la boca, las amígdalas, y en las mucosas del mismo. Preferentemente, la invención es adecuada para la administración tópica de una composición en polvo en un orificio del cuerpo o en un agujero del cuerpo. Las membranas mucosas revisten las cavidades del cuerpo de los mamíferos que están expuestas a partículas del exterior.

10 La expresión "composición en polvo" contiene normalmente un excipiente, tal como un aglutinante, un disgregante, una carga, un deslizante, un conservante y puede contener un principio activo. La composición en polvo en cápsula dura se refiere a una composición en polvo que, entre otras características, se caracteriza preferentemente como seca por su contenido de
15 disolvente, que es preferentemente lo suficientemente bajo como para impedir la formación de agregados que reducirían o impedirían la fluidez del polvo. El residuo de disolventes y el contenido de humedad deben ser inferiores al 4 %.

El aparato (1) puede opcionalmente, comprender un aplicador (5) configurado para ser montado en la boquilla de salida (11). El aplicador (5) puede
20 ser de un solo uso o de usos múltiples. En una realización preferida, el aplicador (5) es un aplicador desechable (5). En una realización preferida, el aplicador (5) se caracteriza por tener un grosor y una longitud diseñados para adaptarse a las dimensiones del orificio del cuerpo objetivo. El aplicador (5) está equipado con un tapón (12).

25 Dentro del ámbito de la invención, el recipiente a alta presión (4) contiene

un propulsor o propulsores. En una realización preferida, el recipiente a alta presión contiene un propulsor licuado en forma líquida y gaseosa. En una realización más preferida, el recipiente a alta presión consiste esencialmente en un propulsor líquido en forma de líquido y en forma de gas.

5 El propulsor o propulsores licuados se expanden sustancialmente desde una forma líquida a una forma gaseosa cuando se liberan a la atmósfera. El gas propulsor licuado es más pesado que el aire atmosférico. Cuando un propulsor licuado está a presión dentro de un recipiente, existe principalmente como líquido (fase líquida) y una fracción del propulsor también estará presente en el espacio
10 de cabeza del recipiente en forma de gas (fase vapor). La forma gaseosa coexiste con la forma líquida en el recipiente cerrado y ambas formas están en equilibrio. La presión de vapor será igual a la presión de vapor de equilibrio del propulsor líquido.

Dentro del alcance de esta invención, un propulsor puede ser una mezcla
15 de propulsores. En otra realización, el propulsor o propulsores pueden ser una mezcla de propulsores. En otra realización, el propulsor es un propulsor licuado.

En una realización preferida, el propulsor o propulsores licuados incluyen, pero sin limitación, éteres, diversos hidrocarburos e hidrofluorocarburos. Los propulsores licuados son de alta pureza, no corrosivos, y la presión obtenida en
20 un recipiente a alta presión (4) permanecerá esencialmente constante durante la duración de uso del producto.

En una realización más preferida, el propulsor licuado se selecciona de 1,1,1,2-Tetrafluoroetano, 1,3,3,3-Tetrafluoropropeno y mezclas de los mismos. El 1,1,1,2-Tetrafluoroetano se conoce comúnmente como HFA 134a y el 1,3,3,3-
25 Tetrafluoropropeno se conoce comúnmente como HFO1234ze. Los propulsores

líquidos preferidos HFA y HFO son conocidos por su no inflamabilidad, baja toxicidad, escasa solvencia y baja solubilidad. El 1,1,1,2-Tetrafluoroetano tiene un punto de ebullición de -26,3 °C. Además, el propio HFO-1234ze tiene un potencial de agotamiento de la capa de ozono nulo y un punto de ebullición de -
5 19 °C.

En el aparato (1) de esta invención puede montarse cualquier recipiente presurizado adecuado. En una realización preferida, el recipiente a alta presión (4) se selecciona de un bote o un recipiente de vidrio a alta presión. En una realización más preferida, el recipiente a alta presión (4) es un bote.

10 Un objeto de la invención es, un mecanismo (25) de válvula configurado para liberar inmediatamente sólo la forma de gas del mecanismo (25) de válvula tras el accionamiento, a una presión igual a la presión de vapor del propulsor líquido. El mecanismo (25) de válvula comprende una carcasa (22) de válvula y un vástago (6) de válvula. En una realización preferida, el nivel del propulsor
15 licuado en forma líquida está por debajo de la punta de la carcasa (22) de válvula donde se sitúa un orificio de salida (24) y/o la punta de un tubo de inmersión (26) fijado a la punta de la carcasa (22) de válvula. En una realización preferida, ningún orificio de salida (24) de la carcasa (22) de válvula y/o la punta de un tubo de inmersión (26) fijado a la punta de la carcasa (22) de válvula se sumerge en
20 la forma líquida de un propulsor líquido. En otra realización preferida, al menos un orificio (24) se sitúa en el lateral de la carcasa (22) de válvula. El orificio (24) permite que salga del vástago (6) de válvula el propulsor sobrante únicamente de la fase gaseosa (espacio de cabeza). Ambas realizaciones son ilustrativas y no restrictivas. Ambas realizaciones preferidas pueden combinarse para formar
25 una única realización. Aunque se han descrito las dos realizaciones específicas,

se entiende que la presente invención puede aplicarse a una amplia diversidad de mecanismos (25) de válvula que liberan inmediatamente sólo la forma de gas desde el mecanismo (25) de válvula tras el accionamiento, a una presión igual a la presión de vapor del propulsor líquido.

5 Dentro del ámbito de esta invención está el accionamiento del mecanismo (25) de válvula. Preferentemente, el accionamiento del mecanismo (25) de válvula comprende la aplicación de presión en el fondo del recipiente a alta presión (18). Tras el accionamiento, se libera una cantidad precisa del propulsor líquido en forma de gas.

10 El aparato (1) comprende, una única cámara de mezcla (23) formada por el compartimento (20) del soporte (2) de cápsula con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando están enclavados. Preferentemente, la única cámara de mezcla (23) es sustancialmente esférica. En la única cámara de mezcla (23), la composición en
15 polvo de la cápsula dura (21) se mezcla con la corriente del gas propulsor que se libera del recipiente a alta presión (4), tras accionar el mecanismo (25) de válvula. Preferentemente, la única cámara de mezcla (23) formada por el compartimento (20) del soporte (2) de cápsula con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando están
20 enclavados, se recubre con un material de recubrimiento. Más preferentemente, el material de recubrimiento se basa en poliuretano acrílico. El material de recubrimiento se usa para reducir las pérdidas por fricción del polvo y la mezcla en forma de gas del propulsor.

 Dentro del alcance de esta invención, la distancia mínima del vértice del
25 compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (2) de cápsula a

cualquier punto de la superficie del compartimento (20) del soporte de cápsula cuando está enclavado, viene determinada por el tamaño de la cápsula dura (21). Si la distancia mínima es igual o inferior a la longitud del cuerpo (17) de la cápsula dura, el cuerpo (17) de la cápsula dura puede alojarse durante la rotura de la cápsula dura (21) o tras el accionamiento del mecanismo (25) de válvula. Las dimensiones de la única cámara de mezcla (23) influyen en las interacciones cuerpo (17) de la cápsula dura / flujo de gas y en la eficiencia de transporte de polvo. Cuando mayor sea la distancia mínima, mayor es la fracción de flujo de gas que participa en la mezcla rotacional dentro de la única cámara de mezcla (23). Sin embargo, el aumento del flujo rotacional en el interior de la cámara va acoplado a una reducción de la velocidad del flujo en la salida, lo que perjudica el efecto Venturi de succión. Preferentemente, la distancia mínima del vértice del compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de cápsula al compartimento (20) del soporte de cápsula cuando está enclavado, es superior a la longitud del cuerpo (17) de la cápsula dura e inferior al 15 % de la longitud del cuerpo (17) de la cápsula dura.

En otra realización, el orificio (7) de entrada de gas está descentrado (desplazado). En esta realización, el propulsor en forma de gas se desvía hacia el cuerpo (17) de la cápsula dura creando un efecto de vórtice relativamente grande y, por lo tanto, un movimiento de vaivén del cuerpo (17) de la cápsula dura. En dicha realización con el orificio (7) de entrada de gas desplazado, se producen grandes oscilaciones rotacionales, que conducen al vaciado de la dosis. En una realización preferida, el orificio (7) de entrada de gas está situado centralmente en el vértice del compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente. El principal mecanismo de vaciado de la cápsula

dura (21) en las realizaciones preferidas es el efecto Venturi, que es eficaz para transportar polvo.

El aparato (1) comprende una abertura de entrada (10) de la cápsula configurada para retener al menos parcialmente una cápsula dura (21). Un objeto
5 de la invención es sujetar y abrir una cápsula dura (21) para liberar una formulación en polvo.

En una realización, la abertura de entrada (10) de la cápsula configurada para retener al menos parcialmente una cápsula dura (21) tiene forma de frústula cónica. En una realización preferida, la abertura cónica (10) es circular en la
10 entrada de la abertura de entrada (10) de la cápsula, configurada para retener al menos parcialmente, la tapa de la cápsula dura (16) y de forma rectangular a la salida de la abertura de entrada (10) de la cápsula que comunica con la única cámara de mezcla (23). La entrada circular de la abertura de entrada (10) de la cápsula facilita la inserción parcial de la cápsula dura (16) en la única cámara de
15 mezcla. Asimismo, la salida de la abertura de entrada (10) de la cápsula tiene forma rectangular. La forma rectangular de la abertura de entrada (10) de la cápsula facilita la apertura de la cápsula dura (21) sin deformar el cuerpo (17) de la cápsula dura. Preferentemente, la salida de forma rectangular de la abertura de entrada (10) de la cápsula consiste en esquinas achaflanadas. Las esquinas
20 achaflanadas garantizan un cierre hermético de la tapa (16) de la cápsula dura con la única cámara de mezcla (23), cuando se rompe la cápsula dura (21).

En una realización de la invención, los medios para liberar la composición en polvo de la cápsula dura están montados internamente en el compartimento (9) en forma de U del soporte (3) de recipiente. La cápsula dura (21) se abre a la
25 fuerza en la única cámara de mezcla (23) formada por el compartimento (20) del

soporte (2) de cápsula con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando están enclavados. En una realización preferida, los medios para liberar la composición en polvo de la cápsula dura (21) comprenden medios de abertura por cizalla, medios de perforación con aguja y
5 medios de corte de la cápsula. En una realización más preferida, una aleta de rotura (8) se monta internamente en el compartimento (9) en forma de U del soporte (3) de recipiente.

La aleta de rotura (8) desengancha el cuerpo (17) de la cápsula dura de la tapa de la cápsula dura (16) colocada en la abertura de entrada (10) de la
10 cápsula por acción de la fuerza de cizalla, lo que permite liberar el polvo de la cápsula dura (21). En otra realización, la aleta de rotura (8) se monta internamente en el compartimento (9) en forma de U del soporte (3) de recipiente y está configurada para aplicar la fuerza de cizalla a una distancia de 1 a 2 mm desde el extremo inferior del cuerpo (17) de la cápsula dura. La aplicación de la
15 fuerza de cizalla a una distancia de 1 a 2 mm desde el extremo inferior del cuerpo (17) de la cápsula dura, minimiza la deformación de la cápsula dura (21), lo que podría conducir a transportar el polvo de forma ineficiente.

Una realización de la invención es un aparato (1) de suministro de polvo para la administración tópica en un orificio del cuerpo o una membrana mucosa
20 del mismo de polvo desde una cápsula dura (21) que comprende:

a) un soporte (3) de recipiente que comprende dos compartimentos configurados para comunicarse a través de un orificio (7) de entrada de gas; en donde un compartimento (9) sustancialmente en forma de U está configurado para ser montado en el soporte de la cápsula (2) mediante medios de cierre a
25 presión (13) de enclavamiento en la superficie externa del compartimento (9)

sustancialmente en forma de U y una aleta de rotura (8) montada internamente en el compartimento (9) sustancialmente en forma de U y un segundo compartimento (19) configurado para retener la punta del mecanismo (25) de válvula del recipiente a alta presión en un extremo de un orificio (7) de entrada

5 de gas;

b) un soporte (2) de cápsula que comprende una boquilla de salida (11), un compartimento (20) configurado para formar una única cámara de mezcla (23) con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando está enclavado, para la composición en polvo y el gas a

10 mezclar; y una abertura de entrada (10) de la cápsula configurada para retener al menos parcialmente una cápsula dura (21);

c) un aplicador (5) configurado para ser montado en la boquilla de salida (11) para suministrar polvo desde una cápsula dura (21) en un orificio del cuerpo o una membrana mucosa

15 d) un recipiente a alta presión (4) que comprende un mecanismo (25) de válvula que comprende una carcasa (22) de válvula y un vástago (6) de válvula, configurado para fijarse de forma segura al soporte (3) de recipiente, en donde el mecanismo (25) de válvula libera inmediatamente tras el accionamiento sólo la forma gaseosa de un propulsor contenido en el recipiente a alta presión (4), a

20 una presión igual a la presión de vapor del propulsor.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1 Vista lateral del dispositivo montado.

FIG. 2 Vista en sección transversal lateral del dispositivo montado sin cápsula dura.

25 FIG. 3 Vista lateral del dispositivo montado con una cápsula dura.

FIG. 4 Vista despiezada lateral del dispositivo.

FIG. 5 Vista despiezada isométrica del dispositivo.

FIG. 6 Vista en sección transversal lateral del dispositivo tras el accionamiento (izquierda) y vista detallada de la cámara de mezcla (9) tras el
5 accionamiento (derecha).

FIG. 7 Vista en sección transversal lateral del dispositivo con cápsula (izquierda) y vista detallada de la cámara de mezcla (9) con cápsula (derecha).

FIG. 8 Sección transversal lateral del dispositivo en posición bloqueada con la carcasa (22) de válvula con un orificio de salida situado en la punta de la
10 carcasa (22) de válvula con un tubo de inmersión (26) (derecha) y con tres orificios de salida (24) situados en el lateral de la carcasa (22) de válvula (derecha).

FIG. 9 Una vista en perspectiva de una carcasa (22) de válvula con un orificio de salida situado en la punta (izquierda) y con tres orificios de salida (24)
15 situados en el lateral de la carcasa (22) de válvula (derecha).

FIG. 10 Gráfico de la temperatura registrada tras el accionamiento frente a la distancia desde el punto del mecanismo de válvula.

FIG. 11 Gráfico de la relación entre la descarga de masa de polvo desde la cápsula dura (21) y el diámetro de la única cámara de mezcla (23).

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se ilustra mediante, pero sin limitación, la siguiente descripción de las realizaciones preferidas de la invención. La presente invención se refiere a un aparato (1) de suministro de polvo para la administración tópica de polvo desde una cápsula dura (21) que comprende un recipiente a alta presión
25 (4) que contiene un propulsor o propulsores en forma de líquido y de gas,

equipado con un mecanismo (25) de válvula que comprende una carcasa (22) de válvula y un vástago (6) de válvula, configurado para fijarse de forma segura al soporte (3) de recipiente y para liberar inmediatamente sólo la forma de gas del mecanismo (25) de válvula tras el accionamiento, a una presión igual a la presión de vapor del propulsor líquido. Como se muestra en particular en las FIG. 1- FIG. 7 el aparato (1) comprende un recipiente a alta presión (4) equipado con un mecanismo (25) de válvula.

En una realización preferida de la invención, el soporte (2) de cápsula y el soporte (3) de recipiente son dos componentes de plástico moldeados por inyección que se encajan entre sí. El aparato (1) de suministro de polvo para la administración tópica está diseñado para recibir y abrir una cápsula dura (21) rellena de polvo. El soporte (2) de cápsula está unido al soporte (3) de recipiente mediante unos medios de cierre a presión (13) que impiden su separación durante el funcionamiento, al tiempo que permiten la rotación del soporte (2) de cápsula alrededor del soporte (3) de recipiente. Una cápsula dura (21) que consiste en una composición en polvo se inserta en la abertura de entrada (10) del soporte (2) de cápsula. Cuando el soporte (2) de cápsula gira alrededor del soporte (3) de recipiente, el cuerpo (17) de la cápsula dura entra en contacto con un saliente afilado, una aleta de rotura (8) de cápsula dura que se monta en el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente. La acción rotatoria genera una fuerza de cizalla que es suficiente para romper la envoltura de la cápsula dura (21), separar el cuerpo (17) de la cápsula de la tapa (16) de la cápsula. La tapa (16) de la cápsula dura sella la abertura de entrada (10) de la cápsula, durante el uso. Se obtiene un penacho de polvo a alta velocidad combinando la composición en polvo del cuerpo (17) de la cápsula

dura y el propulsor en forma de gas liberado del recipiente a alta presión (4) a través del orificio (7) de entrada de gas tras el accionamiento, en la única cámara de mezcla (23). La corriente del propulsor en forma de gas en la única cámara de mezcla (23) vacía el cuerpo (17) de la cápsula dura del polvo por vibración.

5 El penacho de polvo turbulento a alta velocidad se dirige a la boquilla de salida (11) del soporte (2) de cápsula, siendo la única salida de la cámara de mezcla (23), cuando está enclavado y en uso. El aplicador (5) se acopla a la boquilla de salida (11) y dirige el penacho de polvo por vía tópica. El aplicador (5) se inserta en la cavidad del cuerpo y el tapón (12) impide la inserción a una profundidad
10 inadecuada.

En una primera realización, la FIG. 1 ilustra la vista lateral del aparato montado. El aparato se muestra listo para usar, donde el soporte (2) de cápsula se encaja en el soporte (3) de recipiente. Asimismo, la cápsula dura (21) se inserta en la abertura de entrada (10) de la cápsula y el recipiente a alta presión
15 (4) se ajusta y queda retenido en el soporte (3) de recipiente. El aplicador (5) con un tapón (12), se monta en la boquilla de salida (11) del soporte (2) de cápsula, listo para administrar por vía tópica el polvo desde una cápsula dura (21), a la profundidad adecuada.

La FIG. 2 muestra una vista en sección transversal lateral del aparato
20 montado sin la cápsula dura (21), que muestra la posición del mecanismo (25) de válvula de un recipiente a alta presión (4) dentro del segundo compartimento (19) del soporte (3) de recipiente. En la realización ilustrada, el orificio (7) de entrada de gas está situado centralmente en el vértice del compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente. La vista en sección
25 transversal lateral del dispositivo montado muestra la vista lateral de la aleta de

rotura (8), que se monta internamente en el compartimento (9) en forma de U del soporte (3) de recipiente. Se muestra la única cámara de mezcla (23) formada por el compartimento (20) del soporte (2) de cápsula con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando están
5 enclavados. La realización ilustra el aplicador (5) configurado para ser montado en la boquilla de salida (11) basado en el soporte (2) de cápsula. Asimismo, en una de las realizaciones, el aplicador (5) puede introducirse en la cavidad vaginal y el tapón (12) indica la profundidad de inserción. Se muestra la abertura de entrada (10) en forma de frústula cónica.

10 En la FIG. 3, la vista lateral muestra la profundidad de inserción de la cápsula dura (21) dentro de la abertura de entrada (10) de manera que el cuerpo (17) de la cápsula entra en contacto con la aleta de rotura (8) de la cápsula cuando el soporte (2) de cápsula gira alrededor de los medios de cierre a presión (13). De nuevo, se muestra que el soporte (3) de recipiente retiene el recipiente
15 a alta presión (4) mediante el mecanismo (25) de válvula en el segundo compartimento (19). Se muestra el aplicador (5) con el tapón (12).

En la FIG. 4 se muestra una vista despiezada lateral del aparato (1). En la realización, los componentes principales antes del montaje son una cápsula dura (21), un soporte (2) de cápsula, un soporte (3) de recipiente con medios de cierre a presión (13), un recipiente a alta presión (4) y el aplicador (5) con un tapón
20 (12). Se muestran la boquilla de salida (11) y la abertura de entrada (10) de la cápsula en el soporte (2) de cápsula y el mecanismo (25) de válvula en el recipiente a alta presión (4). En la FIG. 5 se muestra una vista despiezada isométrica de una de las realizaciones. Una cápsula dura (21), el soporte (2) de cápsula con una boquilla de salida (11), el soporte (3) de recipiente con medios
25

de cierre a presión (13), se muestra un recipiente a alta presión (4) y el aplicador (5) con un tapón (12), antes del ensamblaje. La aleta de rotura (8), que se monta internamente en el compartimento (9) en forma de U del soporte (3) de recipiente y la abertura de entrada (10) configurada para retener al menos parcialmente una cápsula dura (21) en el soporte (2) de cápsula. Además, se muestra una vista exterior del mecanismo (25) de válvula del recipiente a alta presión (4).

En más detalle de la realización de la izquierda de la FIG. 6, la única cámara de mezcla (23) formada con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando está enclavado se muestra en la FIG. 6, sin cápsula dura (21) colocada en la abertura de entrada (10) de la cápsula. El soporte (2) de cápsula se fija firmemente al soporte (3) de recipiente mediante medios de cierre a presión (13). Asimismo, el accionamiento del mecanismo (25) de válvula, se ilustra aplicando presión en la base (18) del recipiente a alta presión (4). El recipiente a alta presión (4) queda retenido de forma segura en el segundo compartimento (19) del soporte (3) de recipiente. De nuevo, se muestra el aplicador (5) colocado en la boquilla de salida (11) del soporte (2) de cápsula equipado con un tapón. La vista detallada (derecha) ilustra una cantidad del propulsor líquido en forma de gas que se libera del mecanismo (25) de válvula y entra en la única cámara de mezcla (23) formada por el compartimento (20) del soporte (2) de cápsula con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando están enclavados, desde el orificio (7) de entrada de gas de la cámara, y la composición en polvo de la cápsula dura (21) colocada en el recipiente a alta presión (4) que se libera después de la rotura de la cápsula dura (21) por la aleta de rotura (8). El cuerpo (17) de la cápsula interactúa con la forma gaseosa del propulsor en la

única cámara de mezcla (23), mientras que la tapa (16) de la cápsula sella herméticamente la abertura de entrada (10).

En la FIG. 7, una sección transversal del dispositivo en posición bloqueada, es ilustrativa de la única cámara de mezcla (23) formada por el compartimento (20) del soporte (2) de cápsula con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando están enclavados. Además, se muestra la abertura de entrada (10) de la cápsula en forma de frústula cónica que es circular en la entrada de la abertura de entrada (10), configurada para retener la tapa (16) de la cápsula dura y de forma rectangular a la salida de la abertura de entrada (10) que comunica con la única cámara de mezcla (23). El orificio (7) de entrada de gas se muestra con la punta del mecanismo (25) de válvula de un recipiente a alta presión (4) retenido en el soporte (3) de recipiente, colocándose en el segundo compartimento (19) del soporte (3) de recipiente. De nuevo, se muestran la aleta de rotura (8) y el aplicador (5) colocados en la boquilla de salida (11) equipada con un tapón.

En la FIG. 8 se muestran dos realizaciones de la invención. El aparato (1) está ensamblado, y se muestra la única cámara de mezcla (23) formada por el compartimento (20) del soporte (2) de cápsula con el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente cuando están enclavados. Además, se muestran la abertura de entrada (10) de la cápsula y la boquilla de salida (11) en el soporte (2) de cápsula que comunican con la única cámara de mezcla (23). La aleta de rotura (8) también se muestra montada en el compartimento (9) sustancialmente en forma de U del soporte (3) de recipiente. Asimismo, las dos realizaciones ilustran las dos configuraciones posibles del mecanismo (25) de válvula, que comprende un vástago (6) de válvula y una

carcasa (22) con orificios de salida (24). En la realización izquierda, la carcasa (22) de válvula comprende un orificio de salida (24) situado en la punta de la carcasa (22) de válvula, mientras que en la realización izquierda un orificio de salida (24) se sitúa en el lateral de la carcasa (22) de válvula. El nivel del propulsor licuado en forma líquida está por debajo de los orificios de salida (24). Un tubo de inmersión (26) que se extiende la carcasa (22) de válvula de la realización de la izquierda puede estar unido a la punta de la carcasa (22) de válvula, pero el orificio de salida del tubo de inmersión (26) está de nuevo por encima del nivel de la forma líquida del propulsor. Las realizaciones son ilustrativas y no restrictivas.

En la FIG. 9, se ilustra la configuración de una carcasa (22) de válvula con un orificio de salida situado en la punta de la carcasa (22) de válvula y una carcasa (22) de válvula con tres orificios de salida (24) situados en el lateral de la carcasa (22) de válvula.

En la FIG. 10 se muestra la representación gráfica de la temperatura registrada tras el accionamiento frente a la distancia desde el punto de salida del mecanismo (25) de válvula a la distancia de 30, 60, 90 y 120 mm, según el Ejemplo 1. La temperatura registrada se observó a -40 °C, es evidente que la composición en polvo no debe dispersarse en la fase líquida del propulsor. El aparato de la invención (1) se diferencia claramente de los sistemas de aerosoles heterogéneos clásicos al eliminar el "efecto freón frío".

En la FIG. 11 se ilustra la representación gráfica de la relación entre la descarga de masa de polvo de la cápsula dura (21) y el diámetro de la única cámara de mezcla (23) según el Ejemplo 3.

EJEMPLOS

La invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos. Esta invención no se limita a estos ejemplos y experimentos. Se sugerirán muchas variaciones y están dentro de todo el ámbito previsto de las reivindicaciones adjuntas. En la Tabla 1 se muestra una selección no limitante de los mecanismos de válvula que se usaron en los siguientes ejemplos. En la carcasa (22) de válvula C, los orificios de salida (24) están ubicados en el lateral del cuerpo de la carcasa. La salida en la punta del orificio de la carcasa de válvula está bloqueada y no funciona. La distancia desde la ranura hasta el fondo del bote es de 50 mm.

En la configuración A, el orificio de salida (24) lateral es casi similar con el C, sin embargo, el orificio de salida (24) en la punta de la carcasa de válvula es totalmente funcional. La distancia desde la ranura hasta el fondo del bote es de 43 mm.

Los vástagos (6) de válvula seleccionados son ilustrativos y no restrictivos.

Tabla 1. Mecanismo de válvula que comprende la selección de la carcasa (22) de válvula y el vástago (6) de válvula

Carcasa (22) de válvula				
Configuración	Diámetro (cm (pulgadas))	Orificio de salida situado hasta la punta de la carcasa (22) de válvula (mm)	Orificio u orificios de salida situados en el lateral de la carcasa (22) de válvula (mm)	Superficie total de entrada (mm ²)
A	2,54 (1)	1,6	0,6	2,29
B	2,54 (1)	2,0	-	3,14
C	2,54 (1)	-	3 ranuras de 3 x 1 mm	9,00

Carcasa (22) de válvula				
Vástago (6) de válvula				
Configuración	Característica	Número de orificios de entrada	Diámetro del orificio de entrada (vástago) (mm)	Diámetro exterior (mm)
I	Accionamiento deslizante	2	0,5	3,5
II	Versión invertida	2	0,7	4

EJEMPLO 1

Las mediciones *in vitro* de la temperatura del penacho de pulverización de HFA 134a confirmaron que la caída de temperatura (AT), cuando se usa una válvula que aspira de la fase gaseosa del propulsor, es aproximadamente 10-15 veces menor, en comparación con cuando se usa una carcasa (22) de válvula con un tubo de inmersión (26) que aspira de la fase líquida del propulsor. El rendimiento fue el mismo en todos los puntos de distancia y hasta 120 mm del punto del mecanismo (25) de válvula.

Tabla 2. Resultados de la caída promedio de temperatura de diversas muestras de válvulas probadas con y sin tubo de inmersión, en cuatro puntos de distancia diferentes del accionador.

Muestras de válvula	Tubo de inmersión	Punto de extracción	Propulsor HFA 134a			
			Diferencia promedio de caída de temperatura (T1 - T2), ΔT (°C)			
			Distancia A x = 30 mm	Distancia B x = 60 mm	Distancia C x = 90 mm	Distancia D x = 120 mm
Muestra 1 ST	No	Fase de vapor	3,20	2,44	0,96	0,45
Muestra 1 T	Sí	Fase líquida	45,56	44,51	19,64	6,97

Muestras de válvula	Tubo de inmersión	Punto de extracción	Propulsor HFA 134a			
			Diferencia promedio de caída de temperatura (T1 - T2), ΔT (°C)			
			Distancias A x = 30 mm	Distancia B x = 60 mm	Distancia C x = 90 mm	Distancia D x = 120 mm
Muestra 2 ST	No	Fase de vapor	5,30	3,04	1,40	0,60
Muestra 2 ST	Sí	Fase líquida	54,32	47,81	12,04	6,26
Muestra 3 ST	No	Fase de vapor	3,62	2,94	1,20	0,61
Muestra 3 T	Sí	Fase líquida	54,10	49,89	16,50	7,68
Muestra 4 ST	No	Fase de vapor	3,30	1,63	0,78	0,34
Muestra 4 T	Sí	Fase líquida	57,14	26,00	7,73	3,98

EJEMPLO 2

Se probó el riesgo de extraer propulsor licuado desde debajo del nivel de llenado de la superficie. La prueba se llevó a cabo para evaluar la tasa de expansión volumétrica del propulsor licuado cuando se expone a temperaturas superiores a la temperatura ambiente de 20 °C.

Se usaron viales reforzados de vidrio transparente de dimensiones conocidas y se llenaron con una cantidad predeterminada de HFA 134a licuado a 0,5 MPa (5 bares) de presión a 20 °C. La altura del nivel de llenado del propulsor dentro del vial se midió cada vez (mm), tras la exposición de las muestras durante 24 h a diversas temperaturas.

Tabla 3 - Valores de ensayo de expansión de volumen del propulsor HFA 134a (en términos de nivel de llenado de propulsor licuado) tras la exposición a diversas temperaturas.

Número de frasco	Presión a 20 °C (MPa (bar))	Nivel de HFA 134a a 20 °C (mm)	Nivel de HFA 134a a 30 °C (mm)	Nivel de HFA 134a a 40 °C (mm)	% de dif. de 40 °C frente a 20 °C	Nivel de HFA 134a a 4 °C (mm)	% de dif. de 4 °C frente a 20 °C	Diferencia de expansión total de 4 °C a 40 °C (mm)	% De diferencia total de 4 °C a 40 °C
1	0,5 (5)	36,23	36,15	38,87	7,21	35,5	-2,01	3,37	9,30
2	0,5 (5)	36,06	37,09	38,69	7,29	35,41	-1,80	3,28	9,09
3	0,5 (5)	38,87	39,75	40,97	5,40	36,61	-5,81	4,36	11,21
4	0,5 (5)	37,18	37,94	40,27	8,31	37,04	-0,37	3,23	8,68
0,5 (5)	5	37,01	37,88	39,37	6,37	35,74	-3,43	3,63	9,80
6	0,5 (5)	37,77	39,87	40,9	8,28	39,63	-2,22	3,97	10,51
Promedio					7,16	Promedio			9,77

Es evidente que la expansión de volumen del propulsor, incluso después de la exposición a 40 °C, es mínima. Por lo tanto, no existe ningún riesgo asociado a la extracción de propulsor licuado del nivel de superficie, ya que la diferencia máxima promedio de 20 °C a 40 °C es de aproximadamente 2,5 mm o el 7,1 %.

EJEMPLO 3

Llenar los dos tamaños de cápsula dura (21) (tamaños de cápsula (N.º 1 y N.º 0)) con una formulación farmacéutica de un polvo que presente características aceptables de flujo de polvo y que tenga un valor de PSD de d90 = 20-25 µm.

La composición propuesta está en la Tabla 4.

Tabla 4. Una propuesta de composición

Excipientes	Función
Lactosa anhidra	Carga
Polycarbophil USP	Formador de película
Homopolímero de carbómero de tipo B	Formador de película
Dióxido de silicio coloidal amorfo	Deslizante
Talco, purificado	Deslizante

Excipientes	Función
Estearato de magnesio veg.	Lubricante
El contenido de humedad de la composición en polvo dentro de la cápsula dura (21), debería estar muy por debajo del 4 %.	

La carga de masa de la cápsula dura (21):

Cápsula dura (21) tamaño N.º 0 = Cargada con 65 mg de composición en polvo

5 Cápsula dura (21) tamaño N.º 1 = Cargada con 32 mg de composición en polvo

Llenar los botes con HFA 134a a una presión manométrica de 0,5 MPa (5 bares) a 20 °C y engazarlos empleando las siguientes configuraciones de válvula:

10 C carcasa (22) de válvula ranurada, I versión de vástago B carcasa (22) de válvula, I versión de vástago Aparato (1) características:

Cámara de mezcla única (23) diámetros: 17 mm, 21 mm, 26 mm, 31 mm

Posición del orificio (7) de entrada de gas: Centro, Desplazamiento

Orificio de entrada de gas (7) diámetros: 1 mm, 1,5 mm

15 Tabla 5 Prueba de pérdida de masa para evaluar el rendimiento de la válvula. La prueba se realizó con una cápsula dura (21) de tamaño N.º 1.

Tipo de válvula	Promedio de la masa de polvo descargada (%)	Desviación estándar de la masa de polvo descargada (%)	Promedio de la masa de polvo descargada desde la cápsula dura (21) (%)	Promedio de la masa de polvo restante en el soporte (2) de cápsula dura (21) (%)	Promedio de la masa de polvo restante en el soporte (3) de recipiente (%)	Masa promedio de propulsor descargado (g)
Vástago de la válvula I (6) Carcasa de la válvula B (22) Tubo de inmersión Sí	82,45	5,82	96,87	7,07	5,84	1,50
I vástago (6) de válvula B carcasa de válvula (22) Tubo de inmersión NO	80,66	7,13	96,32	5,19	8,54	1,82
I vástago (6) de válvula C carcasa de válvula (22) Tubo de inmersión NO	84,52	3,68	96,41	4,49	6,64	2,40

Los resultados muestran que el mejor rendimiento se consigue con la combinación de la C carcasa (22) de válvula y el I vástago (6) de válvula. Dicha combinación tiene la mayor área de abertura (3 ranuras de 3 x 1 mm en la carcasa), lo que se traduce en el mayor caudal de propulsor.

- 5 Tabla 6 Ensayo de pérdida de masa para evaluar el diámetro óptimo de la única cámara de mezcla (23). La prueba se realizó con una cápsula dura (21) Tamaño N.º 1

Diámetro de la única cámara de mezcla (23) (mm)	Posición del orificio (7) de entrada de gas	Diámetro del orificio (7) de entrada de gas (mm)	Promedio de la masa de polvo descargada (%)	Desviación estándar de la masa de polvo descargada (%)	Promedio de la masa de polvo descargada desde la cápsula dura (21) (%)	Promedio de la masa de polvo restante en el soporte (2) de cápsula dura (21) (%)	Promedio de la masa de polvo restante en el soporte (3) de recipiente (%)	Masa promedio de propulsor descargado (g)
17	centro	1	85,06	14,74	87,31	0,20	0,94	2,39
19	centro	1	93,09	3,68	98,34	1,45	3,49	2,17
21	centro	1	89,72	2,51	97,83	2,29	4,69	3,12
26	centro	1	88,92	3,82	96,99	2,69	4,86	2,99
31	centro	1	86,81	2,91	96,03	1,86	6,19	3,06

Tabla 7 Ensayo de pérdida de masa para evaluar el diámetro y la posición óptimos del orificio (7) de entrada de gas. La prueba se realizó con una cápsula dura (21) Tamaño N.º 1

Diámetro de la única cámara de mezcla (23) (mm)	Posición del orificio (7) de entrada de gas	Diámetro del orificio (7) de entrada de gas (mm)	Porcentaje promedio de polvo descargado (%)	Desviación estándar del polvo descargado (%)	% Promedio de masa de polvo descargado desde la cápsula dura (21) (%)	% Promedio de polvo restante en el soporte (2) de cápsula dura (21) (%)	% Promedio del polvo restante en el soporte (3) de recipiente (%)	Masa promedio de propulsor descargado (g)
21	centro	1	89,72	2,51	97,83	2,29	4,69	3,12
21	centro	1,5	89,7	1,79	96,74	2,71	3,66	3,17
21	desplazamiento	1	84,78	4,92	96,55	5,61	5,56	3,064
21	desplazamiento	1,5	86,14	6,1	97,76	6,02	5,60	3,13
19	centro	1 mm	93,09	3,68	98,34	1,45	3,49	2,17
19	centro	1,5 mm	94,66	3,23	97,67	0,66	2,05	3,11

El orificio (7) de entrada de gas centrado es más eficaz para transportar el polvo.

Es más, se obtiene un aumento marginal del rendimiento con un diámetro mayor del orificio (7) de entrada de gas, sin embargo, esto conlleva un aumento considerable de la descarga de propulsor y, por lo tanto, una disminución de la vida útil del recipiente a alta presión.

Tabla 8 Prueba de pérdida de masa para comparar el rendimiento entre la cápsula dura (21) Tamaño N.º 0 y la cápsula dura (21) Tamaño N.º 1

Tamaño de cápsula dura	Diámetro de la única cámara de mezcla (23) (mm)	Posición del orificio (7) de entrada de gas	Diámetro del orificio (7) de entrada de gas (mm)	Promedio de la masa de polvo descargada (%)	Desviación estándar de la masa de polvo descargada (%)	Promedio de la masa de polvo descargada desde la cápsula dura (21) (%)	Promedio de la masa de polvo restante en el soporte (2) de cápsula dura (21) (%)	Promedio de la masa de polvo restante en el soporte (3) de recipiente (%)	Masa promedio de propulsor descargado (g)
0	21	centro	1 mm	94,35	2,45	98,52	1,56	2,57	3,16
1	19	centro	1 mm	93,09	3,68	98,34	1,45	3,49	2,17

Se dispone de suficiente caudal de propulsor para hacer levitar la cápsula dura (21) de tamaño 0 y transportar una dosis mayor de polvo. El rendimiento mejora ligeramente en comparación con las pruebas de 33 mg porque la cantidad de polvo que se deposita en la superficie de la única cámara de mezcla (23) no es directamente proporcional a la masa de polvo inicial.

EJEMPLO 4

El recipiente a alta presión comprende HFA134a y HFO1234ze. Ambos propulsores líquidos proporcionan excelentes resultados comparables. Se muestra la configuración utilizada en el ejemplo:

Dispositivo: soporte (2) de recipiente M4_D44a, soporte (2) de cápsula: M6_D55b;

Recubrimiento del dispositivo: Recubrimiento a base de poliuretano acrílico;

Válvula de recipiente: Vástago (6) de válvula: II;

Carcasa (22) de válvula: C;

Cápsula dura (21) tamaño N.º 0;

Dosis objetivo: 66 mg

Tabla 9 Prueba de pérdida de masa para comparar el rendimiento entre HFA134a y HFO1234ze

Agente propulsor	Masa promedio de polvo descargado del dispositivo (%)	Desviación estándar de la masa de polvo descargada (%)	Masa promedio de propulsor descargado (g)	Masa promedio de polvo descargado de la cápsula dura (21) (%)	Masa promedio de polvo restante en el soporte (3) de recipiente (%)	Masa promedio de polvo restante en el soporte (2) de cápsula (%)
HFA134a	94,73	1,68	2,62	98,35	1,42	1,47
HFO1234ze	94,62	1,13	2,02	97,97	0,94	0,81