

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 21	NUMERO 454.176	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 11.12.76	

PATENTE DE INVENCION

A1 454.176 780301 A61M 15/02

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO 75/14067-3	32 FECHA 12.12.75	33 PAIS Suecia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61J	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "DISPOSITIVO DE INHALACION DE AEROSOL Y RECIPIENTE DE AEROSOL CORRESPONDIENTE"		
71 SOLICITANTE (S) AKTIEBOLAGET DRACO (LD 502-1 Spa)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Dag Hammanskjöld's väg 7, 221 01 Lund 1, Suecia		
72 INVENTOR (ES) Kjell Ingvar Leopold Wetterlin		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 64.665)		

P.- 64.665

1 La presente invención se refiere a dispositi-
vos de inhalación que están previstos para fines medicina-
les.

5 Los dispositivos de inhalación de aerosol pre-
vistos para fines medicinales se utilizan para administra-
ción local de medicamentos a las partes más profundas del
tracto respiratorio. La ventaja de la administración local,
en comparación con la administración sistémica, es una rápi-
da respuesta al medicamento también cuando se administra una
10 baja dosis de medicamento.

 Los dispositivos de inhalación de aerosol pre-
vistos para fines medicinales tienen que satisfacer requisi-
tos particulares con respecto a sus propiedades de pulveri-
zación. Esto es particularmente cierto si los aerosoles han
15 de utilizarse para tratamiento de dolencias del tracto res-
piratorio. Usualmente, se administran para este fin medica-
mentos muy potentes, y, por consiguiente, tiene que ser alta
la exactitud con la que se entregan. Las propiedades de pul-
verización del dispositivo de inhalación tienen que ser cons-
20 tantes y reproducibles durante todo el tiempo en que se uti-
lice el dispositivo de inhalación. Los dispositivos de inha-
lación para uso médico tienen que dar una presión definida
y reproducible en cada descarga y una distribución de partí-
culas reproducible.

25 En el tratamiento de ciertas dolencias del trac-
to respiratorio es también necesario generar un aerosol con
un tamaño de partículas adecuado. Las partículas que son de
masiado grandes tienen tendencia a depositarse en un nivel
demasiado alto en el árbol bronquial.

30 Los dispositivos de inhalación de aerosol conven

1 cionales, tales como los dispositivos descritos en las pa-
tentes norteamericanas números 3.001.524 y 3.012.555, están
equipados con un recipiente comparativamente grande y una
unidad de entrega de dosis que entrega el propulsor líqui-
5 do, en el que la sustancia activa está disuelta o suspendi-
da. Como propulsores son muy utilizados diversos tipos de
clorofluoroalcanos, por ejemplo Freon[®]. Estas sustancias
tienen propiedades físico-químicas que las hacen adecuadas
para uso como propulsores. A temperatura ambiente y con
10 una presión moderada, es decir 0,3-0,5 MPa, son fluidos -
que pueden entregarse fácilmente con gran exactitud. Han
sido consideradas previamente como de baja toxicidad y han
obtenido un uso muy extendido como propulsores en diversos
tipos de aerosoles. Sin embargo, durante los últimos años,
15 se ha puesto en duda la atoxicidad de los clorofluoroalca-
nos (compárese Toxicology 3 (1975), 321-332) y se ha reco-
mendado también que algunos de ellos no deben utilizarse
en dispositivos de inhalación médicos.

20 Se considera también que los clorofluoroalcanos
contribuyen al empobrecimiento de la capa de ozono que rodea
la tierra y la protege contra la radiación ultravioleta.

Los dispositivos de inhalación de aerosol con-
vencionales constan de un gran recipiente y una unidad de
entrega de dosis que están permanentemente unidos entre sí.
25 El recipiente no puede rellenarse y, cuando está vacío, ha
de desecharse la complicada y costosa unidad de entrega de
dosis. Además, las unidades de entrega de dosis convencio-
nales no permiten el uso de presiones superiores a aproxima-
damente 0,5 MPa. Esto supone una desventaja clara, a causa
30 de que presiones mayores producirían un aerosol más finamente

1 dividido, dando por resultado una evaporación más rápida del
propulsor. Las gotas líquidas pesadas, y su contenido de
sustancia activa, no son suficientemente arrastradas con el
aire de inspiración, sino que se depositan en la cavidad -
5 oral.

Otra desventaja de los dispositivos de inhala-
ción de aerosol convencionales es que tienden por sí mismos
al abuso, en vista del hecho de que permiten la inhalación
de sustancia activa en cada respiración durante una larga
10 serie ininterrumpida de respiraciones. El contenido de un
recipiente convencional dura aproximadamente 200-400 inha-
laciones.

Como resulta evidente de lo anterior, hay nece-
sidad de nuevos dispositivos de inhalación de aerosol que
15 no posean las desventajas anteriormente enumeradas de los
dispositivos de inhalación convencionales. Es especialmen-
te importante desarrollar métodos que permitan el uso de sus-
tancias completamente inocuas, por ejemplo, dióxido de car-
bono, como propulsor en dispositivos de inhalación de aéro-
20 sol.

El dióxido de carbono se ha utilizado hasta -
ahora principalmente en los llamados "aerosoles de vía húme-
da" para uso doméstico y en la protección de plantas. En
este caso, se utiliza un disolvente que de alguna manera
25 adecuada ha sido saturado con dióxido de carbono. Cuando
se utiliza un dispositivo productor de aerosol de dicho ti-
po, se reducirá la presión del dióxido de carbono a causa
de la dificultad de disolver una cantidad suficiente de di-
óxido de carbono en el disolvente. La consecuencia de esto
30 es que se deteriorarán progresivamente las propiedades de -

1 pulverización cuando se utiliza el propulsor de dióxido de
carbono. El dispositivo puede vaciarse totalmente de pro-
pulsor antes que se agote completamente el disolvente. Como
5 las propiedades de pulverización no son, por tanto, constan-
tes y reproducibles a causa de que la presión en cada des-
carga disminuirá durante la vida del envase, este tipo de
pulverización no es adecuado para uso médico.

El objeto de la presente invención es hacer
que se encuentren disponibles dispositivos de inhalación
10 de aerosol que no posean las desventajas anteriormente des-
critas con las que se ha tropezado en los dispositivos de
inhalación de aerosol convencionales.

La presente invención se refiere a un disposi-
tivo de inhalación de aerosol previsto para inhalación de
15 sustancias farmacológicamente activas a través de una sali-
da de inhalación. El dispositivo de inhalación se distin-
gue porque el recipiente (cápsula) puede cambiarse de una
manera fácil y porque contiene una dosis unitaria de sustan-
cia activa, en forma de fluido o en forma de polvo, y pro-
20 pulsor puesto a presión. La cápsula de dosis unitaria se
mantiene en posición entre dos copas y está provista de una
membrana que ha de ser perforada. Una de las copas tiene
un agujero central, a través del cual puede insertarse una
aguja de perforación. La aguja de perforación es hueca, es
25 decir, contiene un tubo capilar longitudinal que forma un tu-
bo de alimentación para una boquilla de pulverización que es-
tá montada en la aguja de perforación. La boquilla de pul-
verización está, a su vez, montada dentro de una salida de
inhalación prevista para ser introducida en la boca del usua-
30 rio para guiar el aerosol descargado. La cápsula de dosis

1 unitaria y la aguja de perforación son desplazables una con
relación a otra, de modo que la aguja de perforación puede
ser obligada con la mano a perforar la cápsula de dosis uni-
taria. La cápsula de dosis unitaria, las copas, y la aguja
5 de perforación están dispuestas dentro de una envolvente,
en la que está montada la salida de inhalación.

Se describirá en lo que sigue una realización
específica de la invención con referencia al dibujo que se
acompaña.

10 El dispositivo de inhalación de aerosol repre-
sentado en el dibujo comprende una cápsula de dosis unitaria
2 que está provista de una membrana que ha de ser perforada.
Alternativamente, toda la pared de la cápsula puede ser del-
gada y estar hecha del mismo material, por ejemplo, plásti-
15 co o placa delgada. La cápsula de dosis unitaria contiene
una dosis unitaria de sustancia activa y la cantidad neces-
aria de propulsor puesto a presión.

No se conocen previamente recipientes de aero-
sol que contengan propulsor puesto a presión y solamente una
20 dosis unitaria de sustancia activa, previstos así para libe-
rar una dosis unitaria de sustancia activa en forma de aero-
sol. Tales cápsulas de dosis unitaria constituyen otro as-
pecto de la invención.

Utilizando una cápsula de dosis unitaria, se
25 elimina la necesidad de una unidad dosificadora que es usual-
mente de mecánica complicada. Como la cápsula de dosis uni-
taria está diseñada para vaciarse completamente tras el uso,
propiedades tales como los puntos de ebullición y solubili-
dad en el posible disolvente utilizado para la sustancia ac-
30 tiva son menos importantes que con los dispositivos de inhala

1 ción convencionales. Pueden utilizarse como propulsores
muchos gases y líquidos diferentes, por ejemplo, dióxido de
carbono, oxígeno, nitrógeno y otros gases no tóxicos en es-
tado comprimido. El dióxido de carbono es el propulsor pre-
5 ferido. La cápsula puede llenarse fácilmente con la canti-
dad requerida de dióxido de carbono utilizando bolitas con-
geladas de dióxido de carbono y cerrando de forma hermética
subsiguientemente la cápsula. Desde luego, pueden utilizar-
se también como propulsores los clorofluoroalcanos convencio-
10 nales.

El uso de una cápsula de dosis unitaria hace posible seleccionar la presión inicial en la cápsula dentro de amplios límites. Preferiblemente, la presión en la cápsula se halla comprendida entre 0,3 y 1,0 MPa.

15 La sustancia farmacológicamente activa puede estar preferiblemente en forma cristalizada o de líquido y puede estar suspendida o disuelta en un disolvente. Sin em-
bargo, es también posible utilizar una sustancia activa que
esté en forma de polvo. La medida de que la sustancia acti-
20 va constituya una dosis unitaria para inhalación significa que la cantidad de sustancia activa es inferior a 20 mg, y preferiblemente sólo constituye entre 0,2 y 2,0 mg. El lí-
quido en el que puede disolverse o suspenderse la sustancia
activa puede preferiblemente estar comprendido entre 0,05 y
25 0,15 cm³. El volumen interno de la cápsula de dosis unitaria no deberá exceder de 2,0 cm³, y preferiblemente está com-
prendido entre 0,3-1,5 cm³.

La cápsula de dosis unitaria puede fabricarse adecuadamente de dos partes idénticas o diferentes que, des-
30 pués de llenarse con propulsor posiblemente refrigerado o con

1 gelado y con sustancia activa, se funden o encolan entre
sí. Cuando la cápsula de dosis unitaria está hecha de me-
tal, puede diseñarse como una cápsula cilíndrica con un ex-
tremo abierto y otro cerrado. Puede dotarse entonces a la
5 pared interna del extremo abierto con una ranura o perfora-
ción amplia. Después de llenar la cápsula, puede insertar-
se en la ranura una membrana plana circular, que adecuada-
mente puede estar hecha de aluminio de 0,2 mm de espesor.
La membrana puede adecuadamente estar rodeada por anillos
10 tóricos o juntas comunes, en uno o en ambos lados. Final-
mente, se pliega el extremo abierto de la pared de la cápsu-
la perpendicularmente hacia dentro mediante presión mecáni-
ca, bloqueando así la membrana entre la pared de la cápsula
y el extremo inferior de la ranura.

15 La cápsula de dosis unitaria 2 está mantenida
en posición entre dos copas 1, 4 que tienen una configura-
ción interna que, al menos en cierta medida, se ajusta a la
configuración de la cápsula de dosis unitaria. La copa su-
perior 1 en el dibujo puede estar montada en, o formar parte
20 enteriza de, una tapa que, a su vez, está fijada a la envol-
vente 3 con una fijación de tornillo o un fiador de bayone-
ta. Alternativamente, la copa superior puede ser longitudi-
nalmente desplazable de modo que la cápsula de dosis unita-
ria puede oprimirse contra una aguja de perforación que está
25 permanentemente fijada en la abertura central de la otra co-
pa y sobresale desde esta copa.

El dispositivo de inhalación de aerosol en el
dibujo está pensado para ser cargado con una sola cápsula de
dosis unitaria. Cuando se gasta esta cápsula, se retira la
30 tapa y se sustituye la cápsula por una nueva. En una reali-

1 zación preferida, se disponen varias cápsulas, por ejemplo
5 a 10, en una rueda giratoria que puede facilitar la colo-
cación de las cápsulas en las posiciones operativas.

5 El dispositivo de inhalación de aerosol de acuer-
do con el dibujo se activa perforando la cápsula de dosis uni-
taria a través de la abertura central 11 en la copa 4 con la
aguja de perforación 10 que contiene un tubo capilar longitu-
dinal 7. La mezcla de sustancia activa y propulsor fluirá
10 entonces a través del tubo capilar 7 a la boquilla de pulve-
rización 9 y finalmente será expulsada a través de la sali-
da de inhalación 8. El diámetro del tubo capilar está prefe-
riblemente comprendido entre 0,25 y 1,00 mm.

15 Normalmente, no hay necesidad de un dispositivo
obturador entre la aguja de perforación y la cápsula de dosis
unitaria. El vaciado es rápido y la aguja desplaza a la par-
te afectada de la membrana de tal manera que se consigue auto-
máticamente una obturación adecuada. La punta de la aguja
puede preferiblemente estar cortada al sesgo (es decir, asi-
métricamente) a fin de cortar más eficazmente a través de la
20 membrana.

25 La aguja de perforación, como se ilustra en el
dibujo, puede estar equipada con una guía 5, un asidero 12 y
un muelle 6 que restablece la aguja a su posición original.
Como se ha descrito en lo que precede, la perforación de la
cápsula de dosis unitaria puede conseguirse oprimiendo una
aguja de perforación desplazable contra la cápsula u oprimien-
do la cápsula contra una aguja de perforación montada de ma-
nera fija. Con el fin de facilitar la perforación, la aguja
puede estar equipada con cualquier dispositivo mecánico ade-
30 cuado que ejerza acción de palanca.

1 Cuando se utiliza un cargador giratorio para
las cápsulas de dosis unitaria, es ventajoso disponer el
mecanismo de alimentación del cargador de modo que sea ac-
5 tivado por el movimiento de vaivén de la aguja de perfora-
ción o de la copa movable.

 Con el fin de coordinar la liberación de la mez-
cla de aerosol y la inhalación, la aguja de perforación (o
la copa movable) puede estar equipada con un bloqueo mecá-
nico que es liberado por la acción de la presión negativa
10 en la salida de inhalación obtenida en la inhalación. Usual-
mente, es deseable facilitar la inhalación a través de la
salida de inhalación, dotando a la base de la salida de
inhalación con pequeñas aberturas.

15

REIVINDICACIONES

20

 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
25 te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
recogen en las reivindicaciones siguientes:

 1ª.- Dispositivo de inhalación de aerosol para
inhalación de sustancias farmacológicamente activas a tra-
vés de una salida de inhalación, que comprende un recipien-
30 te de aerosol intercambiable en forma de una cápsula de

27127



1 dosis unitaria que incluye una membrana que ha de perforar-
se, dicha cápsula contiene una dosis unitaria de sustancia
activa en forma fluida o en forma de polvo y propulsor pue-
5 to a presión; la cápsula de dosis unitaria está mantenida
en posición entre dos copas, una de las copas tiene un agu-
jero central a través del cual puede insertarse una aguja
de perforación; la aguja de perforación contiene un tubo
capilar longitudinal que forma un tubo de alimentación pa-
10 ra una boquilla de pulverización que está montada en la
aguja de perforación; la boquilla de pulverización está
montada dentro de una salida de inhalación prevista para
ser insertada en la boca del paciente y para guiar el aere-
sol descargado; la cápsula de dosis unitaria y la aguja de
perforación son desplazables una con relación a otra de mo-
15 do que puede obligarse a la aguja de perforación a que per-
fore la cápsula de dosis unitaria; la cápsula de dosis uni-
taria, las copas y la aguja de perforación están ensambla-
das dentro de una envolvente en la que está montada la sa-
lida de inhalación.

20 2ª.- Dispositivo de inhalación de aerosol según
la reivindicación 1ª, en el que la aguja de perforación es
desplazable a través de la abertura central de una de las
copas.

25 3ª.- Dispositivo de inhalación de aerosol se-
gún la reivindicación 1ª, en el que la copa más alejada de
la aguja de perforación es longitudinalmente desplazable
de modo que la cápsula de dosis unitaria puede ser oprimi-
da contra una aguja de perforación que está permanentemen-
te fijada en la abertura central de la otra copa.

30 4ª.- Dispositivo de inhalación de aerosol según

1 - la reivindicación 1ª, que comprende una rueda giratoria pa
ra las cápsulas de dosis unitaria; estando provista la rue-
da de un mecanismo de alimentación que está mecánicamente
5 acoplado a la aguja de perforación y está previsto para
hacer avanzar una nueva cápsula a su posición de trabajo
cuando se desplaza la aguja de perforación.

5ª.- Recipiente de aerosol para uso exclusivo
en el dispositivo de inhalación de aerosol de la reivindi-
cación 1ª, e insertable entre las copas, cuyo recipiente
10 contiene una sustancia farmacológicamente activa y propul-
sor puesto a presión; el recipiente está provisto de una
membrana que ha de ser perforada; el volumen del recipien-
te es inferior a $2,0 \text{ cm}^3$; el contenido de sustancia farma-
cológicamente activa constituye una dosis unitaria, y es
15 inferior a 20 mg.

6ª.- Recipiente de aerosol según la reivindica-
ción 5ª, en el que la presión del recipiente está compren-
dida entre 0,3 y 1,0 MPa.

7ª.- Recipiente de aerosol según la reivindica-
ción 5ª, en el que el contenido de sustancia farmacológica
20 mente activa está comprendido entre 0,2 y 2,0 mg.

8ª.- Recipiente de aerosol según la reivindica-
ción 5ª, en el que el propulsor es dióxido de carbono.

9ª.- Dispositivo de inhalación de aerosol y re-
cipiente de aerosol correspondiente.
25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, representado en los dibujos que se acompañan y pa-
ra los fines que se han especificado.

30

27127



1

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

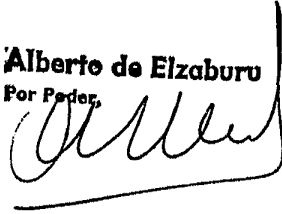
5

Madrid, 29.DIC.1977

P.A.

10

Alberto de Elizaburu
Por Poder.



15

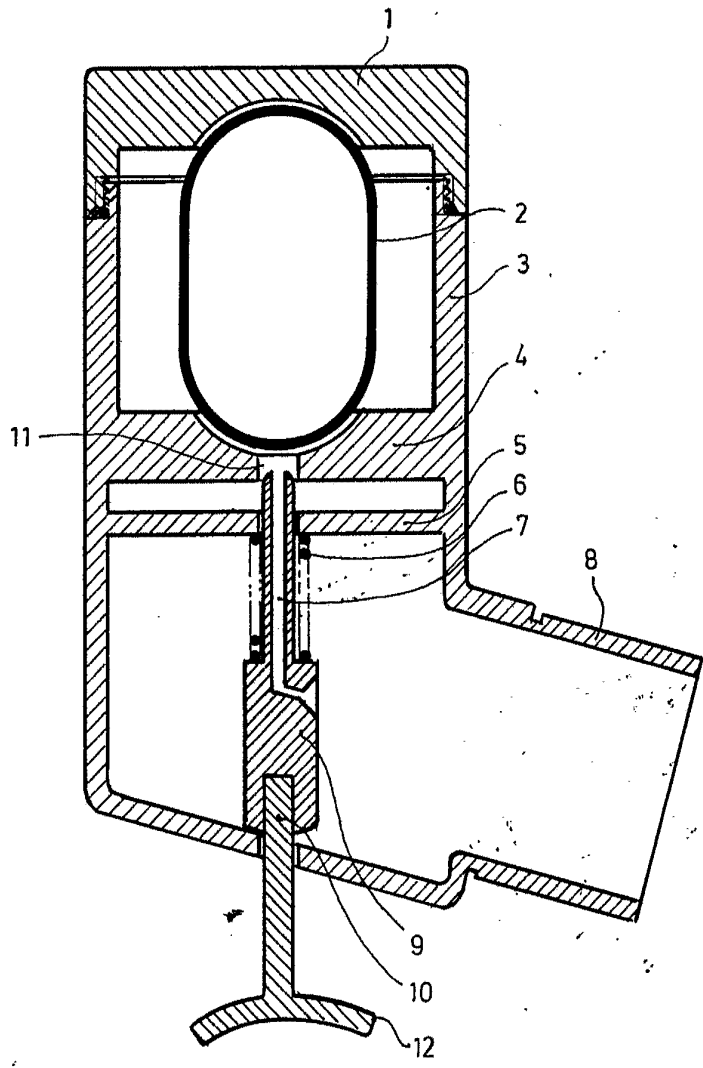
20

25

30

27127





Albergo de Elizabeta
Por Poder
[Signature]