

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 285**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2021 PCT/EP2021/058109**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2021 WO21198154**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2021 E 21714210 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024 EP 4126138**

54 Título: **Administración en aerosol de al menos dos composiciones líquidas**

30 Prioridad:

31.03.2020 EP 20167140

31.03.2020 US 202063002836 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.02.2025

73 Titular/es:

INVOX BELGIUM NV (100.00%)

Agoralaan - Building Abis

3590 Diepenbeek, BE

72 Inventor/es:

RAWERT, JÜRGEN;

BARTELS, FRANK y

DUDLEY, STEVEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 999 285 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración en aerosol de al menos dos composiciones líquidas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los dispositivos de inhalación para líquidos médicamente activos. En particular, la invención se refiere a un dispositivo de inhalación para la generación de un aerosol, comprendiendo el dispositivo al menos un primer depósito y un segundo depósito que contienen una primera composición líquida y una segunda composición líquida.

Antecedentes de la invención

10 Los nebulizadores u otros generadores de aerosol para líquidos son conocidos desde hace mucho tiempo en la técnica. Entre otros, dichos dispositivos se usan en ciencia y terapia médica. Allí sirven como dispositivos de inhalación para la aplicación de principios activos en forma de aerosoles, es decir, pequeñas gotas de líquido incorporadas en un gas. Dicho dispositivo de inhalación se conoce, por ejemplo, a partir del documento de Patente EP 0 627 230 B1. Los componentes esenciales de este dispositivo de inhalación son un depósito en el que está contenido el líquido que se va a aerosolizar; una unidad de bombeo para la generación de una presión que sea suficientemente alta para la nebulización; así como un dispositivo de atomización en forma de una boquilla. Una unidad de bombeo se define como un componente de unidad o dispositivo capaz de mover o comprimir un material fluido y que comprende al menos una cámara de bombeo, y opcionalmente comprende además componentes auxiliares, tales como un cuerpo, interfaces, y similares. Por medio de la unidad de bombeo, el líquido se extrae en una cantidad discreta, es decir, no de manera continua, desde el depósito, y se alimenta a la boquilla. La unidad de bombeo funciona sin propulsor y genera presión de manera mecánica.

15 Una realización conocida de dicho dispositivo de inhalación se presenta en el documento de Patente WO 91/14468 A1. En dicho dispositivo, la presión en la cámara de bombeo que está conectada a la carcasa se genera mediante el movimiento de un pistón hueco móvil. El pistón está dispuesto de manera móvil dentro de la cámara de bombeo inmóvil. La entrada (dispuesta anteriormente) del pistón hueco está conectada de manera fluida con el interior del depósito (sección de tubería de depósito). Su punta (dispuesta posteriormente) está orientada a la cámara de bombeo. Además, una válvula de retención que inhibe un flujo de retorno de líquido al depósito está dispuesta dentro de la punta del pistón.

20 Para el llenado del pistón, éste está conectado directamente con su extremo anterior al depósito. Al extraer el pistón de la cámara de bombeo, su volumen interior se amplía, de manera que se crea una presión negativa relativa creciente (es decir, vacío parcial) dentro de la cámara de bombeo. Esta presión se propaga a través del pistón hueco hacia el depósito, de manera que el líquido es aspirado desde el mismo hacia el pistón. Al mismo tiempo, dicha válvula se abre en su punta, ya que la presión dentro del depósito es mayor que dentro de la cámara de bombeo (todavía vacía). La cámara de bombeo se está llenando. Al mismo tiempo, se carga un muelle, y se bloquea en el extremo del movimiento cuando el pistón móvil ha alcanzado su punto muerto inferior y la cámara de bombeo se llena.

25 El muelle puede desbloquearse manualmente. La energía almacenada se libera entonces de repente. El pistón es empujado de nuevo en la dirección de la cámara de bombeo y dentro de la misma, disminuyendo así su volumen interior. La válvula de retención mencionada anteriormente se cierra ahora, de manera que se acumula una presión creciente dentro de la cámara de bombeo, ya que se impide que el líquido fluya de vuelta al depósito. Finalmente, esta presión da como resultado la expulsión del líquido desde la boquilla que está dispuesta en el extremo posterior de la cámara de bombeo.

30 Para enfrentarse al riesgo de un flujo inverso del líquido ya expulsado o incluso aire exterior, se puede disponer una válvula de retención adicional, denominada posteriormente válvula de salida, en el extremo posterior de la cámara de bombeo justo antes de la boquilla, permitiendo que pase el líquido emitido, pero bloqueando el gas entrante.

35 El pistón está dispuesto dentro del muelle de presión, que está diseñado como muelle helicoidal, limitando así su diámetro exterior. También debido al volumen típicamente pequeño (por ejemplo, 15 µl), el pistón está diseñado con un diámetro interior delgado (y a menudo también exterior).

40 Este diámetro interior típicamente pequeño del pistón móvil (por ejemplo, de 0,3 a 1,0 mm), junto con un tamaño pequeño de la válvula de retención que está dispuesta dentro, es un inconveniente de la construcción descrita. El diámetro pequeño da como resultado una alta resistencia al flujo, de manera que en particular los medios de viscosidades más altas fluyen solo muy lentamente dentro y a través del pistón. En otras palabras, la construcción descrita es adecuada especialmente para líquidos de baja viscosidad (acuosos) y para emitir dosis bajas de los mismos. Además, la fabricación de una válvula de retención suficientemente estanca de pequeño diámetro es difícil.

45 Otra desventaja de la solución descrita es que sólo puede emitirse un tipo de líquido a la vez, es decir, dependiendo del contenido del depósito. Si se aerosoliza otro líquido, el depósito debe cambiarse, y la boquilla debe limpiarse de restos del líquido anterior antes de que el dispositivo de inhalación pueda usarse de nuevo.

A partir del documento de Patente EP 1 747 035 B1 se conoce un dispositivo de inhalación que se basa en la técnica descrita anteriormente, pero que comprende dos depósitos separados que están conectados a través de dos mecanismos de bombeo separados a dos boquillas de expulsión individuales. Estas boquillas pueden formar dos pulverizaciones individuales que consisten en dichos dos líquidos, o pueden formar una única pulverización que consiste en estos dos líquidos. Sin embargo, todavía se aplican los inconvenientes mencionados anteriormente. Además, el dispositivo de inhalación contiene solo una unidad (por ejemplo, un muelle) que sirve como fuente de energía potencial tanto para depósitos como para mecanismos de bombeo. Como consecuencia, los dos líquidos que se van a dispensar deben tener propiedades similares, por ejemplo, viscosidades, ya que la fuerza que expulsará los dos líquidos será la misma.

También se conocen terapias de inhalación de más de un fármaco. En particular, se han desarrollado terapias de combinación triple de un antagonista muscarínico de acción prolongada ("LAMA"), un beta agonista de acción prolongada ("LABA") y un corticosteroide inhalado ("ICS") para tratar pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD"). Normalmente, los componentes de LAMA y LABA son solubles en agua, mientras que el componente de ICS es soluble en disolventes orgánicos e insoluble en solución acuosa. Por lo tanto, los pacientes necesitarían usar de dos a tres inhaladores diferentes para dispensar los componentes en forma líquida ya que combinar los tres componentes en una solución no es posible sin la precipitación de al menos uno de los componentes. Alternativamente, las terapias combinadas en un dispositivo se han limitado a polvo seco o suspensiones de polvo debido a la incompatibilidad de formulaciones de solución triple de LAMA + LABA + ICS.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método mejorado para administrar soluciones líquidas que tienen diferentes propiedades y/o ingredientes incompatibles a un paciente mediante inhalación que supere una o más de las desventajas de las terapias de inhalación actualmente conocidas. Es un objetivo adicional proporcionar un dispositivo de inhalación que permita dicho método de administración mejorado. Otros objetivos de la invención resultarán claros sobre la base de la siguiente descripción de la invención, ejemplos y reivindicaciones. El documento de Patente WO2018/234525A1 describe un dispositivo de inhalación para la generación de un aerosol de al menos dos composiciones líquidas con una única unidad de almacenamiento de energía potencial acoplada a un extremo de ambas cámaras de bombeo.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un dispositivo de inhalación para la generación de un aerosol, comprendiendo el dispositivo al menos un primer depósito y un segundo depósito que contienen una primera composición líquida y una segunda composición líquida, en donde el dispositivo de inhalación es un inhalador accionado por una bomba adaptado para liberar tras el accionamiento de una primera unidad de almacenamiento de energía potencial y una segunda unidad de almacenamiento de energía potencial una dosis medida de la primera composición líquida y de la segunda composición líquida desde el primer depósito y el segundo depósito a través de una primera área de salida y una segunda área de salida. En otro aspecto, la presente invención proporciona un primer depósito y un segundo depósito adaptados para su uso con un dispositivo de inhalación como se define en las realizaciones descritas en la presente memoria.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un dispositivo de inhalación según el primer aspecto de la invención y como se define en las realizaciones descritas en la presente memoria, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en algunas realizaciones una enfermedad o afección pulmonar. En otro aspecto más, la invención proporciona un método mejorado para administrar al menos dos composiciones líquidas a un sujeto según el cual se usa un dispositivo de inhalación como se ha descrito anteriormente para la administración de una primera composición líquida y una segunda composición líquida que tienen propiedades diferentes y/o ingredientes incompatibles. En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que se basa en dicho método mejorado de administración de al menos dos composiciones líquidas.

Descripción detallada de la invención

Los objetivos se resuelven mediante el tema objetivo de las reivindicaciones independientes. Se describen realizaciones ventajosas en las reivindicaciones dependientes, la descripción posterior, así como en las figuras adjuntas.

En términos generales, se dan algunas definiciones de términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Las definiciones deben usarse para determinar el significado de las expresiones respectivas a menos que el contexto requiera un significado diferente.

Un "inhalador" o "dispositivo inhalador" o "dispositivo de inhalación" es un dispositivo que está configurado y adaptado para la generación de una neblina, vapor o pulverización inhalable.

El término "aproximadamente" o similar junto con un atributo o valor incluye el atributo exacto o valor preciso, así como cualquier atributo o valor que normalmente se considera que cae dentro de la variabilidad normal o aceptada asociada con el campo técnico, y los métodos de medición o la determinación de dicho atributo o valor.

"Atomización" y "nebulización" en el contexto de inhaladores significa la generación de gotitas finas inhalables de un líquido. Las dimensiones típicas de las gotitas atomizadas están en el intervalo de varias micras.

- 5 Un "aerosol" es una dispersión de una fase sólida o líquida en una fase gaseosa. La fase dispersa, también denominada fase discontinua, está compuesta por múltiples partículas sólidas o líquidas. El aerosol generado por el dispositivo de inhalación de la invención es una dispersión de una fase líquida en forma de gotitas de líquido inhalables en una fase gaseosa que es normalmente aire. La fase líquida dispersa puede comprender opcionalmente partículas sólidas dispersas en el líquido.
- Un "cartucho" es una unidad que aloja uno o más depósitos que pueden retirarse del dispositivo y reemplazarse cuando los depósitos están vacíos. Por ejemplo, un cartucho puede alojar un depósito que contiene una composición líquida. Alternativamente, el cartucho puede alojar al menos dos depósitos, conteniendo cada uno una composición líquida, en una unidad.
- 10 Una "área de salida" es una localización en la que el líquido sale del dispositivo inhalador tras el accionamiento del dispositivo. Pueden incluirse múltiples áreas de salida en una única unidad de boquilla. Alternativamente, cada área de salida puede estar incluida en su propia unidad de boquilla separada. Cada área de salida puede tener uno o más canales para expulsar una composición líquida desde el dispositivo. Por ejemplo, un área de salida puede comprender solo un canal o puede comprender al menos dos canales.
- 15 Un "líquido" es un material fluido capaz de cambiar su forma a la de un recipiente que contiene el líquido pero que mantiene un volumen casi constante independiente de la presión. Un líquido puede representar una solución líquida monofásica o una dispersión con una fase líquida continua y una fase dispersa que puede ser líquida o no.
- Una "pluralidad" significa dos o más.
- 20 "Interior" significa dentro, pero también orientado hacia dentro; "Exterior" significa fuera, pero también orientado hacia fuera.
- Una "boquilla" es una unidad que sirve para la atomización/nebulización del líquido. Generalmente, el término significa la unidad en su totalidad. Sin embargo, una boquilla puede comprender uno o múltiples conjuntos de subunidades individuales, idénticas o diferentes. Una boquilla puede tener una pluralidad de canales de expulsión para emitir las composiciones líquidas descritas en la presente memoria.
- 25 El "eje principal" de una boquilla es su eje central paralelo o colineal a la dirección en la que se mueve la mayor parte del aerosol emitido después de salir de la boquilla.
- La "trayectoria de expulsión" es una línea imaginaria y relativamente recta que comienza en el extremo de un canal de expulsión. Se asemeja a la trayectoria de desplazamiento inicial de un líquido emitido desde el canal de expulsión cuando se hace funcionar el dispositivo de inhalación. Está claro que la boquilla (y todo el dispositivo de inhalación) debe adaptarse y configurarse por medio de, por ejemplo, una geometría del canal adecuada y una presión suficientemente alta de manera que el líquido emitido pueda proporcionarse en dicha línea recta y con una corriente aguda.
- 30 Cuando se cruzan dos o más trayectorias de expulsión, se forma un "punto de colisión".
- 35 El término "dosis medida" se refiere a la cantidad, por ejemplo, como se define en términos de volumen (por ejemplo, µL, microlitros), de composición líquida que se puede liberar mediante el dispositivo de inhalación como resultado de un solo (un) accionamiento del dispositivo.
- 40 El término "una dosis única" en referencia a una composición se refiere a la cantidad completa de la composición administrada a un sujeto en un suceso de dosificación, y que es farmacológicamente activa que se administra como parte de un régimen de dosificación. Como se entiende en la presente memoria, una dosis única puede administrarse a un sujeto, a través de un único (un) accionamiento del dispositivo de inhalación; alternativamente, también puede administrarse a lo largo de una pluralidad de accionamientos del dispositivo de inhalación, por ejemplo 2, o 3, o 4 accionamientos del dispositivo, y según el uso prescrito, por lo que las dosis medidas liberadas por accionamiento individual se combinan para proporcionar la dosis única requerida.
- 45 El término "que comprende" y los términos relacionados "comprende" o "comprende" se entenderán como que significan que pueden estar presentes características adicionales a las características precedidas por el término. Por el contrario, el término "consiste" y términos relacionados se entenderán como que significan que no están presentes otras características, distintas de las precedidas por el término, y si están presentes, solo en cantidades traza o residuales tales como para no conferir ninguna ventaja técnica o relevancia con respecto al objetivo de la invención.
- Se proporcionan definiciones adicionales en la descripción posterior.
- 50 En un primer aspecto, la invención se refiere a un dispositivo de inhalación para la generación de un aerosol de al menos dos composiciones líquidas, comprendiendo el dispositivo al menos un primer y segundo depósito que contienen al menos una primera y una segunda composición líquida, en donde el dispositivo de inhalación es un inhalador accionado por una bomba adaptado para liberar tras el accionamiento una dosis medida de la primera composición líquida desde el primer depósito y una dosis medida de la segunda composición líquida desde el segundo

depósito, en donde el primer y segundo depósito para almacenar la primera y segunda composición líquida están conectados de manera fluida a al menos una primera y segunda cámara de bombeo para la generación de una primera presión dentro de dicha primera cámara de bombeo y una segunda presión dentro de dicha segunda cámara de bombeo, una primera y segunda tubería ascendente, cada uno de las cuales puede recibirse con un extremo interior orientado hacia el depósito en dicha primera y segunda cámara de bombeo, en donde el volumen interior de la primera y segunda cámara de bombeo puede cambiarse mediante el movimiento relativo de la primera y segunda cámara de bombeo a la primera y segunda tubería ascendente, al menos una primera área de salida y una segunda área de salida adaptadas para expulsar por separado la primera y segunda composición líquida del dispositivo de inhalación, una primera unidad de almacenamiento de energía potencial acoplada con un extremo de la primera cámara de bombeo, y una segunda unidad de almacenamiento de energía potencial acoplada con un extremo de la segunda cámara de bombeo.

El dispositivo de inhalación según la invención sirve para la generación de un aerosol de al menos dos composiciones líquidas (por ejemplo, una primera composición líquida y una segunda composición líquida), en particular, de dichos aerosoles que pueden ser inhalados por un sujeto, por ejemplo, un animal o humano de sangre caliente, especialmente un sujeto humano, que lo necesite. Preferiblemente, el dispositivo de inhalación es adecuado para ser manual y/o portátil y también puede ser utilizado por el propio sujeto individual, siguiendo las instrucciones prescritas. En algunas realizaciones, el primer depósito y el segundo depósito se incorporan en una única unidad de cartucho o el primer depósito se incorpora en una primera unidad de cartucho y el segundo depósito se incorpora en una segunda unidad de cartucho. Dicha unidad(s) de cartucho puede retirarse del dispositivo y reemplazarse cuando los depósitos estén vacíos después del uso.

El dispositivo de inhalación es un inhalador accionado por una bomba que, como se entiende en la presente memoria, es un dispositivo de inhalación que comprende al menos dos dispositivos o unidades de bomba accionados mecánicamente que son capaces cada uno de desplazar o comprimir un líquido y/o fluido, tal como una primera composición líquida y una segunda composición líquida que tienen cada una propiedades diferentes y diferentes principios activos, aditivos y/o excipientes según la presente invención. En una realización de la invención, el inhalador accionado por una bomba es un inhalador accionado por una bomba de pistón que tiene al menos dos sistemas de bomba de pistón y al menos dos unidades de almacenamiento de energía potencial, cada una acoplada a los sistemas de bomba de pistón.

El inhalador accionado por una bomba puede comprender al menos dos dispositivos o unidades de bomba, cada uno acoplado a una unidad de almacenamiento de energía potencial separada, que genera una presión deseada para liberar al menos dos composiciones que tienen propiedades e ingredientes activos, aditivos y/o excipientes diferentes, tal como en el presente aspecto, a través de una primera área de salida y una segunda área de salida, generando al menos dos corrientes de aerosol. En algunas realizaciones preferidas, las al menos dos corrientes de aerosol se separan tras la inyección para evitar interacciones químicas indeseables o la precipitación de los principios activos, aditivos y/o excipientes. Por medio de las al menos dos unidades de bombeo, cada una de la primera composición líquida y la segunda composición líquida se extrae en una cantidad discreta, es decir, no de manera continua, desde el primer depósito y el segundo depósito, y se alimenta a la primera área de salida y la segunda área de salida. Las al menos dos unidades de bombeo funcionan sin propulsor y generan presión de manera mecánica. Las al menos dos unidades o dispositivos de bombeo comprenden cada uno preferiblemente una cámara de bombeo, y un medio para el almacenamiento de energía potencial, estando cada dispositivo acoplado a la cámara de bombeo y pudiendo bloquearse en una posición cargada, en donde tras el desbloqueo, la energía almacenada puede transformarse en un movimiento de la cámara de bombeo. El dispositivo inhalador comprende al menos dos unidades de almacenamiento de energía potencial que comprenden, tal como, por ejemplo, un muelle, un gas o una fuerza magnética. Debido a que cada unidad de bombeo está acoplada a una unidad de almacenamiento de energía potencial separada, cada unidad de bombeo puede configurarse para expulsar cada composición líquida con diferentes fuerzas o diferentes volúmenes, para compensar cualquier diferencia en las propiedades (por ejemplo, viscosidades) de las composiciones líquidas individuales a dispensar.

En realizaciones específicas, las al menos dos, o más específicamente, las dos unidades de almacenamiento de energía potencial pueden estar cada una en la forma de un muelle, en donde cada uno de los al menos dos, o más específicamente, dos muelles, puede tener la misma o diferente constante de elasticidad (k), preferiblemente una constante de elasticidad diferente, seleccionada normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 50 N/m (Newton/metro) a aproximadamente 5000 (cinco mil) N/m, tal como de aproximadamente 100 N/m a aproximadamente 2000 N/m, o de aproximadamente 150 N/m a aproximadamente 1500 N/m.

En realizaciones específicas adicionales, los dos muelles pueden producir la misma o diferente fuerza que varía típicamente de aproximadamente 5 N a aproximadamente 200 N (Newton), o de aproximadamente 10 N a aproximadamente 100 N, o de aproximadamente 20 N a aproximadamente 80 N, o de aproximadamente 30 N a aproximadamente 70 N o de aproximadamente 37 N a aproximadamente 62 N. En realizaciones específicas adicionales, sin embargo, los dos muelles pueden producir diferentes fuerzas con un primer muelle que tiene una fuerza seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 80 N a aproximadamente 120 N, y un segundo muelle que tiene una fuerza seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 40 N a aproximadamente 80 N.

Las dos unidades de almacenamiento de energía potencial, especialmente cuando están en forma de muelle, tal como un muelle en espiral, pueden estar hechas de un material elástico adecuado, tal como metal, por ejemplo, acero, cobre, aleaciones de berilio-cobre, aleaciones de níquel, especialmente aleaciones de níquel-cromo, tal como Inconel®, o de otro material, por ejemplo un material polímero o cerámico, tal como por ejemplo óxido de circonio u óxido de aluminio o caucho, por ejemplo muelles de caucho. En realizaciones específicas, las dos unidades de almacenamiento de energía potenciales pueden estar hechas preferiblemente del mismo material o pueden estar hechas de dos materiales diferentes.

En algunas realizaciones, las al menos dos áreas de salida del dispositivo de inhalación expulsan cada una la primera composición líquida y la segunda composición líquida a lo largo de trayectorias de expulsión respectivas. En algunas realizaciones, la primera área de salida y la segunda área de salida se incorporan en una única boquilla, o la primera área de salida se incorpora en una primera boquilla y la segunda área de salida se incorpora en una segunda boquilla. En algunas realizaciones, la primera área de salida comprende al menos dos canales para expulsar la primera composición líquida desde el dispositivo y la segunda área de salida comprende al menos dos canales para expulsar la segunda composición líquida desde el dispositivo. En algunas realizaciones particulares, la primera composición líquida se expulsa desde al menos dos canales de expulsión, teniendo cada uno su propia trayectoria de expulsión, y la segunda composición líquida se expulsa desde al menos dos canales de expulsión, teniendo cada uno su propia trayectoria de expulsión e independiente de los canales de expulsión de la primera composición líquida, para un total de al menos cuatro áreas de salida para un dispositivo inhalador. En algunas realizaciones particulares, para cada composición líquida, los al menos dos canales de expulsión pueden orientarse en ángulos de manera que al menos dos de dichas trayectorias de expulsión se crucen entre sí en un punto de colisión, de manera que se logre una formación de aerosol de tipo colisión (o basada en el impacto).

En algunas realizaciones preferidas, las áreas de salida y/o boquillas están adaptadas para expulsar por separado la primera composición líquida y la segunda composición líquida para evitar cualquier interferencia, interacciones químicas no deseadas o precipitación de los componentes potencialmente incompatibles (por ejemplo, principios activos, aditivos y/o excipientes) de las composiciones líquidas. En algunas realizaciones, la primera composición líquida se expulsa desde un canal de expulsión que tiene su propia trayectoria de expulsión, es decir, una dirección a lo largo de la cual la corriente de líquido emitida respectivamente abandona su canal, y la segunda composición líquida se expulsa desde otro canal de expulsión que tiene su propia trayectoria de expulsión. Alternativamente, la primera composición líquida se expulsa desde al menos dos canales de expulsión que tienen cada uno su propia trayectoria de expulsión, y la segunda composición líquida se expulsa desde al menos dos canales de expulsión que tienen cada uno su propia trayectoria de expulsión. En realizaciones preferidas, las áreas de salida y/o boquillas están configuradas de manera que no se produzca ninguna interferencia de las corrientes del aerosol de las al menos dos composiciones líquidas tras la expulsión desde el dispositivo.

En realizaciones específicas, el dispositivo de inhalación según la presente invención puede ser un inhalador de niebla aproximada (SMI) en donde el término "inhalador de niebla suave", como se usa en la presente memoria, se refiere a un dispositivo de inhalación móvil preferiblemente no electrificado para formulaciones líquidas con propiedades de nebulización de baja velocidad. En otras realizaciones específicas, dicho dispositivo de inhalación o, más específicamente, dicho inhalador de niebla suave comprende al menos una boquilla de tipo impacto como se ha descrito anteriormente para la nebulización/aerosolización de los líquidos médicamente activos que van a administrarse.

Por consiguiente, en otras realizaciones específicas, el dispositivo de inhalación según la presente invención es un inhalador de niebla suave y comprende al menos dos o, más específicamente, dos boquillas de tipo impacto como se describió anteriormente, teniendo cada boquilla de tipo impacto dos canales de expulsión con dos trayectorias de expulsión correspondientes, en donde las dos trayectorias de expulsión de una boquilla de tipo impacto tienen un punto de colisión en el que se cruzan las dos trayectorias de expulsión. En otras realizaciones específicas, cada una de las al menos dos composiciones líquidas o, más específicamente, de la primera y la segunda composición líquida se dispensa o expulsa mediante una boquilla de tipo impacto separada como se describió anteriormente.

Preferiblemente, el dispositivo de inhalación según la invención y las realizaciones descritas en la presente memoria liberan una dosis medida de cada una de la primera y segunda composición líquida tras su accionamiento, teniendo cada dosis medida el mismo o diferente volumen y es al menos de aproximadamente 1 μL (microlitros). En realizaciones adicionales, cada una de las dosis medidas de la primera y segunda composición líquida liberadas tras el accionamiento del dispositivo de inhalación puede tener el mismo o diferente volumen y es al menos de aproximadamente 1 μL , 2 μL , 5 μL , 10 μL o 15 μL , o al menos aproximadamente de 20 μL , 25 μL , 30 μL o 50 μL . En otras realizaciones, cada una de las dosis medidas de la primera y segunda composición líquida liberadas tras el accionamiento puede tener el mismo o diferente volumen y es de aproximadamente 1 μL a aproximadamente 50 μL , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 μL , o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 μL . En algunas realizaciones, cada una de las dosis medidas de la primera y segunda composición líquida liberadas tras el accionamiento tiene un volumen de aproximadamente 1 μL . En otras realizaciones, cada una de las dosis medidas de la primera y segunda composición líquida liberadas tras el accionamiento tiene un volumen de aproximadamente 10 μL . En otras realizaciones más, cada una de las dosis medidas de la primera y segunda composición líquida liberadas tras el accionamiento tiene un volumen de aproximadamente 15 μL .

En otra realización de la invención, una dosis única de la primera composición líquida y la segunda composición líquida puede liberarse mediante un accionamiento (único), o una pluralidad de accionamientos del dispositivo de inhalación.

Preferiblemente, cada una de las dosis individuales de la primera composición líquida y la segunda composición líquida puede tener la misma o diferente masa y comprende una cantidad de al menos aproximadamente 0,1 µg (microgramo), tal como de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1000 µg, o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 250 µg, o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg de un primer principio activo y al menos aproximadamente 0,1 µg, tal como de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1000 µg, o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 250 µg o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg de un segundo principio activo. En otras realizaciones, la primera composición líquida comprende un primer principio activo y la segunda composición líquida comprende un segundo principio activo que puede tener la misma o diferente masa y comprende una cantidad de al menos 1 µg, 2 µg, 2,5 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg, 50 µg o 100 µg. En otras realizaciones adicionales, la dosis única de la primera composición líquida comprende una cantidad de un primer principio activo y la segunda composición líquida comprende una cantidad de un segundo principio activo y opcionalmente un tercer principio activo que puede tener la misma o diferente masa en el intervalo de aproximadamente 1 a 10 µg, aproximadamente 2 a 30 µg o aproximadamente 2,5 a 25 µg.

En realizaciones adicionales, la primera y/o la segunda composición líquida, según sea el caso, puede comprender más de un principio activo, tal como una mezcla de dos o más principios activos diferentes en las cantidades o concentraciones, como se describió anteriormente.

En una realización adicional, el dispositivo de inhalación puede sujetarse cómodamente con una mano. El dispositivo de inhalación comprende al menos dos depósitos para almacenar por separado la primera y segunda composición líquida, y al menos dos unidades de bombeo comprendiendo cada una, una cámara de bombeo para generar una presión dentro de dicha cámara de bombeo, en donde la primera cámara de bombeo está conectada de manera fluida con el primer depósito, opcionalmente por medio de una primera tubería de depósito (o sección de tubería de depósito), a través de una primera válvula de retención, que se bloquea en la dirección del primer depósito. De manera similar, la segunda cámara de bombeo está conectada de manera fluida con el segundo depósito, opcionalmente por medio de una segunda tubería de depósito (o sección de tubería de depósito), a través de una segunda válvula de retención, que se bloquea en la dirección del segundo depósito. Por lo tanto, la primera y segunda válvula de retención permiten un flujo de líquido desde el primer y segundo depósito hacia la primera y segunda cámara de bombeo y bloquean un flujo en la dirección opuesta.

En algunas realizaciones, el dispositivo de inhalación comprende además una primera tubería ascendente que tiene al menos un extremo interior orientado hacia el depósito que puede recibirse en la primera cámara de bombeo, y una primera área de salida, que está conectada de manera estanca a los líquidos directa o indirectamente al extremo exterior de la primera tubería ascendente. De manera similar, el dispositivo de inhalación comprende además una segunda tubería ascendente que tiene al menos un extremo interior orientado hacia el depósito que puede recibirse en la segunda cámara de bombeo, y una segunda área de salida, que está conectada de manera estanca a los líquidos directa o indirectamente al extremo exterior de la segunda tubería ascendente.

En algunas realizaciones, el volumen interior de las al menos dos cámaras de bombeo es cambiable por medio del movimiento relativo de la cámara de bombeo a las tuberías ascendentes en el sentido de que cada tubería ascendente aumenta el volumen al ser empujada hacia dentro y disminuye el volumen al ser extraída de su cámara de bombeo respectiva. El término "volumen interior" describe el volumen que se extiende desde la entrada orientada hacia el depósito de cada cámara de bombeo hasta el lugar donde está situado el extremo interior de la tubería ascendente respectiva.

Según la invención, cada tubería ascendente está inmóvil y firmemente, directa o indirectamente, y/o permanente o de forma desmontable, unida al dispositivo, mientras que cada cámara de bombeo es móvil con relación al dispositivo. En otras palabras, cada tubería ascendente mantiene su posición con respecto al dispositivo, y cada cámara de bombeo puede alterar su posición con respecto al dispositivo, y en particular, a lo largo de un eje longitudinal del mismo, para realizar, por ejemplo, un movimiento de tipo pistón en cilindro de la tubería ascendente inmóvil en la cámara de bombeo móvil. Una tubería ascendente inmóvil de este tipo se describe en detalle en el documento de Patente WO2018/197730.

En otra realización, la inmovilidad de cada tubería ascendente está relacionada principalmente con el área de salida, en lugar de con el dispositivo. Por lo tanto, las áreas de salida y las tuberías ascendentes forman, en términos de movilidad, una unidad. Sin embargo, si las propias áreas de salida están inmóviles con respecto al dispositivo, esto también es cierto para las tuberías ascendentes, llegando así a la realización descrita.

Una ventaja de estas características es que los pasos entre las cámaras de bombeo y los depósitos pueden diseñarse con menos restricciones en comparación con la técnica conocida. Por ejemplo, es posible diseñar una válvula de retención significativamente mayor, que es más fácil de fabricar, puesto que no tiene que estar contenida dentro del pistón hueco conocido en la técnica. Como resultado, el tamaño de la válvula de retención respectiva solo está restringido principalmente por el tamaño interior del dispositivo o, si se desea dicha construcción, el tamaño interior de una unidad de almacenamiento de energía potencial que rodea las unidades de bombeo. La identidad (aproximada)

del diámetro de la válvula, la tubería ascendente y la tubería de depósito, como se conoce de la técnica, se vuelve obsoleta. Además, puesto que no es necesario conectar ningún pistón móvil a cada uno de los depósitos respectivos, el componente que entra en los depósitos y el componente móvil (es decir, las cámaras de bombeo) pueden diseñarse independientes entre sí, permitiendo adaptarse mejor a las funciones individuales. A este respecto, la invención proporciona una mayor flexibilidad de diseño porque las al menos dos cámaras de bombeo móviles, debido a su estructura y dimensiones robustas, proporcionan mejores oportunidades para diseñar una conexión mecánicamente estable con los depósitos que la tubería ascendente móvil respectiva que es normalmente menos robusta. Además, la conexión entre las cámaras de bombeo y los depósitos puede diseñarse con un diámetro mayor, de manera que se hagan factibles velocidades de flujo y viscosidades de fluido mayores. Además, un soporte mecánico para los depósitos puede estar integrado en el componente que comprende las cámaras de bombeo. Adicionalmente, el respiradero para el equilibrio de la presión de los depósitos puede alejarse del propio cuerpo de depósito a, por ejemplo, un conector que forma una interfaz entre los depósitos y las cámaras de bombeo, facilitando la construcción y evitando la necesidad de proporcionar un cuerpo de depósito esencialmente "abierto".

Según una realización, cada una de las al menos dos válvulas de retención está adaptada para abrirse solo cuando la diferencia de presión entre el lado anterior y el lado posterior de la válvula, es decir, el lado del depósito y el de la cámara de bombeo, esté por encima de un valor umbral predefinido, y permanece cerrada siempre que la diferencia de presión esté por debajo del valor umbral. Por "diferencia de presión" se entiende que, independientemente de los valores de presión concretos, sólo es relevante la diferencia de presión relativa entre los dos lados para determinar si la válvula de retención se cierra o se abre.

Tras la activación de cada una de las al menos dos unidades de bombeo, al generar una presión de la cámara de bombeo alta, la diferencia de presión (debido a una presión alta en la cámara de bombeo, y una presión significativamente menor en el depósito, que da como resultado una diferencia de presión grande) llega a ser lo suficientemente alta y supera el valor umbral de la diferencia de presión, de modo que cada una de las al menos dos válvulas de retención finalmente se abren y permiten que la cámara de presión se llene con líquido desde el depósito.

Según una realización adicional, un dispositivo de inhalación comprende al menos dos válvulas de salida, una dentro de cada una de las al menos dos tuberías ascendentes para evitar un flujo de retorno de líquido o aire al extremo exterior de las mismas.

Según otra realización, el dispositivo de inhalación comprende al menos dos válvulas de salida entre cada una de las al menos dos tuberías ascendentes y al menos dos áreas de salida para evitar un flujo de retorno de líquido o aire hacia el extremo exterior de cada una de las al menos dos tuberías ascendentes.

Opcionalmente, cada una de las al menos dos válvulas de salida pueden ser de un tipo que se cierre por debajo (y abra por encima) de una diferencia de presión umbral como se describió anteriormente.

En algunas realizaciones, la primera área de salida y la segunda salida se incorporan en una única boquilla, o la primera área de salida se incorpora en una primera boquilla y la segunda área de salida se incorpora en una segunda boquilla para separar las dos corrientes de salida de la primera y la segunda composición líquida. En realizaciones particulares, la boquilla(s) se construye como una pila de placas relativamente planas. Dichas placas pueden fabricarse preferiblemente mediante tecnologías de sustracción de material tales como grabado o similares. Las obleas de diferentes materiales, tales como silicio, vidrio, metal, cerámica o plástico, pueden formar el producto semiacabado. Los canales que conducen a cada área de salida se colocan en uno de los dos lados planos del sustrato, o incluso a ambos lados. Después, apilando varias de dichas placas, puede fabricarse una pila de boquillas que proporciona una pluralidad de pares de canales de expulsión. En algunas realizaciones, cada área de salida comprende al menos dos canales para expulsar las composiciones líquidas a partir del dispositivo.

En otras realizaciones, la boquilla(s) se construye a partir de una forma básica simétrica de rotación tridimensional. Dicha forma básica puede ser un cono, un cilindro o una pirámide. Normalmente, el eje de rotación o simetría de la forma base coincide con el eje principal de la boquilla acabada.

Según una realización adicional, cada uno de los al menos dos depósitos está firmemente unido a la cámara de bombeo y, por lo tanto, es móvil dentro del dispositivo. Esto significa que en cada ciclo de expulsión, el primer depósito se mueve junto con la primera cámara de bombeo desde la posición inicial, en la que la primera cámara de bombeo tiene su volumen interior máximo, hasta la posición final, en la que el mismo es mínimo, y finalmente de vuelta a la posición inicial. De manera similar, el segundo depósito se mueve junto con la segunda cámara de bombeo desde la posición inicial, en la que la segunda cámara de bombeo tiene su volumen interior máximo, hasta la posición final, en la que el mismo es mínimo, y finalmente de vuelta a la posición inicial. Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "firmemente unido" incluye formas de unión tanto permanentes como no permanentes (es decir, liberables). Una de las ventajas de esta construcción es que proporciona el menor volumen muerto posible entre los depósitos y las cámaras de bombeo.

Según otra realización, cada uno de los al menos dos depósitos está unido a la al menos una cámara de bombeo por medio de un elemento flexible tal como, por ejemplo, una manguera, y firmemente unido al dispositivo. Por lo tanto, según esta realización, cada uno de los primer y segundo depósito no se mueve junto con las primera y segunda

cámara de bombeo, sino que está firmemente (pero, sin embargo, normalmente de manera desmontable) unido al dispositivo. Una ventaja de esta construcción es que la energía que se libera de manera abrupta al desbloquear los medios para el almacenamiento de energía potencial actúa únicamente sobre la primera y segunda cámara de bombeo para acelerar las mismas, pero no también sobre el primer y segundo depósito que normalmente - y en particular al comienzo de su uso - pueden tener una masa relativamente grande. Esto conduce a una mayor aceleración de la primera y la segunda cámara de bombeo y, por lo tanto, a una mayor presión.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un primer depósito que contiene una primera composición líquida que comprende un beta agonista de acción prolongada, y un segundo depósito que contiene una segunda composición líquida que comprende un corticosteroide inhalado, en donde cada uno del primer y segundo depósito está adaptado para su uso con un dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17. El primer y segundo depósito están adaptados para alojarse e integrarse con las otras características y componentes del dispositivo de inhalación y pueden estandarizarse cuando una pluralidad de depósitos (por ejemplo, dos o más de dos) pueden estar contenidos e integrados en el dispositivo de inhalación. Dicho primer depósito se puede conectar a la primera cámara de bombeo, y dicho segundo depósito se puede conectar a la segunda cámara de bombeo. En una realización, cada uno de los depósitos (2A, 2B) según la invención está adaptado para poder unirse firmemente a cada una de las cámaras de bombeo (3A, 3B) y, por lo tanto, puede moverse dentro del dispositivo. En una realización alternativa, cada uno de los depósitos (2A, 2B) está adaptado para conectarse a cada una de las cámaras de bombeo (3A, 3B) por medio de un elemento flexible, y firmemente unido al dispositivo.

La cantidad de la primera y segunda composición líquida que puede acomodarse, es decir, almacenarse en el primer y segundo depósito es una cantidad por la que al accionar el dispositivo, se libera una cantidad de al menos una dosis medida de la primera y segunda composición líquida. En algunas realizaciones, cada uno del primer y segundo depósito es un depósito multidosis, lo que significa que contiene una pluralidad de dosis individuales, que pueden administrarse a través de una pluralidad de accionamientos del dispositivo. Expresado de forma alternativa, cada uno del primer y segundo depósito contiene preferiblemente una cantidad de la primera y segunda composición líquida adaptada para múltiples, o una pluralidad de accionamientos del dispositivo de inhalación.

En una realización, el dispositivo de inhalación y/o los al menos dos depósitos adaptados para el dispositivo de inhalación contienen una cantidad de al menos dos composiciones líquidas adecuadas para 1 a aproximadamente 120, o 1 a aproximadamente 90, o 1 a aproximadamente 60, o 1 a aproximadamente 30, o 1 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 o a aproximadamente 60 accionamientos del dispositivo de inhalación, o una cantidad de al menos dos composiciones líquidas adecuadas para la liberación de 1 a 120, o 1 a 90, o 1 a 60, o 1 a 30, o 1 a 20, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 o a aproximadamente 80 dosis medidas de composiciones líquidas en aerosol.

En un aspecto adicional de la presente invención, el dispositivo inhalador incluye una primera composición líquida en un primer depósito y una segunda composición líquida en un segundo depósito. La primera y segunda composición líquida se formulan como composiciones que son adecuadas y adaptadas para su uso por inhalación, en otras palabras, composiciones que pueden atomizarse para inhalación y que son fisiológicamente aceptables para inhalación por un sujeto.

La primera y segunda composición líquida contenidas dentro del dispositivo de inhalación, y, más específicamente, dentro del primer y segundo depósito pueden estar en forma de una dispersión, por ejemplo, una suspensión con una fase líquida continua, y una fase sólida dispersa. Preferiblemente, sin embargo, la primera y segunda composición líquida están en forma de una solución, en la que los principios activos y otros materiales se disuelven y solubilizan en una solución vehículo líquida.

En algunas realizaciones, la primera y la segunda composición líquida comprenden la misma o diferentes composiciones de disolventes que los vehículos líquidos. En realizaciones específicas, sin embargo, la primera y la segunda composición líquida comprenden preferiblemente diferentes composiciones de disolventes como vehículos líquidos. Por ejemplo, la primera composición líquida y la segunda composición líquida pueden comprender ambas una solución acuosa. En otras realizaciones, la primera composición líquida puede comprender una solución acuosa, y la segunda composición líquida puede comprender una solución orgánica o una mezcla de soluciones acuosas y orgánicas. En algunas realizaciones, la solución orgánica comprende una solución alcohólica, tal como una solución etanólica.

En realizaciones específicas adicionales, el vehículo líquido o disolvente comprende agua y/o etanol, preferiblemente etanol. En realizaciones específicas adicionales, dicho vehículo líquido o disolvente comprende o preferiblemente consiste en etanol o una mezcla de etanol y agua, en donde el etanol puede estar comprendido en una cantidad de al menos aproximadamente el 50% en peso, o al menos aproximadamente el 60% en peso o al menos aproximadamente el 70% en peso o incluso más y agua en una cantidad correspondiente de hasta aproximadamente el 50% en peso, o hasta aproximadamente el 40% en peso o hasta aproximadamente el 30% en peso o menos. En realizaciones específicas, el vehículo líquido o disolvente comprende o consiste en etanol en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 80% en peso, tal como aproximadamente 70% en peso, y agua en una cantidad de aproximadamente 40 a aproximadamente 20% en peso, tal como aproximadamente 30% en peso.

5 En algunas realizaciones, la primera composición líquida comprende un beta agonista de acción prolongada (LABA), preferiblemente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Ejemplos, no limitantes, de beta agonistas de acción prolongada, incluyen albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, indacaterol, indacterol, isoetarina, isoprenalina levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, olodaterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonterol, tiaramde, terbutalina y terbuterol. En algunas realizaciones, el beta agonista de acción prolongada es olodaterol.

10 En otras realizaciones, la primera composición líquida comprende un antagonista muscarínico (LAMA) de acción prolongada, preferiblemente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Ejemplos no limitantes de antagonistas muscarínicos de acción prolongada, incluyen bromuro de aclidinio, bromuro de glicopirronio, revefenacina, tiotropio, tal como bromuro de tiotropio, bromuro de umeclidinio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de ipratropio, cloruro de tropio y tolterodina. En algunas realizaciones, el antagonista muscarínico de acción prolongada es bromuro de tiotropio.

15 En algunas realizaciones, la primera composición líquida comprende una mezcla de un beta agonista de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada. En algunas realizaciones, la mezcla del beta agonista de acción prolongada y el antagonista muscarínico de acción prolongada comprende olodaterol y bromuro de tiotropio.

20 En algunas realizaciones, la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado (ICS). Ejemplos no limitantes de corticosteroides inhalados incluyen prednisolona, prednisona, propionato de butixocort, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona (furoato), ciclesonida, rofleponida, dexametasona, etiprednol-dicloroacetat, deflazacort, etiprednol, loteprednol, RPR-106541, NS-126 y ST-26. En algunas realizaciones, el corticosteroide inhalado es ciclesonida.

En algunas realizaciones, la primera composición líquida comprende un beta agonista de acción prolongada y la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado. En realizaciones específicas, el beta agonista de acción prolongada es olodaterol y el corticosteroide inhalado es ciclesonida.

25 En algunas realizaciones, la primera composición líquida comprende un beta agonista de acción prolongada y la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado y una dosis medida de la primera composición líquida que comprende el beta agonista de acción prolongada tiene un volumen de al menos 1 μ L y una dosis medida de la segunda composición líquida que comprende el corticosteroide inhalado tiene un volumen de al menos 1 μ L. En algunas realizaciones, la dosis medida de la primera composición líquida comprende una cantidad de al menos 1 μ g del beta agonista de acción prolongada, y en donde la dosis medida de la segunda composición líquida comprende una cantidad de al menos 1 μ g del corticosteroide inhalado.

30 En algunas realizaciones, el beta agonista de acción prolongada se disuelve en la primera composición líquida, y el corticosteroide inhalado se disuelve en la segunda composición líquida.

35 En algunas realizaciones, la primera composición líquida comprende una mezcla de un beta agonista de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada y la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado. En realizaciones específicas, la mezcla del beta agonista de acción prolongada y el antagonista muscarínico de acción prolongada comprende olodaterol y bromuro de tiotropio y el corticosteroide inhalado es ciclesonida. En realizaciones particulares, una dosis medida de la primera composición líquida que comprende el beta agonista de acción prolongada y el antagonista muscarínico de acción prolongada tiene un volumen de al menos 1 μ L y una dosis medida de la segunda composición líquida que comprende el corticosteroide inhalado tiene un volumen de al menos 1 μ L. En algunas realizaciones, la dosis medida de la primera composición líquida comprende una cantidad de al menos 1 μ g del beta agonista de acción prolongada y una cantidad de al menos 1 μ g del antagonista muscarínico de acción prolongada, y en donde la dosis medida de la segunda composición líquida comprende una cantidad de al menos 1 μ g del corticosteroide inhalado.

40 En algunas realizaciones, el beta agonista de acción prolongada se disuelve en la primera composición líquida, y el corticosteroide inhalado se disuelve en la segunda composición líquida y el antagonista muscarínico de acción prolongada se disuelve en la primera composición líquida.

45 En realizaciones adicionales, la primera y segunda composición líquida pueden comprender, opcionalmente, uno o más aditivos y/o excipientes fisiológicamente aceptables, que son adecuados para su uso por inhalación. Los excipientes que se pueden presentar en la composición incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes tamponantes para regular o controlar el pH de la solución, sales, agentes enmascaradores del sabor, tensioactivos, lípidos, antioxidantes, conservantes, tales como cloruro de benzalconio (BAC), parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, ácido sórbico y sales del mismo, y co-disolventes, que se pueden usar para potenciar o mejorar la solubilidad, por ejemplo etanol, o un glicol. En algunas realizaciones, las composiciones líquidas también están esencialmente libres de un propulsor tal como un propulsor de hidrofluoroalcano (HFA).

50 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del dispositivo de inhalación en terapia y tratamiento profiláctico de una enfermedad o afección. En realizaciones específicas, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección pulmonar o respiratoria. En particular, el dispositivo de inhalación según la invención se usa para el

tratamiento o prevención de una enfermedad o afección pulmonar. Como se entiende en la presente memoria, una enfermedad o afección pulmonar puede afectar a uno o más aspectos anatómicos y/o función del pulmón(s) de un sujeto y las vías respiratorias asociadas.

5 El tratamiento se refiere a la administración de la primera y segunda composición líquida para la terapia de la enfermedad o afección, conduciendo, por ejemplo, para mejorar, disminuir o aliviar al menos un síntoma de la enfermedad o afección, o detener o ralentizar la progresión de al menos un síntoma de la enfermedad o afección, tal como, por ejemplo, conservar la función pulmonar. La prevención de una enfermedad o afección puede entenderse que es un tratamiento profiláctico y se refiere a la administración de la primera y segunda composición líquida a un sujeto que puede no haber desarrollado la enfermedad o afección pero que está en riesgo, o es susceptible a la enfermedad o afección.

Tanto en el tratamiento como en la prevención de la enfermedad o afección, la primera y la segunda composición líquida se administran por medio del dispositivo de inhalación y las realizaciones descritas en la presente memoria en cantidades terapéuticamente eficaces, tales como en las cantidades descritas anteriormente.

15 En una realización particularmente preferida, la enfermedad o afección es una enfermedad pulmonar tal como, por ejemplo, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD").

20 En la presente memoria se describe el uso de un dispositivo o depósitos de inhalación que contienen la primera y segunda composición líquida, como se describe en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la fabricación o preparación de un medicamento o dispositivo médico para el tratamiento de un sujeto que lo necesita en relación con cualquier enfermedad o afección también se proporciona en el contexto de la presente invención. En realizaciones particulares, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección pulmonar, por ejemplo, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD"). En otras realizaciones particulares, la primera composición líquida comprende un beta agonista de acción prolongada, tal como olodaterol y la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado, tal como ciclesonida. En otras realizaciones particulares más, la primera composición líquida comprende además un antagonista muscarínico de acción prolongada, tal como bromuro de tiotropio.

25 En la presente memoria se describe además un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método una etapa de administrar una dosis medida de una primera composición líquida y una segunda composición líquida usando un dispositivo de inhalación como se describe en una cualquiera o combinación de las realizaciones anteriores. En realizaciones particulares, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección pulmonar, por ejemplo, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD"). En otras realizaciones particulares, la primera composición líquida comprende un beta agonista de acción prolongada, tal como olodaterol y la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado, tal como ciclesonida. En otras realizaciones particulares más, la primera composición líquida comprende además un antagonista muscarínico de acción prolongada, tal como bromuro de tiotropio.

35 Preferiblemente, el dispositivo de inhalación usado en los métodos descritos en la presente memoria es un dispositivo de mano, es decir, portátil, mediante el cual la administración de la primera y segunda composición líquida y el accionamiento del dispositivo se lleva a cabo por el propio sujeto humano o paciente directamente y según las instrucciones prescritas que también pueden acompañar al dispositivo.

40 También se describe en la presente memoria un método para administrar composiciones líquidas a un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método la etapa de proporcionar un dispositivo de inhalación como se ha descrito anteriormente a dicho sujeto. El sujeto es preferiblemente un paciente humano, en particular un paciente humano que padece una enfermedad o afección, preferiblemente una enfermedad pulmonar, tal como asma o COPD. El paciente puede estar provisto además de instrucciones para usar el dispositivo, accionarlo e inhalar el aerosol emitido desde él.

45 En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección, preferiblemente una enfermedad pulmonar, tal como asma o COPD, comprendiendo el método una etapa de administrar una primera y segunda composición líquida a dicho sujeto usando un dispositivo como se ha descrito anteriormente. De nuevo, el paciente puede estar provisto de instrucciones para usar el dispositivo, accionarlo e inhalar el aerosol emitido desde el mismo.

50 También se describe la provisión de la combinación de una primera y una segunda composición líquida para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección, preferiblemente una enfermedad pulmonar, tal como asma o COPD, en donde la primera y la segunda composición líquida se administran al sujeto usando un dispositivo de inhalación según el primer aspecto de la invención.

Descripción de los dibujos

Figura 1 muestra los componentes principales de un dispositivo de inhalación útil para llevar a cabo la invención.

55 En la **Figura 1**, se representan esquemáticamente y no a escala los componentes principales de un dispositivo de inhalación ejemplar útil para llevar a cabo la invención, en la situación anterior al primer uso. El dispositivo mostrado

representa una realización no limitante de los dispositivos de inhalación de la presente invención descritos en la presente memoria.

5 El dispositivo de inhalación comprende una carcasa 1, que está conformada y dimensionada preferiblemente de tal manera que puede sujetarse con una mano y puede accionarse con un dedo, por ejemplo el pulgar (no mostrado). El dispositivo comprende además dos depósitos 2A, 2B para el almacenamiento respectivo de un líquido médicamente activo F1, F2. Los depósitos mostrados 2A, 2B están diseñados para ser plegables; eso significa que durante el vaciado posterior, las paredes elásticas o al menos flexibles se doblan, de modo que la presión negativa relativa (es decir, el vacío parcial) que es necesaria para la extracción de una cierta cantidad de líquido F1, F2 no aumenta, o casi no aumenta. Un efecto similar puede lograrse mediante realizaciones alternativas, en las que un recipiente rígido tiene un fondo móvil por medio del cual el volumen interior del depósito respectivo también puede reducirse sucesivamente (no mostrado).

10 Además, el dispositivo de inhalación comprende una unidad de bombeo con dos cámaras de bombeo 3A, 3B para la generación de las presiones deseadas que son necesarias para emitir líquido F1, F2 y nebulizar el mismo. La unidad de bombeo puede comprender también componentes adicionales que no están representados (pulsador, dispositivo de bloqueo, etc.).

15 Se proporcionan al menos dos unidades de almacenamiento de energía potencial 6A, 6B (por ejemplo, muelles), cada una de las cuales está acoplada con un extremo (dirigido hacia arriba) a las cámaras de bombeo 3A, 3B y que está soportada en la carcasa 1 (parte inferior de la figura).

20 El dispositivo de inhalación comprende además al menos dos tuberías ascendentes 4A, 4B con al menos un extremo interior 4A', 4B' respectivo orientado hacia el depósito que puede recibirse en dichas cámaras de bombeo 3A, 3B. En otras palabras, las tuberías ascendentes 4A, 4B pueden ser empujadas al menos parcialmente dentro de las cámaras de bombeo 3A, 3B, dando como resultado una disminución de los volúmenes interiores de las cámaras de bombeo 3A, 3B. El término "volumen interior" describe el volumen que se extiende desde la entrada orientada hacia el depósito de la cámara de bombeo 3A, 3B hasta el lugar donde está situado el extremo interior 4A', 4B' de la tubería ascendente 4A, 4B.

25 Preferiblemente, la cámara de bombeo 3A, 3B presenta en la sección que sirve para el alojamiento de las tuberías ascendentes una sección transversal interior circular, que corresponde a la sección transversal exterior circular (entonces también) de la sección de la tubería ascendente correspondiente. Por supuesto, también son posibles otras formas de sección transversal.

30 Además, el dispositivo de inhalación comprende dos áreas de salida 5A, 5B, cada una de las cuales está conectada de manera estanca a los líquidos a los respectivos extremos exteriores 4A'', 4B'' de las tuberías ascendentes 4A, 4B. Las áreas de salida 5A, 5B son adecuadas para nebulizar/atomizar líquido en una única corriente o al menos dos corrientes usando el principio de dos chorros de líquido en colisión. Las áreas de salida 5A, 5B que se representan a modo de ejemplo comprenden dos unidades de boquilla separadas, pero las áreas de salida 5A, 5B también pueden incluirse en una unidad de boquilla (no representada). Cada una de las dos áreas de salida 5A, 5B está conectada a una cámara de bombeo individual 3A, 3B y, por lo tanto, a los depósitos de líquido 2A, 2B. Cada líquido F1, F2 tiene su propia cámara de bombeo 3A, 3B para evitar la mezcla no deseada.

35 Las tuberías ascendentes 4A, 4B están diseñadas para ser inmóviles y estar firmemente unidas al dispositivo. Las tuberías ascendentes 4A, 4B también están firmemente unidas a las áreas de salida 5A, 5B, que a su vez también están unidas al dispositivo. Por el contrario, las cámaras de bombeo 3A, 3B están diseñadas para ser móviles con respecto al dispositivo y las áreas de salida 5A, 5B. Los beneficios de este diseño ya se han explicado; se hace referencia a las secciones respectivas anteriores.

Lista de referencias

- 1 carcasa
- 45 2A, 2B primer y segundo depósito
- 3A, 3B primera y segunda cámara de bombeo
- 4A, 4B primer y segundo tubo ascendente
- 4A', 4B' extremo interior
- 4A'', 4B'' extremo exterior
- 50 5A, 5B primera área de salida y segunda área de salida
- 6A, 6B unidades de almacenamiento de energía potencial
- F1, F2 primera y segunda composición líquida

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de inhalación para la generación de un aerosol de al menos dos composiciones líquidas, comprendiendo el dispositivo al menos un primer y segundo depósito (2A, 2B) que contienen al menos una primera y una segunda composición líquida (F1, F2), en donde el dispositivo de inhalación es un inhalador accionado por una bomba adaptado para liberar tras el accionamiento una dosis medida de la primera composición líquida (F1) desde el primer depósito (2A) y una dosis medida de la segunda composición líquida (F2) desde el segundo depósito (2B), en donde el primer y segundo depósito (2A, 2B) para almacenar la primera y segunda composición líquida (F1, F2) están conectados de manera fluida a al menos una primera y una segunda cámara de bombeo (3A, 3B) para la generación de una primera presión dentro de dicha primera cámara de bombeo (3A) y una segunda presión dentro de dicha segunda cámara de bombeo (3B), una primera y segunda tubería ascendente (4A, 4B), cada una de las cuales puede recibirse con un extremo interior (4A', 4B') orientado hacia el depósito en dicha primera y segunda cámara de bombeo (3A, 3B), en donde el volumen interior de la primera y segunda cámara de bombeo (3A, 3B) es cambiable por medio del movimiento relativo de la primera y segunda cámara de bombeo (3A, 3B) a la primera y segunda tubería ascendente (4A, 4B), al menos una primera área de salida y una segunda área de salida (5A, 5B) adaptadas para expulsar por separado la primera y segunda composición líquida (F1, F2) del dispositivo de inhalación, una primera unidad de almacenamiento de energía potencial (6A) acoplada con un extremo de la primera cámara de bombeo (3A), y una segunda unidad de almacenamiento de energía potencial (6B) acoplada con un extremo de la segunda cámara de bombeo (3B), en donde cada una de la primera y segunda tubería ascendente (4A, 4B) está inmóvil y firmemente unida al dispositivo y/o a la primera y segunda área de salida (5A, 5B), y cada una de la primera y segunda cámara de bombeo (3A, 3B) es móvil con respecto al dispositivo y/o a la primera y segunda área de salida (5A, 5B).
2. El dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en donde la primera y segunda cámara de bombeo (3A, 3B) acopladas a una unidad de almacenamiento de energía potencial separada (6A, 6B) genera una presión deseada para liberar las al menos dos composiciones líquidas.
3. El dispositivo de inhalación según la reivindicación 1 o 2, en donde la primera unidad de almacenamiento de energía potencial (6A) y la segunda unidad de almacenamiento de energía potencial (6B) producen cada una la misma fuerza, o en donde la primera unidad de almacenamiento de energía potencial (6A) y la segunda unidad de almacenamiento de energía potencial (6B) producen cada una una fuerza diferente.
4. El dispositivo de inhalación según la reivindicación 3, en donde la fuerza es de aproximadamente 5 newtons (N) a aproximadamente 200 newtons (N).
5. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la primera unidad de almacenamiento de energía potencial (6A) y la segunda unidad de almacenamiento de energía potencial (6B) comprenden cada una un muelle, específicamente, en donde cada muelle presenta una constante de elasticidad (k) igual o diferente de aproximadamente 50 N/m a aproximadamente 5000 (cinco mil) N/m.
6. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dosis medida de la primera composición líquida (F1) tiene el mismo volumen que la dosis medida de la segunda composición líquida (F2), o en donde la dosis medida de la primera composición líquida (F1) tiene un volumen diferente que la dosis medida de la segunda composición líquida (F2).
7. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la primera composición líquida comprende un beta agonista de acción prolongada y la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado, específicamente, en donde la primera composición líquida comprende una mezcla de un beta agonista de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada y la segunda composición líquida comprende un corticosteroide inhalado.
8. El dispositivo de inhalación según la reivindicación 7, en donde el beta agonista de acción prolongada se selecciona del grupo que consiste en albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, indacaterol, indacterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, olodaterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonterol, tiamamde, terbutalina y terbuterol.
9. El dispositivo de inhalación según la reivindicación 7 u 8, en donde el antagonista muscarínico de acción prolongada se selecciona del grupo que consiste en bromuro de aclidinio, bromuro de glicopirronio, revefenacina, bromuro de tiotropio, bromuro de umeclidinio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de ipratropio, cloruro de tropio y tolterodina.
10. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el corticosteroide inhalado se selecciona del grupo que consiste en prednisolona, prednisona, propionato de butixocort, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, etiprednol-dicloroacetat, deflazacort, etiprednol, loteprednol, RPR-106541, NS-126 y ST-26.

11. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el antagonista muscarínico de acción prolongada es bromuro de tiotropio, el beta agonista de acción prolongada es olodaterol y el corticosteroide inhalado es ciclesonida.
- 5 12. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera composición líquida (F1) comprende una solución acuosa y la segunda composición líquida (F2) comprende una solución orgánica o una mezcla de soluciones acuosas y orgánicas, específicamente, en donde la solución orgánica comprende una solución alcohólica.
- 10 13. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera área de salida (5A) y la segunda área de salida (5B) están incorporadas en una sola boquilla, o en donde la primera área de salida (5A) está incorporada en una primera boquilla y la segunda área de salida (5B) está incorporada en una segunda boquilla.
- 15 14. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera área de salida (5A) comprende al menos dos canales para expulsar la primera composición líquida (F1) desde el dispositivo y la segunda área de salida (5B) comprende al menos dos canales para expulsar la segunda composición líquida (F2) desde el dispositivo.
- 20 15. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer depósito y el segundo depósito están incorporados en una única unidad de cartucho, o en donde el primer depósito está incorporado en una primera unidad de cartucho y el segundo depósito está incorporado en una segunda unidad de cartucho.
- 25 16. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dispositivo de inhalación es un inhalador de niebla suave, preferiblemente,
en donde el inhalador de niebla suave comprende al menos dos boquillas de tipo impacto, presentando cada boquilla de tipo impacto dos canales de expulsión con dos trayectorias de expulsión correspondientes, en donde las dos trayectorias de expulsión de una boquilla de tipo impacto tienen un punto de colisión en el que se cruzan las dos trayectorias de expulsión.
- 30 17. El dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, específicamente para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección pulmonar tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD").
18. Un primer depósito que contiene una primera composición líquida que comprende un beta agonista de acción prolongada y un segundo depósito que contiene una segunda composición líquida que comprende un corticosteroide inhalado, en donde el primer y segundo depósito están adaptados para su uso con un dispositivo de inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, preferiblemente en donde la primera composición líquida comprende además un antagonista muscarínico de acción prolongada.

FIG. 1

