

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 504**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2007** **E 07819960 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2068983**

54 Título: **Accionador para un inhalador**

30 Prioridad:

22.08.2006 US 823143 P

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

15.10.2014

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

ANDERSON, GREGOR JOHN MCLENNAN;
BURGESS, PENELOPE ANN;
CROSBY, GARY THOMAS;
FAIRBROTHER, TRISTAN y
FARR, PHILIP WILLIAM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 507 504 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

Accionador para un inhalador

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un accionador para su uso con un inhalador para la administración de fármacos por inhalación y a un inhalador que incluye el mismo.

Antecedentes de la invención

10 Se conoce proporcionar un accionador para un inhalador (por ejemplo, un inhalador de dosis medida (MDI)) para la administración de fármaco por inhalación, que comprende una carcasa del accionador dispuesto para la recepción de un cartucho con válvula que contiene el fármaco. El cartucho típicamente comprende un cuerpo, que incluye una base y una cabeza y define una cámara, y un vástago de válvula que se extiende desde el cuerpo y desde el que se administra el fármaco durante su uso al accionar el cartucho. El accionador también comprende una salida, que está dispuesto para la recepción por la boca o nariz de un usuario y a través del cual un usuario inhala. El accionador comprende además un conjunto de boquilla, que proporciona la administración de fármaco a través de la salida. Ejemplos de tales accionadores se describen en los documentos EP0839544, GB1219089y WO0202168.

15 En accionadores convencionales para uso con inhaladores MDI, el conjunto de boquilla define un orificio de salida de la que es expulsado y desde el cual el fármaco aerosolizado viaja a una salida (por ejemplo, boquilla) para la inhalación por un paciente. El solicitante considera que un paso más eficiente de fármaco en aerosol (por ejemplo, mejor canalización de una nube de fármaco) puede proporcionarse para que la salida incluye al menos una trayectoria de flujo de aire que proporciona un flujo de aire sustancialmente anular en una superficie periférica interior de la toma de corriente de la inhalación por el usuario a través de la toma de corriente, tal como para proporcionar un flujo de aire a un revestimiento de fármaco pulverizado en aerosol cuando se administra desde el conjunto de boquilla.

20 En particular, el solicitante considera que, con accionadores convencionales puede surgir un problema con la deposición de fármaco en aerosol en la superficie interna (s) de la salida. Al proporcionar un flujo de aire de revestimiento se reduce al mínimo tales deposición. Además, el solicitante encuentra que la presencia del flujo de aire revestimiento puede proporcionar un pasaje más controlada del fármaco aerosolizado por ejemplo, la reducción de los efectos de la turbulencia indeseable. Además, mediante el ajuste de las características del revestimiento de flujo de aire la resistencia al flujo de aire que el paciente experimenta sobre el uso del inhalador puede también ser mejor sintonizados.

25 Es un objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo de accionamiento mejorado para un inhalador para la administración de fármacos por inhalación y un inhalador incluyendo la misma.

Sumario de la invención

30 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un accionador para un inhalador para la administración de fármaco por inhalación, que comprende: una carcasa para recibir un cartucho que comprende un cuerpo que incluye una base y una cabeza y define una cámara para contener fármacos, y un vástago de válvula que se extiende desde el cuerpo y desde la que, durante el uso, el fármaco se administra al accionar el cartucho; una salida a través de la cual un usuario inhala durante el uso; y una boquilla que proporciona la administración de fármaco a través de la toma de corriente, en el que la salida incluye al menos una trayectoria de flujo de aire que proporciona un flujo de aire sustancialmente anular en una superficie periférica interior de la salida de la inhalación por el usuario a través de la salida, tal como para proporcionar un flujo de aire a un revestimiento de pulverización de aerosol cuando se administra desde la boquilla.

Se proporciona un accionador para un inhalador para administrar el fármaco mediante inhalación por vía oral o nasal.

35 El accionador de la presente invención comprende una carcasa, que puede tener cualquier forma adecuada, pero que tiene el tamaño adecuado y la forma para la acomodación fácil de la mano de un paciente. En particular, la carcasa está dimensionada y conformada para permitir la operación del inhalador con una sola mano.

40 La carcasa del accionador en el presente documento está dispuesto para la recepción de un cartucho. El cartucho comprende un cuerpo, que incluye una base y una cabeza y define una cámara para contener medicamento, y un vástago de válvula que se extiende desde el cuerpo y desde el cual se administra el fármaco durante el uso al accionar el cartucho. En formas de realización, el cartucho está formado a partir de aluminio. El cartucho puede ser del tipo bien conocido para su uso en dispositivos inhaladores del tipo de inhalador de dosis medida (MDI).

50 El accionador comprende una salida a través del cual un usuario inhala durante el uso. En formas de realización, la salida se extiende desde la carcasa. La salida está dispuesta para su inserción en una cavidad del cuerpo de un paciente. Cuando la cavidad del cuerpo del paciente es la boca de un paciente, la salida tiene la forma general para

definir una boquilla. Cuando la cavidad del cuerpo del paciente es la nariz de un paciente, la salida se forma generalmente en forma de tobera para la recepción por una fosa nasal del paciente. En formas de realización, la salida puede estar provista de una cubierta protectora extraíble, como una cubierta de la boquilla o cubierta de la boquilla.

- 5 El accionador comprende una boquilla, que proporciona la administración de fármaco a través de la salida. En formas de realización, la boquilla es capaz de recibir el vástago de válvula del cartucho. En formas de realización, la boquilla comprende un bloque de tobera para recibir el vástago de la válvula.

- 10 La salida incluye al menos una trayectoria de flujo de aire que proporciona un flujo de aire sustancialmente anular en una superficie periférica interior de la toma de corriente de la inhalación por el usuario a través de la toma de corriente, tal como para proporcionar un flujo de aire a un revestimiento de pulverización de aerosol cuando se administra desde el boquilla. En formas de realización se proporciona una disposición circular de trayectorias de flujo de aire plurales.

- 15 En formas de realización, la tobera es un conjunto de boquilla. El conjunto puede comprender, como un componente separado formado, una salida de la boquilla que está conectada de manera fluida al bloque de boquilla e incluye un orificio de salida desde el que se suministra durante el uso de fármacos.

En formas de realización, el bloque de boquilla está acoplado a la carcasa. En formas de realización, el bloque de boquilla está formado integralmente con la carcasa.

- 20 En formas de realización, la salida se forma por separado de la carcasa. En formas de realización, la salida de la boquilla está acoplado a la salida. En formas de realización, la salida de la boquilla está formada integralmente con la salida.

En formas de realización, la salida está formada integralmente con la carcasa.

En formas de realización, el bloque de boquilla está acoplado a la salida. En formas de realización, el bloque de boquilla está formado integralmente con la salida.

- 25 En formas de realización, el bloque de boquilla incluye una cavidad lateralmente dirigido que recibe la salida de la boquilla. En formas de realización, la salida de la boquilla está dispuesto de forma cautiva en la cavidad lateralmente dirigida. La salida de la boquilla se lleva a cabo convenientemente en cautividad en la cavidad lateralmente dirigida por cualquier método de unión o sellado adecuado, tal como mediante el uso de un método de ajuste a presión o ajuste a presión; mediante el uso de un clip mecanismo de acoplamiento; mediante el uso de sobre-moldeo; o mediante el uso de encaje térmico. En formas de realización, la salida de la boquilla es un ajuste a presión en la
- 30 cavidad lateral dirigida.

En formas de realización, la cavidad lateralmente dirigida incluye un rebaje y la salida de la boquilla incluye una proyección que se acopla de forma cautiva en el rebaje. En formas de realización, la salida de la boquilla es un ajuste de interferencia en la cavidad lateralmente dirigida.

- 35 En formas de realización, la salida de la boquilla incluye un canal de administración, que está conectado de manera fluida al orificio de salida y se estrecha hacia el mismo. En una realización, el canal de administración tiene secciones de pared arqueadas. En otra realización, el canal de administración tiene secciones de pared sustancialmente rectas.

- 40 En formas de realización, la trayectoria de flujo al menos un aire que proporciona un flujo de aire sustancialmente anular en una superficie periférica interior de la salida (en la inhalación por el usuario a través de la toma de corriente, tal como para proporcionar un flujo de aire a un revestimiento de pulverización de aerosol cuando se administra desde el conjunto de boquilla) está habilitado por la provisión de una o más entradas de aire a la salida de la boquilla, que salida de la boquilla es en realizaciones preferidas formados integralmente con la salida. En formas de realización, de 3 a 20, preferentemente de 3 a 10 entradas de aire se proporcionan a la salida de la boquilla. En realizaciones, el (es decir, total cuando se suman) combinada área de sección transversal de las
- 45 entradas de uno o más de aire es de 10 a 100 mm², Tal como de 15 a 85 mm², Preferentemente de 20 a 45 mm². La velocidad del flujo de aire de revestimiento se puede optimizar (es decir, no demasiado rápido, no demasiado lento) mediante la optimización del valor de la área de sección transversal combinada. Las una o más entradas de aire pueden adoptar cualquier forma adecuada incluyendo sección transversal circular forma, sección transversal de forma ovalada, sección transversal forma de cuña o de la sección transversal forma de ranura.

- 50 En formas de realización, la salida de la boquilla es esencialmente bien o un cubo en forma de (por ejemplo, con un pozo generalmente plana o base cubo) y el orificio de salida y una o más entradas de aire de los mismos se proporcionan a la base de la cubeta. En formas de realización, las una o más entradas de aire están dispuestas alrededor del orificio de salida de tal manera que el fármaco liberado (por ejemplo, en forma de aerosol) a través del mismo en la boquilla experimenta el flujo de aire de revestimiento. En formas de realización, las una o más entradas
- 55 de aire adoptan una disposición simétrica alrededor del orificio de salida. En formas de realización, las una o más entradas de aire adoptan una disposición radial (por ejemplo, circular) alrededor del orificio de salida. Una

- disposición preferida es una disposición circular de 3 a 10 entradas de aire circulares dispuestas alrededor del orificio de salida, que se encuentra en el centro de la disposición circular. En formas de realización, las una o más entradas de aire adoptan una disposición radiante hacia fueraalrededor del orificio de salida. Otra disposición preferida es una disposición de ranura, ranura curvada o entradas de aire de forma de cuña que irradian desde el orificio de salida, que se encuentra en el centro de disposición radiante hacia fuera.
- En formas de realización, el orificio de salida es un orificio de pulverización que proporciona la administración de una pulverización en aerosol de fármaco.
- En formas de realización, el flujo de aire anular está en una dirección lejos de la salida de la boquilla.En formas de realización, la salida incluye una pluralidad de trayectorias de flujo de aire que en conjunto proporcionan para el flujo de aire sustancialmente anular en la superficie periférica interior de la salida.
- En formas de realización, la salida tiene una sección posterior cerrada que divide la salida de la carcasa, de tal manera que, en la inhalación a través de la toma de corriente, un flujo de aire se extrae sólo de una superficie periférica exterior de la salida.En una realización, la sección trasera de la salida tiene una forma arqueada.En otra realización, la sección trasera de la salida tiene una forma elíptica.
- En formas de realización, la salida comprende una sección externa que está configurada para ser agarrada en los labios del usuario y define un extremo abierto a través del cual se administra el fármaco durante su uso y una sección interna que define la sección trasera a la que se acopla la salida de la boquilla.
- En realizaciones, al menos una sección trasera de la salida tiene una dimensión interna creciente en una dirección que se aleja desde el conjunto de boquilla.En una realización, la salida define un interior esencialmente en forma de cono.En otra realización, la salida define un interior esencialmente en forma de cubo.
- En formas de realización, la salida es una boquilla.En formas de realización, la salida (por ejemplo, boquilla) está dispuesto para ser reemplazable.En formas de realización, la salida (por ejemplo, boquilla) está formado por un proceso de moldeo de doble con materiales de construcción seleccionados para la comodidad del usuario y / o agarre de los mismos.
- En formas de realización, la salida (por ejemplo, boquilla) toma la forma de un espaciador. Es decir, que está formado para tener una forma alargada y / o ampliada, que proporciona un volumen de separación dentro del cual el fármaco en aerosol liberado se puede expandir.
- El conjunto de boquilla y / o el bloque de boquilla y / o la salida de la boquilla pueden estar formadas por materiales diferentes y para diferentes especificaciones que se adaptan específicamente a sus propósitos.Ejemplos de materiales adecuados incluyen materiales poliméricos plásticos tales como polipropileno, ABS, HDPE y policarbonato y materiales metálicas, incluyendo acero inoxidable. Opcionalmente, los materiales poliméricos plásticos pueden rellenarse con agentes anti-estáticos, tales como por medio de un proceso de moldeo o de revestimiento (por ejemplo, postacabado). Las formas de realización están previstas en la que diferentes partes se componen de diferentes materiales tales como para optimizar el rendimiento global de la boquilla.
- La presente invención también se extiende a un inhalador que comprende el accionador anteriormente descrito y un cartucho para contener fármacos.
- La presente invención se extiende además a un kit de partes que comprende el accionador anteriormente descrito y un cartucho que contiene el fármaco para cobrar de ese modo.
- El inhalador de la invención es adecuadamente de la conocida "inhalador de dosis medida" (MDI) tipo, y más adecuadamente una respiración coordinada-MDI accionarse con la mano de mano. En un MDI, el paciente acciona manualmente el MDI para la liberación del fármaco desde el cartucho, mientras que al mismo tiempo la inhalación en la salida. Así, la inhalación y la actuación están coordinados.Esto es a diferencia de la respiración que funciona con inhaladores de dosis medida, donde el acontecimiento de inhalación en sí acciona el MDI de manera que no se requiere ninguna coordinación.
- Aspectos y características de la presente invención adicionales se exponen en las reivindicaciones y en la descripción de realizaciones ilustrativas de la presente invención, que sigue a continuación con referencia a las Figuras adjuntas de dibujos. Tales realizaciones ilustrativas pueden o no ponerse en práctica mutuamente excluyentes entre sí, por lo que cada forma de realización puede incorporar una o más características de una o más de las otras realizaciones. Se debe apreciar que las realizaciones ilustrativas se exponen para ilustrar la invención y que la invención no se limita a estas realizaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra una vista en sección vertical de un inhalador de dosis medida (MDI) coordinado con la respiración, manejable con la mano y operable con la mano;

La Figura 2 ilustra a escala ampliada una vista fragmentaria en sección vertical del extremo inferior del accionador

del inhalador de la Figura 1;

La Figura 3 ilustra a escala ampliada una vista en perspectiva fragmentaria del accionador del inhalador de la Figura 1;

5 La Figura 4 ilustra una vista en sección vertical de un inhalador de dosis medida (MDI) coordinado con la respiración, manejable con la mano y operable con la mano de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 5 ilustra a escala ampliada una vista fragmentaria en sección vertical del extremo inferior del accionador del inhalador de la Figura 4; y

La Figura 6 ilustra a escala ampliada una vista en perspectiva fragmentaria del accionador del inhalador de la Figura 4;

10 La Figura 7 ilustra una vista en perspectiva de un un inhalador de dosis medida (MDI) coordinado con la respiración, manejable con la mano y operable con la mano de acuerdo con otra realización de la presente invención;

La figura 8 ilustra una vista en perspectiva de una primera mitad del accionador de la figura 7 que muestra el flujo de aire hacia el interior del cuerpo del inhalador en la posición 'en uso' del mismo;

15 La Figura 9 ilustra una vista en perspectiva en corte de un segundo medio del accionador de la Figura 7 que muestra el flujo de aire a través del cuerpo del inhalador en la posición 'en uso' del mismo;

La Figura 10 ilustra una vista en perspectiva en corte de un segundo medio de un accionador que es una ligera variación de esa tercera forma de realización de las Figuras 7-9 que muestra el flujo de aire a través del cuerpo del inhalador en la posición 'en uso' del mismo; y

20 Las figuras 11 a 11 n respectivamente muestran vistas frontales de formas boquillas, que se pueden emplear en los dispositivos dispensadores de medicamentos de las Figuras 7-9 o 10 como una alternativa a las boquillas de los mismos.

Descripción detallada de los dibujos

Las figuras 1 a 3 ilustran un inhalador útil para entender de las realizaciones de la invención que se describe más adelante en el presente documento

25 El inhalador comprende un accionador que comprende un cuerpo principal 3 y un conjunto de boquilla 4 que está acoplado al cuerpo principal 3 y proporciona la administración de una pulverización en aerosol de un medicamento al accionar el inhalador y un cartucho de aerosol 5 que contiene el fármaco que se va a administrar al accionar el inhalador y está montado en el cuerpo principal 3 y conectado de manera fluida al conjunto de boquilla 4.

30 El cartucho 5 comprende un cuerpo 7 que define una cámara que contiene un fármaco en un propelente a presión, un vástago de válvula 8 que se extiende desde un extremo, la cabeza, del cuerpo 7 y una válvula de dosificación interna 9 que normalmente es empujado a una posición cerrada y abierta para la administración de una dosis medida de medicamento desde el cartucho 5 cuando el vástago 8 de la válvula se presiona hacia el interior en el cuerpo 7.

35 En esta realización particular, el cartucho 5 está hecho de metal, por ejemplo de acero inoxidable o, más preferentemente, de aluminio o de una aleación de aluminio. El cartucho contiene una formulación medicinal en aerosol presurizado. La formulación comprende el fármaco (uno o más fármacos activos) y un propelente líquido, y opcionalmente uno o más excipientes y / o adyuvantes. El fármaco está en solución o suspensión en la formulación. El propelente es típicamente un propelente sin CFC, adecuadamente un propelente líquido, y preferentemente, es un propelente de HFA, tal como HFA-134a o HFA-227 o una combinación de los mismos. El o los fármaco(s) activo(s) son del tipo para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección respiratoria, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El o los principios activos también pueden ser para la profilaxis o la paliación de una enfermedad o afección respiratoria.

40 El cartucho 5 puede tener su superficie interior recubierta con un polímero de fluorocarbono, opcionalmente en una mezcla con un polímero no fluorocarbono, tal como una mezcla de politetrafluoroetileno y polietersulfona (PTFE-PES), como se describe en las patentes de EE.UU. N° 6.143.277; 6.511.653; 6.253.762; 6.532.955; y 6.546.928. Esto es particularmente preferido si el medicamento está en suspensión en la formulación, y especialmente si la formulación de suspensión se compone solamente, o sustancialmente sólo, del fármaco y el propelente HFA.

45 El vástago de la válvula 8 forma parte de una válvula de dosificación, como entenderá el experto en la técnica, y como están disponibles comercialmente en fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK356, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, Reino Unido (por ejemplo, Spraymiser™). Las realizaciones de válvulas de medición se exponen en las patentes de EE.UU. N° 6.170.717; 6.315.173; y 6.318.603. La cámara de dosificación de la válvula dosificadora puede estar recubierta con un revestimiento de polímero fluorado, tal como formado a partir de

perfluoro-hexano, por ejemplo, por polimerización en plasma frío, como se detalla en el documento US-A-2003/0101993.

El cartucho 5 también puede estar asociado con un indicador de accionamiento o indicador de dosis como, por ejemplo, se describe en el documento US-A-2006/0096594.

- 5 Esta descripción del cartucho 5 se aplica igualmente al cartucho en las otras realizaciones ilustrativas de la invención descrita a continuación.

10 El cuerpo principal 3 comprende una carcasa 11 en el que el cartucho 5 está en uso ajustado y una boquilla 13, en esta realización un elemento tubular, que está en comunicación fluida con un extremo inferior de la carcasa 11 y durante el uso es sujeta por los labios del usuario. En una realización la carcasa 11 y la boquilla 13 están formados integralmente, preferentemente, por un material plástico.

15 El conjunto de boquilla 4 comprende un bloque de boquilla 17, en esta realización dispuesta a una superficie base de la carcasa 11, para recibir el vástago de válvula 8 del cartucho 5, y una salida de la boquilla 19 que es un componente formado por separado del bloque de boquilla 17 y en conexión fluida con el bloque de boquilla 17, tal como para proporcionar la administración de una pulverización en aerosol de fármaco a través de la boquilla 13. En una realización, el bloque de la boquilla 17 está formado integralmente por la carcasa 11 y la boquilla 13 del cuerpo principal 3.

20 El bloque de boquilla 17 incluye un orificio tubular 23 para recibir el vástago 8 de válvula del cartucho 5, que en esta realización es co-axial con el eje longitudinal de la carcasa 11. El orificio tubular 23 está abierto en uno, el superior, de sus extremos e incluye una sección superior 25 que tiene una dimensión interna que es sustancialmente la misma que la dimensión exterior del vástago 8 del cartucho 5 de la válvula y una sección inferior 27 que tiene una dimensión menor, que las secciones 25, 27 definen conjuntamente un asiento anular para el extremo distal del vástago 8 de la válvula.

El bloque de boquilla 17 incluye una cavidad dirigida lateralmente 35 que recibe la salida de la boquilla 19 y está conectado de manera fluida a la perforación 23 tubular del mismo.

- 25 En esta realización, la salida de la boquilla 19 está configurada para ser un ajuste a presión en la cavidad dirigida lateralmente 35 en el bloque de boquilla 17.

30 En esta realización, la cavidad dirigida lateralmente 35 en el bloque de boquilla 17 incluye un rebaje 39 en la superficie periférica del mismo que recibe una proyección 47 en la salida de la boquilla 19, tal como para proporcionar que la salida de la boquilla 19 se sujeta de forma cautiva en acoplamiento de cierre hermético con la cavidad dirigida lateralmente 35.

La salida de la boquilla 19 incluye un orificio de pulverización 41, que proporciona la administración de una pulverización en aerosol de fármaco y un canal de administración 43 que está conectado de manera fluida al orificio de pulverización 41.

- 35 En esta realización, el canal de administración 43 es un canal de estrechamiento que se estrecha hacia el orificio de pulverización 41. En esta realización, el canal de administración 43 tiene secciones de pared arqueadas. Además, en esta realización, el bloque de la boquilla 17 no tiene ninguna cámara de expansión directamente debajo del orificio 23 tubular del mismo (véase la forma de realización de la Fig. 5, que tiene una porción de la cámara de expansión 149 definida directamente debajo del orificio tubular 133 del mismo).

40 Con esta configuración del conjunto de boquilla 4, el bloque de la boquilla 17 y la salida de la boquilla 19 pueden estar formados por materiales diferentes y para diferentes especificaciones que se adaptan específicamente a sus propósitos.

45 En una realización, el bloque de la boquilla 17 puede estar formado por un material relativamente rígido, tal como un material polimérico de plástico duro, que resiste la deformación, como lo que normalmente se produciría al accionar el inhalador a causa de la depresión del cuerpo 7 del cartucho 5 con relación al cuerpo principal 3 del accionador. También puede destacarse la forma generalmente gruesa del bloque de boquilla 17, que también ayuda en la resistencia a la deformación de los mismos durante el accionamiento. El solicitante se da cuenta de que tal resistencia a la deformación puede dar lugar a una administración más consistente del fármaco, que también puede proporcionar características de administración mejores de la masa de partículas finas (FPM).

50 En una realización, la salida de la boquilla 19 se puede fabricar con una mayor tolerancia y un diseño diferente que podría lograrse donde cuando está formada integralmente con el bloque de boquilla 17, como se realiza en los dispositivos de la técnica anterior.

En una realización, el inhalador comprende, además, una tapa de la boquilla (no ilustrada), que proporciona el cierre de la boquilla 13.

Las figuras 4 a 6 ilustran un inhalador de acuerdo con una realización de la presente invención.

El inhalador comprende un accionador que comprende un cuerpo principal 103, un conjunto de boquilla 104 que está acoplado al cuerpo principal 103 y proporciona la administración de una pulverización en aerosol de un medicamento al accionar el inhalador, y una boquilla 105 que está acoplada a un extremo inferior del cuerpo principal 103 y durante el uso es sujeta por los labios del usuario, y un cartucho de aerosol 106 que contiene el fármaco a suministrar en el accionamiento del inhalador y está equipado en el cuerpo principal 103 y en conexión fluida a la boquilla montaje 104.

El cartucho 106 comprende un cuerpo 107 que define una cámara que contiene un medicamento en un propelente a presión, un vástago de válvula 108 que se extiende desde un extremo, la cabeza, del cuerpo 107 y una válvula dosificadora interna (no ilustrada) que es normalmente sesgada a una posición cerrada y abierta para la administración de una dosis medida de medicamento desde el cartucho 106 cuando el vástago 108 de la válvula se presiona en el cuerpo 107.

El cuerpo principal 103 comprende una carcasa 111 en la que el cartucho 106 está ajustado durante el uso y un miembro de sellado 114 que proporciona el acoplamiento de la boquilla 105 y la carcasa 111, sellando de tal manera que la boquilla 105 está dividida internamente desde la carcasa 111 y un flujo de aire según lo dibujado través de la boquilla 105 durante la inhalación por un usuario se extrae de una superficie periférica exterior de la boquilla 105. En esta forma de realización la carcasa 111 y el miembro de sellado 114 se forman como componentes separados, pero, en otra realización, podrían estar formados integralmente.

La boquilla 105 comprende una sección externa 116 que está configurada para su sujeción en los labios de un sujeto y define una forma sustancialmente cilíndrica, un extremo delantero abierto a través del cual una pulverización en aerosol de un fármaco durante el uso se administra al accionar el inhalador, una sección interna 119 que tiene una sección posterior cerrada, y una salida de la boquilla 121 que está acoplada a un extremo trasero de la sección interna 119, tal como para proporcionar el suministro de un aerosol de pulverización en y a través de la sección interna 119.

En esta realización, las secciones internas y externas 116, 119 están configurados de tal como para definir al menos uno, en esta realización una pluralidad de trayectorias de flujo de aire 122 que proporcionan un flujo de aire sustancialmente anular en la superficie periférica interior de la boquilla 105 que vainas el aerosol de pulverización como librado de la salida de la boquilla 121, que arrastra así la pulverización de aerosol y la reducción de la deposición en la superficie interna de la boquilla 105.

En esta realización, la sección trasera de la sección interna 119 tiene una forma arqueada, aquí una forma elíptica.

La salida de la boquilla 121 incluye un orificio de pulverización 123 que proporciona la administración de una pulverización en aerosol a través de la sección interna 119 de la boquilla-105 y un canal de administración 125 que está conectado de manera fluida al orificio de pulverización 123.

En esta realización, el canal de administración 125 es un canal ahusado que se estrecha hacia el orificio de pulverización 123. En esta realización, el canal de administración 125 tiene secciones de pared rectas.

En esta realización, la boquilla 105 comprende un único componente integral, típicamente formado a partir de un material plástico.

El conjunto de boquilla 104 comprende un bloque de boquilla 127, en esta realización dispuesta a una superficie base de la carcasa 111 para recibir el vástago 108 de válvula del cartucho 106, y la salida de la boquilla 121 de la boquilla 105 que está conectada de manera fluida a la boquilla el bloque 127, tal como para proporcionar la administración de una pulverización en aerosol a través de la boquilla 105. En una realización, el bloque de la boquilla 127 está formada integralmente con la carcasa 111 del cuerpo principal 103.

El bloque de boquilla 127 incluye un orificio tubular 133 para recibir el vástago 108 de válvula del cartucho 106, que en esta realización es co-axial con el eje longitudinal de la carcasa 111. El orificio tubular 133 está abierto en uno, el superior, de sus extremos e incluye una sección superior 135 que tiene una dimensión interna que es sustancialmente la misma que la dimensión exterior del vástago 108 de la válvula del cartucho 106 y una sección inferior 137 que tiene una dimensión menor, que las secciones 135, 137 definen conjuntamente un asiento anular para el extremo distal del vástago 108 de la válvula. En esta realización, el bloque de la boquilla está provisto de una porción de la cámara de expansión 149 distinta posicionada directamente por debajo del orificio tubular 133 de la misma.

El bloque de la boquilla 127 incluye una cavidad lateral 145 que recibe la salida de la boquilla 121 de la boquilla 105 y está conectado de manera fluida a la tubular orificio 133 del mismo.

En esta realización, la salida de la boquilla 121 está configurada para ser un ajuste de fricción apretado en la cavidad lateral 145 en el bloque de la boquilla 127. Deseablemente, el ajuste de fricción apretado proporciona un sello hermético al gas. En otras realizaciones, se pueden usar otros tipos de método de sellado, también dispuestos preferentemente para proporcionar un sello hermético al gas.

Con esta configuración del conjunto de boquilla 104, la salida de la boquilla 121 y el bloque de boquilla 127 se pueden formar de diferentes materiales y para diferentes especificaciones que se adaptan específicamente a sus propósitos.

5 En una realización, la salida de la boquilla 121 se puede fabricar con una mayor tolerancia y un diseño diferente que podría lograrse donde formada integralmente con el bloque de boquilla 127, como se hace en los dispositivos de la técnica anterior.

En una realización el bloque de la boquilla 127 puede estar formado por un material relativamente rígido, tal como un material plástico duro, que resista la deformación, como se le ocurrirían normalmente al accionar el inhalador por la depresión del cuerpo 107 del cartucho 106 con respecto a al cuerpo principal 103 del accionador.

10 En una realización, el inhalador comprende, además, una tapa de la boquilla (no ilustrada), que proporciona el cierre de la boquilla 105.

En una modificación de esta realización de la boquilla el bloque 127 podría acoplarse con la boquilla 105, para que se pueda extraer con el mismo.

Las figuras 7 a 9 ilustran aspectos de un inhalador de acuerdo con otra realización de la presente invención.

15 La figura 7 muestra un inhalador en el presente documento que comprende una carcasa que es definida en combinación por las partes de la carcasa trasera 203a superior e inferior 202, todos los cuales están formados adecuadamente por plástico. Se observará que la forma general de la carcasa está dispuesta para facilidad de recepción por la mano de un usuario, de tal manera que en términos generales la parte trasera de la parte inferior de la carcasa 202 es recibida por la palma del usuario. La boquilla 213 (no visible en la figura 7, pero véase la figura 8)
20 está protegida por la cubierta de la boquilla extraíble 250, que se extiende desde la parte frontal de la parte inferior de la carcasa 202 y está dispuesta durante el uso, para su inserción en la boca de un paciente para la inhalación allí a su través. Un saliente 252 se proporciona a la base de la parte inferior de la carcasa 202 de tal manera que el dispositivo puede estar dispuesto para "quedar vertical" en la cubierta 250 saliente 252 y la boquilla. La cubierta de la boquilla 250 puede tomar la forma descrita en la solicitud de patente PCR pendiente de tramitación nº WO-A-2007/028992, que reivindica prioridad sobre la solicitud de patente del Reino Unido 0518355.
25

Como se muestra en la Figura 7, las partes superiores de la carcasa 203a, 203b están fijadas permanentemente entre sí y a la parte inferior de la carcasa 202. En realizaciones alternativas, las partes de la carcasa superiores 203a, 203b están fijadas de manera permanente entre sí, pero fijadas de forma reversible a la parte inferior de la carcasa 202 por un mecanismo de fijación reversible adecuado, tal que las partes superiores 203a, 203b se pueden
30 retirar de forma reversible desde la parte inferior a 202 para permitir el acceso del interior de la misma. Tales realizaciones alternativas son particularmente adecuadas cuando el inhalador está dispuesto para poder recargarse mediante la sustitución de un cartucho de medicamento agotado (véase el cartucho 206 de la figura 9) por uno nuevo. Mecanismos adecuados de fijación reversibles incluyen mecanismos de fijación de tornillo; y empuje y / o mecanismos de fijación de tipo "snap-fit".

35 Palancas opuestas 254a, 254b sobresalen de las aberturas 255a, 255b 203a proporcionados a las partes de la carcasa frontal 203a y trasera 203. Las palancas 254a, 254b están conformadas de tal forma que acomodan, respectivamente, el índice y el pulgar de un paciente durante el uso, facilitando así la operación con una sola mano del dispositivo. En esencia, Las palancas 254a, 254b están dispuestas de tal manera que el inhalador puede accionarse en respuesta a un paciente empujando las palancas 254a, 254b uno hacia la otra, típicamente mediante
40 una acción de presión con un dedo y el pulgar. En realizaciones, las palancas 254a, 254b se forman mediante un proceso de moldeo de doble con materiales de construcción seleccionados para la comodidad del usuario y / o agarre de los mismos.

La figura 8 muestra una mitad del accionador de la Figura 7 en la posición 'en uso', en el que la boquilla 213 se ha expuesto y en el que la palanca 254b se ha empujado hacia dentro para abrir la abertura 255b. Por tanto, el aire
45 externo 260 puede introducirse en el cuerpo de la carcasa del inhalador a través de esta abertura 255b (y también de manera similar a través de la abertura 255a en el otro lado) en respuesta a la inhalación del paciente a través de la boquilla 213.

La Figura 9 ilustra con más detalle el funcionamiento interno del inhalador de la Figura 7 y, en particular, el flujo de aire 260, 262 a través del cuerpo del inhalador, que se muestra de nuevo en la posición 'en uso' del mismo.

50 Haciendo referencia a la figura 9 con más detalle, puede verse que el inhalador comprende un conjunto 204 que está acoplado a la parte del cuerpo inferior 202 y proporciona la administración de una pulverización en aerosol de un medicamento accionamiento el inhalador. La boquilla 213 también está acoplada a una parte del cuerpo inferior 202 y en uso es sujeta por los labios del usuario para facilitar la inhalación oral. En el inhalador está el cartucho de aerosol 206 que contiene fármaco a suministrar en cada pulsación del inhalador y está equipado en el cuerpo
55 principal y se conecta de manera fluida al conjunto 204 de la boquilla.

El cartucho 206 comprende un cuerpo 207 que define una cámara que contiene un medicamento en un propelente a

presión, un vástago de válvula 208 que se extiende desde un extremo, la cabeza, del cuerpo 207 y una válvula dosificadora interna (no ilustrada) que es normalmente sesgada a una posición cerrada y abierta para la administración de una dosis medida de medicamento desde el cartucho 206 cuando el vástago 208 de la válvula se presiona en el cuerpo 207.

La boquilla 213 comprende una sección externa 216 que está configurada para ser agarrada en los labios de un sujeto y define una forma sustancialmente cilíndrica, abierta en su extremo delantero a través del cual se administra una pulverización en aerosol de un fármaco durante su uso mediante el accionamiento del inhalador, una sección interna 219 esencialmente en 'forma de cubo' que tiene una sección posterior cerrada (aparte de los agujeros de aire 222 y el orificio 223 de pulverización se describe más adelante), y una boquilla de salida 221 que está acoplada a un extremo trasero de la sección interna 219, tal como para proporcionar la administración de una pulverización en aerosol en y a través de la sección interna 219. La boquilla 213 en esta realización es una parte componente formada por separado del inhalador que se monta para conectar con el bloque de la boquilla 227.

En el uso de esta forma de realización del inhalador en el presente documento, el aire 260 se extrae por la parte 203b trasera del cuerpo de inhalador el pasado alrededor del conjunto 204 de la boquilla y hacia la parte trasera de la sección interna 219 de la boquilla, que está provisto con doble horizontal en forma de ranura agujeros de aire 222 en la parte trasera (es decir, base de la 'cubeta') de la misma dispuesta alrededor del orificio de pulverización 223. Los agujeros de aire 222 pueden estar equiespaciados desde el orificio de pulverización 223. Como puede verse, cuando el aire 260 se extrae a través de estos agujeros de aire dobles 222 una dualidad de flujos de aire 262 está definida dentro de la boquilla 213. Esto proporciona un flujo de aire parcialmente anular en la superficie periférica interior de la boquilla 213, que enfunda en parte el Aerosol Spray 264 como se administra desde el orificio de pulverización 223 de la salida de la boquilla 221, arrastrando con ello la pulverización de aerosol y la reducción de la deposición en la superficie interna de la boquilla 213.

En esta realización la parte trasera de la sección interna 219 tiene una forma generalmente plana, que forma la base de la "cubeta". Los bordes de la curva de base hacia el exterior de tal manera que la sección interna 219 tiene una dimensión interna cada vez mayor en una dirección que se aleja desde el conjunto de boquilla 204.

La salida de la boquilla 221 incluye el orificio de pulverización 223 que proporciona la administración de una pulverización en aerosol a través de la sección interna 219 de la boquilla 213 y un canal de administración 225 que está conectado de manera fluida al orificio de pulverización 223.

En esta realización, el canal de administración 225 es un canal de estrechamiento que se estrecha hacia el orificio de pulverización 223. En esta realización, el canal de administración 225 tiene secciones de pared rectas.

En esta realización, el conjunto de boquilla 204 comprende un bloque de boquilla 227 para recibir el vástago 208 de válvula del cartucho 206, y la salida de la boquilla 221 de la boquilla 213 que está conectado de forma fluida a la boquilla de bloque 227, tal como para proporcionar la administración de un aerosol a través de la boquilla 213. En esta realización, el bloque de la boquilla 227 está formada integralmente con la parte del cuerpo inferior 202.

El bloque de boquilla 227 incluye un orificio tubular 233 para recibir el vástago 208 de válvula del cartucho 206, que en esta realización es co-axial con el eje longitudinal de la carcasa. El orificio tubular 233 está abierta en uno, el superior, de sus extremos e incluye una sección superior 235 que tiene una dimensión interna que es sustancialmente la misma que la dimensión exterior del vástago 208 de la válvula del cartucho 205 y una sección inferior 237 que tiene una dimensión menor que las secciones 235, 237 definen conjuntamente un asiento anular para el extremo distal del vástago 208 de válvula.

En esta realización, el bloque de la boquilla 227 incluye una cavidad lateral 245 que recibe la salida de la boquilla 221 de la boquilla 213 y está conectado de manera fluida a la tubular orificio 233 del mismo. La salida de la boquilla 221 está configurado para ser un ajuste de fricción apretado en la cavidad lateral 245 en el bloque de la boquilla 227. Deseablemente, el ajuste de fricción apretado proporciona un sello hermético al gas. En otras realizaciones, otros tipos de método de sellado, también dispone preferentemente para proporcionar un sello hermético al gas, se puede emplear.

Con esta configuración del conjunto de boquilla 204, la salida de la boquilla 221 y el bloque de boquilla 227 se pueden formar de diferentes materiales y para diferentes especificaciones que se adaptan específicamente a sus propósitos.

Las palancas 254a, 254b pueden dar como resultado la liberación del fármaco desde el cartucho 206 a través de la cooperación con un mecanismo unido al cartucho 206 como se describe en la solicitud provisional US No. 60/823,139 presentada el 22 de agosto de 2006 y la solicitud de patente Internacional (PCT) reivindica la prioridad del mismo que designa los Estados Unidos de América y se presentó simultáneamente con la presente bajo Expediente N ° PB61970; la solicitud provisional US No. 60/894,537 presentada el 13 de marzo de 2007; y las dos solicitudes provisionales estadounidenses tituladas DRUG DISPENSER que también se presentaron simultáneamente con la presente, respectivamente, con los números de expediente PB62118P1 y PB62540P. La Figura 10 muestra una variación de la tercera realización del dispositivo inhalador de las Figuras 7-9, que es idéntica a la tercera forma de realización en todos los aspectos que los otros agujeros de doble horizontales similares a

ranuras de aire 222 de la tercera realización son reemplazadas por una disposición de cuatro agujeros de aire circulares 322 (sólo tres visibles en la Figura 10) alrededor del orificio de pulverización 322 en la parte trasera (es decir, base de la 'cubeta') de la sección interna 319 de la boquilla 313. Se puede observar que los cuatro agujeros de aire 322 están dispuestos en una disposición generalmente circular alrededor del orificio de pulverización, siendo en esta realización un desplazamiento angular de 90° relativos entre sí. El orificio de pulverización puede estar situado en la disposición circular de los agujeros de aire 322. El (es decir, total de cuando se añade) área combinada de sección transversal de los cuatro agujeros de aire circulares 322 es de 20 a 45mm². Como puede verse en la Figura 10, cuando el aire 360 se extrae a través de estos agujeros de aire plural espaciados 322 una pluralidad de flujos de aire 362 está definida dentro de la boquilla 313. Esto proporciona un flujo de aire esencialmente anular en la superficie periférica interior de la boquilla 313, que esencialmente reviste la pulverización en aerosol 364 cuando se administra desde el orificio de pulverización de la salida de la boquilla 321, arrastrando con ello la pulverización de aerosol y reduciendo el depósito en la superficie interna de la boquilla 313.

En variaciones de la realización de la Figura 10, la disposición simétrica, circular de cuatro agujeros de aire 322 se sustituye por un simétrico, disposición circular de tres o de cinco a diez agujeros de aire 322. En otras variaciones de la realización de la Figura 10, la disposición simétrica, circular de cuatro agujeros de aire 322 se sustituye por una simétrica, irradiando de salida disposición de tres a diez cuña o formar ranura agujeros de aire 322.

Las figuras 11 a a 11n muestran otras formas de las boquillas 413a a 413n, que se pueden emplear en el dispositivo dispensador de fármaco de las figuras 7 a 9 y en la Figura 10 como una alternativa a las boquillas 13, 113 de los mismos. Estas formas alternativas de la boquilla 413a a 413n sólo se diferencian en el tamaño, la forma y el número de agujeros de aire respectivos 422a a 422n proporcionados a la parte trasera de la sección interna 419a a 419N de estas formas de boquilla 413^a, 413n alternativas, cuyos agujeros de aire 422a a 422n están como antes, dispuestos alrededor de un orificio de pulverización 423a a 423n.

Por lo tanto, las figuras 11 a 11 d 11i muestran diferentes disposiciones de los cuatro agujeros de aire circulares 422a a 422d y 422i; las Figuras 11e y 11f muestran diferentes disposiciones de tres agujeros de aire en forma de ranura 422E, 422f; las Figuras 11g y 11h muestran diferentes disposiciones de agujeros de aire en forma de ranura 422g, 422h; la Figura 11J muestra una disposición de muchos agujeros de aire circulares 422j; la Figura 11k muestra una disposición de seis agujeros de aire curvados en forma de ranura 422k dispuestos en dos anillos concéntricos; las figuras 11D a 11n muestran diferentes disposiciones de tres agujeros de aire de ranura curva 422L a 422n dispuestos en un patrón de anillo.

La forma de la salida (por ejemplo, boquilla) como se muestra en el presente documento ayuda a la facilidad de mantenimiento de la limpieza de la misma. En particular, el flujo de aire anular proporcionado en la superficie periférica interior de la salida ayuda en el mantenimiento de limpieza de la superficie del mismo.

El accionador y / o inhalador en el presente documento son adecuados para su uso en la dispensación de una formulación de fármaco a un paciente. La formulación del fármaco puede adoptar cualquier forma adecuada e incluir otros ingredientes adecuados, tales como diluyentes, disolventes, vehículos y propelentes.

La administración de medicamento puede estar indicado para el tratamiento de los síntomas agudos o crónicos leves, moderados o graves, o para el tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y el estado del paciente, el medicamento particular usado y la frecuencia de administración y, finalmente, quedará a la discreción del médico encargado del tratamiento. Se prevén formas de realización en las que se usen combinaciones de fármacos.

Por tanto, pueden seleccionarse medicamentos adecuados entre, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones de angina, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal de sodio), ketotifeno o nedocromil (por ejemplo, como la sal de sodio); antiinfecciosos por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo, como el éster de dipropionato), fluticasona (por ejemplo, como el éster propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona por ejemplo, como el éster de furoato), ciclesonida, triamcinolona (por ejemplo, como la acetonida) o éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il) del ácido 6α, 9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, albuterol (por ejemplo como base libre o sulfato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por ejemplo como hidrobromuro), salmefamol, carbutoleol, mabutoleol, etanterol, naminterol, clenbuterol, flerbuterol, bambutoleol, indacaterol, formoterol (por ejemplo en forma de fumarato), isoprenalina, metaproterolol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por ejemplo como acetato), reproterol (por ejemplo como clorhidrato), rimiterol, terbutalina (por ejemplo como sulfato), isoetarina, tulobuterol o 4-hidroxi-7-[2 - [2 [- 3 (2-feniletoxi) propil] sulfonil] etil] amino] etil-2 (3H) benzotiazolona; agonistas de adenosina 2a, por ejemplo, 2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol (por ejemplo, como maleato); inhibidores de la integrina α₄, por ejemplo ácido (2S)-3-[4-({[4-(aminocarbonil)-1-piperidinyl]carbonil}oxi)fenil]-2-[(2S)-4-metil-2-[[2-(2-metilphenoxi) acetil] amino] pentanoil] amino] propanoico (por ejemplo, como ácido libre o como la sal de potasio), diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo como bromuro), tiotropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona,

hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón; vacunas; diagnósticos y terapias génicas. Estará claro para una persona experta en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden usar en forma de sales, (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, alquilo inferior ésteres) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y / o la estabilidad del medicamento.

La formulación del fármaco puede, en realizaciones, ser un producto para monoterapia (es decir, contiene un solo fármaco activo) del producto o para una terapia de combinación (es decir, que contiene diversos fármacos activos).

Los fármacos adecuados o componentes de un producto de terapia farmacológica de combinación normalmente se seleccionan del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo un corticosteroide o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista de los receptores M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas β_2 adrenorreceptores, agentes antiinfecciosos (por ejemplo un antibiótico o un antiviral) y antihistamínicos. Se conciben todas las combinaciones adecuadas.

Agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y AINE. Corticosteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster de S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster (2-oxo-tetrahydro-furano -3S-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-S-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo el éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR -106.541, y ST-126. Corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster de S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster de S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster de S-cianometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonyl)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster de S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonyl)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y 9 α , 21 dicloro-11 β , 17 α -metil 1,4 pregnadien 3, 20 diona-17-[2'] furoato (furoato de mometasona).

Otros corticosteroides se describen en los documentos WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 y WO06/072600.

En los documentos WO03/082827, WO98/54159 WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277, WO06/000401, WO06/000398 y WO06/015870 se divulgan compuestos no esteroideos que tienen agonismo glucocorticoide que pueden poseer selectividad por transrepresión sobre transactivación y que pueden ser útiles

AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4, inhibidores mixtos de PDE4 / PDE3), antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo antagonistas de quimioquinas), inhibidores de la síntesis de citoquinas o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Ejemplos de inhibidores de iNOS incluyen los divulgados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen aquellos los divulgados en el documento WO02/26722.

Broncodilatadores adecuados son gonistas β_2 -adrenorreceptores, incluyendo el salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero individual, como el enantiómero R), por ejemplo xinafoato de salmeterol, salbutamol (que puede ser un racemato o un solo enantiómero, tal como el enantiómero R), por ejemplo sulfato de salbutamol o como la base libre, formoterol (que puede ser un racemato o un único diastereómero, como el R, Rdiastereómero), por ejemplo fumarato de formoterol o terbutalina y sales de los mismos. Otros β adecuado₂adrenorreceptor agonistas son 3 (4 - {[6 - ((2R) -2-Hidroxi-2-[4-3-hidroxi-(hidroximetil) fenil] etil] amino) hexil] oxi] butil] bencenosulfonamida, 3 (3 - {[7 - ((2R) -2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil] fenil] etil] amino) heptil] oxi] propil] bencenosulfonamida, 4 - {(1R) -2 - [(6-{2 - [(2, 6-diclorobencil) oxi] etoxi] hexil] amino) -1-hidroxietil] -2 (hidroximetil) fenol, 4 - {(1R) -2 - [(6-{4 [3 (ciclopentilsulfonyl) fenil] butoxi] hexil] amino) -1-hidroxietil] -2 (hidroximetil) fenol, N-[2-hidroxil-5 - [(1R) -1-Hidroxi-2 - [(2-4 - [(2R) -2-hidroxi-2-feniletal] amino] fenil] etil] amino] etil] fenil] formamida, y N-2 {2 [4 (3-fenil-4-metoxifenil) aminofenil] etil] -2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2 (1H) -quinolinon-5-il) etilamina y 5 - [(R)-2-(2-14-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Preferentemente, el β_2 adrenorreceptor es un β_2 agonista de acción prolongada de adrenorreceptores (LABA), por ejemplo un compuesto que proporciona broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

Otros agonistas β_2 -adrenorreceptores incluyen los divulgados en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO

2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Inhibidores preferidos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) son cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexan-1-ona y cis- [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexan-1-ol].

Otros compuestos de fármacos adecuados incluyen: cis-4-ciano-4-[3 (ciclopentiloxi) 4-metoxifenil] ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomast) descrito en La patente de EE.UU. 5,552,438 y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas; AWD-12-281 de elbion (Höfgen, N. et al. 15a EFMC Int Med Chem Symp (06 al 10 septiembre, Edimburgo) 1998, Abst la P.98; Referencia CAS No. 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina nominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko in WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, LJ et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (septiembre 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl.28): Abst p2393); roflumilast (CAS n ° de referencia 162401-32-3) y un ftalazinona (documento WO99/47505, cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-) - p - [(4aR*, 10bS*)-9-ethoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3 / PDE4 preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554 / UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1): 162), Y T2585.

Otros compuestos se divulgan en los documentos WO04/024728, WO04/056823 y WO04/103998, todos de Glaxo Group Limited.

Agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular los compuestos, que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de los receptores M₁/ M₃ o M₂/ M₃ o pan-antagonistas de los receptores M₁/ M₂/ M₃. Los compuestos ilustrativos incluyen los alcaloides de las plantas de belladona, como se ilustra por similares a atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos se administran normalmente como una sal, siendo aminas terciarias.

Otros anticolinérgicos adecuados son antagonistas muscarínicos, tales como (3-endo) 3 (2,2-di-2-thienylethenyl) -8,8-dimetil-8-azoniabicyclo [3.2.1] octano yoduro, (3-endo) 3 (2-ciano-2,2-difeniletil) -8,8-dimetil-8-azoniabicyclo [3.2.1] octano, 4 [hidroxi (difenil) metil] -1 {2 - [(fenilmetil) oxil] etil} -1 azonia-bicyclo [2.2.2] octano, (1R, 5S) 3 (2,2-difeniletil-2-ciano) -8-metil-8-{2 - [(fenilmetil) oxil] etil} -8-azoniabicyclo [3.2.1] octano, (endo) 3 (2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil) -8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo [3.2.1] octano yoduro, (endo) 3 (2,2-difenil-acetato de 2-ciano) -8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo [3.2.1] octano yoduro, (endo) 3 (2,2-difenil-etil 2-carbamoil) -8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo [3.2.1] octano yoduro, (endo) 3 (2,2-ditiofen-2-il-acetato de 2-ciano) -8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo [3.2.1] octano yoduro, y (endo) -3- {2,2-difenil-3 - [(1-fenil-metanoil) amino] propil} -8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo [3.2.1] octano.

Anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro), comercializado con el nombre Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo en forma del bromuro) (CAS 139404-48-1). También de interés son: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS 50-34-9), anisotropina bromuro de metilo o Valpin 50 (CAS 80-50-2), clidinio bromuro (Quarzan, CAS -3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolate (La patente de EE.UU.2,918,408), Cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4), y metilsulfato hexociclio (Tral, CAS-115-63-9). Ver también clorhidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS 29868-97-1), telenzepina (CAS 80880-90-9-), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos descritos en el documento WO01/04118. También son de interés el revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se describe en el documento WO01/04118, darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado bajo el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre de Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos descritos en los documentos USSN 60/487,981y USSN 60/511,009.

Antihistamínicos adecuados (también conocidos como H₁ antagonistas de los receptores) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben H₁ receptores, y son seguros para el uso humano. Todos son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de la histamina con H₁ receptores. Ejemplos incluyen etanolaminas, etilendiaminas, y alquilaminas. Además, otros antihistamínicos de primera generación incluyen aquellos que se pueden caracterizar como basados en piperizina y fenotiazinas. Antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, tienen un parecido relación estructura-actividad en que conserven el grupo etileno del núcleo (las alquilaminas) o imitan el grupo de amina terciaria con piperazina o piperidina.

Ejemplos de antagonistas H₁ incluyen sin limitaciones, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, cyclizine carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina.

Ejemplos de antagonistas H₁ son los siguientes:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, hidrocloreto difenilhidramina, y dimenhidrinato.

Etilendiaminas: amleato pirilamina, HCl tripelenamina, y citrato tripelenamina.

Alquilaminas: clorfeniramina y sus sales tales como la sal maleato, y acrivastina.

Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, HCl ciclizine, lactato de ciclizina, meclizina HCl y HCl cetirizina.

Piperidinas: Astemizol, levocabastina HCl, loratadina o su análogo descarboetoxi, y terfenadina y fexofenadina clorhidrato u otra sal farmacéuticamente aceptable.

Clorhidrato de azelastina es otro H₁ antagonista del receptor que puede ser utilizado en combinación con un inhibidor de PDE4.

El fármaco, o uno de los fármacos, pueden ser un antagonista de H₃ (y / o agonista inverso). Ejemplos de antagonistas de H₃ incluyen, por ejemplo, los compuestos divulgados en los documentos WO2004/035556 y WO2006/045416.

Otros antagonistas del receptor de histamina que pueden usarse incluyen antagonistas (y / o agonistas inversos) del receptor H₄, por ejemplo, los compuestos descritos en Jablonowski et al., J. Med.Chem.46: 3.957-3.960 (2.003).

En formas de realización, la formulación de fármaco incluye una o más de un agonista β₂adrenorreceptor, un corticosteroide, un inhibidor de la PDE-4 y un anticolinérgico.

Generalmente, las partículas de polvo de fármaco adecuada para la administración a la región bronquial o alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico de menos de 10 micrómetros, preferentemente de 1-6 micrómetros. Otras partículas de tamaño se pueden usar si se desea el suministro a otras partes del tracto respiratorio, tales como la cavidad nasal, boca o garganta.

Del mismo que se requiere la cantidad de cualquier fármaco particular o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, variará con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento, y lo particular trastorno o enfermedad que se está tratando. Los medicamentos para el tratamiento de trastornos respiratorios en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ser administrados por inhalación a una dosis de desde 0,0005 a 10 mg, preferentemente de 0,005 mg a 0,5 mg. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 0,0005 mg a 100 mg por día y preferentemente 0,01 mg a 1,5 mg por día.

En una realización, el medicamento se formula como cualquier formulación de aerosol adecuado, que contiene opcionalmente componentes aditivos farmacéuticamente aceptable distinto. En formas de realización, la formulación de aerosol comprende una suspensión de un medicamento en un propelente. En formas de realización, el propelente es un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno propelente.

Los propelentes adecuados incluyen, por ejemplo, C₁₋₄clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno tales como CH₂ClF, CClF₂CHClF, CF₃CHClF, CHF₂CClF₂, CHClFCHF₂, CF₃CH₂Cl y CClF₂CH₃; fluorocarbonos C₁₋₄ que contienen hidrógeno tales como CHF₂CHF₂, CF₃CH₂F, CHF₂CH₃ y CF₃CHFCF₃; y perfluorocarbonos tales como CF₃CF₃ y CF₃CF₂CF₃.

Cuando se emplean mezclas de los fluorocarburos o clorofluorocarburos que contienen hidrógeno pueden ser mezclas de los compuestos identificados anteriormente o mezclas, preferentemente mezclas binarias, con otros fluorocarburos o clorofluorocarburos que contienen hidrógeno, por ejemplo, CHClF₂, CH₂F₂ y CF₃CH₃. Preferentemente un único fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno se emplea como propelente. Particularmente preferidos como propelentes son C₁₋₄fluorocarbonos que contienen hidrógeno tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (CF₃CH₂F) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (CF₃CHFCF₃) o mezclas de los mismos.

Las formulaciones de fármacos son preferentemente sustancialmente libres de clorofluorocarbonos tales como CCl₃F, CCl₂F₂ y CF₃CCl₃. Preferentemente, el propulsor es HFA 134a o HFA-227 licuado o mezclas de los mismos.

El propelente puede contener adicionalmente un adyuvante volátil tal como un hidrocarburo saturado por ejemplo propano, n-butano, licuados, pentano e isopentano o un éter de dialquilo por ejemplo éter de dimetilo. En general, hasta el 50% p / p del propelente puede comprender un hidrocarburo volátil, por ejemplo 1 a 30% p / p. Sin embargo,

se prefieren las formulaciones, que son libres o sustancialmente libres de adyuvantes volátiles. En ciertos casos, puede ser deseable incluir cantidades apropiadas de agua, que puede ser ventajoso en la modificación de las propiedades dieléctricas del propelente.

Un co-disolvente polar tal como alcoholes alifáticos C₂₋₆ y polioles, por ejemplo, etanol, isopropanol y propilenglicol, preferentemente etanol, se pueden incluir en la formulación del fármaco en la cantidad deseada para mejorar la dispersión de la formulación, ya sea como el único excipiente o además de otros excipientes tales como tensioactivos. En formas de realización, la formulación del fármaco puede contener de 0,01 a 5% p / p basado en el propelente de un co-disolvente polar por ejemplo etanol, preferentemente 0,1 a 5% p / p, por ejemplo aproximadamente 0,1 a 1% p / p. En las realizaciones en este documento, se añade el disolvente en cantidad suficiente para solubilizar una parte o todo el componente del fármaco, tales formulaciones se refieren comúnmente como formulaciones de fármacos en aerosol "solución".

Un tensioactivo también puede ser empleado en la formulación de aerosol. Ejemplos de agentes tensioactivos convencionales se describen en el documento EP-A-372,777. La cantidad de tensioactivo empleado es deseable en el rango de peso de 0,0001% a 50% de proporción en peso relativa al fármaco, en particular, 0,05 a 10% en peso en relación al peso.

La formulación de fármaco en aerosol deseablemente contiene 0,005-10% p / p, preferentemente de 0,005 a 5% p / p, especialmente 0,01 a 2% p / p, de fármaco con respecto al peso total de la formulación.

En otra realización, el medicamento se formula como cualquier formulación adecuada de fluido, en particular una solución (por ejemplo acuosa) formulación o una formulación en suspensión, que contiene opcionalmente componentes aditivos farmacéuticamente aceptable distinto.

Las formulaciones adecuadas (por ejemplo, solución o suspensión) se pueden estabilizar (por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico o hidróxido de sodio) mediante la selección apropiada del pH. Típicamente, el pH se ajusta a entre 4,5 y 7,5, preferentemente entre 5,0 y 7,0, especialmente alrededor de 6 a 6,5.

Las formulaciones adecuadas (por ejemplo, solución o suspensión) pueden comprender uno o más excipientes. Con el término "excipiente", en este documento, se quiere decir materiales sustancialmente inertes que no son tóxicos y no interactúan con otros componentes de una composición de una manera perjudicial, incluyendo, pero no limitados a; grados farmacéuticos de carbohidratos, sales orgánicas e inorgánicas, polímeros, aminoácidos, fosfolípidos, agentes humectantes, emulsionantes, tensioactivos, poloxámeros, plurónicos, y resinas de intercambio iónico, y combinaciones de los mismos.

Carbohidratos adecuados incluyen monosacáridos, incluidos fructosa; disacáridos, tales como, entre otros lactosa, y combinaciones y derivados de los mismos; polisacáridos, tales como, entre otros celulosa y combinaciones y derivados de los mismos; oligosacáridos, tales como, entre otros, dextrinas, y combinaciones y derivados de los mismos; polioles, tales como, entre otros, sorbitol, y combinaciones y derivados de los mismos.

Sales orgánicas e inorgánicas adecuadas incluyen fosfatos de sodio o calcio, estearato de magnesio, y combinaciones y derivados de los mismos.

Polímeros adecuados incluyen polímeros naturales biodegradables de proteínas, incluyendo, entre otros gelatina y combinaciones y derivados de los mismos; polímeros de polisacáridos biodegradables naturales, incluyendo, entre otros quitina y almidón, almidón y combinaciones y derivados de los mismos reticulado; polímeros biodegradables semisintéticos, incluyendo, pero no limitados a, derivados de quitosano; y polímeros biodegradables sintéticos, incluyendo, pero no limitándose a, polietilenglicoles (PEG), ácido poliláctico (PLA), polímeros sintéticos que incluyen pero no se limitan a alcohol polivinílico y combinaciones y derivados de los mismos;

Aminoácidos adecuados incluyen aminoácidos no polares, tales como leucina y combinaciones y derivados de los mismos. Fosfolípidos adecuados incluyen lecitinas y combinaciones y derivados de los mismos.

Los agentes humectantes, tensioactivos y / o emulsionantes adecuados incluyen goma arábica, colesterol, ácidos grasos, incluyendo combinaciones y derivados de los mismos. Poloxámeros y / o Pluronic adecuados incluyen poloxámero 188, Pluronic ® F-108, y combinaciones y derivados de los mismos. Resinas de intercambio iónico adecuadas incluyen Amberlite IR120 y combinaciones y derivados de los mismos;

Las formulaciones de solución adecuadas pueden comprender un agente solubilizante tal como un tensioactivo. Los tensioactivos adecuados incluyen polímeros de α -[4 (1,1,3,3-tetrametil-butil) fenil] - ω -hidroxipoli (oxi-1,2-etanodiilo) que incluyen los de la serie Triton, por ejemplo Triton X-100, Triton X-114 y Triton X-305 en la que X es el número ampliamente indicativo del número medio de unidades de repetición de etoxi en el polímero (típicamente alrededor de 7-70, en particular aproximadamente 7-30, especialmente aproximadamente 7-10) y 4 (1,1,3,3-tetrametil-butil) polímeros de fenol con formaldehído y oxirano, tales como los que tienen un peso molecular relativo de 3500-5000 especialmente 4000-4700, en particular tiloxapol. El tensioactivo se emplea típicamente en una concentración de alrededor de 0,5-10%, preferentemente alrededor de 2-5% p / p basado en el peso de la formulación.

- Formulaciones en solución adecuadas también pueden comprender agentes co que contiene hidroxilo-solvatación orgánicos incluyen glicoles tales como glicoles de polietileno (por ejemplo, PEG 200) y propilenglicol; azúcares tales como dextrosa; y etanol. Se prefieren dextrosa y polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200), en particular dextrosa. El propilenglicol se usa preferentemente en una cantidad de no más de 20%, especialmente no más de 10% y lo más preferentemente se evita por completo. Preferentemente se evita el etanol. El hidroxilo que contiene agentes co-solvatantes orgánicos se emplea típicamente a una concentración de 0,1-20%, por ejemplo 0,5-10%, por ejemplo aproximadamente 1-5% p / p basado en el peso de la formulación.
- Formulaciones en solución adecuadas también pueden comprender agentes solublisng tales como polisorbato, glicerina, alcohol bencílico, derivados de aceites de ricino de polioxietileno, polietilenglicol y éteres alquílicos de polioxietileno (por ejemplo, Cremophors, Brij). Formulaciones en solución adecuadas también pueden comprender uno o más de los siguientes componentes: agentes de viscosidad mejora; conservantes; y agentes de ajuste de la isotonicidad.
- Agentes potenciadores de la viscosidad adecuados incluyen carboximetilcelulosa, Veegum, tragacanto, bentonita, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 407), polietilenglicoles, alginatos xanthym encías, carragenatos y carbopoles.
- Los conservantes adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida y cloruro de cetilpiridinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol fenilético y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres de ácido para-hidroxibenzoico), agentes tales como edetato de sodio (EDTA) y otros agentes anti-microbianos, tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales y polimixina quelante.
- Agentes de ajuste de la isotonicidad adecuados actúan como para alcanzar la isotonicidad con los fluidos corporales (por ejemplo, fluidos de la cavidad nasal), dando como resultado niveles reducidos de irritación asociada con muchas formulaciones nasales. Ejemplos de agentes de ajuste de la isotonicidad adecuados son cloruro de sodio, dextrosa y cloruro de calcio.
- Formulaciones en suspensión adecuadas comprenden una suspensión acuosa de fármaco en partículas y agentes, conservantes, agentes humectantes o agentes de ajuste de la isotonicidad suspensión opcionalmente.
- Agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa, Veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa y polietilenglicoles.
- Los agentes humectantes adecuados funcionan para humedecer las partículas de fármaco para facilitar la dispersión de los mismos en la fase acuosa de la composición. Los ejemplos de agentes humectantes que se pueden utilizar son alcoholes grasos, ésteres y éteres. Preferentemente, el agente humectante es un tensioactivo hidrófilo, no iónico, más preferentemente de polioxietileno (20) monooleato de sorbitán (suministrado como la marca comercializada Polisorbato 80).
- Los conservantes adecuados y agentes de ajuste de la isotonicidad son como se describen anteriormente en relación con las formulaciones en solución.
- El dispositivo dispensador de fármaco en el presente documento es en una realización adecuada para la dispensación de medicamentos en forma de aerosol (por ejemplo, para la inhalación a través de la boca) para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como trastornos de los pulmones y las vías bronquiales incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En otra realización, la invención es adecuado para dispensar medicamentos en forma de aerosol (por ejemplo, para la inhalación a través de la boca) para el tratamiento de una afección que requiere tratamiento mediante la circulación sistémica del fármaco, por ejemplo migraña, diabetes, alivio del dolor por ejemplo morfina inhalada.
- Administración de fármaco en forma de aerosol puede estar indicada para el tratamiento de leve; aguda moderada o severa o síntomas crónicos o para el tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y estado del paciente, el medicamento particulado particular usado y la frecuencia de administración y estará finalmente a la discreción del médico asistente. Cuando las combinaciones de fármacos se emplean la dosis de cada componente de la combinación será en general la empleada para cada componente cuando se usa solo. Típicamente, la administración puede ser una o más veces, por ejemplo de 1 a 8 veces por día, dando por ejemplo 1, 2, 3 o 4 inhalaciones de aerosol cada vez. Cada accionamiento de la válvula, por ejemplo, puede administrar 5 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg o 250 µg de un medicamento. Típicamente, cada cartucho lleno para uso en un inhalador de dosis medida contiene 60, 100, 120 o 200 dosis medidas o inhalaciones de fármacos; la dosis de cada fármaco es bien conocida o fácilmente determinable por los expertos en la técnica.
- En otra realización, el dispositivo dispensador de fármaco en el presente documento es adecuado para dispensar formulaciones de fármacos líquidos para el tratamiento de afecciones inflamatorias y / o alérgicas de las vías nasales como la rinitis, por ejemplo la rinitis estacional y perenne, así como otras afecciones inflamatorias locales, tales como asma, EPOC y dermatitis. Un régimen de dosificación adecuado sería que el paciente inhale lentamente

a través de la nariz posterior a la cavidad nasal que es despejado. Durante la inhalación la formulación se aplicaría a una fosa nasal mientras que el otro se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría entonces para la otra fosa nasal. Típicamente, una o dos inhalaciones por fosa nasal serían administrados por el procedimiento anterior hasta tres veces cada día, idealmente una vez al día. Cada dosis, por ejemplo, puede administrar 5 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg o 250 µg de fármaco activo. Los expertos en la técnica conocen o pueden determinar fácilmente la dosificación precisa.

5

Se entenderá que la presente invención se ha descrito anteriormente a modo de ejemplo solamente y que la descripción anterior se puede modificar de muchas maneras diferentes sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

10 Se entenderá, además, que la inclusión de números de referencia en las reivindicaciones es para fines ilustrativos solamente, y no están destinados a tener, ni se debe considerar que tienen un efecto limitativo en el alcance de las reivindicaciones.

Cabe señalar que, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "uno/a" incluyen los referentes en plural a menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

15

REIVINDICACIONES

1. Un accionador para un inhalador para la administración de fármaco por inhalación, que comprende:
una carcasa (11; 111) para recibir un cartucho (5; 106) que comprende un cuerpo (7; 107) que incluye una base y una cabeza y define una cámara para contener el fármaco, y un vástago de válvula (8; 108), que se extiende desde el cuerpo (7; 107) y desde el cual el fármaco es administrado durante su uso al accionar el cartucho (5; 106);
una salida (13; 105) a través de la cual un usuario inhala al usarlo; y
una boquilla, opcionalmente en la forma de un conjunto de boquilla (4; 104), que proporciona la administración del fármaco a través de la salida (13; 105);
caracterizado por que la salida (105) incluye una pluralidad de trayectorias de flujo de aire (122) que juntas proporcionan un flujo de aire sustancialmente anular en una superficie periférica interior de la salida (105) en la inhalación por el usuario a través de la salida (105), tal como para proporcionar un flujo de aire de revestimiento a una pulverización de aerosol cuando es administrado desde la boquilla (104), en el que la pluralidad de trayectorias de flujo de aire se activa por la pluralidad de entradas de aire espaciadas (222; 322) a la salida de la boquilla, en el que la salida de la boquilla (221; 321) está esencialmente en forma de cubo y el orificio de salida (223; 323) y las entradas de aire plurales espaciadas (222; 322) se proporcionan a la base del mismo cubo.
2. El accionador de la reivindicación 1, en el que el conjunto de boquilla (4; 104) comprende un bloque de boquilla (17; 127) capaz de recibir el vástago de la válvula (8; 108) del cartucho (5; 105) y, como componente formado por separado, una salida de la boquilla (19; 121) que está conectada de forma fluida al bloque de boquilla (17; 127) e incluye un orificio de salida (41; 123) desde el cual se administra el fármaco cuando está en uso.
3. El accionador de la reivindicación 2, en el que la salida (105) está formada por separado de la carcasa (111) y la salida de la boquilla (121) está acoplada a la salida (105), opcionalmente formada integralmente con la salida (105).
4. El accionador de la reivindicación 2 o 3, en el que el bloque de la boquilla (17; 127) incluye una cavidad dirigida lateralmente (35; 145) que recibe la salida de la boquilla (19; 121).
5. El accionador de la reivindicación 4, en el que la salida de la boquilla (19; 121) está dispuesta de forma cautiva en la cavidad lateralmente dirigida (35; 145).
6. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el orificio de salida (41; 123) es un orificio de pulverización que proporciona la administración de una pulverización en aerosol de fármaco.
7. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el flujo de aire anular es en una dirección que se aleja de la boquilla (104).
8. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la salida (13; 105) es una boquilla.
9. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la pluralidad de trayectorias de flujo que proporciona un flujo de aire sustancialmente anular en una superficie periférica interior de la salida (213; 313) se activa mediante el suministro de de 3 a 20 entradas de aire (222; 322).
10. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la pluralidad de entradas de aire espaciadas (222; 322) son seleccionadas del grupo que consiste en una sección transversal de forma circular, una sección transversal de forma oval, una sección transversal en forma de cuña o una sección transversal en forma de ranura.
11. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que las una o más entradas de aire (222; 322) están dispuestas alrededor del orificio de salida (223; 323).
12. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que las una o más entradas de aire (222; 322) adoptan una disposición simétrica alrededor del orificio de salida (223; 323).
13. El accionador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que las una o más entradas de aire (222; 322) adoptan una disposición radial alrededor del orificio de salida (223; 323), opcionalmente una disposición circular alrededor del orificio de salida (223; 323).

FIG. 1

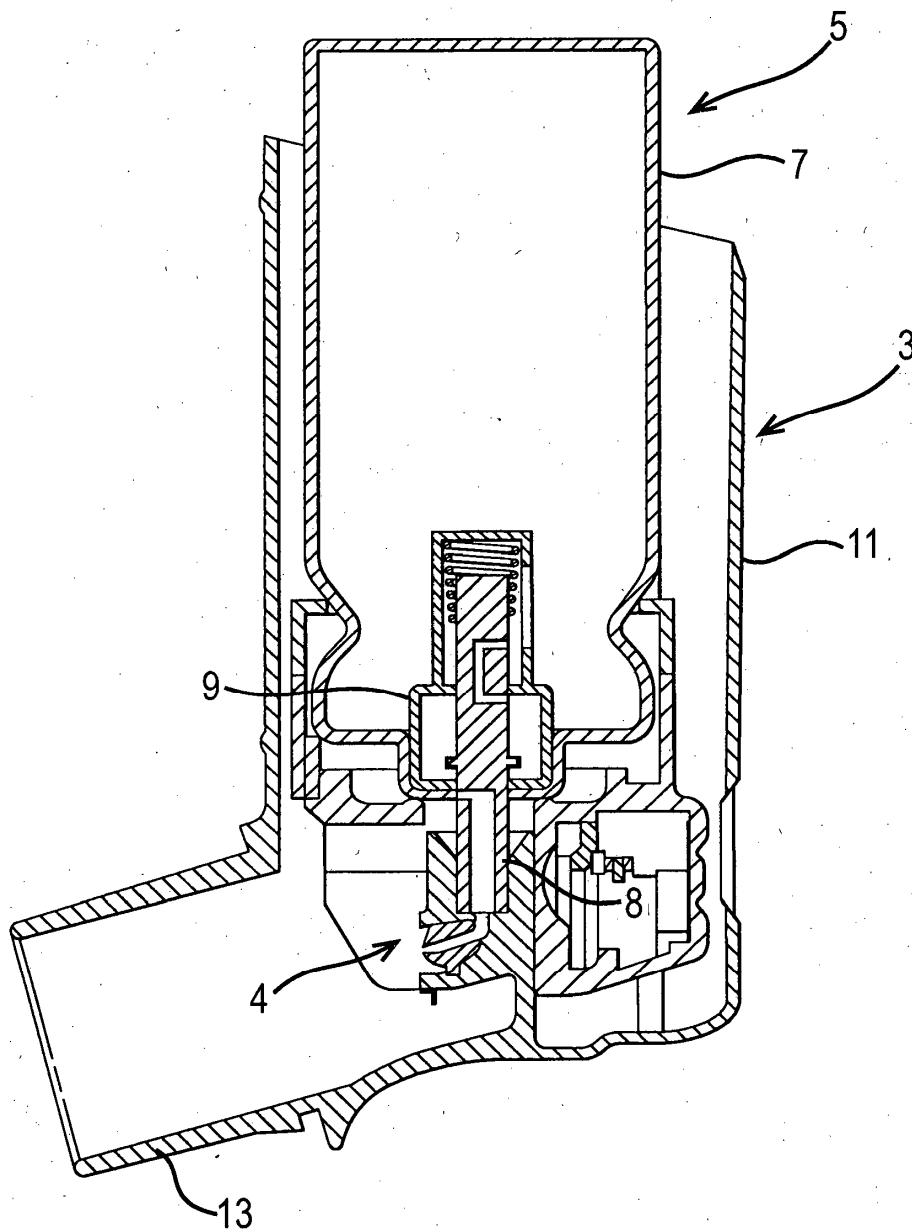


FIG. 2

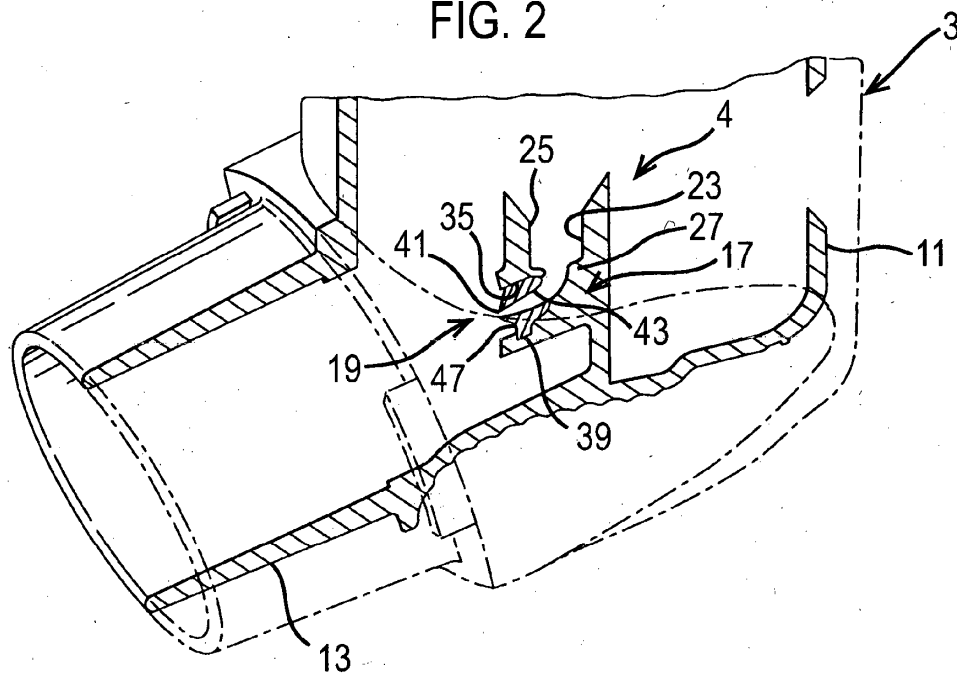


FIG. 3

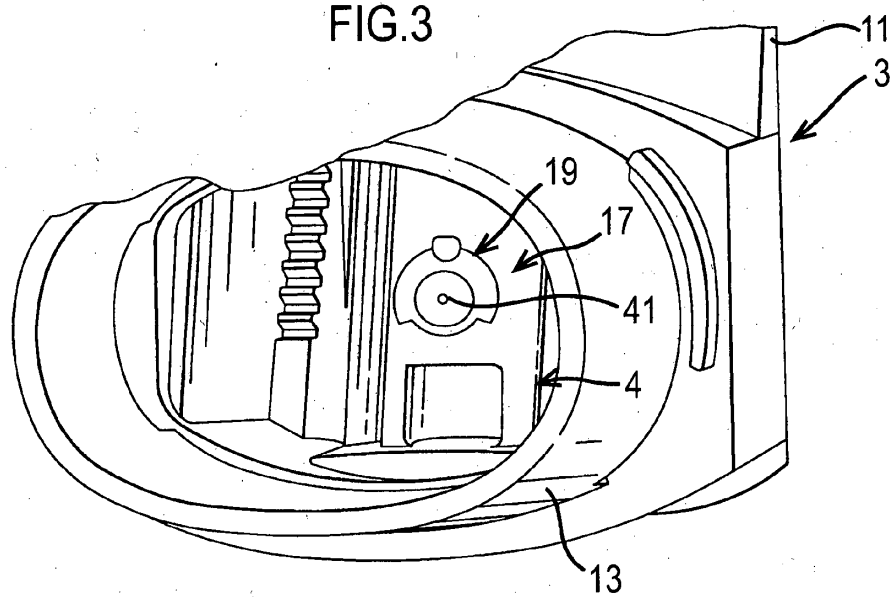


FIG. 4

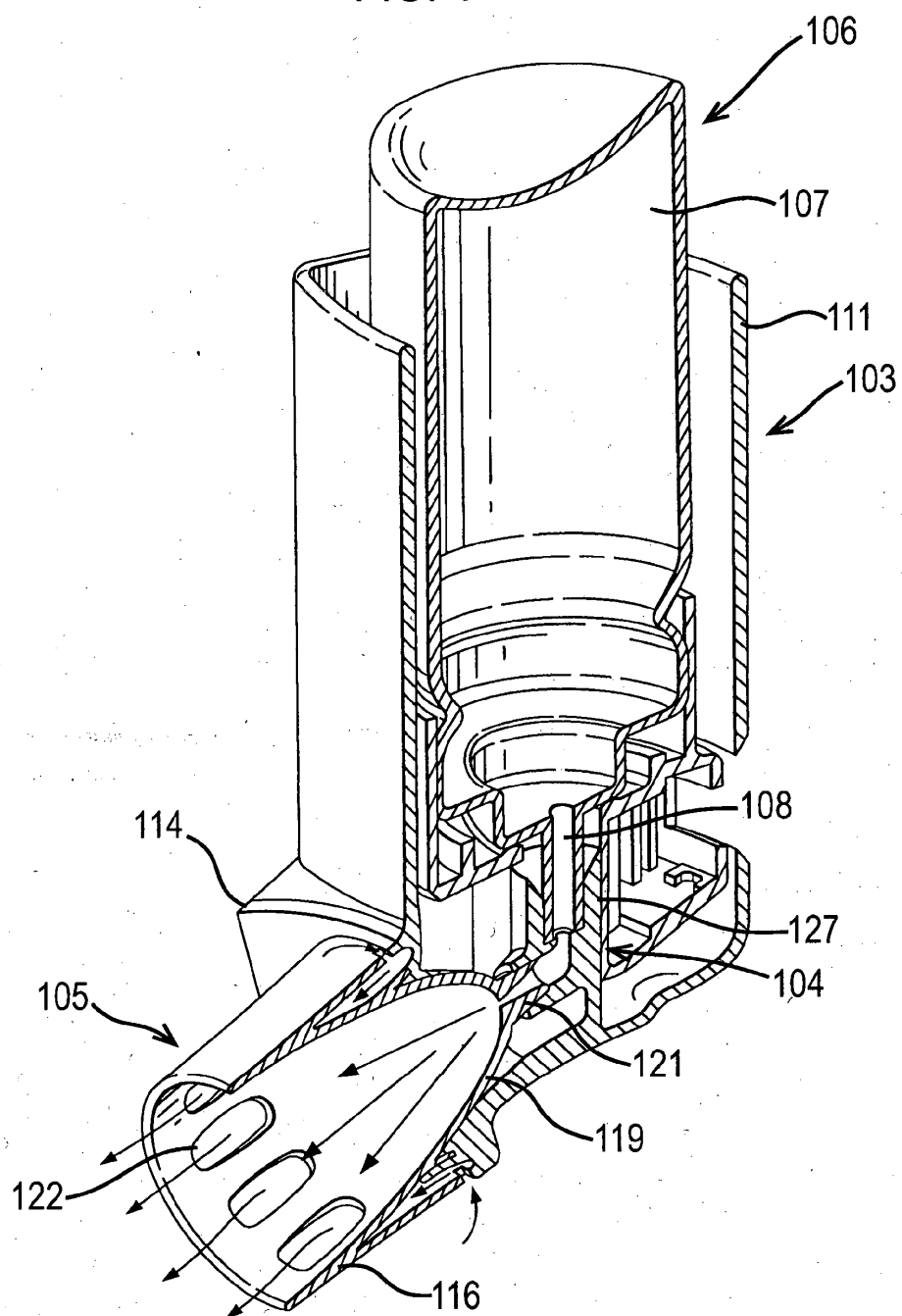


FIG. 5

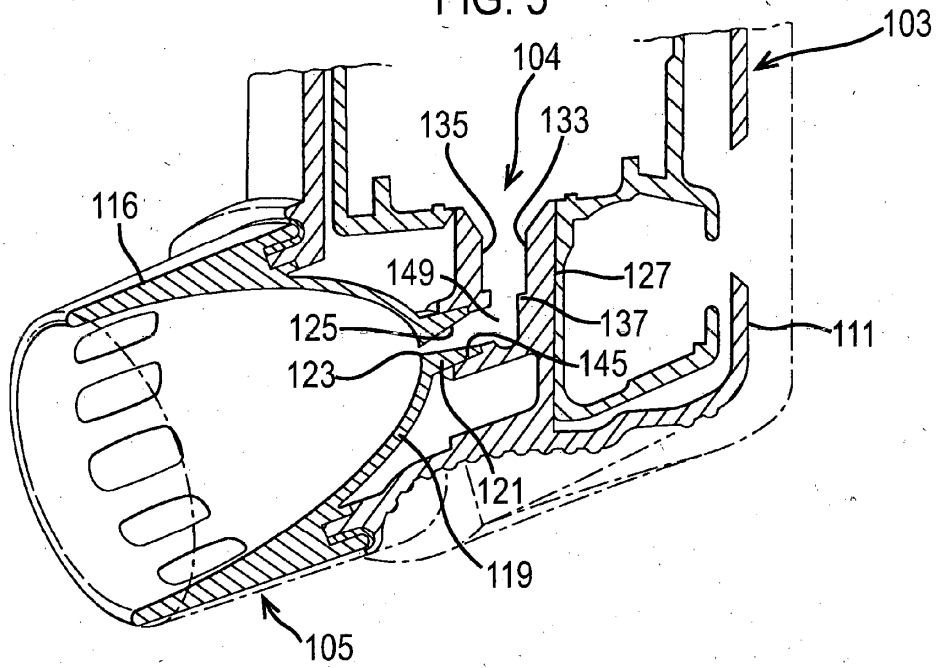


FIG. 6

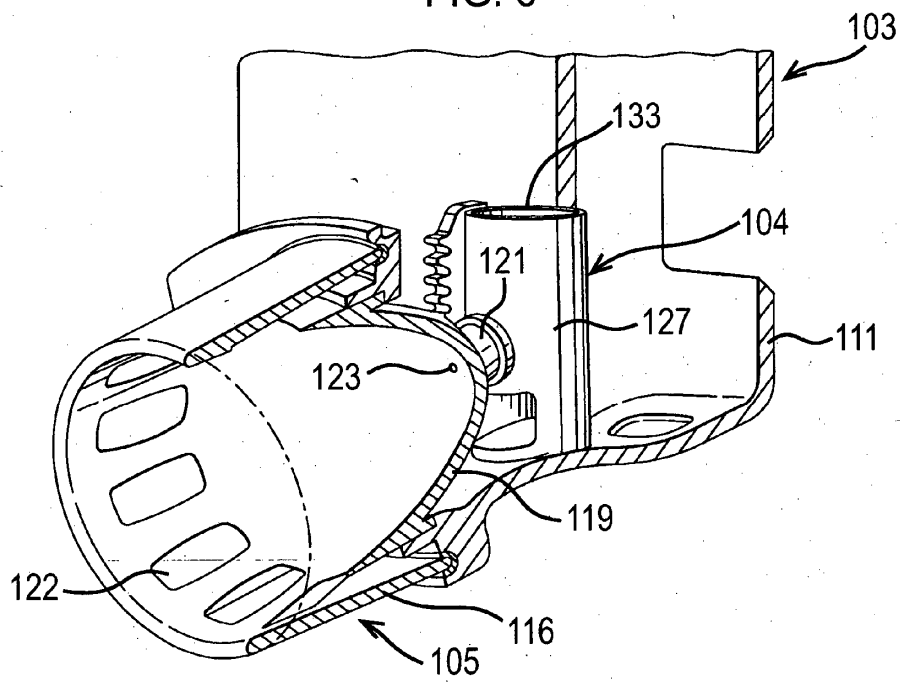


FIG. 7

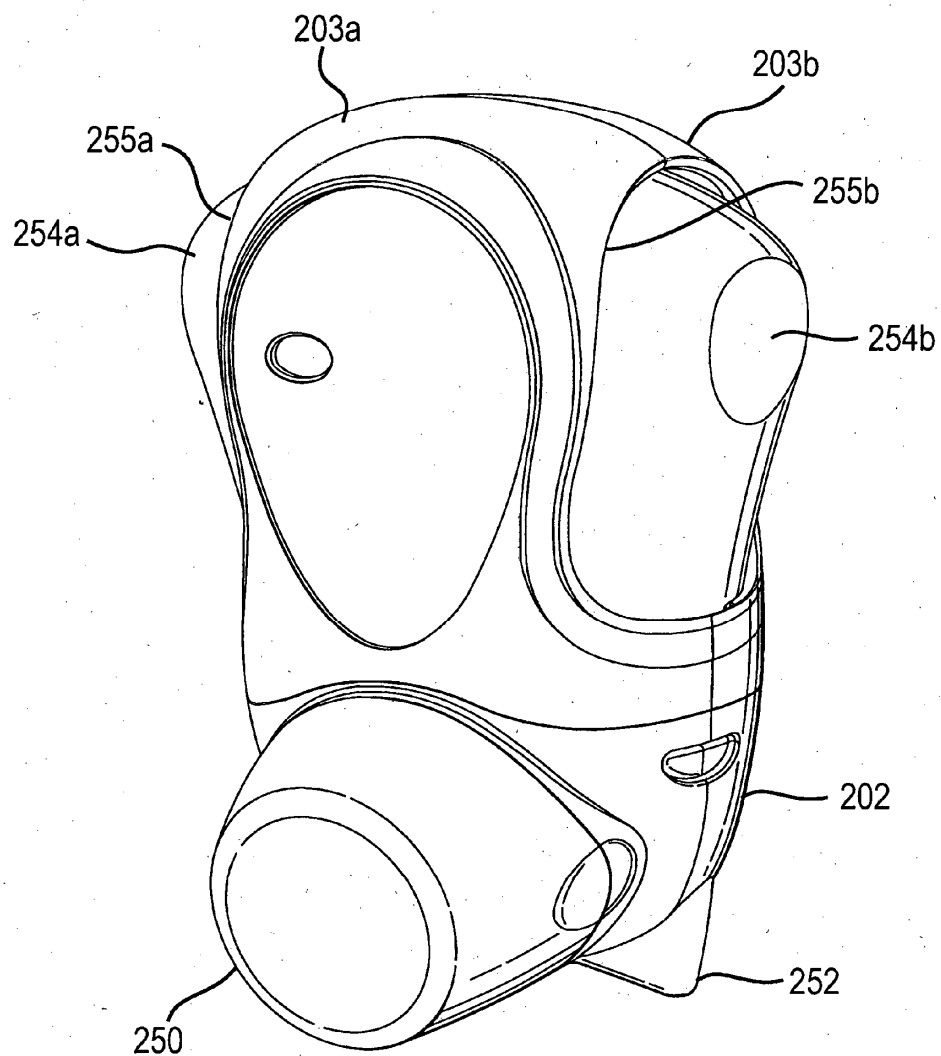


FIG. 8

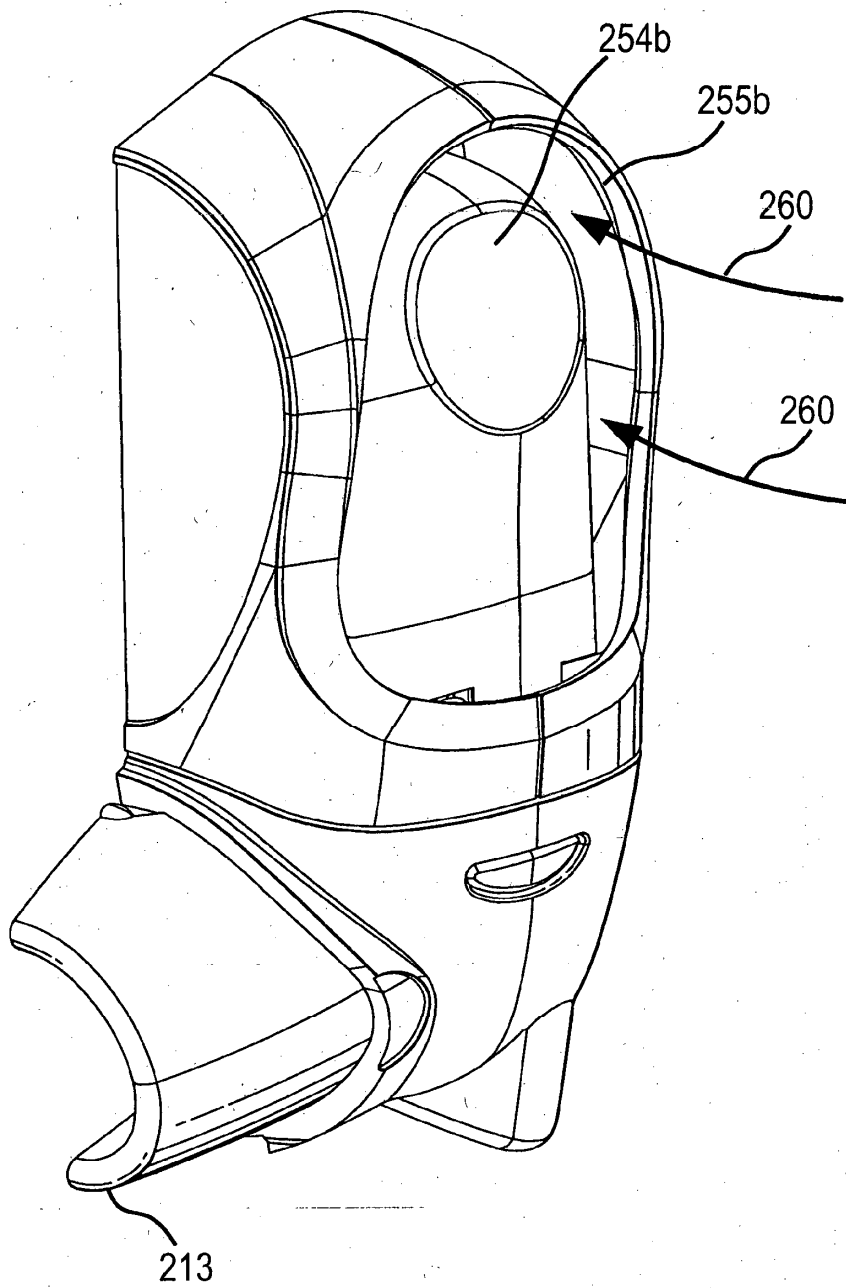


FIG. 9

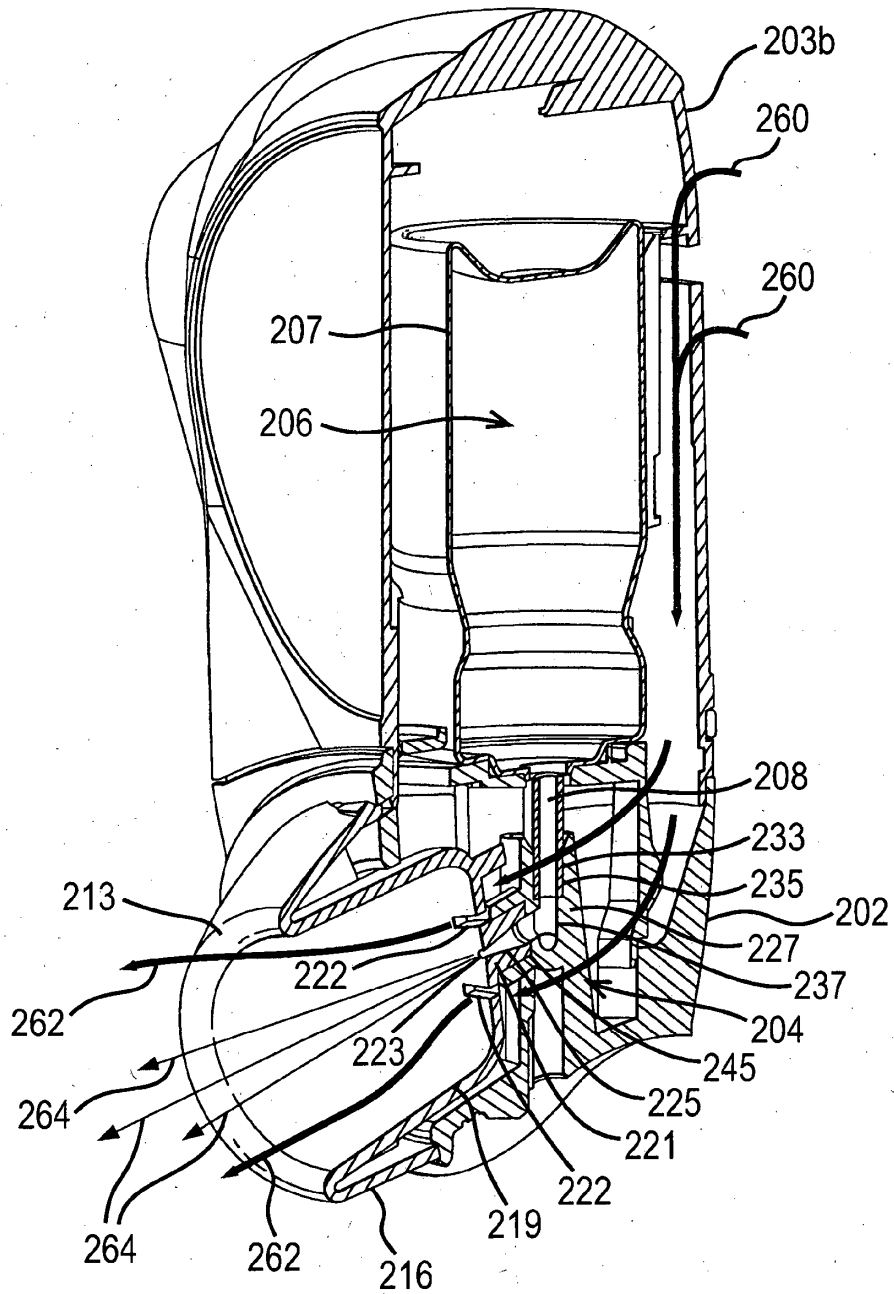


FIG. 10

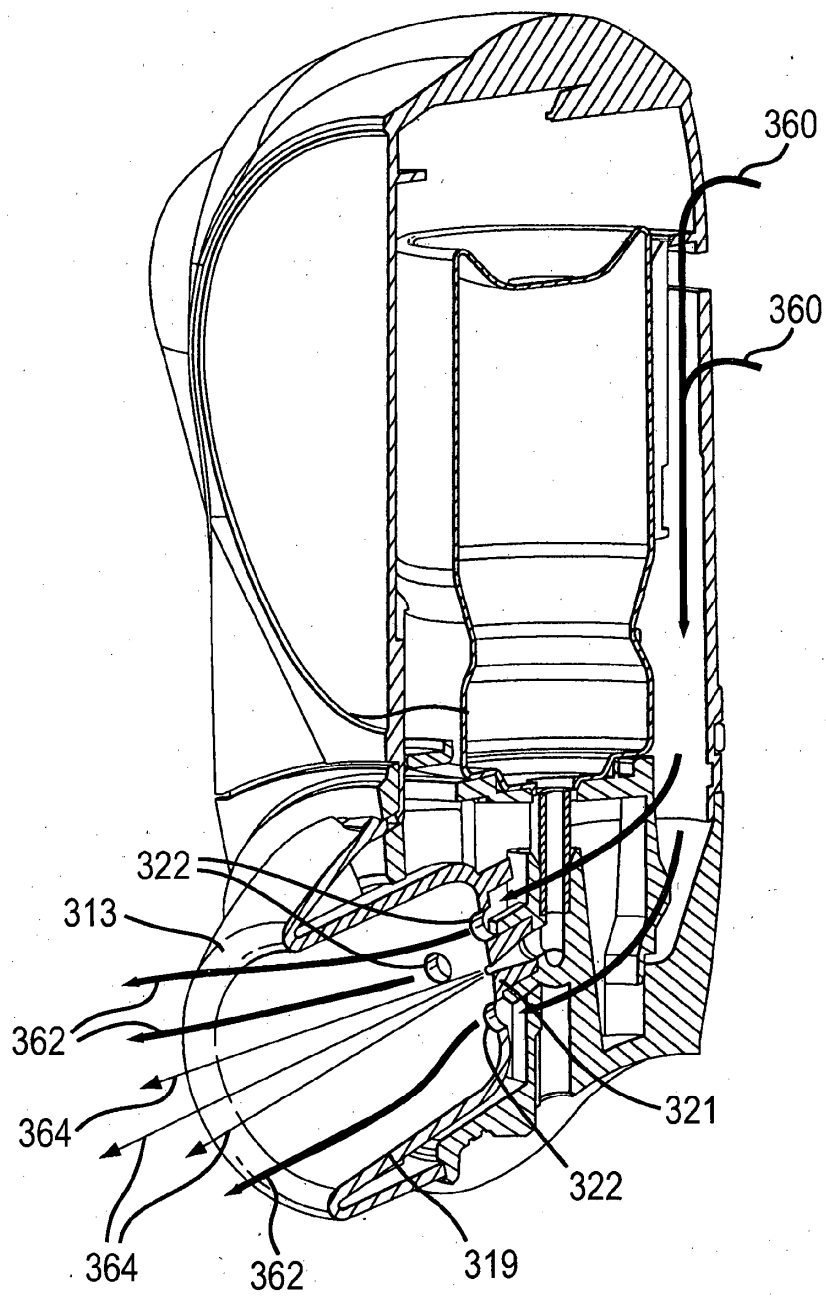


FIG. 11a

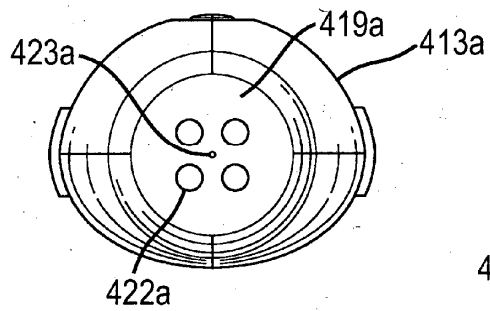


FIG. 11b

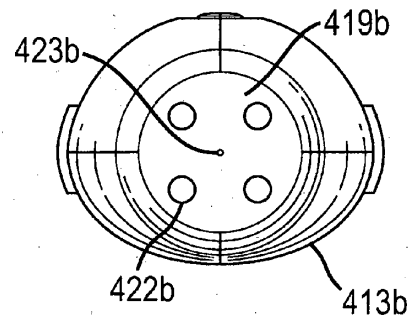


FIG. 11c

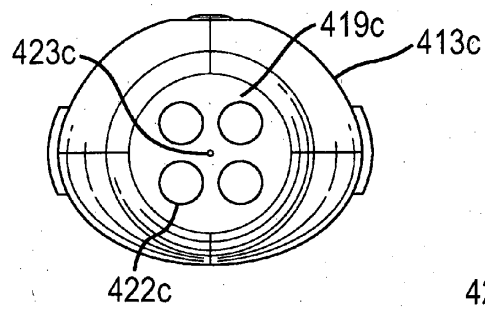


FIG. 11d

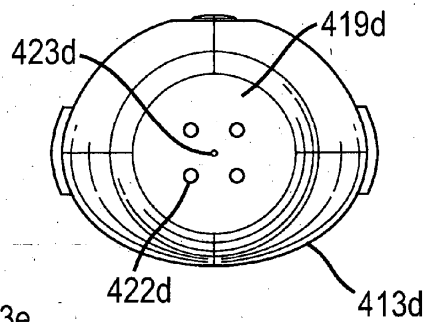


FIG. 11e

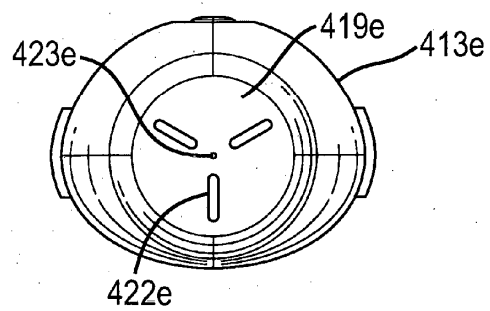


FIG. 11f

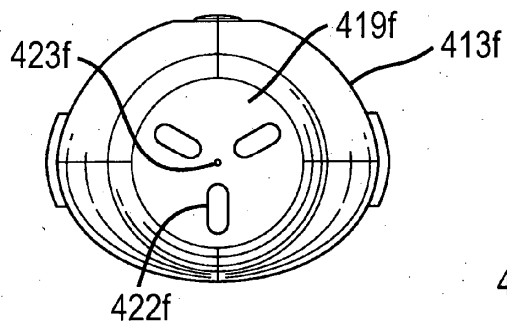


FIG. 11g

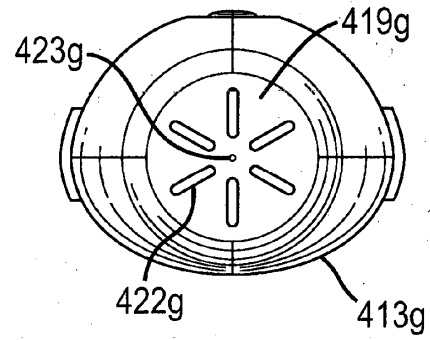


FIG. 11h

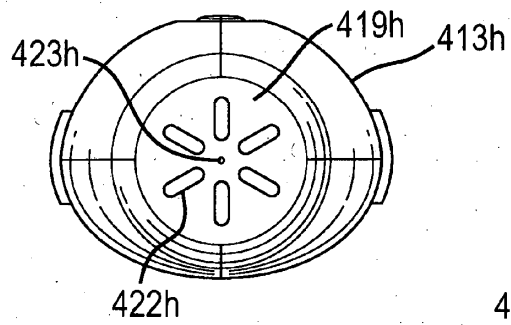


FIG. 11i

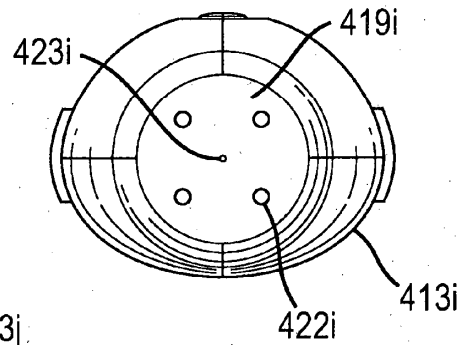


FIG. 11j

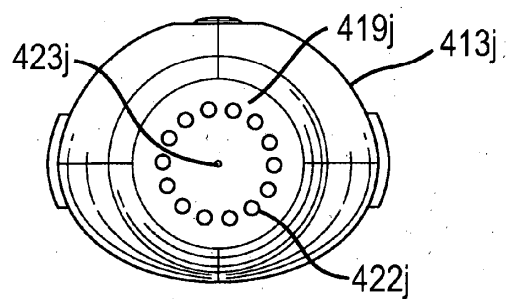


FIG. 11k

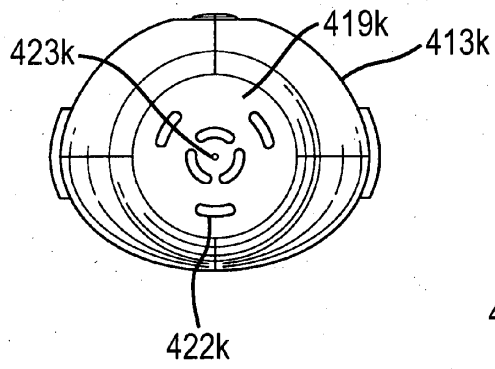


FIG. 11l

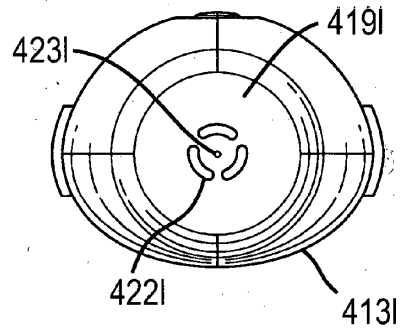


FIG. 11m

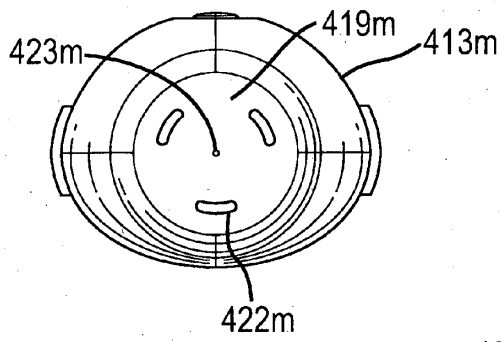


FIG. 11n

