

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 089**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61M 16/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2014 PCT/EP2014/067604**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15022436**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2014 E 14756009 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3033128**

54 Título: **Sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación**

30 Prioridad:

**16.08.2013 EP 13180770**

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

**27.06.2018**

73 Titular/es:

**VECTURA GMBH (100.0%)  
Robert-Koch-Allee 29  
82131 Gauting, DE**

72 Inventor/es:

**GLEIXNER, RAIMUND JOHANNES;  
HARTMANN, MONIKA;  
HEISS, MARTIN CHRISTOPH;  
HUBER, MARTIN;  
KOLB, TOBIAS y  
MUELLINGER, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 674 089 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

Sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación

## ANTECEDENTES

5 Los dispositivos de inhalación son dispositivos capaces de administrar aerosoles al cuerpo a través de los pulmones. Un aerosol es una dispersión de pequeñas partículas sólidas o de finas gotitas de líquido en una fase continua de gas. Se requieren aerosoles de formulaciones líquidas que contienen un agente bioactivo o medicamento para numerosas aplicaciones, tales como el tratamiento por inhalación de asma, la fibrosis quística (CF), y un número de otras enfermedades respiratorias. Alternativamente, los dispositivos de inhalación también pueden ser utilizados para la administración por inhalación de formulaciones profilácticas o diagnósticas. La inhalación puede ser o bien a través de la boca (inhalación oral) o bien a través de la nariz (inhalación nasal); ambos caminos requieren interfaces de paciente formadas específicamente, tales como boquillas, para reducir las pérdidas de aerosol al aire ambiente. La más común, especialmente cuando se dirigen a las vías respiratorias centrales y/o periféricas de los pulmones, es la inhalación oral.

15 En algunos casos, se ha deseado que el aerosol administrado alcance incluso las ramas más pequeñas de los pulmones periféricos, tales como bronquiolos y alveolos para asegurar una absorción óptima. Con el fin de conseguir la distribución homogénea deseada de gotitas en la fase gaseosa, las formulaciones líquidas son atomizadas típicamente por el dispositivo de inhalación. En algunos casos, las gotitas formadas pueden solidificarse en diminutas partículas de polvo tras la evaporación del portador líquido, una vez que la nube de aerosol es expulsada del dispositivo de inhalación.

20 Los dispositivos de inhalación típicos incluyen inhaladores de polvo seco (DPI), inhaladores presurizados de dosis medidas (pMDI), inhaladores de niebla suave o inhaladores de aerosol Rayleigh (tales como el inhalador Respimat®, Medspray®) y nebulizadores (tales como nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de chorro o nebulizadores de malla vibratoria).

25 Los nebulizadores son dispositivos de inhalación capaces de convertir un líquido en un aerosol inhalable de una manera continua utilizando un medio nebulizador (o medio de atomización o generador de aerosol), por ejemplo un conjunto de malla vibratoria accionada piezoeléctricamente. A diferencia de DPIs, pMDIs e inhaladores de niebla suave, que emiten aerosoles dosificados solo tras la activación y dentro de un período de tiempo muy corto de pocos milisegundos, los nebulizadores operan continuamente a lo largo del transcurso de unas pocas respiraciones de hasta aproximadamente 45 min (o incluso mayores si el paciente requiere pausas durante un tratamiento de inhalación). Durante este tiempo, emiten aerosoles o bien constantemente o bien en impulsos que están adaptados al patrón de respiración del usuario; por ejemplo, activados por el inicio de la inhalación. La duración del impulso de aerosol también puede estar adaptada al patrón de respiración del paciente y/o a los parámetros de la función pulmonar. Los nebulizadores difieren además de los dispositivos de inhalación antes mencionados (DPIs, pMDIs e inhaladores de niebla suave) en que no emiten per se cantidades dosificadas de aerosoles, porque funcionan continuamente, a menos que estén apagados, hasta que el depósito para la formulación líquida esté vacío.

35 Una opción para dosificar la cantidad de medicina que ha de ser inhalada es la utilización de cartuchos de un solo uso llenados previamente que son vaciados completamente en el dispositivo de inhalación y posteriormente nebulizados en su totalidad. Aunque es una aproximación favorable con respecto a la reproducibilidad e higiene de la dosificación, la flexibilidad de dosificación de tales cartuchos de un solo uso llenados previamente es limitada.

40 En casos en los que la cantidad prescrita de medicina que ha de ser inhalada no coincida con el volumen de la formulación líquida suministrada en el recipiente, sería deseable que el nebulizador sea capaz de asegurar que solo la cantidad prescrita de líquido es administrada en forma de aerosol.

45 Un sistema de dosificación para tal propósito se ha mostrado en el documento EP 1 465 692 B1 que describe un nebulizador que incluye el dispositivo de nebulización y un depósito que tiene una cámara de dosificación y una segunda cámara. La cámara de dosificación define el volumen de la sustancia que ha de ser nebulizada y está dispuesta para alimentar dicho volumen al dispositivo de nebulización, aunque cualquier sustancia vertida en la cámara de dosificación que exceda de su volumen es recibida y retenida en la segunda cámara. En otras palabras, la cámara de dosificación es llenada hasta que el líquido se desborde a la segunda cámara, y solo el volumen dosificado dentro de la cámara de dosificación es nebulizado posteriormente. Esta aproximación, como se ha representado como técnica anterior en la fig. 1, tampoco es muy flexible. Además, la reproducibilidad de la dosificación puede verse afectada negativamente, por ejemplo, si el usuario no mantiene el dispositivo en una orientación horizontal durante el llenado o uso. Además, cualesquiera cambios en la dosis prescrita requerirían una modificación sustancial del dispositivo y una sustitución completa del conjunto de cámara de dosificación. Además, el sistema de dosificación no es adecuado para dosificar cantidades muy pequeñas de líquidos que se ven afectadas sustancialmente por fuerzas adhesivas y cohesivas y no fluyen fácilmente de una cámara a otra.

55 El documento GB 2 272 389 A describe otro sistema de dosificación que está equipado con una bomba de dosificación de tipo jeringuilla, accionada manualmente que comprende un cilindro de volumen interior definido y un pistón móvil. Tras la retirada del pistón, el líquido procedente de un depósito de suministro de líquido más grande es llenado en el cilindro a

través de una válvula de entrada. Cuando se empuja del pistón hacia el cilindro, una gotita de líquido (por ejemplo, 20 µL) es expulsada a través de una válvula de salida. Una operación de dosificación real ocurre solo con carreras completas de entrada/salida del pistón, haciendo el sistema inflexible al volumen dosificado. Además, debido al modo de funcionamiento manual el sistema puede fallar en proporcionar precisión y reproducibilidad de dosificación.

- 5 Otros sistemas de dosificación se han descrito en los documentos EP 1 205 199 A1 y US 2012/0216800 A1. El sistema de dosificación mostrado en ambos documentos comprende una cámara de llenado cilíndrica con una parte superior más ancha y una parte inferior más estrecha que en su extremo inferior está cerrada por una válvula. Un émbolo es insertado en la cámara de llenado desde su extremo superior más ancho a lo largo del eje longitudinal de la cámara. Una vez que el émbolo alcanza la parte inferior más estrecha, se forma un cierre hermético entre el émbolo y las paredes laterales de la parte inferior, de modo que el líquido ya no puede ser desplazado hacia el extremo superior más ancho. Así tras la inserción continuada del émbolo, una cantidad dosificada de líquido es empujada fuera de la parte inferior de la cámara de llenado a través de la válvula, mientras el exceso de líquido permanece en la cámara de llenado por encima del cierre hermético. Cuando el émbolo es retraído de la parte inferior, este exceso de líquido puede fluir a la parte inferior y también puede ser empujado fuera a través de la válvula cuando el émbolo es insertado una vez o varias veces más.
- 10
- 15 Esto puede ser ventajoso en casos, donde la cámara de llenado es llenada deliberadamente con una cantidad de múltiples dosis de líquido y se supone que el sistema de dosificación ha de ser accionado repetidamente. Sin embargo, es muy indeseable en casos donde tal nueva dosificación es involuntaria y/o puede incluso ser dañina debido a una sobredosis; por ejemplo, cuando se supone que han de ser administradas solo fracciones específicas de volúmenes típicamente comercializados a neonatos, bebés, niños o a sujetos que están mejorando su estado de salud. Por ejemplo, una solución nebulizadora puede estar disponible solo en ampollas que contienen 1 ml, o más, aunque el sujeto debería recibir solo 200 µl. Los sistemas de dosificación descritos anteriormente permitirían la administración involuntaria de unos 200 µl adicionales a un sujeto, o no nebulizarían todos los 200 µl pretendidos debido a pérdidas inducidas por adhesión y cohesión en la cámara de dosificación.
- 20

25 Es por tanto el objeto de la invención proporcionar un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación que supera cualquiera de las limitaciones de la técnica anterior; por ejemplo permitiendo una flexibilidad de dosificación superior, reduciendo desviaciones de dosificación por errores de manejo menores y/o disminuyendo considerablemente el riesgo de una nueva dosificación involuntaria. Otro objeto es proporcionar un sistema de dosificación que es fácil de ensamblar y/o de utilizar para el usuario y que tiene componentes limitados (que se pueden aflojar). Un objeto adicional es proporcionar un sistema de dosificación con una precisión de dosificación elevada incluso para volúmenes pequeños.

### 30 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona el sistema de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 y un dispositivo de inhalación con dicho sistema de dosificación, satisfaciendo uno o más de los objetivos. Se han proporcionado realizaciones ventajosas en las reivindicaciones dependientes.

En particular, la invención proporciona un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación, que comprende

- 35 (a) una cámara de llenado para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado una pared lateral, una abertura de entrada y una abertura de salida con medios de cierre para cerrar la abertura de salida;
- (b) una cámara de rebose que rodea la abertura de entrada de la cámara de llenado; y
- 40 (c) un émbolo que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado, y que hace contacto herméticamente con la pared lateral mientras está siendo insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado de tal manera que empuje, después de que la cámara de llenado haya recibido al menos parcialmente un volumen de llenado predefinido del líquido, un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida, en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado. El dispositivo de inhalación puede ser, o comprender, un nebulizador seleccionado a partir de un nebulizador de malla vibratoria, un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico o un nebulizador de pulverización Rayleigh, preferiblemente un nebulizador de malla vibratoria.
- 45 En otra realización, el nebulizador es seleccionado de entre un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico o un nebulizador de malla vibratoria. En este caso, la malla del nebulizador de malla vibratoria puede ser posicionada por debajo de la abertura de salida, y puede tener una orientación horizontal mientras el dispositivo de inhalación es mantenido en la orientación operativa.
- 50 En la orientación operativa, la abertura de entrada puede estar ubicada en el extremo superior de la cámara de llenado. La abertura de salida puede estar ubicada en el extremo inferior de la cámara de llenado, y se puede cerrar por medio de un tubo capilar, un elemento de resistencia de flujo de líquido, una boquilla, una válvula, una válvula unidireccional, una válvula de pico de pato, una válvula de hendidura o una válvula de bola.

55 La cámara de llenado, o la parte de la cámara de llenado en la que es insertado el émbolo o la parte del émbolo (4) que se puede insertar es de un material flexible.

La cámara de llenado se puede cerrar antes y durante el funcionamiento del dispositivo de inhalación. Para este propósito, el émbolo, que se puede conectar a una tapa, o forma parte de la misma, pueden ser dimensionados y conformados de tal manera que sean capaces de cerrar la cámara de llenado. La tapa es una tapa abatible. Opcionalmente, la tapa es capaz de cerrar la cámara de llenado.

5 El émbolo puede ser insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado cuando se cierra la tapa, empujando de este modo un volumen dosificado de líquido – que es menor que el volumen de llenado – fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida y hacia el nebulizador y/o sobre los medios de nebulización. Durante esta inserción al menos parcial en la cámara de llenado, el émbolo puede cerrar herméticamente la cámara de llenado hacia la abertura de entrada de tal manera que ningún líquido sale de la cámara de llenado a través de la abertura de entrada.

10 La abertura de salida del sistema de dosificación puede además estar rodeada por una cavidad residual que está posicionada por debajo de la abertura de salida y en la que el émbolo no puede ser insertado.

Además de la pared lateral de la cámara de llenado, el sistema de dosificación comprende una pared exterior de la cámara de rebose, teniendo ambas paredes un extremo superior respectivo. Se puede formar una protuberancia en el extremo superior de la pared lateral y/o en el extremo superior de la pared exterior de la cámara de rebose. Además, la pared lateral tiene un lado exterior y la pared exterior tiene un lado interior, mirando ambos hacia la cámara de rebose. El lado exterior y/o el lado interior pueden ser curvados de forma cóncava o inclinados hacia la cámara de rebose (5).

La invención proporciona además un dispositivo de inhalación con el sistema de dosificación descrito anteriormente.

Se han descrito a continuación con más detalle otras realizaciones ventajosas, características opcionales, efectos beneficiosos y usos del dispositivo.

## 20 DEFINICIONES

Los términos “comprender” o “que comprende” con referencia a cualquier característica significa que la característica respectiva debe estar presente, pero sin excluir la presencia de otras características.

“Un”, “uno”, o “una” no excluyen una pluralidad.

25 “Esencialmente”, “alrededor de”, “aproximadamente” y similares en conexión con un atributo o valor incluyen el atributo exacto o el valor preciso, así como cualquier atributo o valor típicamente considerado que cae dentro de un rango normal o variabilidad aceptada en el campo técnico en cuestión.

30 “Superior” e “inferior”, tal como en “extremo superior” y “extremo inferior”, así como todos los términos similares que designan una posición, orientación o dirección, tales como izquierda, derecha, frontal, posterior, parte superior, parte inferior, arriba, abajo, superior, inferior y similares, deberían entenderse con referencia a la orientación del dispositivo de inhalación o sus componentes bajo condiciones operativas normales, y típicamente desde la perspectiva del usuario. Esta orientación también es referida como la orientación operativa y describe cómo se supone que el usuario debe sostener el dispositivo durante el funcionamiento, permitiéndose desviaciones menores.

35 Como se ha utilizado aquí, el “volumen de llenado predefinido” es el volumen mínimo que debe ser llenado en la cámara de llenado con el fin de conseguir una dosificación reproducible. Dependiendo de la configuración del sistema de dosificación, el volumen de líquido llenado realmente en la cámara de llenado puede ser ligeramente o incluso sustancialmente mayor que el volumen de llenado predefinido, o que el volumen de llenado mínimo.

40 El líquido puede ser proporcionado, por ejemplo, en recipientes de un solo uso llenados previamente, tales como viales, o ampollas, como están disponibles comúnmente para muchos medicamentos de inhalación comercializados. El volumen de llenado puede variar entre recipientes, y el volumen retirado de un recipiente también puede depender del usuario. La invención proporciona un medio para administrar una dosis prescrita de líquido de inhalación en forma de aerosol a pesar de estas variaciones.

El “volumen dosificado”, como se ha utilizado aquí, es el volumen predefinido de líquido que el sistema de dosificación alimenta al generador de aerosol, y que es convertido en un aerosol administrado al usuario. El volumen dosificado es una parte del volumen de llenado.

45 Un “generador de aerosol” es un dispositivo o un componente de dispositivo capaz de generar un aerosol.

Un “medio de nebulización” es un generador de aerosol que genera un aerosol a partir de un líquido. El aerosol comprende una fase líquida que consiste en gotitas pequeñas, típicamente inhalables dispersadas en una fase gaseosa tal como aire.

50 El término “cámara de rebose” como se ha utilizado aquí se refiere a una cámara asociada con el sistema de dosificación o partes del mismo, que se hace cargo de una fracción de cualquier volumen que exceda del volumen dosificado, independientemente de si esta fracción está rebosando espontáneamente debido a la gravedad o si es transferida

activamente durante el funcionamiento del sistema de dosificación; por ejemplo, mediante desplazamiento.

Como también en la literatura técnica actual, un “nebulizador” puede referirse a un medio de nebulización para un dispositivo de inhalación que comprende un medio de nebulización, dependiendo del contexto.

5 Cualesquiera signos de referencia en las reivindicaciones no deberían ser interpretados como una limitación a las realizaciones representadas en cualquiera de los dibujos.

Una sola unidad puede cumplir las funciones de varias características enumeradas en las reivindicaciones.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La fig. 1 muestra un sistema de dosificación de la técnica anterior para un nebulizador como se ha descrito en el documento EP 1 465 692 B1

10 Las figs. 2A-C muestran un sistema de dosificación de acuerdo con una realización de la invención

Las figs. 3A-B muestran una válvula de pico de pato para un sistema de dosificación de acuerdo con una realización de la invención, provista como una parte separada (B) o como una parte integral (A) de la abertura de salida (3) de la cámara de llenado

15 La fig. 4 muestra un sistema de dosificación de acuerdo con una realización de la invención en estado abierto con el componente de llenado plegado hacia abajo

La fig. 5 muestra una vista despiezada ordenadamente de los componentes articulados de un sistema de dosificación de acuerdo con una realización de la invención

Las figs. 6A-B muestran un sistema de dosificación de acuerdo con una realización de la invención en estado abierto (A) y en estado cerrado (B); líneas discontinuas representan niveles de líquido ejemplares

20 Las figs. 7A-C muestran un sistema de dosificación en estado abierto (A), tras la inserción del émbolo (B) y en estado cerrado (C)

Las figs. 8A-B muestran un sistema de dosificación en estado abierto (A) y en estado cerrado (B)

25 La fig. 9 muestra un dispositivo de presentación simplificado de un sistema de dosificación; la línea discontinua marca el nivel de llenado de por ejemplo 1 ml vertido en la cámara de llenado; el área de puntos representa el volumen que ha de ser dosificado

Las figs. 10A-B muestran un sistema de dosificación en estado abierto (A) y en estado cerrado (B); líneas discontinuas representan niveles de líquido ejemplares

Las figs. 11A-B muestran un sistema de dosificación en estado abierto (A) y en estado cerrado (B); líneas discontinuas representan niveles de líquido

30 Las figs. 13A-E muestran un sistema de dosificación en diferentes operaciones del procedimiento de llenado (A-C), en estado abierto (D) y en estado cerrado (E); líneas discontinuas representan niveles de líquido

Con respecto a todas las figuras ha de entenderse que representan meramente principios de construcción y no están necesariamente a escala.

**LISTA DE NÚMEROS DE REFERENCIA UTILIZADOS EN LAS FIGURAS**

35	1, 1a	Cámara de llenado	25	Borde de cierre hermético
	2	Abertura de entrada	26	Émbolo de seguridad
	3	Abertura de salida	27	Vial
	4	Émbolo	28	Cámara de separación
	5, 5a	Cámara de rebose	29	Sección superior de la cámara de llenado
40	6	Medio de nebulización	30	Nervios de embudo
	7	Cámara nebulizadora	31	Labio de cierre hermético
	8	Malla	32	Puerto de cartucho
	9	Tapa	33	Punta de punción

10	Articulación	34	Cilindro central de tapa	
11	Válvula de pico de pato	35	Cilindro central de cabeza de aerosol	
12	Cavidad residual	36	Componente de junta	
13	Bloqueo de fijación por salto elástico	37	Junta	
5	14	Componente de cabeza de aerosol	38	Válvula unidireccional
15	Alojamiento (o cámara de llenado)	39	Canal (en el émbolo)	
16	Elemento de fijación	40	Tapón central	
17	Ranura anular	41	Abertura central de la junta	
18	Abertura central	42	Pared lateral	
10	19	Válvula unidireccional de baja resistencia	43	Pared de embudo
20	Embudo de dosificación	44	Protuberancia (en voladizo)	
21	Hendiduras de rebose	45	Pared exterior	
22	Válvula de hendidura	46	Lado exterior de la pared lateral	
23	Punta de liberación	47	Lado interior de la pared exterior	
15	24	Tubería vertical		

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un ejemplo proporciona un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación, que comprende

(a) una cámara de llenado para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado una pared lateral, una abertura de entrada y una abertura de salida con medios de cierre para cerrar la abertura de salida;

(b) una cámara de rebose que rodea la abertura de entrada de la cámara de llenado; y

(c) un émbolo que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado, y que hace contacto herméticamente con la pared lateral mientras está siendo insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado de tal manera que empuje, después de que la cámara de llenado haya recibido al menos parcialmente un volumen de llenado predefinido del líquido, un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida, en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado.

En otras palabras, el volumen que es desplazable por el émbolo, o el volumen del émbolo que se puede insertar en la cámara de llenado, es menor que el volumen de llenado predefinido.

Un dispositivo de inhalación ejemplar se ha descrito por ejemplo en el documento WO2013098334A1 o en la solicitud de Patente Europea en tramitación con ésta N° 12 190139.1.

En una realización, el dispositivo de inhalación es, o comprende, un nebulizador seleccionado de entre nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de chorro o nebulizadores de malla vibratoria. En una realización más específica el nebulizador es un nebulizador de malla vibratoria.

El sistema de dosificación tiene una orientación operativa, y la cámara de llenado del sistema de dosificación tiene un extremo superior y un extremo inferior. En una realización, cuando está en la orientación operativa, la abertura de entrada está ubicada en el extremo superior de la cámara de llenado y la abertura de salida está ubicada en su extremo inferior. El líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol puede fluir desde la abertura de entrada hacia la abertura de salida cuando la cámara de llenado es llenada.

En una realización, la abertura de salida del sistema de dosificación se puede cerrar por medio de un tubo capilar, un elemento de resistencia de flujo de líquido, una boquilla, una válvula, una válvula unidireccional, una válvula de pico de pato, una válvula de hendidura o una válvula de bola.

En un ejemplo, la abertura de salida del sistema de dosificación está en conexión fluida con un generador de aerosol; es decir, la abertura de salida no está cerrada por un medio de cierre, sino que en vez de ello está ubicada en un nivel más elevado que la abertura de entrada cuando está en la orientación operativa.

En la realización que utiliza un nebulizador de malla vibratoria, la malla del nebulizador de malla vibratoria puede ser posicionada por debajo de la abertura de salida y puede tener una orientación horizontal cuando está en la orientación operativa.

5 La cámara de llenado tiene una parte en la que es insertado el émbolo o una parte que se puede insertar del émbolo (4).  
 Viceversa, el émbolo es insertado, o tiene una parte que es insertada, en la cámara de llenado. En una realización, la cámara de llenado, o la parte de la cámara de llenado en la que es insertado el émbolo o la parte del émbolo que se puede insertar, y/o el émbolo, o la parte del émbolo que es insertada en la cámara de llenado, puede ser algo cilíndrico de forma general, o incluso sustancialmente cilíndrico. En este caso, la cámara de llenado cilíndrica puede tener una orientación vertical, o aproximadamente vertical bajo condiciones operativas. Opcionalmente, la cámara de llenado, o la parte de la cámara de llenado en la que es insertado el émbolo o la parte del émbolo que se puede insertar; y/o el émbolo, o la parte del émbolo que se puede insertar, también pueden tener formas muy diferentes; por ejemplo poligonal o "en forma de rosquilla" siendo el émbolo la parte convexa y siendo la cámara de llenado la parte contraria cóncava. En cualquier caso, el volumen desplazable por el émbolo, o el volumen del émbolo que se puede insertar en la cámara de llenado, es siempre menor que el volumen de llenado predefinido.

15 De acuerdo con la invención, la cámara de llenado, o la parte de la cámara de llenado en la que es insertado el émbolo o la parte del émbolo que se puede insertar; y/o el émbolo; o la parte que se pueden insertar del émbolo, pueden estar hechos de un material flexible. En particular, un émbolo flexible puede ser combinado con una cámara de llenado rígida, o un émbolo rígido puede ser combinado con una cámara de llenado flexible.

20 En un ejemplo, la cámara de llenado se puede cerrar antes o durante el funcionamiento del dispositivo de inhalación; es decir antes y durante el inicio de la nebulización.

En un ejemplo, el sistema de dosificación comprende una tapa y el émbolo se puede conectar a la tapa, o formar parte de la misma, y puede ser dimensionado y conformado de tal manera que sea capaz de cerrar la cámara de llenado de tal manera que sea capaz de cerrar la cámara de llenado. Alternativamente, el émbolo se puede conectar a la tapa, o formar parte de la misma y la tapa es capaz de cerrar la cámara de llenado. En un ejemplo más específico, el émbolo es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado cuando la tapa está cerrada. De acuerdo con la invención, la tapa es una tapa abatible; preferiblemente una tapa fijada con una articulación descentrada.

25 En un ejemplo, el émbolo cierra herméticamente la cámara de llenado hacia la abertura de entrada durante su inserción al menos parcial en la cámara de llenado, de tal manera que ningún líquido sale de la cámara de llenado a través de la abertura de entrada.

30 En un ejemplo, la abertura de salida está rodeada por una cavidad residual que está posicionada en un nivel inferior a la abertura de salida y en el que el émbolo no puede ser insertado. Opcionalmente, tal cavidad residual está dividida en una pluralidad de compartimentos.

Además de la pared lateral de la cámara de llenado, el sistema de dosificación comprende además una pared exterior de la cámara de rebose; teniendo cada uno un extremo superior respectivo. En una realización, se ha formado una protuberancia (o reborde) en el extremo superior de la pared lateral de la cámara de llenado y/o en el extremo superior de la pared exterior del sistema de dosificación.

40 Alternativamente, o además de la protuberancia, la pared lateral de la cámara de llenado tiene un lado exterior que mira hacia la cámara de rebose y la pared exterior de la cámara de rebose tiene un lado interior que mira hacia la cámara de rebose. Uno o ambos lados pueden estar curvados de forma cóncava o inclinados hacia la cámara de rebose. Estas características, es decir la protuberancia y/o la curvatura o ángulo, ayudan a impedir la nueva dosificación involuntaria o accidental incluso cuando el sistema de dosificación está inclinado desde la orientación operativa. Impiden, o impiden parcialmente, que el líquido fluya desde la cámara de rebose a la cámara de llenado cuando el dispositivo está inclinado.

El ejemplo comprende además un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación, que comprende

(a) una cámara nebulizadora (7);

45 (b) un componente (14) de cabeza de aerosol;

(c) una cámara de llenado para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, formada por la cámara nebulizadora (7) y el componente (14) de cabeza de aerosol, teniendo la cámara de llenado una pared lateral, una abertura de entrada, una abertura de salida y una malla fijada a la abertura de salida; y

50 (d) un émbolo que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado, y que hace contacto herméticamente con la pared lateral de la cámara de llenado tras ser insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado después de que la cámara de llenado haya recibido al menos un volumen de llenado predefinido del líquido de tal manera que aisle un volumen dosificado de líquido; en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado.

Los inventores han encontrado que, en comparación con los sistemas de dosificación conocidos actualmente, el sistema

de dosificación de la invención es más preciso, exacto y reproducible con respecto al volumen dosificado, en particular para pequeñas dosis tales como por debajo de 0,3 ml. Alguna técnica anterior se basa en un principio de rebose, y el flujo de líquido podría influir directamente en el sistema de dosificación, lo que hace que el sistema de la técnica anterior sea más propenso a ser afectado, por ejemplo, por la tensión superficial y la viscosidad de la solución de inhalación llenada. El dispositivo aquí inventado reduce la influencia de las propiedades del líquido a un mínimo. El volumen dosificado realmente es controlado por el desplazamiento bien definido, o por el efecto de bombeo, del émbolo, en combinación con las presiones de apertura bien definidas de la válvula o válvulas. Al mismo tiempo, cualquier exceso de volúmenes de líquido que se supone que no ha de ser administrado al usuario es aislado en una cámara de rebose separada y no puede ser dosificado de nuevo accidentalmente, lo que aumenta la seguridad operativa del dispositivo de dosificación.

La invención proporciona además un dispositivo de inhalación con el sistema de dosificación de acuerdo con la invención.

Un método para dosificar un líquido que ha de ser proyectado en forma de aerosol comprende las operaciones de:

(1) proporcionar una cámara de llenado (1) para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado (a) una pared lateral, (b) una abertura de entrada y (c) una abertura de salida con un medio de cierre para cerrar la abertura de salida

(2) proporcionar una cámara de rebose que rodea la abertura de entrada de la cámara de llenado; y

(3) proporcionar un émbolo que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado, y que hace contacto herméticamente con la pared lateral mientras está siendo insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado de tal manera que empuje, después de que la cámara de llenado haya recibido al menos parcialmente un volumen de llenado predefinido del líquido, un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida; y

(4) llenar la cámara de llenado con al menos un volumen de llenado predefinido del líquido; y

(5) insertar al menos parcialmente el émbolo de tal manera que empuje un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida, en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado.

Se describirán ahora realizaciones preferidas de la invención con más detalle y con respecto a las figs. 2-6. Las figs. 7-14 muestran realizaciones que no están de acuerdo con la invención.

Las figs. 2A-C muestran un sistema de dosificación de acuerdo con una realización específica de la invención, que comprende

(a) una cámara de llenado (1) sustancialmente cilíndrica para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado una abertura de entrada (2) sustancialmente circular y una abertura de salida (3) sustancialmente circular que está cerrada por una válvula de pico de pato (11) de tal manera que impida que el líquido recibido por la cámara de llenado (1) fluya a través de la abertura de salida (3) por la gravedad;

(b) una cámara de rebose (5) que rodea la abertura de entrada (2) de la cámara de llenado (1); y

(c) un émbolo (4) sustancialmente cilíndrico que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado (1), y que hace contacto herméticamente con la pared lateral (42) mientras que es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado (1) de tal manera que empuje, después de que la cámara de llenado (1) haya recibido al menos un volumen de llenado predefinido del líquido, un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado (1) a través de la válvula de pico de pato (11) de la abertura de salida, en la que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado.

Aunque pueden ser factibles otras formas de la cámara de llenado, también, la forma cilíndrica elegida en esta realización particular permite una inserción más fácil del émbolo (4), especialmente dado que en esta realización el émbolo (4) es insertado inicialmente en la cámara de llenado (1) formando un pequeño ángulo con el eje longitudinal de la cámara de llenado, como se puede ver en la fig. 2B. En este caso, el émbolo (4) es un parte integral de una tapa (9) que está fijada con una articulación (10) en una posición descentrada. La cámara de llenado (1) es acomodada dentro de un alojamiento (15) fijado a la misma articulación (10). Una vista despiezada ordenadamente de un conjunto de tapa con una articulación se ha representado en la fig. 5. Tales conjuntos de tapa abatible son preferidos para la presente invención desde la perspectiva de un usuario, dado que reducen el número de componentes que pueden ser perdidos y/o ensamblados incorrectamente.

En la realización mostrada en las figs. 2A-C, la cámara de llenado (1) se puede cerrar antes y durante el funcionamiento del dispositivo de inhalación. Más específicamente, el émbolo (4) es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado (1) cuando se cierra la tapa. Durante su inserción, el émbolo (4) cierra herméticamente la cámara de llenado (1)

hacia la abertura de entrada (2) de tal manera que ningún líquido sale de la cámara de llenado (1) a través de la abertura de entrada (2). Esto se consigue porque el émbolo (4) es dimensionado y conformado de tal manera que sea capaz de cerrar la cámara de llenado. Dado que el tamaño y la forma del émbolo (4) en esta realización específica coinciden con el tamaño y la forma de la abertura de entrada (2) de la cámara de llenado (1) (siendo ambos cilíndricos, correspondiendo el diámetro exterior del émbolo (4) al diámetro interior de la cámara de llenado (1) y siendo la longitud del émbolo (4) similar a, o ligeramente más corta que, la altura de la cámara de llenado (1)), el propio émbolo (4) cierra y sella la

5  
10  
15  
20

abertura de entrada (2) durante su inserción en la cámara de llenado (1). El contacto entre el émbolo (4) y la pared lateral (42) de la cámara de llenado en la abertura de entrada (2) es mejorado adicionalmente por el hecho de que la pared lateral (42) de la cámara de llenado está hecha de un material flexible y se inclina ligeramente hacia el émbolo (4), como también se ha mostrado en las vistas ampliadas en las figs. 3A y B. Esto es ventajoso porque no se requieren medios de cierre hermético adicionales; tales como juntas tóricas adicionales alrededor del émbolo (4) utilizadas en algunas de las técnicas anteriores. Además, esto permite que el émbolo (4) deslice suavemente en la cámara de llenado (1) y evite la fricción indeseable por debajo de la abertura de entrada (2).

Debería señalarse, sin embargo, que en otros ejemplos que proporcionan un mecanismo de cierre y/o de sellado diferentes de la cámara de llenado (1) en la abertura de entrada (2), puede no ser siempre necesario que el émbolo (4) esté dimensionado y conformado de tal manera que coincida con el tamaño y la forma de la abertura de entrada (2) con el fin de permitir que el émbolo (4) desplace el líquido de forma reproducible y lo empuje a través de la abertura de salida (3). Por ejemplo, el émbolo (4) podría tener la misma forma y un diámetro de ajuste preciso, pero puede tener una longitud más corta que la de la cámara de llenado; o el émbolo puede tener la misma forma y un diámetro de ajuste preciso solo en la punta del émbolo (la parte del émbolo que es insertada en la cámara de llenado en primer lugar) mientras el resto del émbolo puede tener una forma y diámetro diferentes.

En otros ejemplos, como se mostrará en las figs. 8A y B a continuación, el émbolo puede incluso no tener que cerrar y sellar la abertura de entrada (2) completa con el fin de desplazar el volumen dosificado de la cámara de llenado (1).

La inserción del émbolo (4) en un pequeño ángulo representado en la fig. 2B – como ocurrirá con el conjunto de émbolo-tapa articulada (10, 9, 4) – requiere típicamente un cierto grado de flexibilidad en los materiales de la cámara de llenado (1) y/o del émbolo (4). Ejemplos de tales materiales flexibles son silicona y elastómeros termoplásticos (TPE). Opcionalmente, solo una parte está hecha de un material flexible tal como silicona o elastómeros termoplásticos, mientras que la parte contraria respectiva es preparada a partir de un material duro y/o inflexible. Ejemplos de tales materiales duros y/o inflexibles son polioximetileno (POM; también conocido como acetal, poliacetal o poliformaldehído) o polipropileno (PP), poliéter-éter-cetona (PEEK) y poliamida (PA).

Con respecto a todos los materiales utilizados en un sistema de dosificación de acuerdo con la presente invención, debería entenderse que se prefiere la utilización de plásticos y elastómeros biocompatibles (véase ISO 10993) siempre que sea factible. Ha de entenderse, que los materiales mencionados anteriormente no están limitados a la realización mostrada en las figs. 2A-C sino que son aplicables igualmente a otras realizaciones de la presente invención.

Una cámara de rebose (5) rodea la abertura de entrada (2) de la cámara de llenado (1), por ejemplo circunferencialmente, con el fin de recibir cualquier exceso de volumen de líquido que no pueda ser contenido dentro de la cámara de llenado (1). Esto ofrece la importante ventaja de que se impide que el exceso de volumen en la cámara de rebose (5) fluya involuntariamente de nuevo hacia a la cámara de llenado (1) tras la retirada del émbolo (4) de la cámara de llenado (1) después de la operación de dosificación; es decir, después de la operación de cerrar la tapa (9) y mover de este modo el émbolo (4) a su posición final dentro de la cámara de llenado (1). Esto reduce el riesgo de una nueva dosificación involuntaria o accidental o incluso de sobredosis.

Una protuberancia (44), tal como un reborde, puede estar formada en el extremo superior de la pared lateral (42) y/o en el extremo superior de la pared exterior (45) de la cámara de rebose. Opcionalmente, la protuberancia (44) puede estar inclinada hacia la cámara de rebose (5) y lejos de la cámara de llenado (1). Tal protuberancia (44) en el extremo superior de la pared lateral (42) se puede ver de forma ejemplar en las figs. 2A a 4, en particular en las vistas ampliadas de las figs. 3A y B.

Alternativamente a la protuberancia (44), o además de ella, el lado exterior (46) de la pared lateral (42) que mira hacia la cámara de rebose (5) y/o el lado interior (47) de la pared exterior (45) que mira hacia la cámara de rebose (5) puede ser curvado de forma cóncava o inclinada hacia la cámara de rebose (5). Ambas, la protuberancia (44) y/o la orientación y la forma de los lados exterior e interior (46 y 47) que miran hacia la cámara de rebose (5), reducen aún más el riesgo de una nueva dosificación involuntaria, porque incluso si el dispositivo es inclinado un poco por el usuario, o movido moderadamente fuera de la orientación operativa, se impide que el exceso de volumen de líquido contenido en la cámara de rebose (5) fluya de nuevo hacia la cámara de llenado (1) tras la retirada del émbolo (4) de la cámara de llenado (1).

Antes de la utilización del dispositivo de inhalación, un volumen de líquido que ha de ser nebulizado es llenado en la cámara de llenado (1). El volumen de llenado real coincide o excede el volumen de llenado mínimo, también referido como volumen de llenado predefinido. El líquido puede ser retirado del recipiente de un solo uso como está disponible para muchos medicamentos de inhalación comercializados. Para este propósito, el dispositivo de inhalación es colocado mejor en una superficie uniforme, la tapa (9) abierta de modo amplio con el alojamiento (15) descansando sobre el

componente (14) de cabeza de aerosol. Luego el volumen de llenado previamente llenado puede ser vertido fácilmente a través de la abertura superior ancha del alojamiento (15) y a través de la abertura de entrada (2) hacia la cámara de llenado (1). Si se llena más líquido en el dispositivo del que puede ser contenido por la cámara de llenado (1), algo del líquido puede fluir hacia una cámara de rebose (5).

- 5 El volumen de llenado predefinido (o mínimo) es al menos ligeramente mayor que el volumen dosificado. En la realización de las figs. 2A-C, la cámara de rebose (5) rodea la abertura de entrada (2) de la cámara de llenado (1) y/o la cámara de llenado (1) circunferencialmente.

En este ejemplo, el émbolo (4) es insertado en la cámara de llenado (1) cerrando la cámara de llenado (1) con la tapa articulada (9), desplazando de este modo una parte del líquido en la cámara de llenado (1), que es empujado fuera a través de la válvula de pico de pato (11) de la abertura de salida (3). Sin embargo, el émbolo (4) no es insertado, o no se puede insertar, en la cámara de rebose (5).

En principio, el émbolo (4) puede ser sumergido directamente en el líquido llenado en la cámara de llenado (1). Alternativamente, el sistema de dosificación también puede estar configurado de tal manera que el émbolo (4) no es sumergido en el líquido tras su inserción en la cámara de llenado (1). En este caso, el volumen dosificado de líquido es desplazado indirectamente por el émbolo (4) a través del aire atrapado.

La abertura de salida (3) está en conexión fluida con el medio de nebulización (6), o generador de aerosol. Aquí, el volumen dosificado de líquido que es empujado a través de la abertura de salida (3) fluirá libremente al medio de nebulización (6); más específicamente a la cavidad interna del medio de nebulización (6), también llamada aquí la cámara nebulizadora (7). Con el fin de evitar el flujo prematuro, no dosificado de líquido a través de la abertura de salida (3) tras el llenado, la abertura de salida se puede cerrar por medio de un tubo capilar, un elemento de resistencia de flujo de líquido, una boquilla, una válvula, una válvula unidireccional, una válvula de hendidura, una válvula de bola, o una válvula de pico de pato (11) como se ha mostrado en las figs. 2A-C, al menos en la medida como para impedir que el líquido recibido por la cámara de llenado fluya a través de la abertura de salida por la gravedad.

La realización en las figs. 2A-C muestra un nebulizador de malla vibratoria como el medio de nebulización (6). Un medio de nebulización ejemplar de acuerdo con esta invención se ha descrito por ejemplo en el documento EP 2 091 663 B1. La malla (8) del nebulizador de malla vibratoria está posicionada por debajo de la abertura de salida (3) y tiene una orientación horizontal mientras el dispositivo de inhalación es mantenido en la orientación operativa. El medio de nebulización (6) comprende una cavidad interna para contener el líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, la cámara nebulizadora (7). El volumen de la cámara nebulizadora (7) es mayor que el volumen objetivo que ha de ser dosificado de modo que el volumen dosificado puede ser acomodado completamente dentro de la cámara nebulizadora (7). El líquido es mantenido en la cámara nebulizadora (7) por la malla (8) dispuesta horizontalmente hasta el inicio del funcionamiento del nebulizador de malla vibratoria. Luego la malla (8) vibrará, por ejemplo por un elemento cerámico piezoeléctrico, y el líquido será hecho pasar gradualmente a través de la malla (8) en forma de pequeñas gotitas.

Opcionalmente, puede haber prevista una pequeña abertura para la ventilación (no mostrada en las figs. 2A-C) en la pared lateral del medio de nebulización (6) para evitar la acumulación de cualquier presión inferior cuando el líquido en la cámara nebulizadora (7) es retirado gradualmente mediante nebulización a través de la malla (8). Preferiblemente, tal abertura debería ser posicionada ligeramente por debajo de la abertura de salida (3), pero por encima del nivel más alto de la columna de líquido que descansa en la cámara nebulizadora (7), de tal forma que no se pierda ninguno de los volúmenes dosificados a través de dicha abertura de ventilación. Opcionalmente, esta abertura también puede estar provista de una válvula unidireccional para impedir cualquier pérdida del volumen dosificado de líquido incluso si el usuario inclina el dispositivo de inhalación.

El volumen de líquido empujado a través de la abertura de salida (3) es dosificado por desplazamiento, es decir por el volumen del émbolo (4), o la parte respectiva del émbolo (4), que es insertado en la cámara de llenado (1). Por lo tanto, se requieren solo pequeños cambios en la geometría del émbolo, tal como la longitud del émbolo, para ajustar el volumen dosificado a un volumen objetivo diferente, proporcionando así una gran ventaja sobre los sistemas de la técnica anterior. Por ejemplo, podrían proporcionarse diferentes émbolos para las diferentes dosis requeridas para adultos, niños y bebés o para tener en cuenta adaptaciones de dosis que pueden resultar necesarias cuando el estado de un paciente cambia. Además, se puede utilizar un émbolo con una profundidad de inserción variable, y se puede ajustar la profundidad de inserción por ejemplo mediante una rueda. Esto mejora enormemente la flexibilidad de dosificación porque solo se tiene que intercambiar una parte pequeña, barata, intercambiable y fácil de fabricar. Un sistema de codificación de color y/o una letra grabada en relieve en la parte superior del émbolo, por ejemplo, pueden ser utilizados opcionalmente para permitir una distinción clara y fácil entre diferentes émbolos.

En algunos casos, un émbolo (4) que se puede conectar a la tapa (9) (en lugar de ser una parte integral de ella como se ha mostrado en las figs. 2A a C) puede ser más ventajoso, porque podría ser intercambiado más fácilmente y/o con menos consumo de material que intercambiando la tapa (9) entera. Por otro lado, pequeños componentes intercambiables tales como el émbolo (4) se pueden perder fácilmente cuando no están conectados a la tapa; por ejemplo pueden caer en el sumidero durante la limpieza del sistema de dosificación. También pueden ser más difíciles

de manejar para ancianos y niños. Por tanto, ambas opciones deberían ser consideradas con cuidado y con respecto al usuario potencial.

La fig. 2C muestra el émbolo (4) después de su inserción completa, es decir cuando la tapa (9) está completamente cerrada y obturada por un bloqueo de fijación por salto elástico (13). En la parte inferior de la cámara de llenado (1), una cavidad residual (12) rodea la abertura de salida (3), a partir de la cual el líquido no puede ser empujado fuera mientras el émbolo (4) es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado (1). Esto es porque la cavidad residual está posicionada en un nivel inferior a la abertura de salida (3) y porque además el émbolo no puede ser insertado en la cavidad residual incluso cuando el émbolo alcanza su posición final en la cámara de llenado. Tal cavidad residual (12) puede ser utilizado para aumentar la tolerancia del sistema de dosificación a volúmenes de llenado variables de líquido llenado en la cámara de llenado (1), en particular para pequeños volúmenes dosificados, y puede reducir la necesidad de cámaras de rebose (5) grandes. También se puede ver una vista ampliada de la abertura de salida (3), la válvula de pico de pato (11) y la cavidad residual (12) en las figs. 3A y B.

Dependiendo del diseño de la abertura de salida (3) y su mecanismo de cierre, un volumen residual pequeño puede ser difícil de evitar incluso si una cavidad residual (12) distinta no estuviera presente.

La cavidad residual (12) debería ser posicionada y conformada preferiblemente de tal manera que minimice el riesgo de una nueva dosificación accidental, por ejemplo abriendo y cerrando la tapa (9) después de la nebulización sin primero vaciar y limpiar el dispositivo. La apertura y cierre involuntarios de la tapa (9) después de la operación de dosificación también son impedidas por el bloqueo de fijación por salto elástico (13).

La válvula de pico de pato (11), o cualquier otro medio para cerrar la abertura de salida (3) al menos en la medida como para impedir que el líquido recibido por la cámara de llenado (1) fluya a través de la abertura de salida (3) por la gravedad, tal como un tubo capilar, un elemento de resistencia de flujo de líquido, una boquilla, una válvula, una válvula unidireccional, una válvula de pico de pato, una válvula de hendidura o una válvula de bola, puede estar formada como una parte integral de la abertura de salida (3) de la cámara de llenado como se ha mostrado en la fig. 3A, o alternativamente como una parte separada que está fijada, de forma que se pueda insertar y/o conectar a la cámara de llenado y/o a la abertura de salida del sistema de dosificación; por ejemplo mediante un mecanismo de fijación por salto elástico, como se ha mostrado en la fig. 3B.

Se ha mostrado en la fig. 4 una realización alternativa de un sistema de dosificación provisto de una válvula de hendidura (22) – en lugar de una válvula de pico de pato (11) – que cierra la abertura de salida (3), representando la línea discontinua el nivel de llenado en la cámara de llenado (1) y un nivel de llenado ejemplar en la cámara de rebose (5). Las válvulas de hendidura ejemplares son válvulas de una sola ranura o de ranura transversal.

Se ha representado en la fig. 5 una vista despiezada ordenadamente de los componentes articulados de los sistemas de dosificación representados en las figs. 2A-C o 4. Las tapas abatibles articuladas permiten ventajosamente un cierre, una apertura y una limpieza simples pero reproducibles, mientras que al mismo tiempo reducen los riesgos de un ensamblaje incorrecto y/o de pérdida de cualesquiera partes sueltas. El conjunto mostrado en la fig. 5 comprende una tapa (9) con el émbolo (no mostrado), un alojamiento (15) para la cámara de llenado (1), un elemento de fijación (16) y un componente (14) de cabeza de aerosol. El componente (14) de cabeza de aerosol comprende, o está conectado a, el medio de nebulización (6) (no mostrado), una abertura central (18) para permitir la conexión fluida entre la abertura de salida (3) del sistema de dosificación y la cámara nebulizadora (7) y una parte del bloqueo de fijación por salto elástico (13) que asegura la tapa (9) tras el cierre. Un componente (14) de cabeza de aerosol ejemplar con un medio de nebulización (6) se ha descrito por ejemplo en la solicitud de Patente Europea número 12190139.1.

El alojamiento (15) comprende la cámara de llenado (1) con sus aberturas de entrada y salida (2, 3) y la cámara de rebose (5), y tiene una ranura anular (17) alrededor de su circunferencia. La ranura anular (17) permite la colocación correcta y segura del alojamiento (15) en el elemento de fijación (16) a través de una fijación por salto elástico. Como la tapa (9) y el componente (14) de cabeza de aerosol, este elemento de fijación (16) comprende una parte que tras el ensamblaje y la conexión con un perno (no mostrado) forma una articulación robusta (10). Uno de los propósitos de proporcionar un alojamiento (15) con un elemento de fijación (16) separado es permitir un intercambio fácil del alojamiento (15) sin la necesidad de desarticular todos los componentes. La articulación (10) puede estar configurada con diferentes posiciones de retención para permitir al usuario separar más fácilmente la tapa (9), el alojamiento (15) en su elemento de fijación (16) y el componente (14) de cabeza de aerosol, sin la necesidad de mantenerlos separados manualmente. Esto es particularmente útil por ejemplo cuando se limpia el dispositivo con agua después de la inhalación. Al mismo tiempo, se pueden aplicar tales posiciones de retención para impedir que el alojamiento (15) en su elemento de fijación (16) sea desconectado el componente (14) de cabeza de aerosol en ángulos de más de por ejemplo 45-55°. De esta manera, cuando el dispositivo de inhalación es colocado en una superficie uniforme para el llenado, el alojamiento (15) "protege" la abertura de la cámara nebulizadora (7) y guía de este modo al usuario para no llenar la cámara nebulizadora (7) en vez del alojamiento (15).

El ejemplo representado en las figs. 6A-B, es particularmente adecuado para volúmenes de llenado relativamente grandes a partir de los cuales solo una parte relativamente pequeña es dosificada y alimentada al medio de nebulización. La línea discontinua indica un nivel de líquido ejemplar después de llenar la cámara de llenado (1). De nuevo, la cámara

de rebose (5) puede rodear opcionalmente la abertura de entrada (2) de la cámara de llenado (1) y/o la propia cámara de llenado (1) circunferencialmente. La pared lateral de la cámara de llenado (1) se ensancha hacia la abertura de entrada tal como para impedir que el usuario llene accidentalmente con líquido la cámara de rebose (5), lo que disminuye el riesgo de potenciales imprecisiones de dosificación.

5 Una o más salidas, aquí en la forma de válvulas unidireccionales (19) de baja resistencia, están previstas en la pared lateral de la cámara de llenado (1). Su función es permitir que el líquido fluya, o sea empujado, desde la cámara de llenado (1) a la cámara de rebose (5) hasta que se alcance un nivel de líquido predefinido en la cámara de llenado (1). Típicamente, este nivel de líquido predefinido es similar a, o el mismo que, el volumen de llenado predefinido. Dependiendo de la resistencia de la válvula o válvulas (19), el flujo de líquido hacia la cámara de rebose (5) requiere alguna presión, por ejemplo, como es ejercida durante la fase inicial de la inserción del émbolo (4) en la cámara de llenado (1). La válvula o válvulas unidireccionales (19) también impiden que el líquido fluya de nuevo desde la cámara de rebose (4) a la cámara de llenado (1), reduciendo así adicionalmente el riesgo de imprecisión de dosificación. En cualquier caso, la resistencia de las válvulas unidireccionales (19) es inferior a la de la válvula de pico de pato (11).

10 Insertar adicionalmente el émbolo (4), es decir más allá del nivel de la válvula o válvulas unidireccionales (19), provoca el desplazamiento del volumen dosificado de líquido que es empujado desde la cámara de llenado (1) a través de la abertura de salida (3) por medio de la válvula de pico de pato (11).

Opcionalmente, el ejemplo de las figs. 6A-B también puede estar equipado con una cavidad residual (12).

15 La fig. 6B muestra el émbolo (4) después de su inserción completada, es decir cuando la tapa (9) está completamente cerrada y obturada por el bloqueo de fijación por salto elástico (13). La longitud del émbolo (4) es la longitud máxima en combinación con la cámara de llenado (1) que alcanza todo el camino hacia la abertura de salida (3), de modo que casi todo el líquido en la cámara de llenado (1) que no fue empujado a través de la válvula o válvulas unidireccionales (19) de baja resistencia es desplazado y empujado hacia fuera a través de la válvula de pico de pato (11).

20 Debería señalarse, sin embargo, que – como con todos los ejemplos descritos y/o representados – el émbolo (4) puede tener diferentes longitudes, formas y/o volúmenes para permitir la flexibilidad de dosificación. Dependiendo del tamaño y la forma del émbolo (4) con relación a los de la cámara de llenado (1), el volumen dosificado puede ser una parte relativamente pequeña o relativamente grande del volumen de llenado.

25 Dependiendo de las dimensiones específicas elegidas para el émbolo (4), puede haber realizaciones en las que la tapa (9) es capaz de cerrar la cámara de llenado (1), no el propio émbolo (4); por ejemplo, si un émbolo cilíndrico tiene un diámetro menor que la cámara de llenado cilíndrica respectiva de modo que no se formaría ningún cierre hermético entre el émbolo y las paredes de la cámara de llenado.

30 El émbolo (4) puede ser o bien una parte integral de la tapa (9) o puede ser conectable a ella. Si el émbolo (4) es conectable a la tapa (9), la conexión entre la tapa (9) y el émbolo (4) puede estar diseñada para permitir un intercambio fácil del émbolo (4) (por ejemplo, cuando la dosis requerida por el paciente cambia), mientras que al mismo tiempo es lo suficientemente fuerte para impedir la pérdida involuntaria del émbolo, por ejemplo durante la rutina de limpieza. En analogía, si el émbolo es una parte integral de la tapa, la conexión entre la tapa (9) y la articulación (10) puede estar diseñada para permitir un intercambio fácil de la tapa, mientras que al mismo tiempo es lo suficientemente fuerte para impedir la pérdida involuntaria de la tapa.

35 La tapa (9) del sistema de dosificación puede ser por ejemplo una tapa abatible articulada, una tapa roscada o una tapa fijada por salto elástico. Opcionalmente, la tapa está provista de un labio de cierre hermético. Las figs. 7A-C muestran una realización adicional con una tapa roscada, junto con una cámara de llenado (1) en forma de embudo, y un componente (14) de cabeza de aerosol conformado específicamente que aloja la cámara de rebose (5). El embudo de dosificación (20) es colocado en el componente (14) de cabeza de aerosol y el volumen de llenado es vertido en la cámara de llenado (1) cilíndrica a través de la abertura de entrada (2) ancha. Las hendiduras de rebose (21) están previstas a lo largo del perímetro del embudo de dosificación (20). Tras la inserción del émbolo (4) cilíndrico en la parte cilíndrica de la cámara de llenado (1), utilizando la tapa (9) roscada, el extremo inferior del émbolo (4) forma primer un cierre hermético con la pared lateral (42) de la cámara de llenado (1) y comienza a desplazar un volumen dosificado de líquido, empujándolo a través de la válvula de pico de pato (11) de la abertura de salida (3) hacia la cámara nebulizadora (7). Debido a la forma específica de la cámara de llenado (1), se reduce enormemente el riesgo de atrapar aire en ella tras la inserción del émbolo (4). Mientras el émbolo (4) es insertado adicionalmente hacia su posición final, la base más ancha del émbolo (4) forma un segundo cierre hermético con la pared lateral de la parte ensanchada del embudo de dosificación (20) en o cerca de la abertura de entrada (2), justo por encima de las hendiduras de rebose (21), y dependiendo de volumen de llenado empuja el exceso de líquido a través de las hendiduras de rebose (21) hacia la cámara de rebose (5), como se ha indicado por las flechas negras. El volumen residual de líquido no dosificado que permanece en la cámara de llenado (1) después de la inserción completa del émbolo (4), como se ha representado en la fig. 7C, dependerá de nuevo de las dimensiones y el volumen elegidos del émbolo (4).

50 En una realización preferida, la cámara de llenado (1) en forma de embudo está fijada al componente (14) de cabeza de aerosol con el fin de no perderse o extraviarse, por ejemplo mediante una correa flexible. En una realización preferida

adicional, la cámara de llenado (1) en forma de embudo y el componente (14) de cabeza de aerosol están configurados de tal manera que la tapa (9) solo puede ser cerrada si la cámara de llenado (1) está posicionada correctamente, por ejemplo la rosca de la tapa roscada se aplica solo en una rosca contraria respectiva formada por el componente (14) de cabeza de aerosol y la cámara de llenado (1) posicionada correctamente juntos.

- 5 Aunque en las realizaciones descritas anteriormente la abertura de entrada (2) y la abertura de salida (3) de la cámara de llenado (1) están típicamente separadas, estando la abertura de salida (3) típicamente posicionada por debajo de la abertura de entrada (2) cuando está en orientación operativa, también puede haber realizaciones en las que las dos aberturas son la misma y/o en las que alternativamente una abertura incluye la otra.

- 10 Las figs. 8A y B muestran una realización en la que la abertura de entrada (2) comprende la abertura de salida (3) de tal manera que la abertura de salida (3) está rodeada radialmente por la abertura de entrada (2). También representa una realización en la que el émbolo (4) y la cámara de llenado (1) no son cilíndricos pero están configurados como formas anulares coincidentes; siendo el émbolo la parte convexa (o curvada hacia fuera, o abultada hacia fuera, o sobresaliente, o positiva) y siendo la cámara de llenado la parte contraria cóncava respectiva (o curvada hacia dentro, o abultada hacia dentro, o negativa).

- 15 Antes de la utilización del dispositivo de inhalación, el usuario vertería el volumen de llenado predefinido en la cámara de llenado (1), es decir el interior de los dos segmentos anulares. Debería evitarse verter líquido en la abertura de salida (3) y por tanto en la cámara nebulizadora (7). Opcionalmente, se puede proporcionar una ayuda de llenado que cubre la abertura de salida (3) y guía el volumen de llenado predefinido hacia la cámara de llenado (1) con dos segmentos anulares exteriores y que es luego retirada antes de montar la tapa (9) roscada. Dependiendo del volumen de líquido  
20 llenado en el dispositivo, algún exceso de líquido puede fluir hacia la cámara de rebose (5), es decir el exterior de los dos segmentos anulares. Dado que la abertura de salida (3) en esta realización está posicionada por encima del nivel de llenado máximo de la cámara de llenado (1), no se requiere ningún medio de cierre para evitar que el líquido llenado fluya fuera de la abertura de salida (3) por la gravedad. Solo tras la inserción del émbolo (4), es formado un cierre hermético (véase el cierre hermético 3 en la fig. 8B) entre las paredes laterales de la cámara de llenado (1) y el extremo inferior del  
25 émbolo (4), de tal manera que el líquido desplazado en la cámara de llenado (1) es empujado hacia arriba. En efecto, el volumen dosificado fluye hacia la cámara nebulizadora (7).

- La realización representada en la fig. 8 exhibe además un émbolo de seguridad (26), que no determina el volumen dosificado. En su lugar, funciona como una característica de seguridad: en casos donde el usuario llena accidentalmente el volumen de llenado predeterminado en la cámara nebulizadora (7) directamente y cierra la tapa (9), el émbolo de  
30 seguridad (26) empujará fuera la mayor parte para evitar la sobredosis.

- La fig. 9 muestra un dispositivo de presentación simplificado de un sistema de dosificación alternativo sin cámara de rebose, pero con un gran espacio residual para el exceso de líquido que no ha de ser nebulizado. El sistema tiene una cámara de llenado (1) con una abertura de entrada (2) y una tubería vertical (24) posicionadas, aproximadamente centradas, en la parte inferior de la cámara de llenado (1). La tubería vertical puede funcionar como un tubo capilar que  
35 cierra la abertura de salida (3) y mantiene el líquido fluyendo fuera de la cámara de llenado (1) por la gravedad. Alternativamente, la tubería (24) puede ser más ancha y estar provista de un medio de cierre, tal como una válvula de pico de pato (11), un elemento de resistencia de flujo de líquido, una boquilla, una válvula, una válvula unidireccional, una válvula de hendidura, una válvula de bola o similares.

- 40 Antes de la utilización del dispositivo de inhalación, el volumen de llenado es vertido en la cámara de llenado (1); estando indicado un nivel de llenado ejemplar por la línea discontinua en la fig. 9. Cuando se inserta el émbolo (4), el exceso de líquido por encima de un borde de cierre hermético (25) es primero desplazado y asciende alrededor del émbolo (4). La pared de la cámara de llenado (1) es conformada para acomodar este nivel de líquido ascendente sin derrames, incluso cuando la cámara de llenado (1) está ligeramente desbordada y/o si el usuario inclina el dispositivo ligeramente fuera de la orientación operativa. Tras alcanzar el borde de cierre hermético (25), que marca la transición a una parte cilíndrica de  
45 la cámara de llenado (1), el émbolo (4) sella y cierra la cámara de llenado (1) y empuja el volumen dosificado (como se ha indicado por el área de puntos en la fig. 9) a través de la abertura de salida (3) y la tubería (24), (opcionalmente a través de un medio de cierre tal como una válvula de pico de pato (11)) hacia la cámara de nebulización (no mostrada en la fig. 9).

- Las figs. 10A y B muestran una realización en la que la cámara de llenado (1) está alojada en la tapa (9) roscada, como una parte de una cámara de separación (28). La cámara de separación (28) comprende principalmente una cámara de llenado (1) flexible en forma de embudo, por ejemplo hecha de silicona, con una válvula de hendidura (22) por ejemplo una válvula de hendidura transversal en su abertura de salida (3). La sección superior ensanchada (29) de la cámara de llenado (1) está fijada a un labio de cierre hermético (31) de la tapa (9) a través de varios (por ejemplo, 3 a 8) nervios (30) de embudo delgados, rígidos espaciados alrededor del perímetro superior de la cámara de llenado (1). Cuando la tapa  
50 no está completamente roscada al componente (14) de cabeza de aerosol todavía, los nervios de embudo están inclinados hacia los lados de tal manera que el perímetro de la sección superior (29) es mantenido bloqueado contra el cilindro central (34) robusto de la tapa. Esto es para asegurar que el líquido llenado no se derrame desde la cámara de llenado (1) durante errores de manipulación menores tales como una ligera inclinación del sistema de dosificación.

Antes de la utilización del dispositivo de inhalación, la tapa (9) está posicionada en el componente (14) de cabeza de aerosol, pero no roscada todavía, y el líquido es vertido en la cámara de llenado (1) insertando un cartucho, o vial, o ampolla (27) abierto con el extremo abierto primero al puerto de cartucho (32) de la tapa (9). Una punta de punción (33) que se extiende desde la tapa (9) provoca la interrupción de cualquier tensión superficial del líquido en el cartucho (27), de tal manera que el líquido fluirá fuera libremente a través de la abertura de entrada (2) hacia la cámara de llenado (1), donde es mantenido de nuevo por la válvula de hendidura (22) cerrada en la abertura de salida (3). Un nivel de llenado ejemplar está indicado por la línea discontinua en la fig. 10A. La cámara de llenado (1) descansa sobre el cilindro central (35) del componente (14) de cabeza de aerosol, de modo que cuando la tapa (9) es roscada, resulta gradualmente presionado contra el émbolo (4) y la tapa (9). De este modo, el émbolo (4) es insertado en la cámara de llenado (1) y empuja el volumen dosificado a través de la válvula de hendidura (22) en la abertura de salida (3) hacia la cámara nebulizadora (7). Al mismo tiempo, los nervios de embudo (34) se recuperan de sus posiciones inclinadas. A medida que se enderezan, el perímetro de la sección superior (29) ensanchada es presionado hacia abajo, lejos del cilindro central de la tapa (34) hasta que es invertida, o plegada hacia abajo, como se ha mostrado en la fig. 10B. En esta posición, el exceso de volumen de líquido puede fluir desde la sección superior (29) invertida hacia la cámara de rebose (5) alojada en el componente (14) de cabeza de aerosol. Si la tapa (9) es desenroscada posteriormente, accidentalmente o después de su utilización este exceso de líquido permanece en la cámara de rebose (5). El exceso de líquido adicional que no es empujado a través de la válvula de hendidura (22) puede ser mantenido de nuevo en la cámara de llenado (1).

En resumen, esto significa que en los ejemplos descritos anteriormente, el émbolo, mientras que está siendo insertado al menos parcialmente, hace contacto herméticamente con la pared lateral (42) de la cámara de llenado (1) para desplazar el volumen dosificado hacia la cámara nebulizadora (7) durante la inserción adicional hasta alcanzar su posición final. Típicamente, este desplazamiento hacia la cámara nebulizadora (7) implica empujar el volumen dosificado a través de una válvula en la abertura de salida (3). Esto significa que el volumen dosificado es separado activamente de un exceso por el movimiento del émbolo.

Se han mostrado ahora realizaciones alternativas en las figs. 11 a 14. A diferencia de las realizaciones descritas anteriormente, el émbolo en las realizaciones en las figs. 11 a 14 no desplaza, o empuja, el volumen dosificado a la cámara nebulizadora (7) sino que meramente lo aísla de un exceso de líquido (que no ha de ser dosificado) una vez que el émbolo ha alcanzado su posición final. Esta aproximación puede ser entendida como un tipo de "dosificación inversa" ya que un exceso es separado activamente del volumen dosificado por el movimiento del émbolo, en vez de viceversa. Una vez aislado por el émbolo en su posición final, el volumen dosificado es o bien permitido fluir simplemente de forma libre, por la gravedad, hacia la cámara nebulizadora (7) como se ha representado en las figs. 12A y B; o bien la propia cámara nebulizadora (7) que forma la cámara de llenado (1a) del volumen dosificado puede ser nebulizada directamente, como se ha representado en las figs. 11, 13A a E y 14A y B. Esto se ha explicado con más detalle a continuación y con respecto a las figuras.

Las figs. 12A y B muestran otra realización con una cámara de rebose (5a) acomodada en la tapa (9), y más específicamente dentro de un émbolo (4) hueco; es decir la cámara de rebose (5a) está asociada con el émbolo (4). Las válvulas unidireccionales de baja resistencia (19) previstas cerca del extremo inferior del émbolo (4) permiten un flujo unidireccional de exceso de líquido desde la cámara de llenado (1) a la cámara de rebose (5) bajo una ligera presión, es decir cuando el émbolo (4) es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado (1a). Cuando el émbolo es insertado completamente, (por ejemplo cuando la tapa está cerrada completamente), se forma un contacto cerrado herméticamente entre el émbolo (4) y la pared lateral (42) de la cámara de llenado (1a) y el exceso de volumen y el volumen dosificado son separados. El volumen dosificado fluye luego libremente desde la abertura de salida (3) debido a una punta de liberación (23) que abre la válvula de hendidura (22), que ha cerrado la abertura de salida (3) hasta que el émbolo ha alcanzado su posición final. Esta punta de liberación (23) está fijada al extremo inferior del émbolo (4), o forma parte del mismo, y su longitud es ajustada de acuerdo con el volumen que ha de ser dosificado como se ha definido por la posición final, o la profundidad de inserción, del émbolo (4). Así, a diferencia de las realizaciones descritas anteriormente, el volumen dosificado está controlado aún por las dimensiones y/o la profundidad de inserción del émbolo (4) pero es transferido a la cámara nebulizadora (7) por la acción de la punta de liberación (23), no por el émbolo (4) que lo empuja fuera. Es realmente el exceso de volumen que es desplazado aquí por el émbolo (4), mientras que el volumen dosificado fluye a través de la válvula de hendidura (22) cuando es abierta por la punta de liberación (23).

Se ha descrito adicionalmente un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación, que comprende:

(a) una cámara nebulizadora (7);

(b) un componente (14) de cabeza de aerosol;

(c) una cámara de llenado (1a) para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, formada por la cámara nebulizadora (7) y la cabeza (14) de aerosol, teniendo la cámara de llenado (1a) una pared lateral (42), una abertura de entrada (2) y una abertura de salida (3) y una malla (8) fijada a la abertura exterior (3); y

(d) un émbolo (4) que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado (1a), y que hace contacto herméticamente con la pared lateral (42) de la cámara de llenado (1a) tras ser insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado después de que la cámara de llenado haya recibido al menos un volumen de llenado predefinido

del líquido tal como para aislar un volumen dosificado del líquido; en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado.

Opcionalmente, el dispositivo de inhalación comprende un nebulizador. Más específicamente, el nebulizador puede ser un nebulizador de malla vibratoria.

- 5 De acuerdo con este aspecto, la función esencial del émbolo (4) es aislar el volumen dosificado de la parte no dosificada del volumen de llenado formando un cierre hermético con la pared lateral (42) de la cámara de llenado (1a) en el estado insertado. El volumen dosificado de líquido puede ser luego nebulizado directamente o transferido a un medio de nebulización (6).

10 Las figs. 11A y B muestran una representación simplificada de un sistema de dosificación de acuerdo con esta realización, con líneas discontinuas que representan niveles de líquido ejemplares. El sistema de dosificación comprende una cámara de llenado (1a) con una pared lateral (42) ligeramente estrechada y una abertura de entrada (2) a través de la cual es recibido el volumen de llenado. La abertura de salida (3) está cerrada por la malla (8) de un nebulizador de malla vibratoria; es decir en esta realización, la cámara de llenado (1a) y la cámara nebulizadora (7) son idénticas. Después de que el volumen de llenado haya sido llenado, el émbolo (4) es insertado al menos parcialmente (como se ha mostrado en la fig. 11B), provocando que algún exceso de líquido ascienda alrededor del émbolo (4) hasta que la superficie de cierre hermético del émbolo (4; en la fig. 11B el extremo inferior del émbolo) haga contacto herméticamente con las paredes laterales (42) de la cámara de llenado (1a), o la cámara nebulizadora (7). De este modo, el volumen dosificado es aislado por debajo del émbolo (4) y puede ahora pasar gradualmente a través de la malla vibratoria (8) en la forma de un aerosol, como se ha indicado por la línea de puntos debajo de la malla (8).

20 Típicamente, el sistema de dosificación simplificado en las figs. 11A y B comprende además una cámara de rebose (5), que puede estar asociada con el émbolo (4), tal como la cámara de desborde (5a) representada en las figs. 13A a E y 14A y B.

25 Opcionalmente, cuando en una orientación operativa, la abertura de entrada (2) está ubicada en un extremo superior de la cámara de llenado (1a) y la abertura de salida está ubicada en su extremo inferior, de modo que el líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol fluye libremente por la gravedad desde la abertura de entrada (2) hacia la abertura de salida (3) cuando la cámara de llenado es llenada. Si se ha utilizado un nebulizador de malla vibratoria, la malla (8) del nebulizador de malla vibratoria puede ser posicionada en la abertura de salida (3) y puede tener una orientación horizontal cuando está en el modo operativo.

30 Opcionalmente, la cámara de llenado, o la parte de la cámara de llenado en la que es insertado el émbolo o la parte del émbolo que se puede insertar, y/o el émbolo, o la parte del émbolo que es insertada en la cámara de llenado, es algo cilíndrica, o sustancialmente cilíndrica.

Opcionalmente, la cámara de llenado, o la parte de la cámara de llenado en la que es insertado el émbolo y la parte del émbolo que se puede insertar, y/o el émbolo, o la parte del émbolo que se puede insertar en la cámara de llenado, pueden estar hechos de un material flexible.

35 Opcionalmente, la cámara de llenado se puede cerrar antes o durante el funcionamiento del dispositivo de inhalación.

Opcionalmente, el émbolo es dimensionado y conformado de tal manera que sea capaz de cerrar la cámara de llenado, o el émbolo se puede conectar a una tapa, o formar parte de la misma, que es capaz de cerrar la cámara de llenado. En una realización más específica, el émbolo es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado cerrando la cámara de llenado.

40 En un ejemplo, el émbolo cierra herméticamente la cámara de llenado hacia la abertura de entrada durante su inserción al menos parcial en la cámara de llenado, de tal manera que ningún líquido sale de la cámara de llenado a través de la abertura de entrada.

45 En el ejemplo mostrado en las figs. 13A-E, se ha formado una cámara de llenado (1a) en forma de embudo por la cámara nebulizadora (7) y el componente (14) de cabeza de aerosol. El componente (14) de cabeza de aerosol está equipado además con un componente (36) de junta flexible, hecho por ejemplo de silicona. El componente de junta comprende un labio de cierre hermético (31), un émbolo (4) cilíndrico con un canal central (39), una cámara de rebose (5a), una válvula unidireccional (38) y una junta (37). Un vial abierto (27) u otro recipiente que mantiene contiene un líquido puede ser insertado en la cabeza de la junta (37) primero, es decir dado la vuelta. La tensión superficial o una ligera presión inferior puede impedir que el líquido se vacíe inmediatamente en la cámara de llenado (1a). Se han mostrado niveles de líquido ejemplares como líneas discontinuas en la fig. 13A. La abertura central (41) de la junta sirve como la abertura de entrada (2) de la cámara de llenado (1a). Una malla (8) está fijada a la abertura de salida (3).

50 Cuando el vial (27) es presionado hacia abajo como se ha mostrado en la fig. 13B, la junta (37) forma un cierre hermético alrededor de él, y el aire atrapado entre el componente (14) de cabeza de aerosol y el componente (36) de junta escapa a través de una válvula unidireccional (38), por ejemplo una válvula de pico de pato, como se ha indicado por la flecha en la fig. 13B. Cuando se libera de la presión del vial (27) el componente (36) de junta flexible vuelve a su forma original

55

(como se ha mostrado en la fig. 13C), creando de este modo una presión inferior suficiente para succionar el líquido del vial (27). El líquido es conducido, a través del canal (39) del émbolo (4) hacia la cámara de llenado (1a). Al mismo tiempo, el cierre hermético entre la junta (37) y el vial (27) se abre de modo que se pueda extraer aire (como se ha indicado por las flechas en la fig. 13C) y el vial (27) vacío puede ser retirado de la junta (37).

5 Posteriormente, una tapa (9) es roscada al componente (14) de cabeza de aerosol, como se ha mostrado en las figs. 13D y E. La tapa (9) comprende un tapón central (40) que es conformado y dimensionado de tal manera que coincida con la junta (37) y cierre la abertura central (41) de la junta. Cerrando la tapa (9), el componente (36) de junta flexible y el émbolo (4) fijado a él son presionados hacia abajo de tal manera que el componente (36) de junta forma una cámara de rebose (5a) en forma de embudo en el lado superior del componente (36) de junta, por lo que el aire y el exceso de líquido atrapados entre la cabeza (14) de aerosol y el lado inferior del componente (36) de junta son desplazados y empujados a través de una válvula unidireccional (38) hacia la cámara de rebose (5a), como se ha indicado por la flecha en la fig. 13E. La resistencia de flujo de la malla (8) es superior a la de la válvula unidireccional (38) de modo que ningún líquido es empujado a través de la malla (8) tras roscar la tapa (9).

15 Tras el cierre completo de la tapa (9), el componente (36) de junta es presionado contra el componente (14) de cabeza de aerosol, formando la zona exterior del componente (36) de junta un labio de cierre hermético (31) entre la tapa (9) y el componente (14) de cabeza de aerosol. De este modo, el volumen dosificado es aislado y separado del exceso de líquido que es empujado a través de la válvula unidireccional (38) hacia la cámara de rebose (5a). El volumen dosificado permanece en la parte inferior de la cámara de llenado (1a) que está formada por la cámara nebulizadora (7), en el canal (39) en el émbolo (4) y en el espacio formado entre la pared lateral (42) de la cámara nebulizadora (7) y el émbolo (4). Se han mostrado niveles de líquido ejemplares como líneas discontinuas en la fig. 13E.

20 Se ha mostrado otro ejemplo en las figs. 14A y B. El sistema de dosificación representado comprende una cámara de llenado (1a) en forma de embudo para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol (un nivel de llenado ejemplar indicado por una línea discontinua). La cámara de llenado (1a) tiene una pared lateral (42), una abertura de entrada (2) y una abertura de salida (3) que está cubierta por la malla (8) de un medio de nebulización (6) de malla vibratoria. Debido a la malla (8), el líquido no puede fluir a través de la abertura de salida (3) por la gravedad. La cámara de llenado (1a) en forma de embudo está formada por la cámara nebulizadora (7) y el componente (14) de cabeza de aerosol.

25 El sistema de dosificación comprende además un émbolo (4) que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado (1a), y que es dimensionado y configurado de tal manera que haga contacto herméticamente con la pared lateral (42) de la cámara de llenado (1a) tras ser insertado al menos parcialmente, de tal manera que aisle un volumen dosificado del líquido que es menor que el volumen de llenado. La sección superior del émbolo (4) comprende además, o está asociada con, una cámara de rebose (5a) que es conformada como un embudo o un paraguas invertido que tiene una pared de embudo (43). Una vez que la cámara de llenado (1a) es llenada con líquido, el émbolo (4) es insertado gradualmente en la cámara de llenado (1a) roscando la tapa (9). Algún exceso de líquido puede ser desplazado por el émbolo (4) y empujado hacia la cámara de rebose (5a); más específicamente el émbolo (4) y la pared de embudo (43) desplazan el exceso de tal manera que rebose en la cámara de rebose (5a). Tras el cierre completo de la tapa (9), el labio de cierre hermético (31) forma un cierre hermético entre la tapa (9) y el componente (14) de cabeza de aerosol mientras que el émbolo (4) hace contacto herméticamente con las paredes laterales (42) de la cámara de llenado (1a). Más específicamente, la pared de embudo (43) asociada con el émbolo (4) forma un cierre hermético con la parte superior de la cámara de llenado (1a) formada por el componente (14) de cabeza de aerosol. Así, el volumen dosificado es separado de la parte no dosificada del líquido y está listo para nebulización a través de la malla (8).

30 Similar a los otros ejemplos, se puede prever una pequeña abertura para la ventilación (no mostrada) en la pared lateral de la cámara nebulizadora (7) para evitar una presión inferior cuando la dosis dosificada de líquido es retirada gradualmente mediante nebulización a través de la malla (8). Para los ejemplos en las figs. 13A a E y en las figuras 14A y B (donde la cámara nebulizadora (7) forma la cámara de llenado (1a) y será así llenada con un volumen mayor que el dosificado) tal abertura ha de estar provista con una válvula unidireccional de tal manera que ninguno del volumen de llenado y/o el volumen dosificado se pierda a través de dicha abertura de ventilación.

35 Debería señalarse que mientras que las figs. 14A y B representan un émbolo (4) bastante grande que está destinado a dosificar volúmenes muy pequeños, este ejemplo también es adecuado para volúmenes mayores ya que se puede reducir el diámetro y/o la longitud del émbolo (4), de tal manera que desplace menos el exceso de la cámara de llenado (1a).

40 Opcionalmente, el sistema de dosificación de acuerdo con un ejemplo equipado con un medio sensor que permite detectar cuando está vacía la cámara de llenado (1), de tal manera que provoque la desconexión automáticas de los medios de nebulización. Opcionalmente, el dispositivo de inhalación puede comprender además un medio de señalización (o medio de realimentación) con el fin de proporcionar información específica al usuario, tal como la de que se ha completado la proyección en forma de un aerosol del volumen dosificado.

45 Una vez que se ha completado la proyección en forma de un aerosol, la tapa (9) puede ser retirada, el exceso de líquido puede ser desechado y el sistema de dosificación enjuagado con agua.

5 Los inventores han encontrado que el sistema de dosificación de acuerdo con la invención permite una dosificación precisa, exacta y reproducible, incluso en casos cuando el volumen dosificado es sustancialmente menor que el volumen de llenado, o el volumen de llenado predefinido, o mínimo. En algunas realizaciones, el volumen dosificado no es más del 90% del volumen de llenado predefinido. Opcionalmente, el volumen dosificado no es más del 80% del volumen de llenado predefinido. En otros casos, el volumen dosificado no es más del 70%, 60%, o 50% del volumen de llenado predefinido. Por ejemplo, el volumen dosificado oscila desde por ejemplo el 10% hasta el 90%, o desde el 20% al 80%, del volumen de llenado predefinido.

10 El volumen dosificado típicamente no es más de aproximadamente 5 ml. En muchos casos, no es más de aproximadamente 3 ml, o no más de aproximadamente 2 ml, o no más de aproximadamente 1 ml, respectivamente. Opcionalmente, el volumen dosificado tampoco puede ser más de aproximadamente 0,5 ml, o no más de aproximadamente 0,4 ml, o incluso no más de aproximadamente 0,3 ml.

El volumen residual de líquido en el sistema de dosificación, es decir el volumen que no es medido y alimentado al medio de nebulización, es típicamente al menos aproximadamente 10 µl. Opcionalmente, el volumen residual es al menos aproximadamente 20 µl, o 30 µl, o 50 µl, o 100 µl, o 200 µl, o 300 µl, o 500 µl, o 1 ml, o 2ml, o 3 ml, respectivamente.

15 En otra realización, un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación, comprende

(a) una cámara de llenado para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado una abertura de entrada y una abertura de salida que se pueden cerrar al menos en la medida como para impedir que el líquido recibido por la cámara de llenado fluya a través de la abertura de salida por la gravedad; y

20 (b) un émbolo que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado, y que es dimensionado y configurado de tal manera que empuje, mientras está siendo insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado después de que la cámara de llenado haya recibido al menos un volumen de llenado predefinido del líquido, un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida, en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado.

En otra realización, un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación, comprende

25 (a) una cámara de llenado para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado una pared lateral, una abertura de entrada y una abertura de salida que están configuradas que se pueden cerrar al menos en la medida como para impedir que el líquido recibido por la cámara de llenado fluya a través de la abertura de salida por la gravedad; y

30 (b) un émbolo que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado, y que es dimensionado y configurado de tal manera que haga contacto herméticamente con la pared lateral de la cámara de llenado tras ser insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado después de que la cámara de llenado haya recibido al menos un volumen de llenado predefinido del líquido de tal manera que aisle un volumen dosificado del líquido; en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado. Un método para dosificar un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol comprende las operaciones de:

35 (1) proporcionar una cámara de llenado para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado (a) una abertura de entrada y (b) una abertura de salida que se puede cerrar al menos en la medida como para impedir que el líquido recibido por la cámara de llenado fluya a través de la abertura de salida por la gravedad; y

40 (2) proporcionar un émbolo que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado, y que es dimensionado y configurado de tal manera que empuje, mientras que es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado después de que la cámara de llenado haya recibido al menos un volumen de llenado predefinido del líquido, un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida; y

(3) llenar la cámara de llenado con al menos un volumen de llenado predefinido del líquido; y

45 (4) insertar al menos parcialmente el émbolo de tal manera que empuje un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado a través de la abertura de salida, en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado.

50 Aunque se han descrito en detalle algunas realizaciones específicas y se han mostrado en las figuras, ha de entenderse que la invención no está limitada solo a las realizaciones específicas en la descripción y en las figuras. Otras combinaciones ventajosas de todas las características descritas son factibles y caen dentro del alcance de esta invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación, que comprende:

(a) una cámara de llenado (1) para recibir un líquido que ha de ser proyectado en forma de un aerosol, teniendo la cámara de llenado (1) una pared lateral (42) con un lado exterior (46), una abertura de entrada (2) y una abertura de salida (3) con un medio de cierre (11) para cerrar la abertura de salida (3);

(b) una cámara de rebose (5) que rodea la abertura de entrada (2) de la cámara de llenado (1) y que tiene una pared exterior (45) con un lado interior (47), en la que el lado exterior (46) de la pared lateral de la cámara de llenado y el lado interior (47) miran hacia la cámara de rebose (5); y

(c) un émbolo (4) que se puede insertar al menos parcialmente en la cámara de llenado (1), y que hace contacto herméticamente con la pared lateral (42) mientras está siendo insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado (1) tal como para empujar, después de que la cámara de llenado (1) haya recibido al menos parcialmente un volumen de llenado predefinido del líquido, un volumen dosificado del líquido fuera de la cámara de llenado (1) a través de la abertura de salida (3), en el que el volumen dosificado es menor que el volumen de llenado,

en el que la cámara de llenado tiene una parte en la que el émbolo (4) es insertado y en el que la cámara de llenado (1), o la parte de la cámara de llenado (1) en la que el émbolo (4) es insertado está hecha de un material flexible;

en el que el sistema de dosificación comprende una tapa abatible (9) que está fijada con una articulación descentrada (10);

en el que el émbolo (4) es conectable a, o una parte integral de la tapa (9); y

en el que el émbolo (4) es dimensionado y conformado para que sea capaz de cerrar la cámara de llenado (1), o en el que la tapa (9) es capaz de cerrar la cámara de llenado (1).

2. El sistema de dosificación según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de inhalación comprende un nebulizador seleccionado a partir de nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de chorro o nebulizadores de malla vibratoria.

3. El sistema de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que el sistema de dosificación tiene una orientación operativa, y en el que la cámara de llenado tiene un extremo superior y un extremo inferior, y en el que, en la orientación operativa, la abertura de entrada (2) está ubicada en el extremo superior de la cámara de llenado (1), y la abertura de salida (3) está ubicada en el extremo inferior de la cámara de llenado (1).

4. El sistema de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la abertura de salida (3) se puede cerrar por medio de un tubo capilar, un elemento de resistencia de flujo de líquido, una boquilla, una válvula, una válvula unidireccional, una válvula de pico de pato, una válvula de hendidura o una válvula de bola.

5. El sistema de dosificación según la reivindicación 2, en la que el sistema de dosificación tiene una orientación operativa, y en el que el nebulizador es un nebulizador de malla vibratoria (8); y en el que, en la orientación operativa, la malla (8) del nebulizador de malla vibratoria es posicionada por debajo de la abertura de salida (3) y tiene una orientación horizontal.

6. El sistema de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el émbolo tiene una parte que se puede insertar en la cámara de llenado (1); y

en el que la cámara de llenado (1), o la parte de la cámara de llenado (1) en la que es insertado el émbolo (4) o la parte del émbolo (4) que se puede insertar y el émbolo (4), o la parte del émbolo (4) que se puede insertar en la cámara de llenado (1), son sustancialmente cilíndricos.

7. El sistema de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el émbolo (4) es insertado al menos parcialmente en la cámara de llenado (1) cuando se cierra la tapa (9), y en el que durante su inserción, el émbolo (4) cierra herméticamente la cámara de llenado (1) hacia la abertura de entrada (2) de tal manera que ningún líquido sale de la cámara de llenado (1) a través de la abertura de entrada (2).

8. El sistema de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la abertura de salida (3) está rodeada por una cavidad residual (12).

9. El sistema de dosificación para un dispositivo de inhalación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que

(a) la pared lateral (42) tiene un extremo superior, y en el que el extremo superior de la pared lateral (42) forma un abultamiento (44) y/o

(b) la pared exterior (45) tiene un extremo superior, y en el que el extremo superior de la pared exterior forma un

abultamiento.

10. El sistema de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el lado exterior (46) y/o el lado interior (47) es curvado de forma cóncava o inclinado hacia la cámara de rebose (5).

11. Un dispositivo de inhalación que comprende el sistema de dosificación de las reivindicaciones 1 a 10.

5

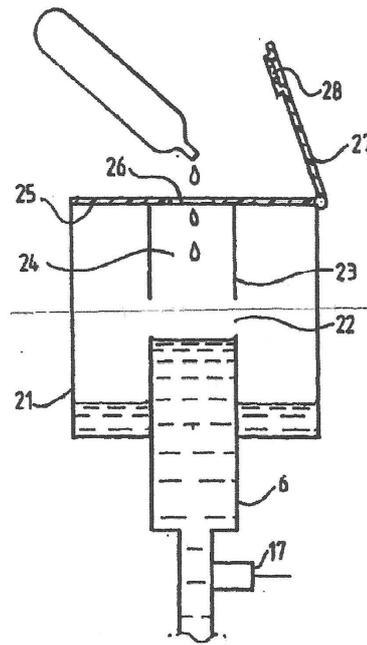


Fig. 1 (Técnica Anterior)

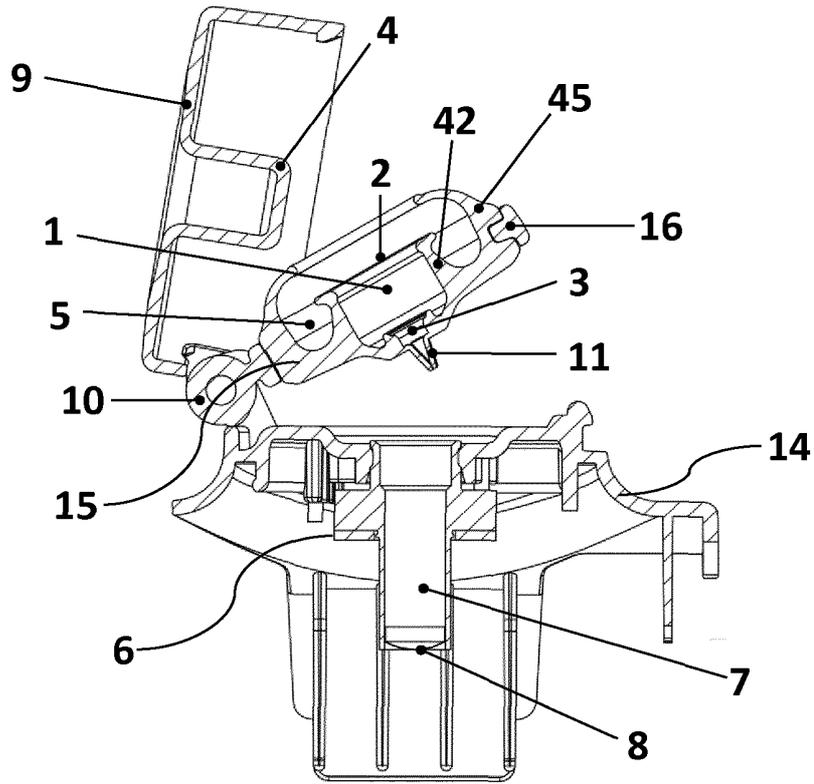


Fig. 2A

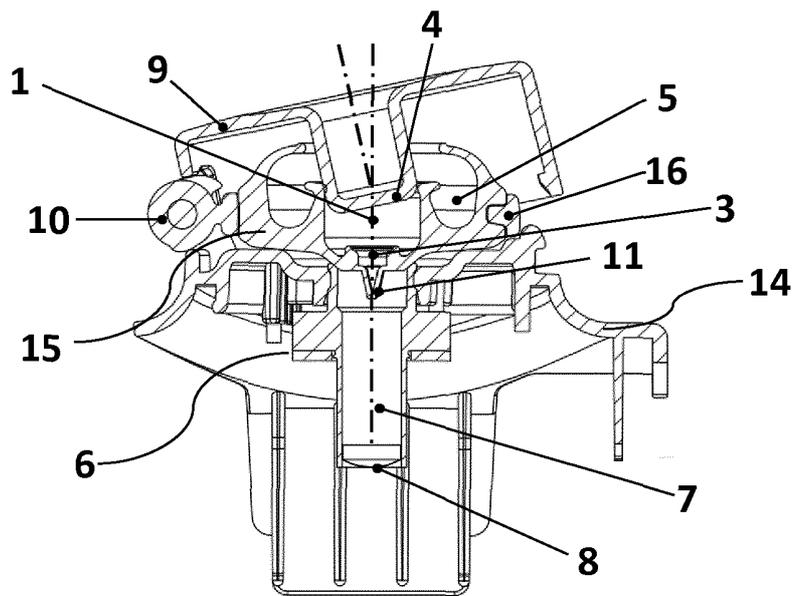


Fig. 2B

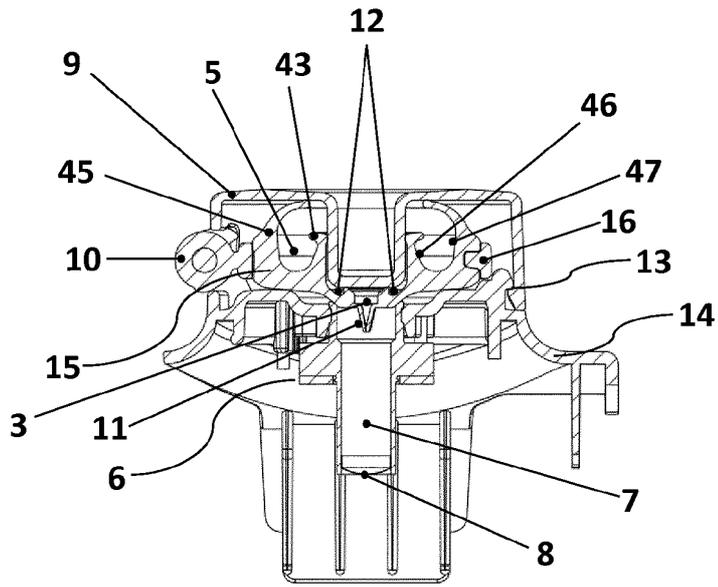


Fig. 2C

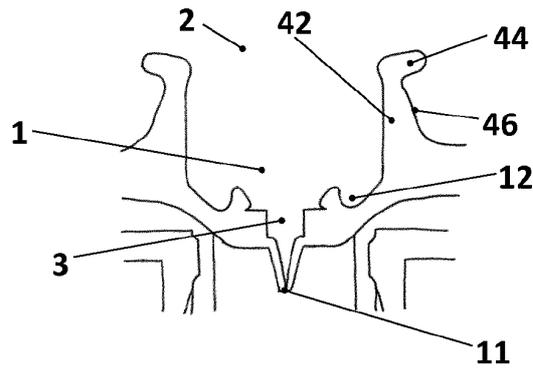


Fig. 3A

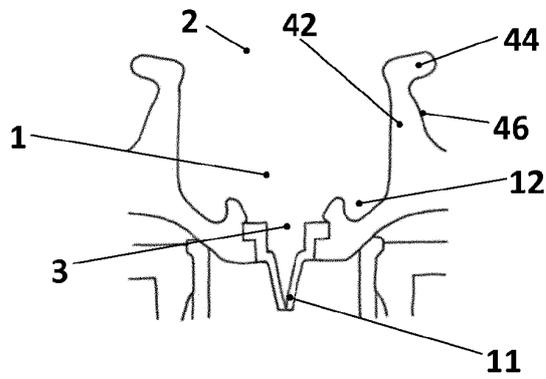


Fig. 3B

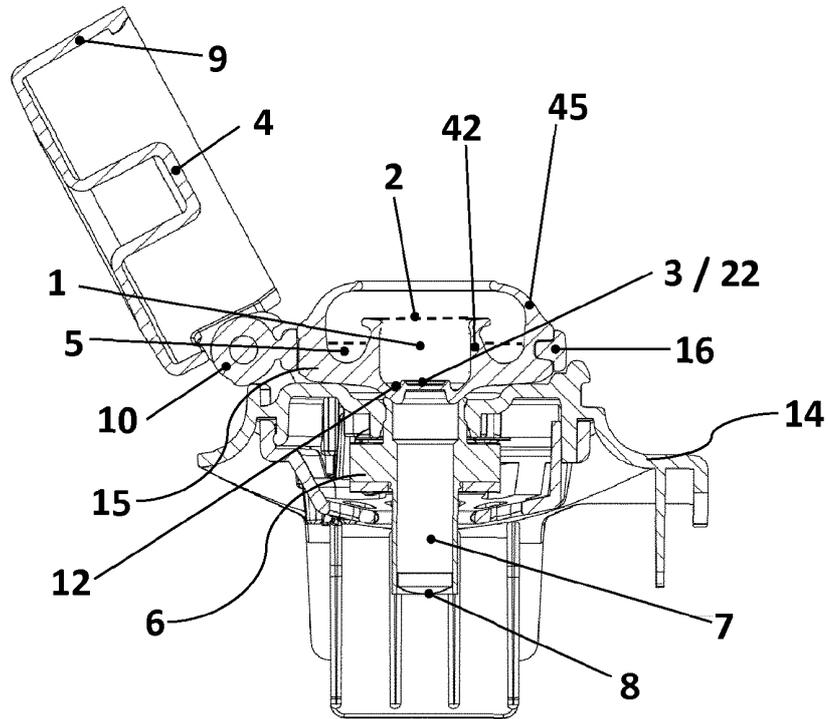


Fig. 4

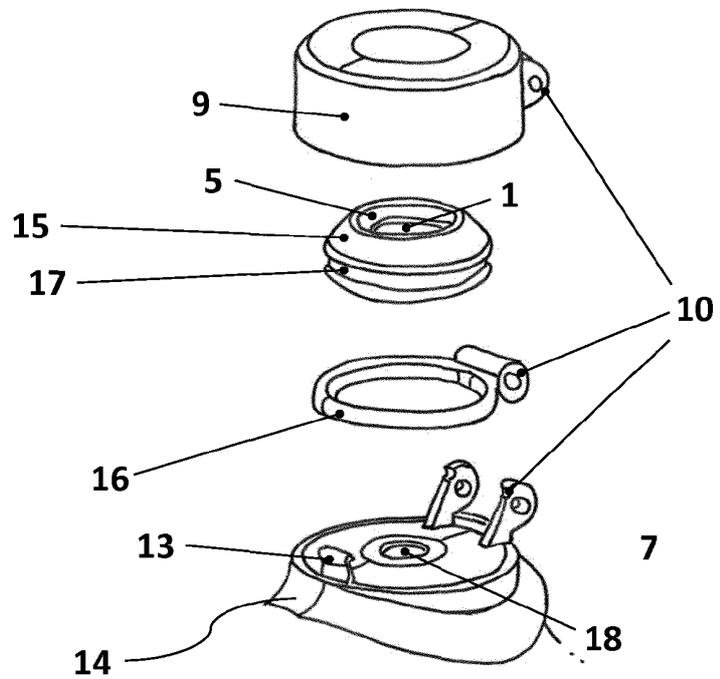


Fig. 5

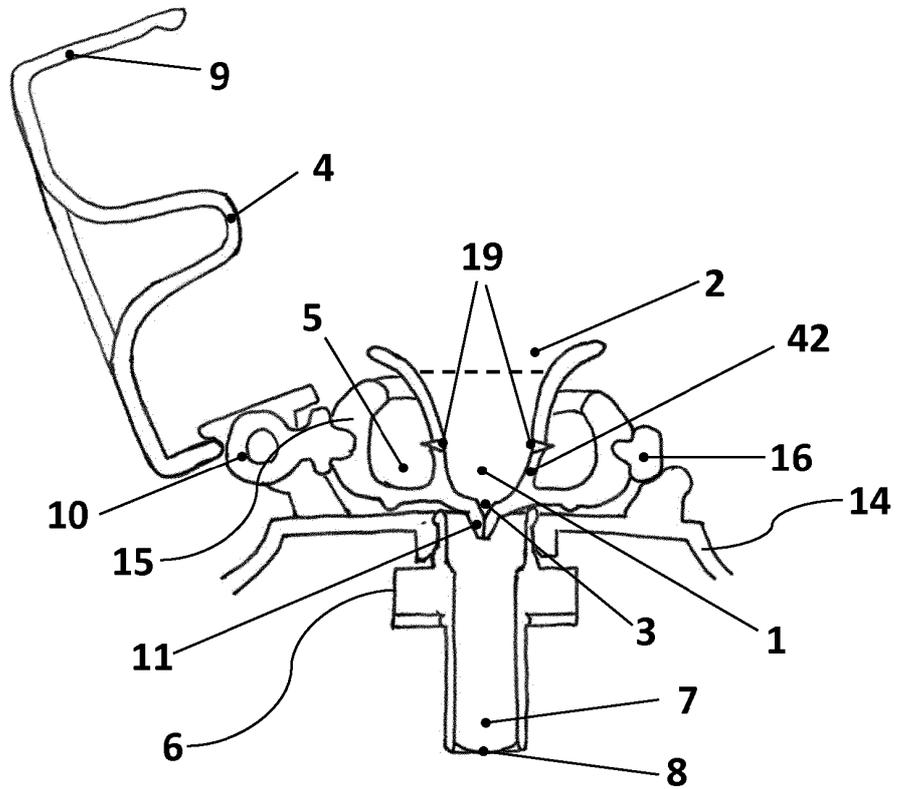


Fig. 6A

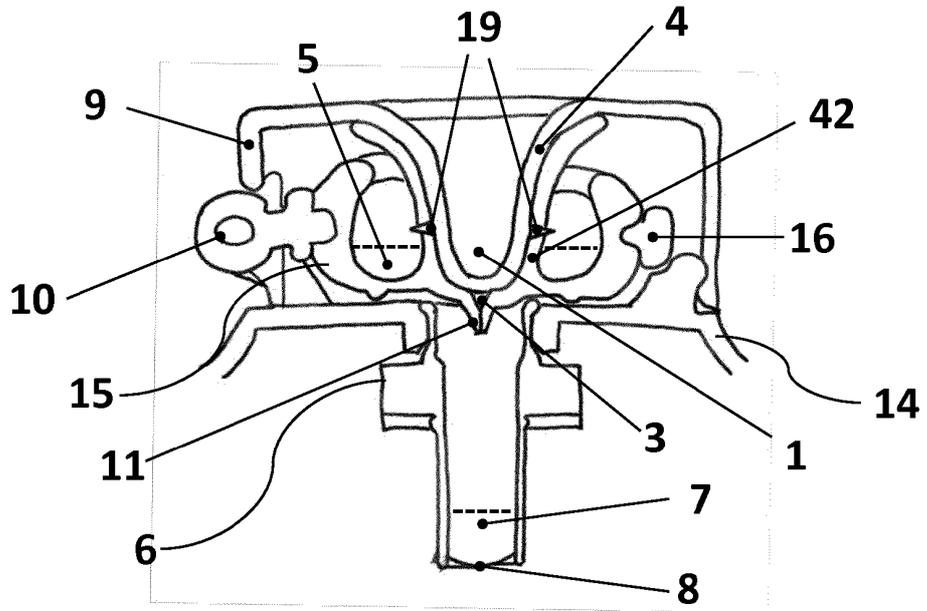


Fig. 6B

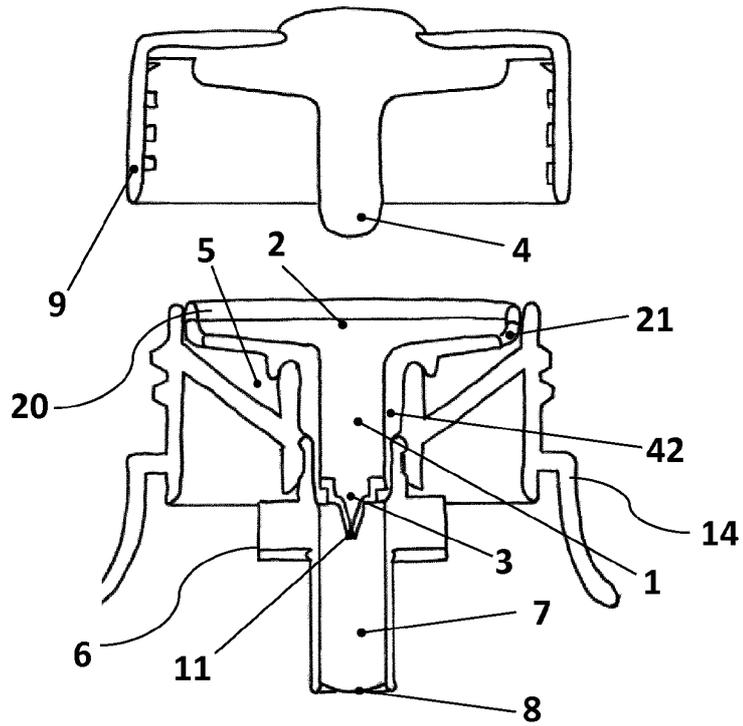


Fig. 7A

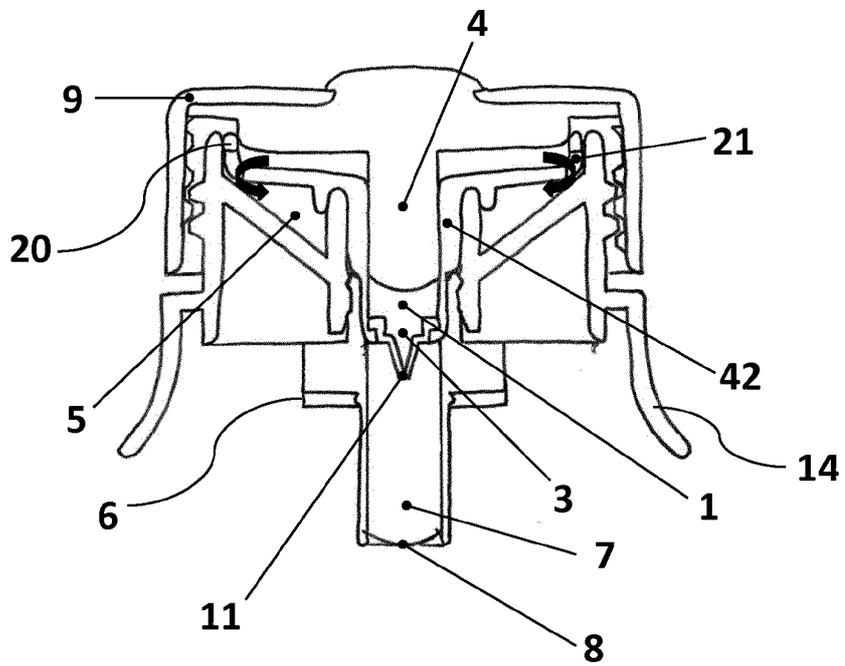


Fig. 7B

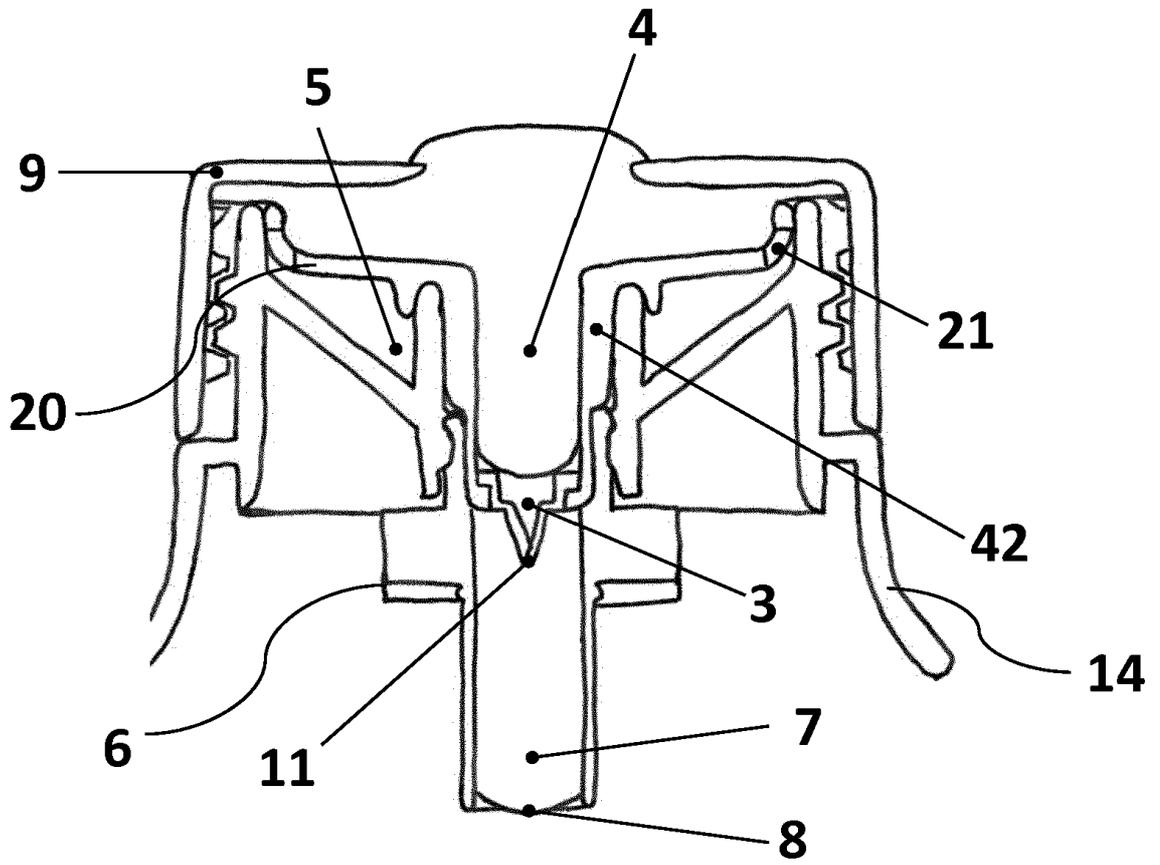


Fig. 7C

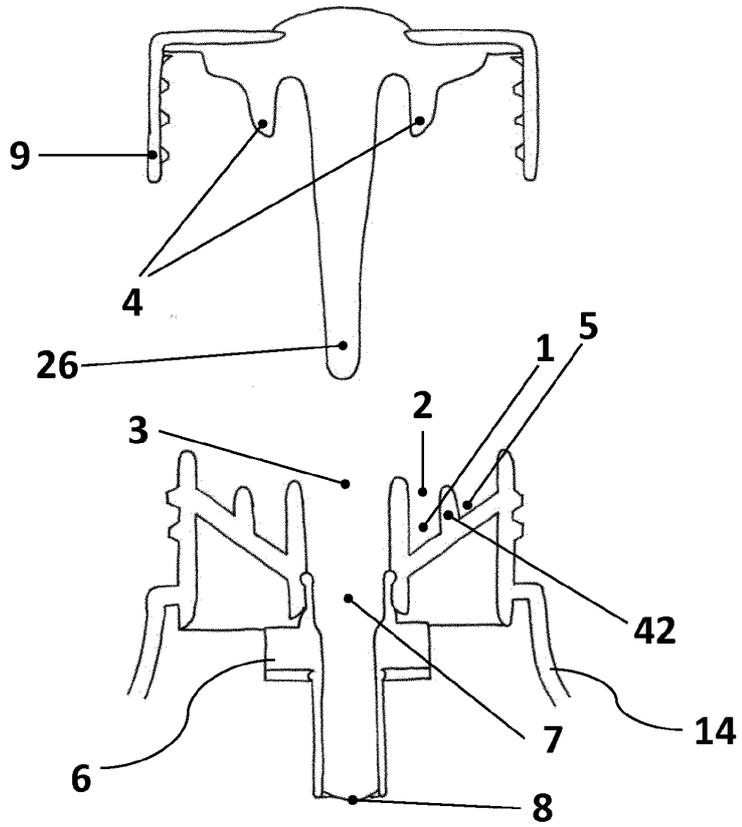


Fig. 8A

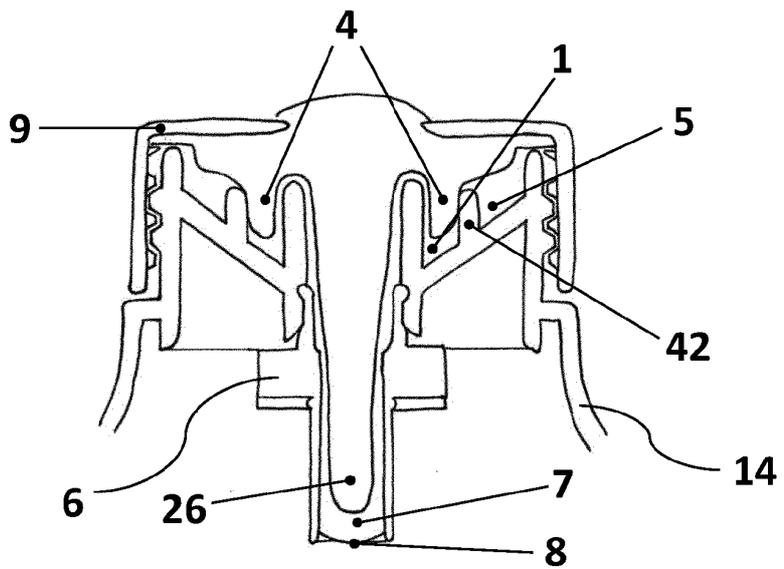


Fig. 8B

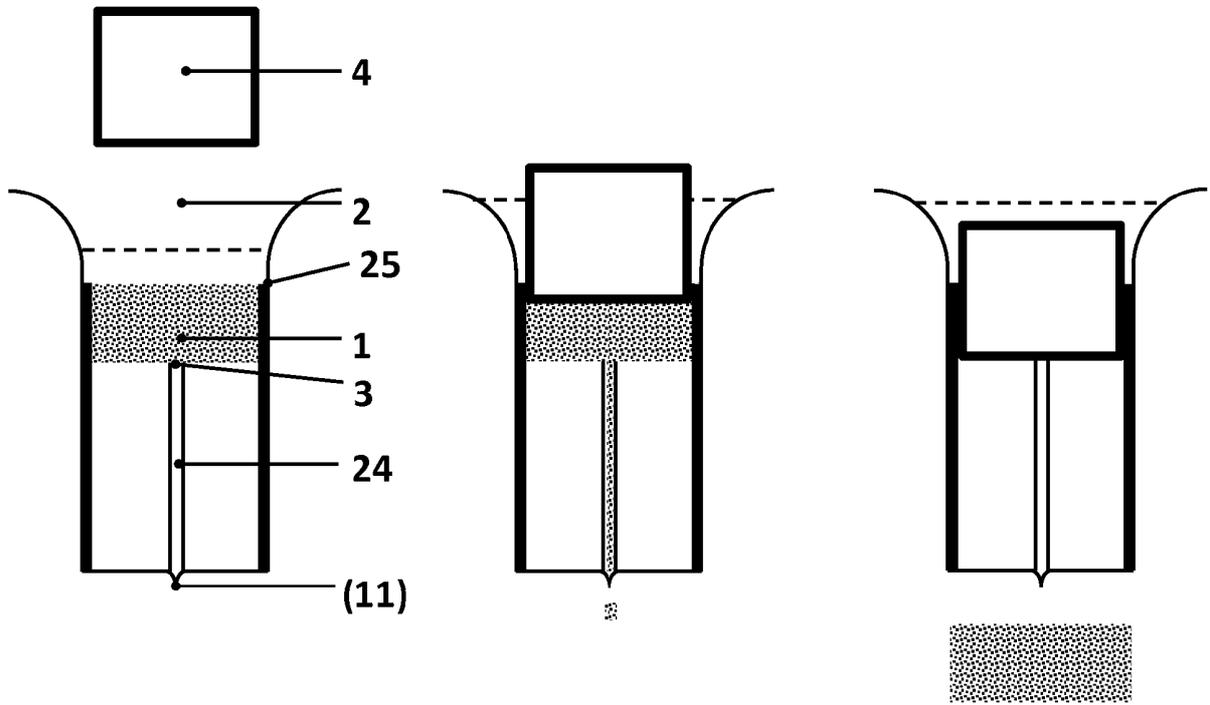


Fig. 9



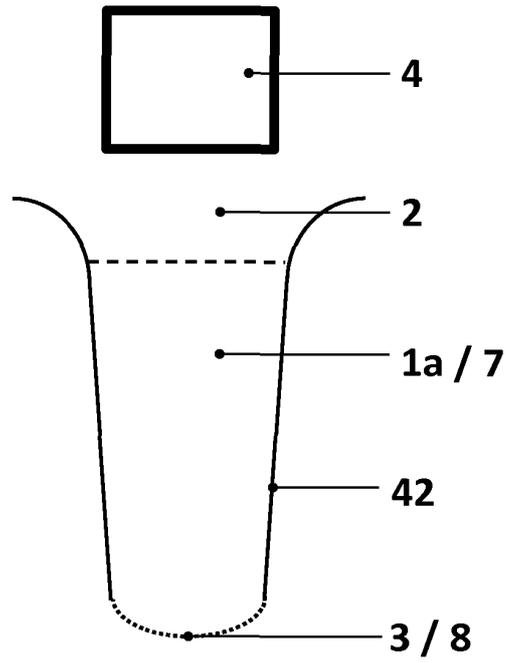


Fig. 11A

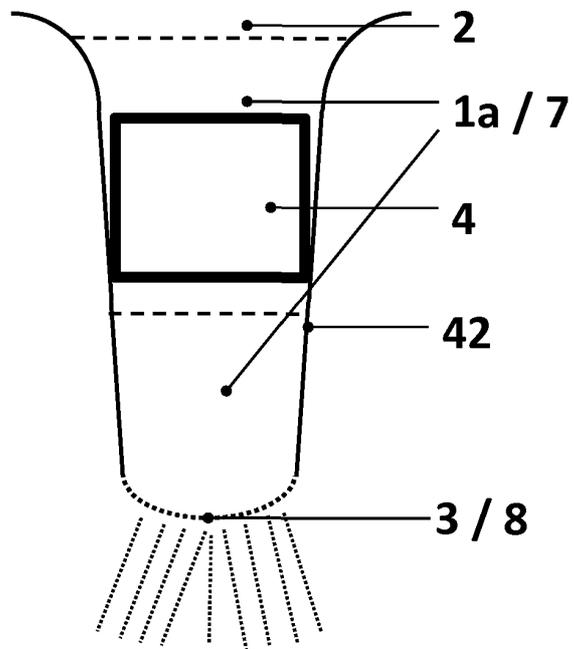


Fig. 11B

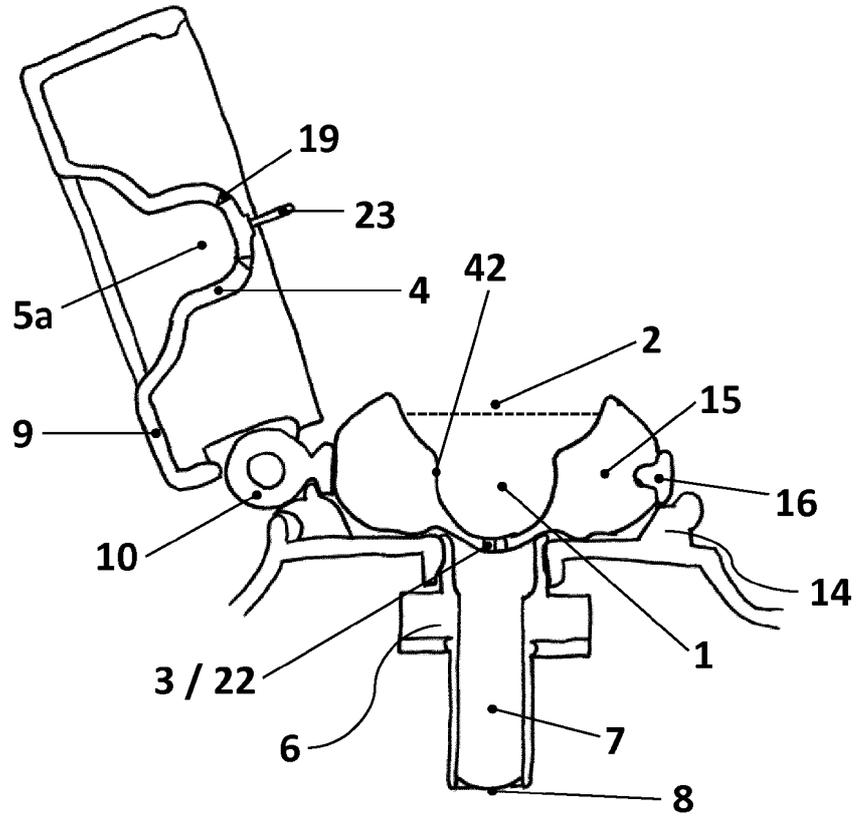


Fig. 12A

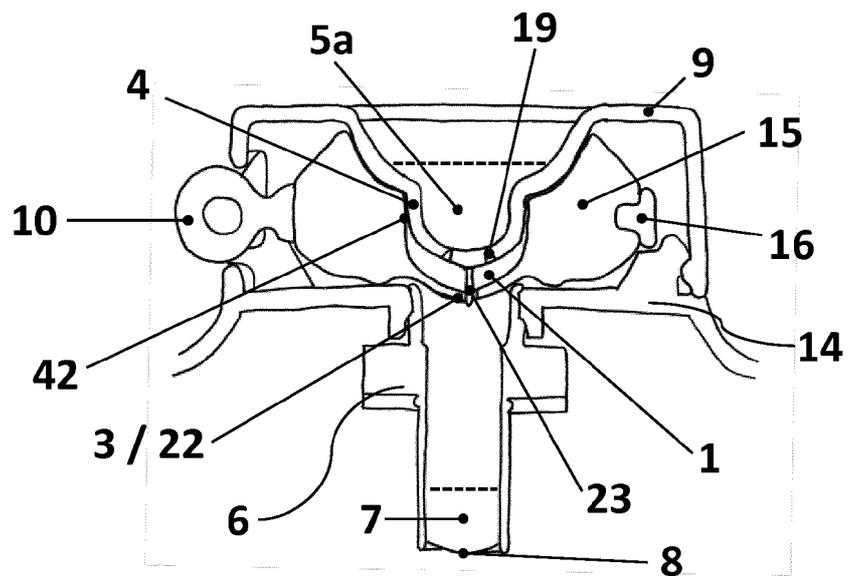


Fig. 12B

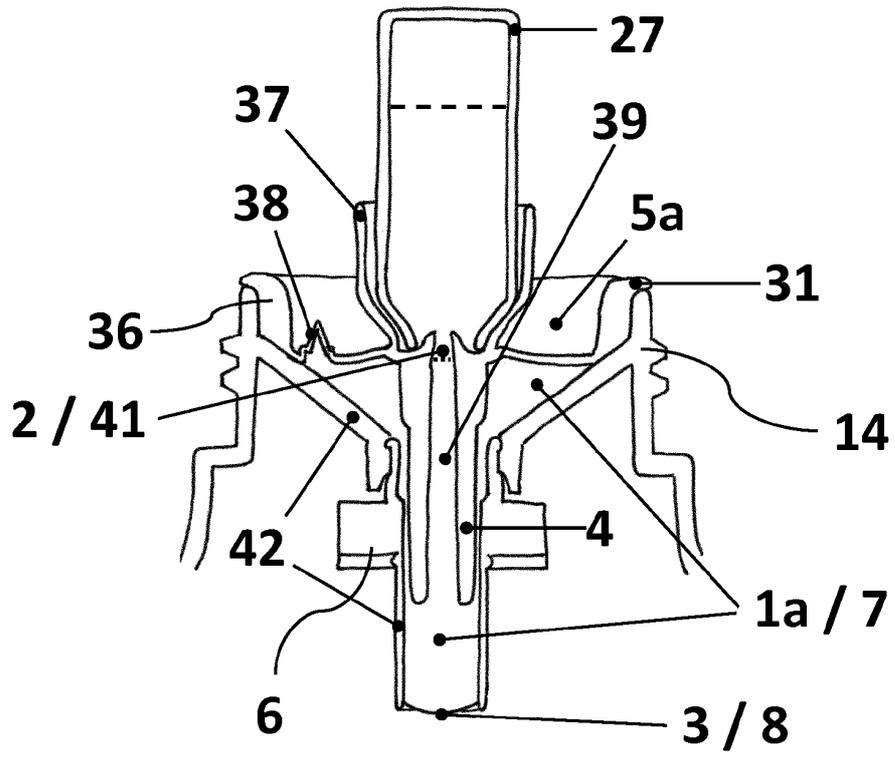


Fig. 13A

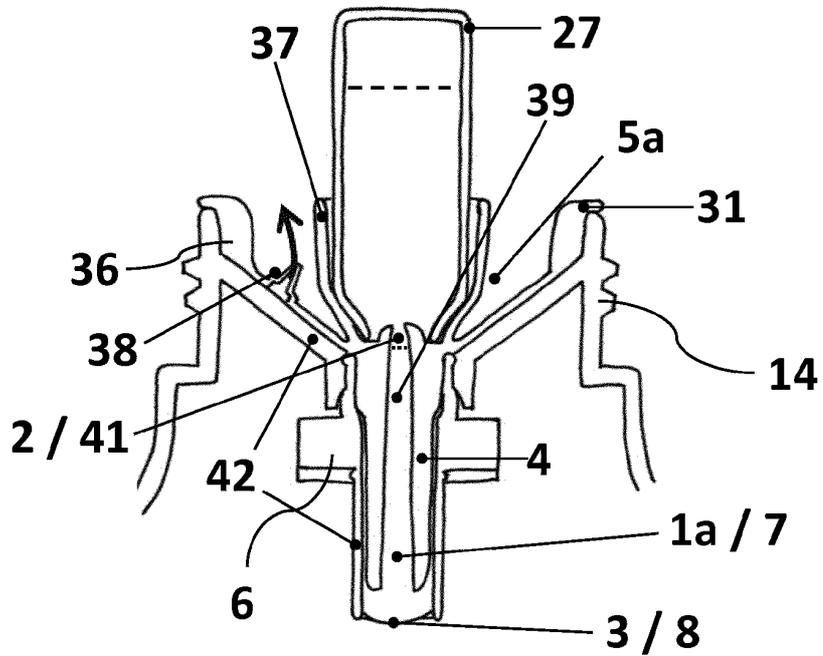


Fig. 13B

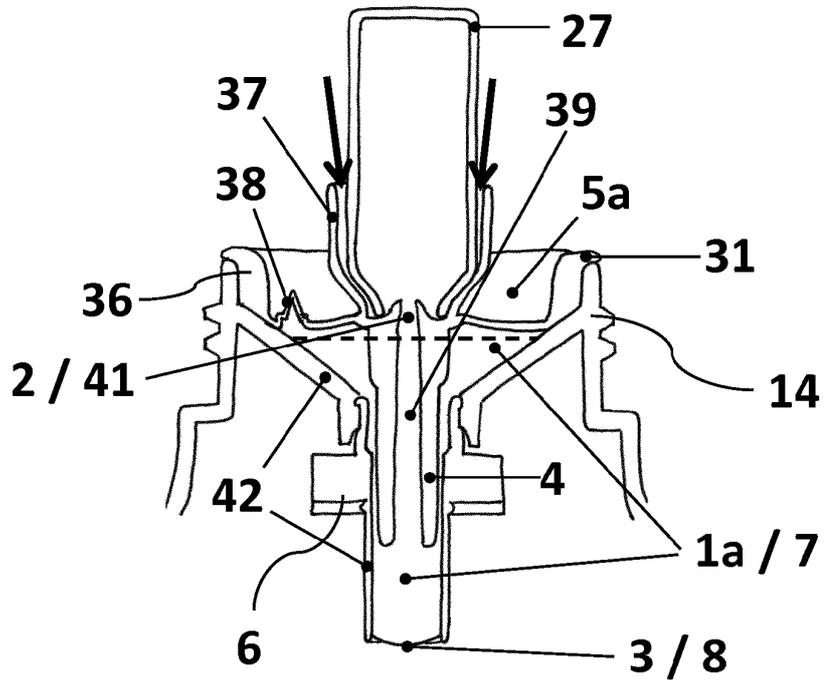


Fig. 13C

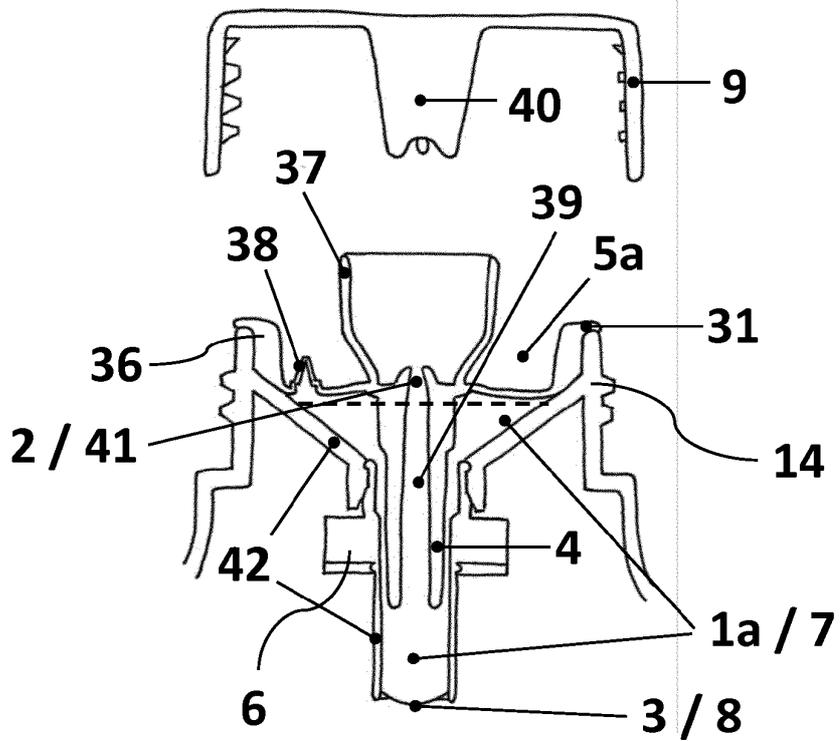


Fig. 13D

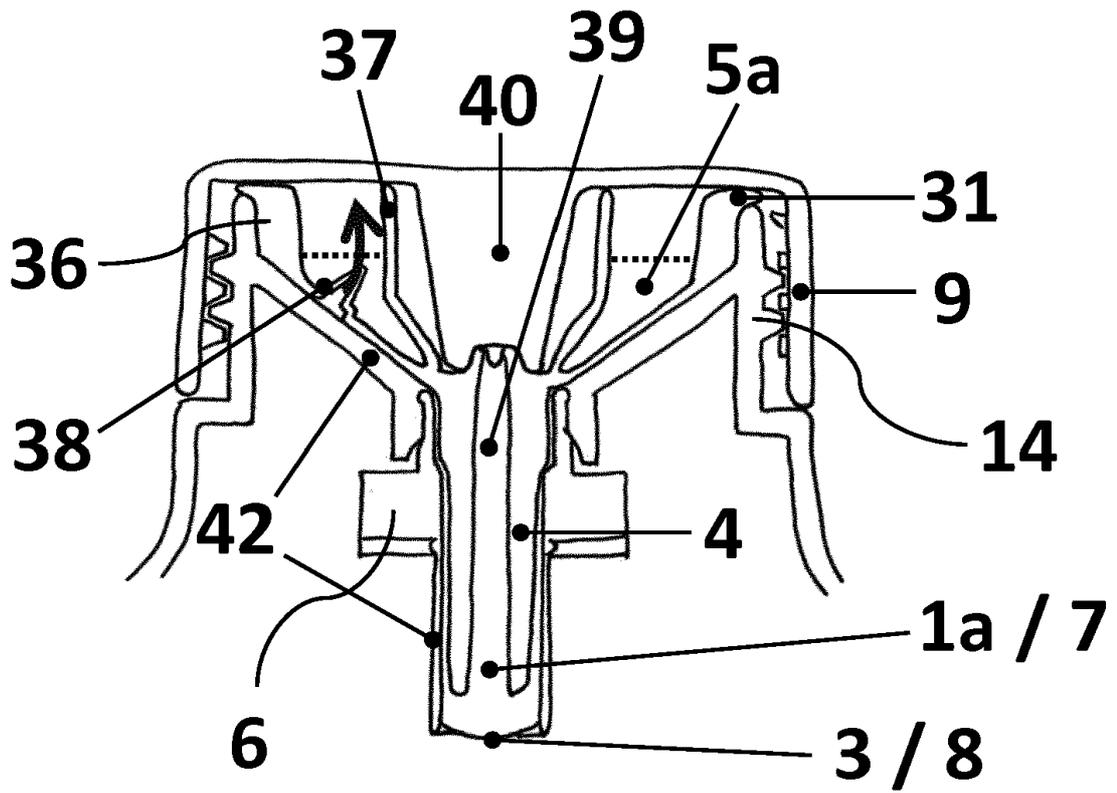


Fig. 13E

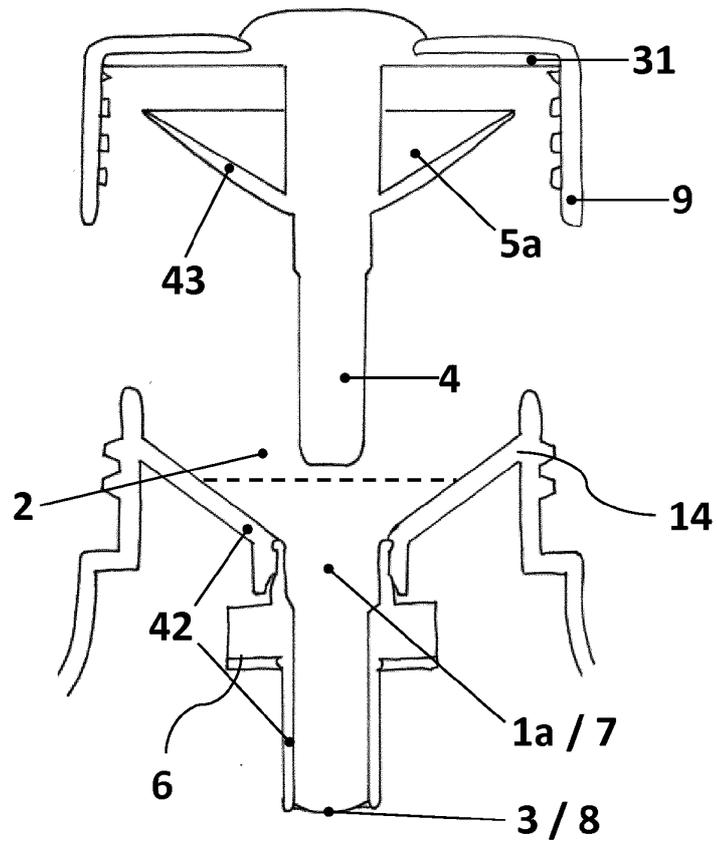


Fig. 14A

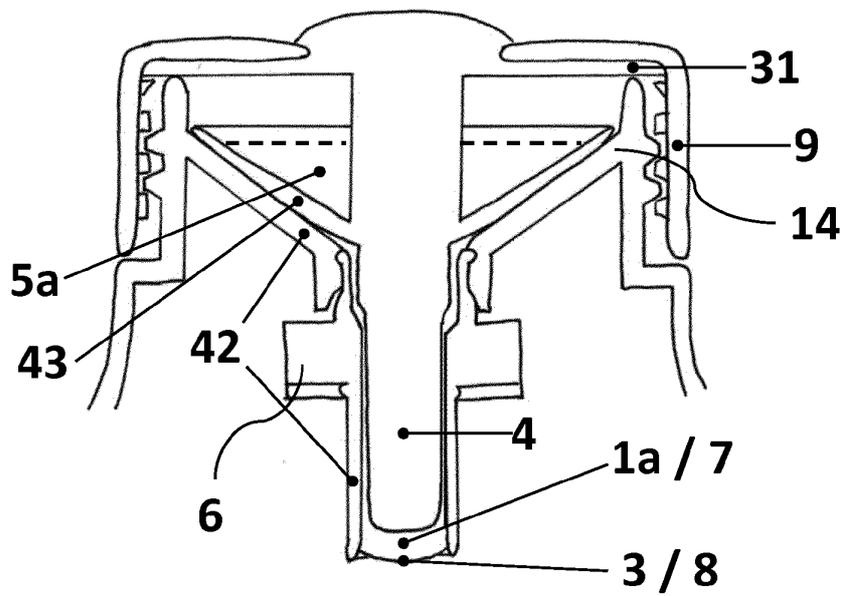


Fig. 14B