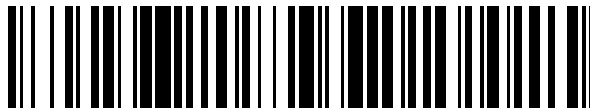


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 979**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2011** **E 11735691 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2595683**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:

21.07.2010 US 366263 P

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

19.05.2015

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**ARVIDSSON, LARS, RUNE, GUSTAV;
BAKEWELL, WILLIAM;
BRIANT, JOHN, PHILIP;
CAMPBELL, PATRICK;
COOKE, CHARLES BRIAN DURIER;
GROOMBRIDGE, CHRISTOPHER BENJAMIN
JAMES;
JOHN, JAMES, DANIEL;
LASTOW, OREST;
PENHALLURICK, TREVOR, JOHN;
SMARTT, NICHOLAS;
SVENSSON, SVEN MÅRTEN JIMMY y
ULLBRAND, BJÖRN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 535 979 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

Inhalador

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un inhalador que comprende una pluralidad de compartimentos de medicamento sellados en un ensamblaje de disco que gira para que los compartimentos individuales se alineen con una boquilla (o cánula nasal). La invención también se refiere a un método para indexar el ensamblaje de disco en un inhalador de este tipo.

Antecedentes de la invención

10 En el mercado existen diferentes tipos de inhaladores. Un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) libera una dosis fija de sustancia en forma de aerosol. Un inhalador de polvo generalmente libera una dosis de sustancias en polvo incorporadas en una corriente de aire. En un inhalador de polvo este se puede proporcionar en un contenedor a granel del inhalador desde el cual se miden las dosis de polvo para su suministro. Como alternativa a un contenedor a granel, los inhaladores de polvo pueden comprender un único compartimento o varios compartimentos que contengan una o más dosis individuales de sustancia en polvo. Tales compartimentos pueden estar en forma de blísters sellados en un envase de blísters, una tira flexible de cavidades selladas u otras formas apropiadas.

20 Generalmente se desea que un inhalador sea lo más pequeño y discreto posible para el usuario. Esto puede ser un problema para los inhaladores de polvo seco de dosis múltiples, especialmente aquellos en los que el medicamento se almacena en cavidades dispuestas alrededor de un disco rígido. En dichos inhaladores, generalmente el factor que más afecta al tamaño general es el diámetro del disco. Por lo tanto, es deseable minimizar los componentes del inhalador externos al contorno del disco con cavidades a los efectos de minimizar el perfil general del inhalador. Por ejemplo, en US2007/181123 se divulga un inhalador de disco con cavidades con una boquilla 6 y una manivela del mecanismo de indexación 8 fuera de la periferia del disco con cavidades, lo que crea una estructura aparatosa.

25 Los inhaladores de polvo seco de dosis múltiples tienden a ser dispositivos complejos y, sin embargo, en muchos casos también es necesario que sean completamente desechables. Por lo tanto, es altamente deseable cualquier aspecto del diseño de un inhalador que reduzca la cantidad total de partes.

30 Uno de los problemas del diseño de un inhalador de dosis múltiples que utiliza un disco con cavidades para medicamento es la comunicación entre el pasaje de flujo de aire que atraviesa el disco y el pasaje de flujo a través de la boquilla, puesto que el disco se mueve normalmente con respecto a la boquilla. La solución normal sería crear un sello entre el disco y la boquilla, puesto que la filtración de aire dentro del canal de flujo de la boquilla impediría prever la resistencia global al flujo del inhalador así como la proporción del flujo global que incorpora medicamentos desde la cavidad del disco. Sin embargo, esto implicaría crear un sello entre los componentes que se mueven unos con respecto a otros, lo que añadiría complejidad al dispositivo.

35 A menudo es necesario proporcionar un desvío del pasaje de flujo en un inhalador de este tipo, es decir un pasaje de flujo que no pase por la cavidad del medicamento. El pasaje de flujo central en un inhalador de este tipo normalmente se optimizaría para incorporar polvo de una cavidad y esto puede implicar que tenga una resistencia al flujo relativamente elevada. La resistencia al flujo global del inhalador se puede reducir a un nivel aceptable mediante el uso de un desvío del pasaje de flujo.

40 En US2007/181123 se describe un inhalador de polvo seco con disco en el cual se incorpora un canal de desvío en la estructura del disco, lo que introduce un grado de complejidad a la estructura del ensamblaje de disco y aumenta la cantidad de componentes en comparación con un sistema que no tiene canal de desvío. En US2007/181123 se describe una boquilla ubicada más allá de la periferia exterior del disco; no se especifica si hay un sello entre el disco y la boquilla.

45 Los inventores de la presente invención procuraron reducir la complejidad proporcionando un desvío para el canal de flujo, con dimensiones que tienen un grado de precisión elevado, entre el borde del disco y la boquilla. Mediante este ajuste se logran otras ventajas que se muestran a continuación.

50 Un modo alternativo para proporcionar un desvío del flujo de aire que se divulga en la técnica anterior es incluir un canal o canales separados y externos al disco, por ejemplo a los lados de la boquilla. Por ejemplo, en EP1106196A1 se divulga un inhalador de este tipo. Este diseño no se prefiere, especialmente en un inhalador

activado por la respiración (es decir, un inhalador en el cual la cavidad de medicamento se abre automáticamente cuando un usuario inhala), donde se desea que todo el flujo de aire interactúe con el mecanismo que se dispara con la respiración y que fluye de forma ascendente con respecto a la cavidad del medicamento.

5 WO 2010/042035 divulga un inhalador según el preámbulo de la reivindicación 1.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es evitar los inconvenientes asociados con algunos inhaladores anteriores. El inhalador y los métodos definidos en las reivindicaciones adjuntas logran este y otros objetivos, que serán evidentes en virtud de lo que sigue.

10 De conformidad con la invención, un inhalador comprende:

- una cubierta y una boquilla montada sobre la cubierta (directa o indirectamente), donde la boquilla tiene un canal de inhalación,

15 - un ensamblaje en forma de disco que comprende varios compartimentos que contienen medicamento, donde el ensamblaje de disco se encuentra montado de forma giratoria sobre la cubierta (directa o indirectamente) para permitir que los compartimentos que contienen medicamento se alineen secuencialmente con la boquilla, donde la boquilla se ubica más allá de la periferia exterior del ensamblaje de disco y está en comunicación con el ensamblaje de disco mediante una abertura en la cubierta,

- un mecanismo de indexación asociado al ensamblaje de disco para hacer avanzar de manera incremental el ensamblaje de disco,

20 - donde la boquilla se monta de forma móvil con respecto a la cubierta y la boquilla forma parte del mecanismo de indexación.

25 El hecho de que la boquilla forme parte del mecanismo de indexación reduce la cantidad de componentes del dispositivo. Además, evita incluir otro componente que podría tener que ubicarse fuera del ensamblaje de disco, lo cual tendería a aumentar el perfil del dispositivo. Preferentemente, la boquilla es móvil en una dirección radial o sustancialmente radial en relación con el ensamblaje de disco.

30 Preferentemente, la boquilla es un freno móvil entre (i) una posición de freno en la cual encaja con el ensamblaje de disco e impide que el ensamblaje de disco gire y (ii) una posición liberada en la cual se suelta del ensamblaje de disco y este puede avanzar. La periferia exterior del ensamblaje de disco es el lugar más apropiado para que actúe un freno puesto que hay más superficie disponible si es un freno de fricción e, independientemente de que sea o no un freno de fricción, las fuerzas sobre el freno en la periferia exterior del disco serán inferiores para un efecto de freno determinado.

35 Preferentemente, la boquilla incluye una pieza espaciadora que se extiende hacia el ensamblaje de disco y encaja con una muesca en el ensamblaje de disco cuando se encuentra en la posición de freno. Este sistema proporciona un efecto de freno más positivo que un freno de fricción, con una fuerza radial menor ejercida por el freno sobre el disco. También permite que se cree un espacio bien definido entre el freno de la boquilla y el ensamblaje de disco, donde dicho espacio puede actuar como canal de aire de desvío.

40 Es posible incluir un canal de desvío entre el ensamblaje de disco y la boquilla y tener un freno separado que actúe en la periferia exterior del ensamblaje de disco, pero esto podría dar lugar a dificultades a la hora de establecer el espacio entre la boquilla y el ensamblaje de disco con suficiente precisión. Un freno que actúe sobre el ensamblaje de disco podría aumentar la tolerancia en el montaje del ensamblaje de disco de modo que el ensamblaje de disco lo soporte en su montaje o alternativamente aumentar la tolerancia en una boquilla espaciada en el otro lado del ensamblaje de disco. Se debe elegir uno de estos, con el resultado de que se vea afectada la precisión de la posición del ensamblaje de disco en la cubierta o alternativamente se vea afectada la precisión de las dimensiones del canal de desvío. Comprometer la precisión de las dimensiones del canal de desvío puede provocar que la resistencia al flujo del inhalador sea impredecible, lo cual no es deseable; comprometer la precisión del montaje del ensamblaje de disco puede afectar al mecanismo de indexación del disco y por lo tanto tampoco es deseable. Utilizar la boquilla como freno resuelve este problema: el freno de la boquilla (cuando está en contacto, que es la mayor parte del tiempo) aumenta la tolerancia sobre el montaje del ensamblaje de disco, mientras que al mismo tiempo establece precisamente las dimensiones del canal de flujo de desvío.

45

50

Al usarlo se puede crear un flujo de aire compuesto en el canal, donde el aire que entra por el canal de desvío fluye más cerca de las paredes del canal de inhalación que el aire que entra por el compartimento de medicamento del ensamblaje de disco.

5 Preferentemente, la boquilla y un componente de carcasa exterior del inhalador tienen superficies cooperantes de la leva tales que la rotación relativa de la cubierta y el componente de carcasa exterior mueve la boquilla entre la posición de freno y la posición de liberación. Esto permite el control del movimiento del freno de la boquilla con una cantidad mínima de componentes.

10 La superficie de la leva de la boquilla es preferentemente una proyección (rodillo de leva) asociada a un resorte que, en la posición de freno, guía la pieza espaciadora de la boquilla contra el ensamblaje de disco. El resorte permite que se aumente la tolerancia en el montaje del ensamblaje de disco, mientras que al mismo tiempo asegura que la pieza espaciadora encaje de forma segura en la muesca y que el espacio quede definido completamente.

15 Preferentemente, en la posición de freno, la boquilla y el ensamblaje de disco definen un canal de aire de desvío. Esto evita la necesidad de un sello entre el disco y la boquilla, permite ahorrar componentes y complejidad, particularmente puesto que cualquier sello en este punto se necesitaría también para ajustar las tolerancias en el montaje.

Preferentemente, se determina una dimensión del canal de aire de desvío al encajar la pieza espaciadora con el ensamblaje de disco.

En una realización preferida,

- 20 - el canal de inhalación se extiende a través de la boquilla y tiene una entrada al canal de inhalación,
- el ensamblaje en forma de disco comprende varios compartimentos que contienen medicamento y varias salidas de medicamento respectivas, donde el ensamblaje de disco se encuentra montado de forma giratoria con la cubierta para permitir que las salidas de medicamento se alineen secuencialmente con la boquilla,
- 25 - dicha entrada del canal de inhalación se encuentra separada de dicha salida de medicamento con la cual está alineada la boquilla, de modo que se define un canal de aire de desvío entre la salida de medicamento y la entrada del canal de inhalación.

Este diseño proporciona un canal de desvío con un nivel muy bajo de complejidad.

30 Preferentemente, el canal de aire de desvío se extiende alrededor de al menos un 80%, más preferentemente un 100% de la periferia de la entrada del canal de inhalación. Que el canal de desvío rodee o rodee sustancialmente la entrada del canal de inhalación significa que el aire que no está cargado con partículas puede formar un "vaina" alrededor de un núcleo central de aire cargado con partículas. Esto puede tener el efecto de reducir el depósito de partículas en el interior del canal de inhalación. El depósito de partículas puede ser un problema en los inhaladores de polvo seco porque crea incertidumbre con respecto a la dosis recibida por el paciente. Además, es posible que el polvo depositado en dosis previas se desprenda durante una inhalación posterior, haciendo que el paciente reciba una dosis mayor.

Preferentemente, la boquilla del inhalador incluye una pieza espaciadora o clavija que se extiende hacia el disco y puede encajar con el disco a los efectos de definir una dimensión del canal de aire de desvío.

40 Se puede proporcionar una pieza de sello flexible, que forme un contacto sellado entre la boquilla y la cubierta, la pieza de sello es capaz de adaptarse al movimiento de la boquilla para hacer que la pieza espaciadora esté en contacto con el ensamblaje de disco y deje de estarlo sin romper el contacto de sellado entre la boquilla y la cubierta.

45 Preferentemente, hay canales de aire de desvío secundarios que se extienden a través de la boquilla. El inhalador preferentemente se activa por la respiración en el sentido de que la inhalación de un usuario dispara la apertura de la cavidad de medicamento así como la incorporación del polvo. En un inhalador activado por la respiración, es deseable que todo el flujo de aire de inhalación (incluido cualquier flujo de desvío) actúe sobre el mecanismo de activación mediante la respiración. Por lo tanto, la opción posible de incluir un canal de aire de desvío completamente externo al ensamblaje de disco, por ejemplo, proporcionado por aberturas laterales en la boquilla, no es deseable en un inhalador activado por la respiración puesto que el flujo de desvío no actuaría sobre el mecanismo de activación por la respiración. El medicamento en el inhalador puede contener varios

principios activos. El principio activo se puede seleccionar de cualquier agente terapéutico o de diagnóstico. Por ejemplo, el principio activo puede ser un antialérgico, un broncodilatador (por ejemplo, un agonista de receptores adrenérgicos beta2 o un antagonista muscarínico), un broncoconstrictor, un tensioactivo pulmonar, un analgésico, un antibiótico, un inhibidor de mastocitos, un antihistamínico, un antiinflamatorio, un antineoplásico, un anestésico, un agente antituberculosis, un agente trazador, un agente cardiovascular, una enzima, un esteroide, material genético, un vector viral, un agente antisentido, una proteína, un péptido, un agonista de receptores de glucocorticoides no esteroide (receptor GR), un antioxidante, un antagonista de quimiocina (por ejemplo, un antagonista de CCR1), un corticoesteroide, un antagonista de CRTh2, un antagonista de DP1, un inductor de Histona Desacetilasa, un inhibidor de IKK2, un inhibidor de COX, un inhibidor de la lipoxigenasa, un antagonista del receptor leucotrieno, un inhibidor de MPO, un inhibidor de p38, un inhibidor de PDE, un agonista de PPAR γ , un inhibidor de proteasa, una estatina, un antagonista de tromboxano, un vasodilatador, un bloqueador de ENAC (bloqueador del canal epitelial de sodio) y combinaciones de estos.

Los ejemplos de principios activos específicos que se pueden incorporar en el inhalador incluyen:

- (i) Antioxidantes:- Alopurinol, Erdosteína, Manitol, éster de N-acetil cisteína colina, N-acetil cisteína etil éster, N-Acetilcisteína, N-Acetilcisteína amida y Niacina;
- (ii) Antagonistas de quimiocina: - BX471 monohidrocloruro de ((2R)-1-[[2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi]acetil]-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilpiperazina), CCX634, N-{2-[[[(2S)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (ver WO 2003/051839) y ácido 2-{2-cloro-5-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(metilamino)carbonil]fenoxi]-2-metilpropanoico (ver WO 2008/010765), 656933 (N-(2-bromofenil)-N'-(4-ciano-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il)urea), 766994 (4-(((2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil-amino)metil)benzamida), CCX-282, CCX-915, Cianovirina N, E-921, INCB-003284, INCB-9471, Maraviroc, MLN-3701, MLN-3897, T-487 (N-{1-[3-(4-etoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]etil}-N-(piridin-3-ilmetil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida) y Vicriviroc
- (iii) Corticoesteroides: - Dipropionato de Alclometasona, Dipropionato de Amelometasona, Beclometasona, Budesonida, Propionato de Butixocorte, Ciclesonida, Propionato de Clobetasol, Desisobutirilciclesonida, Dicloacetato de Etiprednol, Acetonida de Fluocinolona, Furoato de Fluticasona, Propionato de Fluticasona, Etabonato de Loteprednol (tópico) y Furoato de Mometasona.
- (iv) Antagonistas de DP1: - L888839 y MK0525;
- (v) Inductores de la histona desacetilasa:- ADC4022, aminofilina, una Metilxantina o Teofilina;
- (vi) Inhibidores de IKK2:- ácido 2-[[2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]-amino]-3-(fenil-piridin-2-il-amino)-propiónico;
- (vii) Inhibidores de COX:- Celecoxib, Diclofenac sodio, Etodolac, Ibuprofeno, Indometacin, Meloxicam, Nimesulida, OC1768, OC2125, OC2184, OC499, OCD9101, Parecoxib sodio, Piceatanol, Piroxicam, Rofecoxib y Valdecoxib;
- (viii) Inhibidores de Lipoxigenasas:- ácido ajulémico, Darbufelona, Darbufelona mesilato, Dexibuprofeno lisina (monohidrato), Etalocib sodio, Licofelona, Linazolast, Lonapaleno, Masoprocol, MN-001, Tepoxalin, UCB-35440, Veliflupón, ZD-2138, ZD-4007 y Zileutón ((\pm)-1-(1-Benzo[b]tien-2-iletil)-1-hidroxiurea);
- (ix) Antagonistas del receptor de Leucotrieno:- Ablukast, Iralukast (CGP 45715A), Montelukast, Montelukast sodio, Ontazolast, Pranlukast, hidrato de Pranlukast (sal mono Na), Verlukast (MK-679) y Zafirlukast;
- (x) Inhibidores de MPO:- Derivado de ácido hidroxámico (N-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-fenil-4-[[4-propan-2-ilfenil]sulfonilamino]metil]piperidina-1-carboxamida), Piceatanol y Resveratrol;
- (xi) Agonistas de receptores adrenérgicos beta2:- metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (por ejemplo, sulfato), formoterol (por ejemplo, fumarato), salmeterol (por ejemplo, xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (por ejemplo, mesilato), pirbuterol, indacaterol, salmeterol (por ejemplo, xinafoato), bambuterol (por ejemplo, hidrocloreuro), carmoterol, indacaterol (CAS N.º 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida, por ejemplo 3-(4-[[6-[[[(2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi]etil]amino)hexil]oxi]-butil]-bencenosulfonamida); 3-(4-[[6-[[[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)-hexil]oxi]butil]-bencenosulfonamida); GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444, GSK 678007; y un compuesto seleccionado de N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-

- benzotiazol-7-il)etil]amino}etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida, *N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil]-3-[2-(3-clorofenil)etoxi]propanamida, 7-[(1*R*)-2-((2-[[3-((2-(2-Clorofenil)etil]amino}propil)tio)etil]amino)-1-hidroxi)etil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona, y *N*-Ciclohexil-*N*^β-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil]-β-alaninamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, donde el contra ión es hidrocloreto (por ejemplo, un monohidrocloreto o un dihidrocloreto), hidrobromuro (por ejemplo, un monohidrobromuro o un dihidrobromuro), fumarato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, 2,5-diclorobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), D-mandelato, L-mandelato, cinamato o benzoato).
- 5
- (xii) Antagonistas muscarínicos:- bromuro de Aclidinio, Glicopirrolato (como R,R-, R,S-, S,R-, o S,S-bromuro de glicopirronio), bromuro de Oxitropio, Pirenzepina, telenzepina, bromuro de Tiotropio, bromuro de 3(R)-1-fenil-3-(9*H*-xanteno-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de (3*R*)-3-[(2*S*)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]actano, una sal cuaternaria (como sal de [2-((*R*)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio, sal de [2-(4-Cloro-benciloxi)-etil]-2-((*R*)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio y sal de (*R*)-1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-((*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-il-propionilo)-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octano donde el contra ión es, por ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, metanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), toluenosulfonato (tosilato), naftalenobisulfonato (napadisilato o hemi-napadisilato), fosfato, acetato, citrato, lactato, tartrato, mesilato, maleato, fumarato o succinato);
- 10
- (xiii) Inhibidores de p38:- 681323, 856553, AMG548 (2-[[2(2*S*)-2-amino-3-fenilpropil]amino]-3-metil-5-(2-naftalenil)-6-(4-piridinil)-4(3*H*)-pirimidinona), Array-797, AZD6703, Doramapimod, KC-706, PH 797804, R1503, SC-80036, SCIO469, 6-cloro-5-[[2(2*S*,5*R*)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dometil-1-piperazinil]carbonil]-*N,N*,1-trimetil-α-oxo-1-*H*-indolo-3-acetamida, VX702 y VX745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-(feniltio)-6*H*-pirimido[1,6-*b*]piridazin-6-ona);
- 15
- (xiv) Inhibidores de PDE:- 256066, Arofilina (3-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-1-propil-1*H*-Purina-2,6-diona), AWD 12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidroxi-α-oxo-1*H*-indol-3-acetamida), BAY19-8004 (Bayer), CDC-801 (Calgene), compuesto de Celgene ((β*R*)-β-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-1-oxo-2*H*-isoindol-2-propanamida), Cilomilast (ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilo)xi]-4-metoxifenil]-ciclohexanocarboxílico), 2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanona (número CAS 185406-34-2)), (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[(2-hidroxi-5-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-3-piridincarboxamida), (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-N-[cis-4-[(2-hidroxi-5-(hidroximetil)benzoil]amino]ciclohexil]-3-piridincarboxamida), CT2820, GPD-1116, Ibudilast, IC 485, KF 31334, KW-4490, Lirimilast ([2-(2,4-diclorobenzoil)-6-[(metilsulfonil)oxi]-3-benzofuranil]-urea), (N-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-)-1,8-naftiridina-3-carboxamida), (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida), ONO6126, ORG 20241 (4-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-hidroxi)-2-tiazolocarboximidamida), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), Pentoxifilina (3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-)-1*H*-purina-2,6-diona), compuesto (5-fluoro-N-[4-[(2-hidroxi-4-metil-benzoil)amino]ciclohexil]-2-(tian-4-iloxi)piridin-3-carboxamida), Piclamilast (3-(ciclopentilo)xi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-metoxi-benzamida), PLX-369 (WO 2006026754), Roflumilast (3-(ciclopentilo)metoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)benzamida), SCH 351591 (N-(3,5-dicloro-1-óxido-4-piridinil)-8-metoxi-2-(trifluorometil)-5-quinolincarboxamida), SelCID(TM) CC-10004 (Calgene), T-440 (Tanabe), Tetomilast (ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2-piridinocarboxílico), Tofimilast (9-ciclopentil-7-etil-6,9-dihidro-3-(2-tienil)-5*H*-pirazolo[3,4-*cj*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina), TPI 1100, UCB 101333-3 (N,2-diciclopropil-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-5-metil-4-pirimidinamina), V-11294A (Napp), VM554/VM565 (Vernalis), y Zardaverina (6-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]-3(2*H*)-piridazinona).
- 20
- (xv) Inhibidores de PDE5:- Gama-glutamils-(2-yodobencil)cisteinil]glicina, Tadalafil, Vardenafil, sildenafil, 4-fenil-metilamino-6-cloro-2-(1-imidazolil)-quinazolina, 4-fenil-metilamino-6-cloro-2-(3-piridil)-quinazolina, 1,3-dimetil-6-(2-propoxi-5-metanosulfonilamidofenil)-1,5-dihidropirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y 1-ciclopentil-3-etil-6-(3-etoxi-4-piridil)-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 25
- (xvi) Agonistas de PPARγ:- Pioglitazona, hidrocloreto de Pioglitazona, Maleato de Rosiglitazona, Maleato de Rosiglitazona ((-)-enantiómero, base libre), Maleato de rosiglitazona/hidrocloreto de Metformina y Tesaglitazar;
- 30
- (xvii) Inhibidores de Proteasas:- inhibidor de alfa1-antitripsina proteinasa, EPI-HNE4, UT-77, ZD-0892, DPC-333, Sch-709156 y Doxiciclina;
- 35
- (xviii) Estatinas:- Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina y Simvastatina;
- 40
- (xix) Antagonistas de tromboxano: Ramatrobán y Seratrodast;
- 45
- (xx) Vasodiladores:- A-306552, Ambrisentán, Avosentán, BMS-248360, BMS-346567, BMS-465149, BMS-509701, Bosentán, BSF-302146 (Ambrisentán), péptido relacionado con el gen de la calcitonina, Daglutril,

Darusentán, Potasio de fandosentán, Fasudil, Iloprost, KC-12615 (Daglutril), KC-12792 2AB (Daglutril), Treprostinil liposomal, PS-433540, Sitaxentán sodio, Ferulato de Sodio, TBC-11241 (Sitaxentán), TBC-3214 (N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[4-cloro-3-metil-5-isoxazolil]amino]sulfonil]-2-tiofencarboxamida), TBC-3711, Trapidil, Treprostinil dietanolamina y Treprostinil sodio;

- 5 (xxi) ENACs:- Amilorida, Benzamil, Triamtereno, 552-02, PSA14984, PSA25569, PSA23682 y AER002.

El inhalador puede contener una combinación de dos o más principios activos, por ejemplo una combinación de dos o más de los principios activos específicos enumerados del (i) al (xxi) en la presente.

En una realización, el inhalador contiene un principio activo que se selecciona de mometasona, bromuro de ipratropio, tiotropio y sales de este, salmeterol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, reproterol, clenbuterol, rofleponida y sales, nedocromil, cromoglicato de sodio, flunisolida, budesonida, dihidrato de fumarato de formoterol, terbutalina, sulfato de terbutalina, base de sulfato y salbutamol, fenoterol, 3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etil]propano-sulfonamida, hidrocloreto, indacaterol, bromuro de acilidinio, N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, dihidrobromuro); N-Ciclohexil-N³-[2-(3-fluorofenil)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-β-alaninamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, di-D-mandelato); una sal de [2-(4-Cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (por ejemplo, hemi-naftaleno-1,5-disulfonato); una sal de (R)-1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-((S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-propioniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, bromuro o toluenosulfonato); o una combinación de dos o más de cualquiera de estos.

Las combinaciones específicas de principios activos que se pueden incorporar en el inhalador incluyen:

- (a) formoterol (por ejemplo, fumarato) y budesonida;
- (b) formoterol (por ejemplo, fumarato) y fluticasona;
- 25 (c) N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, dihidrobromuro) y una sal de [2-(4-Cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (por ejemplo, hemi-naftaleno-1,5-disulfonato);
- 30 (d) N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, dihidrobromuro) y una sal de (R)-1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-((S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-propioniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, bromuro o toluenosulfonato);
- 35 (e) N-Ciclohexil-N³-[2-(3-fluorofenil)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-β-alaninamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, di-D-mandelato) y una sal de [2-(4-Cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (por ejemplo, hemi-naftaleno-1,5-disulfonato);
- N-Ciclohexil-N³-[2-(3-fluorofenil)etil]-N-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-β-alaninamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, di-D-mandelato) y una sal de (R)-1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-((S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-propioniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, bromuro o toluenosulfonato).

40 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en perspectiva desde arriba de un inhalador de conformidad con al menos un ejemplo de realización de la invención, en una configuración abierta;

La Fig. 2 es una vista en perspectiva desde arriba del inhalador de la Figura 1, en una configuración cerrada;

La Fig. 3 es una vista en perspectiva desde abajo del inhalador de la Figura 1, en una configuración abierta;

45 La Fig. 4 es una vista en perspectiva desde abajo del inhalador de la Figura 1, sin el componente de carcasa exterior;

La Fig. 5 es un plano de despiece en perspectiva del inhalador de la Figura 1;

La Fig. 6 es una vista de un corte transversal de componentes seleccionados del inhalador de la Figura 1, en estado cebado;

5 La Fig. 7 es una vista de un corte transversal de componentes seleccionados del inhalador de la Figura 1, en estado accionado;

La Fig. 8 es una vista en perspectiva desde abajo de la boquilla y del componente de carcasa exterior superior del inhalador de la Figura 1;

La Fig. 9 es una vista en planta de la parte inferior del disco con cavidades y el mecanismo de indexación del inhalador de la Figura 1;

10 La Fig. 10 es una vista en perspectiva de parte del mecanismo de indexación y accionador del inhalador de la Figura 1;

La Fig. 11 es una vista en perspectiva de la boquilla del inhalador de la Figura 1;

La Fig. 12 es una vista en planta de la parte superior de la carcasa inferior, la pieza de guía (indexación) y el resorte de torsión; y

15 La Figura 13 es una vista en perspectiva del inhalador de la Figura 1 con la cubierta inferior y la carcasa inferior separadas y con algunos componentes omitidos a efectos de la claridad.

Descripción detallada de los dibujos

En referencia a las figuras, el inhalador 2 comprende un ensamblaje dispensador de dosis 4 que tiene una configuración de disco general, una porción de cubierta superior 6 y una porción de cubierta inferior 8, ambas de plástico reforzado con un 30% de fibra de vidrio (por ejemplo, tereftalato de polibutileno, PBT). El inhalador también comprende un ensamblaje de boquilla, donde el ensamblaje comprende una pieza de boquilla 10 de polipropileno (por ejemplo, Purell HM671T) con un sello de boquilla elastomérico termoplástico vulcanizado 9 que sella la interfaz entre el ensamblaje de boquilla y la cubierta. Alternativamente, el sello 9 podría comprender por ejemplo una pieza elastomérica tal como Santopreno 8281-45MED. La cubierta está montada de forma giratoria dentro de una carcasa que comprende piezas de carcasa exterior superior e inferior 11, 12 de policarbonato (por ejemplo, Makrolon 2458), de este modo el inhalador se puede mover entre las configuraciones abierta y cerrada. En la configuración abierta, la boquilla está expuesta y se abre una entrada de aire externa 71 adyacente a la boquilla (ver por ejemplo la figura 1). En la configuración cerrada, la boquilla se encuentra envuelta dentro de la carcasa exterior 11, 12 y la entrada de aire 71 está cerrada (ver por ejemplo la figura 2).

30 El ensamblaje dispensador de dosis 4 comprende un disco con cavidades 14 de polietileno de alta densidad (como Purell GC7260) que tiene varias cavidades 16 formadas en una cara principal del disco, espaciadas de forma pareja alrededor de la periferia. Un material alternativo para el ensamblaje dispensador de dosis 4 es el polipropileno (por ejemplo, Purell HM671T). Las cavidades 16 contienen medicamento en polvo seco para inhalar (no se muestra) y están selladas con una película laminada 18 de papel de aluminio y material de polímero (denominado "capa de hoja"), proporcionando así compartimentos sellados. Encima de cada cavidad 16, se asocia un elemento separador respectivo 20 de polipropileno unido al lado superior de la capa de hoja 18. Alternativamente, el elemento separador se puede formar de polietileno de alta densidad (como Purell GC7260), particularmente cuando el ensamblaje dispensador de dosis 4 es de polipropileno (por ejemplo, Purell HM671T). Los elementos separadores 20 están unidos mediante cualquier tipo apropiado de unión, soldadura, pegado, etc. a la parte respectiva de la capa de hoja 18. El movimiento ascendente o el levantamiento de un elemento separador 20 hacen que la parte unida de la capa de hoja 18 se separe de la cavidad 16. La capa de hoja 18 tiene cortes radiales entre cada elemento separador.

45 En la cara opuesta del disco con cavidades 14 hay una segunda capa de hoja anular 19 (ver figura 13) con los números 1-30 correspondientes a las cavidades de medicamento 16. Bajo las cavidades se define un espacio que se extiende alrededor del disco. Este espacio contiene un material desecante (ya sea como un filtro molecular o gel de sílice) y la segunda capa de hoja 19 sella el desecante en este espacio. En ciertos estados del inhalador, uno de los números impresos en la segunda hoja es visible a través de ventanas en la porción de cubierta inferior 8 y la carcasa inferior 12. Esto se explica más adelante en mayor detalle.

Se proporciona una estructura de guía circular 22 de polietileno de alta densidad sobre los elementos

- separadores 20. La estructura de guía podría formarse alternativamente de polipropileno (por ejemplo, Purell HM671T). La estructura de guía 22 comprende varias secciones de guía 24 divididas por paredes que se extienden verticalmente, cada sección de guía 24 está asociada con un elemento separador respectivo 20. Cuando se levanta un elemento separador 20 del disco con cavidades 14, la sección de guía asociada 24 guiará el movimiento ascendente del elemento separador 20. Cada sección de guía 24 tiene un resorte de flexión 26 como parte de la moldura. El resorte de flexión presiona hacia abajo sobre la parte superior del elemento separador respectivo 20. Una vez que se ha levantado el elemento separador 20 y el medicamento en la cavidad abierta 16 se ha incorporado al flujo de aire de inhalación y el elemento separador 20 ha regresado al disco 14, el resorte de flexión 26 mantendrá el elemento separador 20 levantado en contacto con el disco 14 para cubrir la cavidad 16. Esto dificultará que cualquier polvo restante salga de la cavidad cubierta utilizada 16, reduciendo así el riesgo de variación de dosis que podría ocurrir si el polvo restante se incorporara en una inhalación posterior. También reduce el riesgo de que el polvo remanente salga de la cavidad 16 y atasque los componentes mecánicos del inhalador o el riesgo de que el elemento separador haga un ruido de traqueteo que sería indeseable para el usuario.
- 15 Las paredes verticales que dividen la estructura de guía circular 22 en secciones de guía 24 funcionan como elementos de definición de pasaje de flujo lateral. Así, se impide que el flujo de aire de inhalación se desvíe hacia los costados una vez que llega al área de cavidad del disco 14 y es dirigido hacia la boquilla 10. Una alternativa sería tener paredes verticales más cortas, en cuyo caso los elementos separadores contiguos 20 podrían tener la función de elementos que definen pasajes de flujo lateral.
- 20 Cada elemento separador 20 tiene una porción que cubre la cavidad 28 que se alinea con una respectiva cavidad 16 en la base. Además, cada elemento separador 20 tiene una porción 30 que se proyecta centralmente y se extiende hacia dentro hacia el centro del ensamblaje de disco. Se proporciona un mecanismo de apertura que comprende un accionador 32 para levantar los elementos separadores 20. El accionador se proporciona en forma de una palanca giratoria de polioximetileno (POM, por ejemplo, Hostaform MT12U01) provista con pinzas 34 para agarrar las porciones que se proyectan centralmente 30 de los elementos separadores 20. El accionador 32 tiene una posición activada en la cual las pinzas 34 están en una posición bajada y en una posición descargada en la cual las pinzas 34 están en posición levantada. El accionador 32 no gira con el ensamblaje de disco, sino que permanece orientado hacia la boquilla; gira alrededor de la bisagra horizontal 36 (ver la Figura 10) para moverse entre la posición levantada (accionada) y la posición bajada (activada).
- 25
- 30 En referencia a la figura 8, el componente de la carcasa exterior superior comprende, en su superficie interior, una leva central 44, una pieza alargada transmisora de fuerza 50 y una vía de la leva 109. Más adelante se explica la función de estos componentes.
- La cubierta del inhalador (junto con el ensamblaje de boquilla) se ajusta para oscilar con respecto a la carcasa 11, 12 entre una posición cerrada en la cual la boquilla 10 está encerrada en la carcasa y una posición abierta en la cual la boquilla queda expuesta para el uso. La leva central 44 encaja con el accionador 32 para reajustarlo cuando el inhalador está cerrado girando la cubierta principal 6, 8 con respecto a la carcasa exterior 11, 12. A medida que la leva 44 entre en contacto con las pinzas 34 del accionador 32, el accionador 32 girará alrededor de su eje 36. Las pinzas 34 caerán en la posición cebada o activada del accionador 32. El descenso de las pinzas 34 irá en contra de la fuerza de un resorte espiral 46 de acero inoxidable que es guiado para levantar las pinzas 34 en la posición descargada (aunque de hecho las pinzas no están completamente descargadas en la posición levantada). El resorte espiral 46 está enrollado alrededor de un poste 48 que se proyecta hacia arriba desde la parte de cubierta inferior 8 y se puede ver, por ejemplo, en las figuras 5, 6 y 7.
- 35
- 40 La pieza transmisora de fuerza 50 entra en contacto con un extremo 110 de un resorte de torsión 52 de acero inoxidable ubicado debajo del resorte espiral 46 y alrededor del mismo poste 48 (ver figuras 6, 7 y 12). El resorte de torsión 52 está conectado en su otro extremo 111 a una pieza de guía 54 de polioximetileno (POM, por ejemplo Hostafoam MT 12U01) para avanzar haciendo que las cavidades 16 giren un incremento cada vez, de modo que cada vez se alinee una cavidad cerrada con la boquilla 10. La pieza de guía se ve mejor en las figuras 9 y 12.
- 45
- Se proporciona un bloqueo 56 para mantener el accionador en la posición activada. El bloqueo 56 comprende un primer elemento en forma de un puntal 58 de policarbonato (por ejemplo, Makrolon 2458) y un segundo elemento en forma de una lengüeta 60 de polioximetileno (POM, por ejemplo Hostafoam MT12U01). El puntal 58 tiene un primer extremo 62 que gira alrededor de un primer eje horizontal 64 en el accionador 32, cerca del extremo opuesto del accionador 32 hacia las pinzas 34. El puntal 58 tiene un segundo extremo 66 adaptado para apoyarse en un hombro 61 en un extremo de la lengüeta 60. La lengüeta 60 gira alrededor de un segundo eje horizontal 68 que se muestra en la figura 6 simplemente mediante una cruz que indica el eje del pivote; la estructura del segundo eje 68 se muestra parcialmente en la figura 5, donde se muestra parte del soporte 69 para un eje giratorio correspondiente en la lengüeta 60.
- 50
- 55

La lengüeta 60 cubre una abertura de una válvula de mariposa 70 provista en la porción de la cubierta inferior 8, que se puede ver en la figura 4. Se permite que el aire entre al inhalador 2 a través de la abertura 70 cuando el usuario inhala a través de la boquilla 10 (salida). El aire entrante mueve la lengüeta, la cual a su vez dispara el accionador 32 para abrir una cavidad de modo que el medicamento pueda incorporarse al flujo de aire. Esto se explicará en mayor detalle más adelante.

Cuando el inhalador está en la configuración abierta que se muestra en las Figs. 1, 3 y 4, el aire puede entrar en la carcasa exterior a través de una entrada de aire externa 71 entre la carcasa exterior y la boquilla. Se define así una primera parte de una entrada de pasaje de flujo de aire entre la carcasa exterior y una región 113 de la pared lateral de la cubierta (ver figura 4).

De la primera parte de la entrada del pasaje de flujo de aire, el aire pasa luego entre la cara plana interna de la carcasa inferior 12 y la superficie plana externa de la cubierta inferior 8 para alcanzar la abertura de la válvula de mariposa 70 definida en la porción de la cubierta inferior 8 (ver figura 4). Esta segunda parte de entrada del pasaje de flujo de aire está definida en parte por una porción 112 de la superficie interior del componente de carcasa inferior externa 12 (ver figura 5) el cual se deja libre de protuberancias de refuerzo que impedirían u obstruirían el flujo. La segunda parte de la entrada del pasaje de flujo de aire también está definida en parte por una región ligeramente ranurada 114 de la cubierta inferior 8 que lleva a la abertura de la válvula de mariposa 70. La figura 4 muestra el lado inferior de la porción de cubierta inferior 8 que comprende una serie de aberturas además de la abertura de la válvula de mariposa 70. Una de estas aberturas es una ventana contadora de dosis 117 a través de la cual se puede ver un número del número de conteo de dosis impreso en la capa de hoja inferior del disco con cavidades cuando el inhalador se encuentra en la configuración cerrada. En la configuración cerrada, la ventana del contador de dosis 117 está alineada con una ventana de visualización con doble función 119 en la pieza de carcasa inferior 12, de modo que el conteo de dosis sea visible para el usuario. Esto se entiende mejor en referencia a la figura 13. La figura 2 muestra el inhalador desde abajo en la configuración cerrada, con el número de conteo de dosis exhibido en la ventana con doble función 119.

En referencia de nuevo a las figuras 4 y 13, también se proporciona una ventana indicadora de "listo para usar" 118 en el lado inferior de la porción de cubierta inferior, a través de la cual se puede ver un componente marcador de visualización 89 en la pieza de guía 54. La ventana indicadora de listo para usar se alinea con la ventana de visualización con doble función 119 cuando el inhalador está en una configuración abierta, permitiendo que se vea el marcador 89 en lugar del número de conteo de dosis. El marcador 89 tiene dos indicadores, uno que indica que el inhalador está listo para usar, y otro que indica que la cavidad de medicamento actual está vacía. La posición del marcador de visualización cambia en función del estado del inhalador, de modo que el indicador apropiado se pueda ver a través de las ventanas 118, 119. La estructura y la operación de la pieza de guía 54 y el marcador de visualización 89 se describirán en mayor detalle más adelante, pero los estados del indicador "listo para usar" se pueden entender en referencia a las figuras 3a y 3b que muestran, respectivamente, los estados "listo" y "accionado" del inhalador.

Cuando el inhalador está en la configuración cerrada (figura 2), el ensamblaje de boquilla 9, 10 se introduce en la entrada de aire externa 71, cerrando la entrada y ayudando así a proteger tanto a la boquilla como a la entrada de los pasajes de flujo de aire de la contaminación con partículas de suciedad.

En referencia nuevamente a la figura 4, se muestra una pluralidad de aberturas 116 además de las ventanas de conteo de dosis y de listo para usar 117, 118. Estas otras aberturas 116 son el resultado del proceso de moldeo por inyección y son necesarias a los efectos de que varias partes del inhalador se puedan moldear en una sola pieza con la cubierta inferior. Se muestra una membrana transparente 115 desde la parte de la cubierta inferior 8. En el inhalador ensamblado, la membrana transparente 115 está fijada mediante adhesivo a la superficie inferior de la cubierta inferior 8, sellando así las aberturas de moldeo 116 así como las ventanas 117, 118, y ayudando a impedir las fugas de los pasajes de flujo de aire. Es importante minimizar las fugas de los pasajes de flujo de aire porque pueden reducir el flujo de aire en los canales de aire principales del inhalador cuando el inhalador se utiliza con valores inferiores a los necesarios para su correcto funcionamiento. También pueden provocar que el flujo de aire sea impredecible.

Puesto que la membrana 115 es transparente, permite que los indicadores de conteo de dosis y listo para usar se vean a través de las ventanas respectivas 117, 118. Es posible preparar la membrana 115 como una película autoadhesiva de material polímero, que es fácil de fijar a la cubierta. La membrana entera se puede cubrir con adhesivo transparente o, alternativamente, la porción de membrana correspondiente a las ventanas 117, 118 se puede dejar sin adhesivo.

La fig. 6 es una vista esquemática de un corte transversal de detalles seleccionados del inhalador, que muestra el inhalador en un estado cebado con el accionador 32 bloqueado en una posición activada. Las pinzas 34 del accionador 32 están bajadas por la acción del resorte espiral 46. El ensamblaje dispensador 4 se gira, una vez

que las pinzas 34 se han bajado, para alinear la próxima cavidad cerrada 16 con la boquilla 10. Las pinzas 34 cubren ahora la porción que se proyecta centralmente 30 de un elemento separador 20 asociado a la cavidad cerrada. La porción del segundo extremo 66 del puntal 58 está apoyada sobre el hombro 61 de la lengüeta 60. El bloqueo 56 que comprende el puntal 58 y la lengüeta 60 está ahora en su primera posición, en la cual cierra el accionador 32 en la posición activada. El puntal 58 es guiado a la posición que se muestra en la figura 6 por el accionador, bajo la influencia del resorte espiral 46. La interfaz o punto de contacto entre la porción del segundo extremo 66 del puntal 58 y el hombro de la lengüeta 61 se ubica de forma tal que la línea de acción de la fuerza ejercida por el puntal sobre el hombro ocurre en el mismo lado del segundo eje horizontal 68 (el eje de la lengüeta) que la porción de lengüeta 60 que cubre la abertura 70. De este modo, la lengüeta 60 se mantiene en la posición bajada ilustrada. Mientras la lengüeta 60 permanezca quieta, se impide también que el puntal 58 se mueva, manteniendo el accionador 32 cerrado en su posición activada.

A los efectos de administrar una dosis, el usuario inhala, creando una caída de presión a lo largo de la lengüeta 60 suficiente para levantar la lengüeta contra la fuerza de guía. Esto se ilustra en la fig. 7. A medida que la lengüeta 60 se levanta y gira alrededor del segundo eje 68 (en el sentido de las agujas del reloj en la fig. 7), el hombro de la lengüeta 61 se mueve a la derecha en las figuras 6 y 7 lo que provoca que el puntal se desplace fuera del hombro 61 bajo la influencia del resorte accionador (resorte espiral 46), y el puntal gire en su extremo superior alrededor del eje 64.

Durante la parte crítica del movimiento, mientras la lengüeta de respiración mueve el puntal contra la fuerza de guía, el contacto entre el puntal y el hombro es un contacto rodante; el puntal y la lengüeta de respiración se comportan como un mecanismo de centrado. Esto tiene la finalidad de minimizar la fricción, que puede agregarse a la fuerza requerida para disparar el mecanismo y, más importante aún, podría provocar que esta fuerza sea impredecible. Durante esta fase rodante del movimiento, la línea de acción de la fuerza ejercida sobre el hombro de la lengüeta por el puntal se desplaza desde el lado izquierdo del eje de la lengüeta hacia el lado derecho del eje de la lengüeta. Una vez que esto ha sucedido, la lengüeta ya no es guiada por el puntal a la posición de cierre; el giro de la lengüeta continúa ahora rápidamente, asistido por la fuerza ejercida por el puntal bajo la influencia del resorte espiral 46.

La forma del hombro 61 es tal que, cuando la lengüeta alcanza un cierto ángulo, el puntal es empujado completamente fuera del hombro bajo la influencia del resorte espiral 46. Esta última etapa del movimiento implicará fricción de deslizamiento, pero el movimiento está dirigido completamente por el resorte espiral 46 y es independiente de cualquier movimiento de la lengüeta de respiración; el resorte espiral está diseñado para superar fácilmente cualquier fricción entre el puntal y el hombro.

El bloqueo 56 está ahora en su segunda posición, en la cual el accionador 32 está libre para moverse a su posición descargada bajo la influencia del resorte espiral 46. El accionador 32 girará alrededor de su eje 36 y las pinzas 34 se levantarán. El elemento separador en contacto 20 que está alineado con las pinzas 34 se levanta así del disco con cavidades 14. La porción de la capa de hoja 18 asociada a la cavidad 16 que se ha abierto permanece unida al elemento separador 20. Las figs. 5 y 7 ilustran un elemento separador 20a en la posición levantada que está siendo levantado por las pinzas 34 del accionador 32. Con la inhalación, el aire fluye a través de la parte superior de la cavidad abierta, induciendo un flujo circulante en la cavidad que descompone el polvo del medicamento (no se muestra) en la cavidad y lo incorpora en un flujo de aire que sale del inhalador a través de la boquilla 10. En las solicitudes pendientes números PCT/SE2008/051488 (WO2009/082341) y US 61/222209 (sobre las cuales la WO2011/002406 reivindica prioridad) se pueden encontrar detalles del proceso de vaciado de la cavidad.

Con el puntal 58 en la posición desbloqueada que se muestra en la figura 7, la lengüeta 60 puede regresar a la posición bajada después de que se dispense una dosis, sin embargo, el accionador 32 permanece en la posición descargada (fig. 7) hasta que el usuario prepara el inhalador para la próxima dosis.

Cerrar el inhalador después de utilizarlo implica girar los componentes de carcasa superior e inferior 11, 12 (la carcasa exterior) con respecto al resto del dispositivo para lograr la configuración que se muestra en la figura 2. A medida que se hace esto, un aspecto de la leva central 44 (ver figura 8) en la carcasa exterior superior 11, entra en contacto con el accionador 32 para bajarlo y activar el resorte espiral 46. La leva central 44 accede al accionador 32 mediante una abertura 45 en la porción de la cubierta superior 6, que se ve mejor en la figura 5. En la posición cerrada, el accionador 32 es retenido por la leva central 44 de modo que no haya posibilidad de que se abra una cavidad de medicamento mientras el inhalador se encuentra en la configuración cerrada.

La lengüeta 60 tiene una protuberancia, o leva de la lengüeta 62 (ver figura 9), en su superficie superior que entra en contacto con la pieza transmisora de fuerza 50 (ver figura 8) que depende del componente de carcasa superior 12. La interconexión de estos aspectos retiene la lengüeta de aliento en la posición bajada. La pieza transmisora de fuerza 50 y la leva de la lengüeta 62 permanecen en contacto cuando se abre el inhalador, hasta

que se alcanza la configuración completamente abierta, o casi se alcanza, en cuyo caso se libera la lengüeta 60. Este diseño se proporciona para reducir la posibilidad de que una inhalación desvíe la lengüeta cuando el inhalador esté abierto solo parcialmente, lo que puede resultar en un funcionamiento incorrecto de uno o más de los otros componentes del inhalador.

- 5 Cuando el inhalador se cierra, un mecanismo de indexación hace girar el disco con cavidades para posicionar una cavidad cerrada adyacente a la boquilla 10 y al accionador 32.

El mecanismo de indexación comprende una pieza de guía o indexación 54 que incluye un trinquete integral 85, un trinquete adicional 86, un marcador de visualización 89 y un brazo de tiro 90 (también conocido como unión de la indexación), así como el resorte de torsión 52 y la boquilla 10.

- 10 La figura 9 muestra el disco de la cavidad 14 y el mecanismo de indexación desde abajo. En la figura 10 se muestra en detalle la indexación o pieza de guía 54 junto con el trinquete adicional 86, el marcador de visualización 89, la unión de la indexación 90, el accionador 32 y el puntal 58. La pieza de guía 54 es una única moldura de polioximetileno (POM, por ejemplo, Hostaform MT12U01) que comprende un trinquete integral 85, un pestillo del puntal o pasador 84, la bandera de visualización 89 y la abertura de montaje 88. La pieza de guía 54 está montada mediante su abertura de montaje 88 al poste central en la cubierta inferior 8 (la cubierta y el poste no se muestran en la figura 9 pero se pueden ver, por ejemplo, en la figura 5). El trinquete adicional 86 es una moldura separada (por ejemplo, una moldura de POM), unida a la pieza de guía 54 mediante una conexión de eje a presión. Tanto el trinquete integral como el trinquete adicional entran en contacto con los dientes 82 o entre estos en la circunferencia interna del disco con cavidades 14. La unión de la indexación 90 también es una moldura separada de polipropileno (o alternativamente una moldura de POM), unida a la indexación 54 mediante una conexión de eje a presión. La unión de la indexación incluye un agujero 91 dentro del cual se proyecta una clavija 33 en el lado inferior del accionador 32 (ver figura 10). El funcionamiento del mecanismo se describirá en mayor detalle más adelante.

- 25 El ensamblaje de la boquilla comprende una pieza de boquilla 10 y una pieza de sello elastomérico 9. La pieza de boquilla 10 es una única moldura de polipropileno (por ejemplo, Purell HM671T) que comprende una parte principal y un anillo del eje 100 en el extremo de un brazo 102 que se extiende desde la parte principal (ver figura 11). El ensamblaje de boquilla está montado de forma giratoria en una espiga 101 en la porción de cubierta inferior 8 (ver figura 5) que pasa a través del anillo del eje 100. La parte principal del ensamblaje de la boquilla, que se puede ver mejor en la figura 11, comprende un canal de inhalación 103 y canales de desvío secundarios 104 en cada lado. Los canales de desvío secundarios 104 se forman en parte mediante la pieza de boquilla 10 y en parte mediante la pieza de sello 9.

- 35 En el lado orientado hacia la cubierta del inhalador 6, 8, se proyecta oblicuamente un resorte de láminas 106 desde cada uno de los bordes superior e inferior. En el extremo distal de cada resorte de láminas 106 hay una clavija de rodillo de leva 105. Los rodillos de leva 105 y los resortes de láminas 106 están moldeados integralmente con la pieza de boquilla 10. Los rodillos de leva 105 y los resortes de lámina 106 entran en contacto con las vías de la leva 109 en las superficies interiores de los respectivos componentes de cubiertas/carcasas 11, 12. La vía de la leva 109 en el componente de carcasa inferior se puede ver en la figura 5, mientras que la vía de la leva 109 en el componente de la carcasa superior 11 se puede ver en la figura 8.

- 40 Se incluye una pieza espaciadora o clavija localizadora 107 que se proyecta hacia la cubierta del inhalador 6, 8 desde la parte inferior del canal de inhalación 103 de la pieza de boquilla 10. En la circunferencia exterior del disco con cavidades 14 hay muescas 108 (ver por ejemplo la figura 9) dentro de las cuales se puede proyectar la clavija localizadora 107. De este modo, la boquilla actúa como un freno en el disco con cavidades para impedir que la indexación del disco se produzca en el momento incorrecto de la secuencia de indexación.

- 45 Durante la apertura y el cierre del inhalador, los rodillos de leva 105 y los resortes de láminas 106 se desplazan por las vías 109, que controlan el movimiento de la boquilla hacia y desde el disco con cavidades 14, y por lo tanto, controlan el engranado y desengranado de la clavija localizadora 107 con las muescas 108 del disco con cavidades. En la figura 8 se muestran la boquilla y el componente de carcasa superior 11 cuando el inhalador está abierto; el resorte de láminas y el rodillo de la leva están en la región 109a de la vía de la leva, lo cual mueve la boquilla hacia la cubierta del disco de cavidades (no se muestra) de modo tal que el disco se frena. En la fig. 8 se puede ver una región 109b en el otro extremo de las vías de la leva 109; en la región 109b, la vía se aleja aún más del ensamblaje de disco y comprende una porción más ancha 109c y una región terminal más angosta 109d. Cuando el resorte y el rodillo de la leva 106, 105 entran en esta región de la vía, en las etapas finales del cierre del inhalador, entran en la porción ampliada 109c, que mueve la leva/el resorte radialmente hacia fuera con respecto al disco, y finalmente el extremo proximal del resorte de lámina 106 entra en contacto con la porción terminal angosta 109d de la vía. De ese modo la boquilla se aparta del disco con cavidades y de la cubierta y queda retenida de forma segura en esa posición, liberando el disco para indexar. Esto se explicará en

mayor detalle más adelante.

La resiliencia del resorte de lámina 106 hace que la pieza espaciadora o clavija localizadora 107 sea atraída flexiblemente hacia el disco 14 cuando se encuentra en la posición de freno. Esto permite que se aumente la tolerancia sobre el montaje del disco. El borde interior del disco 14 (el cual sería más correcto llamar anillo más que disco) se apoya en una pestaña del cojinete 49 (ver figura 5), que es una parte integral de la moldura de la cubierta inferior 8. Cuando el freno está activado, el borde interior del disco 14 será guiado contra la pestaña del cojinete 49 en la región de la boquilla.

En este estado, existe un espacio 110 precisamente definido entre el ensamblaje de disco y el ensamblaje de la boquilla, a través del cual puede pasar el aire con la inhalación dentro de los canales de desvío secundarios 104. El aire también puede pasar a través de un espacio más pequeño 111 entre la entrada del canal de inhalación 103 y el borde del ensamblaje de disco. Los espacios se ven mejor en la figura 9. Es deseable que las dimensiones de estos espacios estén definidas lo mejor posible. Esto se logra guiando la pieza espaciadora 107 para que encaje con el disco 14.

El espacio más pequeño 111 forma un canal de desvío anular alrededor de la entrada del canal de inhalación, lo que puede crear una "vainas" de flujo de aire alrededor del flujo principal de aire cargado con partículas de la cavidad del disco. Puesto que el aire de desvío no tiene partículas de polvo incorporadas, puede formar una barrera entre las partículas de fármaco y la pared del canal de inhalación, lo que reduce el depósito de las partículas de fármaco en la pared.

Las paredes de las porciones de cubierta superior e inferior 6, 8 tienen respectivamente los cortes 5a y 5b que juntos forman una abertura cuando la cubierta se ensambla a través de la cual pasa el aire hacia la boquilla. La pieza de sello de la boquilla 9 forma un sello contra la pared de la cubierta alrededor de esta abertura. Se proporcionan deflectores 7 a cada lado del corte 5a de la porción de cubierta superior 6. La función de estos deflectores es extenderse a lo largo de la parte frontal de las cavidades a cada lado de la cavidad que está alineada con el canal de inhalación de la boquilla 103. Esto ayuda a impedir que cualquier polvo suelto de una cavidad usada se incorpore al flujo de desvío a través de los canales de desvío secundarios 104; el aire que entra en los canales de desvío puede hacerlo por debajo de los deflectores, por medio de los cortes 5b en la porción de cubierta inferior.

Una vez que se ha dispensado una dosis, el usuario cierra el inhalador. Mediante la rotación de la cubierta exterior o los componentes de carcasa 11, 12 relativos a la cubierta 6, 8, la leva central 44 hará que el accionador 32 se mueva a su posición de activado. Por lo tanto, las pinzas 34 del accionador 32 se moverán desde la posición descargada levantada que se ilustra en la figura 7 hasta la posición activada bajada que se ilustra en la figura 6.

Sustancialmente, cuando la leva 44 hace que el accionador 32 entre en la posición activada, la segunda pieza transmisora de fuerza 50 que se proyecta en la carcasa exterior superior 12 hace simultáneamente que el mecanismo de indexación avance a la siguiente cavidad 16 para alinearse con la boquilla 10. Más particularmente, la pieza que se proyecta 50 (ver figura 8), que pasa por la abertura 45 en la porción de cubierta superior (ver figura 5) entra en contacto con el resorte de torsión 52 para activarlo. La figura 12 muestra el resorte de torsión 52 montado sobre el poste central 48 de la porción de cubierta inferior 8. Como se muestra en la figura 12, el resorte 52 está en reposo. Un primer extremo 110 del resorte 52 se mueve en sentido de las agujas del reloj (como se ve en la figura 12) por la pieza transmisora de fuerza 50. Un segundo extremo 111 del resorte entra en contacto con la pieza de guía 54. El resorte de torsión activado 52 hará que de este modo la pieza de guía 54 conectada gire alrededor del eje central provisto por el poste 48 a efectos de entrar en contacto con el disco con cavidades 14 y provocar así que el disco 14 gire para que la siguiente cavidad 16 se alinee con la boquilla 10. Sin embargo, la fuerza sobre la pieza de guía 54 ejercida por la pieza proyectada 50 a través del resorte de torsión 52 es contrarrestada temporalmente, al menos hasta que el accionador 32 alcanza la posición activada, por el diseño de freno de la boquilla que se describió anteriormente. La indexación del disco se evita de este modo hasta justo antes de cerrar el inhalador (cuando el resorte de láminas 106 y los rodillos de leva 105 alcanzan la región 109b de las vías de la leva). Este diseño impide que el mecanismo trate de indexar antes de que el accionador descienda (en cuyo caso el accionador obstruiría la indexación). También evita la posibilidad de indexar parcialmente si la carcasa se cierra parcialmente y luego se abre.

Como se ilustra en la figura 9, antes de que el freno se libere, el trinquete 85 de la pieza de guía 54 encaja con uno de varios dientes 82 del disco 14. El pasador del puntal 84 está en una posición de traba, encajado con el puntal 58 para impedir que descansa sobre el hombro de la lengüeta 61. Así, en este estado del inhalador, el accionador no se puede bloquear en la posición cargada. Esto reduce el riesgo de volver a disparar desde la misma cavidad 16.

A medida que se libera el freno, la pieza de guía 54 se moverá bajo la influencia del resorte de torsión 52 y hará rotar al disco 14 una cavidad. El trinquete adicional 86 mencionado anteriormente impide que la pieza de guía 54 haga rotar al disco 14 en exceso, asegurando que el inhalador se indexe solamente una cavidad cada vez.

5 En el extremo superior del puntal 58 hay una proyección para mantener la posición 72 que entra en contacto con un resorte del puntal de acero 77 (se ve mejor en la figura 5) montado en la cara interior de la porción de cubierta superior 6. El resorte del puntal 77 guía al puntal 58 lateralmente contra el hombro 61 de la lengüeta 60. A medida que la pieza de guía 54 hace rotar al disco 14, el pasador del puntal 84 sale de la posición de traba, permitiendo así que el puntal 58 se apoye en el hombro de la lengüeta 61 y bloquee el accionador activado. El inhalador está ahora cebado.

10 Como se describió anteriormente, cuando el usuario abre el inhalador e inhala a través de la boquilla 10, se levanta la lengüeta 60 de modo que el puntal 58 salga del hombro de la lengüeta 61, desbloqueando así el accionador 32. El accionador 32 se levantará bajo la influencia del resorte espiral 46 de modo que las pinzas 34 del accionador 32 retiren el elemento separador 20 y una porción de la capa de hoja 18 de la cavidad 16 alineada en ese momento con la boquilla 10. Como se puede ver en la figura 9, un brazo de tiro móvil o unión de la indexación 90 conecta la pieza de guía 54 con el accionador 32. A medida que el accionador 32 y las pinzas 34 se levantan del estado cebado al accionado, el brazo de tiro/la unión de la indexación 90 se mueve lateralmente, cambiando la pieza de guía 54 alrededor del poste 48, de tal modo que el trinquete 85 se desliza hacia atrás sobre un diente encastrado 82 del disco. El pasador del puntal 84 retrocederá posteriormente a su posición de traba, en la cual se impide que el puntal 58 entre en contacto con el hombro de la lengüeta 61. Posteriormente, cuando el usuario cierre el inhalador, una vez más se volverá a cebar, siguiendo la secuencia descrita.

25 Si por alguna razón el usuario no cierra completamente el inhalador, el resorte 106 y el rodillo de la leva 105 que se desplazan por la vía 109 no alcanzarán su punto de liberación (en la región 109b de la vía de la leva 109) y, por consiguiente, el freno de la boquilla 10 no se liberará. Esto a su vez significa que no habrá indexación. Además, aunque el accionador 32 esté en su posición activada, no quedará bloqueado, puesto que el bloqueo solo puede ocurrir en conexión con la indexación, como se explicó anteriormente, hasta que la indexación (pieza de guía 54) gire, el pasador del puntal 84, que es una parte integral de la indexación, impedirá el bloqueo. Si el usuario abre de nuevo el inhalador después de no cerrarlo completamente, el accionador 32 simplemente regresará a su posición descargada.

La secuencia de eventos al abrir y cerrar el inhalador se describe en la Tabla 1 a continuación.

30

Tabla 1

1	Estado cerrado – listo para usar	El ensamblaje de boquilla 9, 10 se encuentra encerrado en la carcasa; la entrada de aire externo 71 está bloqueada por la cubierta.
		El accionador 32 está activado, pero se mantiene en una posición bajada mediante la leva 44 en la carcasa exterior superior 11.
		El puntal 58 es guiado a su posición por un resorte para soportar el accionador 32 pero en esta etapa el puntal no mantiene al accionador en estado activado. El pasador del puntal 84 en la pieza de guía/indexación 54 se desengrana del puntal.
		El freno (ensamblaje de la boquilla) se desengrana del borde del disco con cavidades.
		El resorte de torsión 52 se activa parcialmente, guiando al disco 14 a la posición correcta. Una cavidad sin uso 16 en el disco se alinea con la boquilla.

ES 2 535 979 T3

(continuación)

2	Abra el dispositivo	La leva central 44 se desengrana del accionador 32; el puntal 58 que descansa sobre el hombro de la lengüeta 61 ahora mantiene al accionador en estado activado.
		La boquilla queda expuesta y se abre la entrada de aire externo 71 adyacente a la boquilla.
		Se aplica el freno (boquilla) para evitar que el disco rote.
		El resorte de la indexación 52 se relaja a medida que se abre el dispositivo.
3	Inhale	La lengüeta 60 se mueve, desalojando al puntal 58; el accionador 32 se dispara y la tapa de la cavidad/elemento separador 20 se levanta.
		El accionador 32 tira de la unión de la indexación (brazo de tiro) 90 y el trinquete 86 de la indexación/pieza de guía 54 se encastra alrededor de los dientes 82 en el disco con cavidades. El resorte de la indexación 52 aún está relajado.
4	Comience a cerrar el dispositivo	El accionador 32 se reinicia contra la fuerza del resorte espiral 46 mediante la leva 44 en la carcasa exterior superior que se mueve en relación al accionador, cerrando la tapa (elemento separador 20) de la cavidad vacía.
		El resorte de la indexación 52 vuelve a su estado activado por acción de la pieza transmisora de fuerza 50 en la carcasa exterior superior 11. El freno todavía actúa; el disco no se mueve.
		El pasador del puntal 84 encaja con la lengüeta 60 e impide que el accionador 32 se bloquee (para evitar la posibilidad de bloquear el mecanismo antes de indexarse).
5	Termine de cerrar el dispositivo	El accionador 32 permanece en estado activado – no hay cambio.
		La boquilla está encerrada en la carcasa y la entrada de aire externo está bloqueada por la cubierta.
		El freno se libera, permitiendo que la indexación haga avanzar el disco bajo la influencia del resorte de la indexación. El pasador del puntal se desengrana de la lengüeta 60 para permitir que el puntal 58 se mueva contra la lengüeta 60 bajo la influencia del resorte del puntal 77. El puntal 58 está en posición para recibir la carga del accionador impulsado por el resorte cuando la leva 44 se desengrana al abrirse.

5 Cabe señalar que en esta solicitud los términos como "superior", "inferior", "arriba" y "abajo" se utilizan a efectos explicativos para describir la relación interna entre los elementos del inhalador, independientemente de cómo esté orientado el inhalador en el espacio circundante. Por ejemplo, en el ejemplo de realización de los dibujos, se considera que las cavidades 16 están ubicadas "debajo" de la capa de hoja 18, mientras que se considera que los elementos separadores 20 están ubicados "encima" de la capa de hoja 18, independientemente de cómo sostenga o gire el usuario el inhalador 2 como un todo. De forma similar, "horizontal" significa una dirección ubicada en el plano de la capa de hoja 18 o cualquier plano paralelo al plano de la capa de hoja 18, y "vertical" significa cualquier dirección perpendicular a tales planos. Por lo tanto, una línea vertical puede interceptar las cavidades 16, la capa de hoja 18 y los elementos separadores 20.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (2) que comprende:
- 5 - una cubierta (6, 8) y una boquilla (10) montada sobre la cubierta, donde la boquilla tiene un canal de inhalación (103),
 - 10 - un ensamblaje en forma de disco (4) que comprende varios compartimentos (16) que contienen medicamento, donde el ensamblaje de disco se encuentra montado de forma giratoria sobre la cubierta para permitir que los compartimentos que contienen medicamento se alineen secuencialmente con la boquilla, donde la boquilla se ubica en la periferia exterior del ensamblaje de disco o más allá de esta y está en comunicación con el ensamblaje de disco mediante una abertura (5a, 5b) en la cubierta, y
 - un mecanismo de indexación (10, 52, 54, 85, 86, 89, 90) asociado con el ensamblaje de disco,
 - caracterizado por que la boquilla (10) se monta de forma móvil con respecto a la cubierta (6, 8) y la boquilla forma parte del mecanismo de indexación.
- 15 2. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 1, donde la boquilla (10) es un freno, que se puede mover entre (i) una posición de freno en la cual encaja con el ensamblaje de disco (4) e impide así que el ensamblaje de disco gire y (ii) una posición liberada en la cual se suelta del ensamblaje de disco.
3. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 2, donde la boquilla (10) incluye una pieza espaciadora (107) que se extiende hacia el ensamblaje de disco (4) y encaja con una muesca (108) en el ensamblaje de disco cuando se encuentra en la posición de freno.
- 20 4. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 3, donde la boquilla (10) y un componente de carcasa exterior (11, 12) del inhalador tienen superficies de leva cooperantes (109, 105) de forma que la rotación relativa de la cubierta y el componente de carcasa exterior mueva la boquilla entre la posición de freno y la posición liberada.
- 25 5. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 4, donde dicha superficie de la leva (109) de la boquilla (10) se asocia con un resorte (106) que, en la posición de freno, guía a la pieza espaciadora (107) contra el ensamblaje de disco (4).
6. Un inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 donde, en la posición de freno, la boquilla (10) y el ensamblaje de disco (4) definen un canal de aire de desvío (111).
- 30 7. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 6, donde se determina una dimensión del canal de aire de desvío (111) al encajar la pieza espaciadora (107) con el ensamblaje de disco (4).
8. Un inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde
- el canal de inhalación (103) se extiende a través de la boquilla y tiene una entrada al canal de inhalación,
 - el ensamblaje en forma de disco (4) comprende además una pluralidad de salidas de medicamento respectivas, donde el ensamblaje de disco se encuentra montado de forma giratoria sobre la cubierta para permitir que las salidas de medicamento se alineen secuencialmente con la entrada del canal de inhalación en la boquilla, y
 - 35 - dicha entrada se encuentra separada de dicha salida de medicamento con la cual la boquilla está alineada, de modo que se define un canal de aire de desvío (111) entre la salida de medicamento y la entrada del canal de inhalación.
- 40 9. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 8, donde la boquilla (10) incluye una pieza espaciadora (107) que entra en contacto con un borde del ensamblaje de disco (4) para definir una dimensión del canal de aire de desvío (111).

10. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 9, donde la boquilla (10) se monta de forma móvil de modo que pueda romper el contacto entre la pieza espaciadora (107) y el ensamblaje de disco (4) para permitir el giro del ensamblaje de disco con respecto a la cubierta (6, 8).
- 5 11. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 10, donde una pieza de sello flexible de la boquilla (9) forma un sello entre la boquilla (10) y la cubierta (6, 8), donde la pieza de sello es capaz de adaptarse al movimiento de la boquilla para hacer que la pieza espaciadora (107) esté en contacto con el ensamblaje de disco (4) y deje de estar en contacto con este sin romper el contacto sellado entre la boquilla y la cubierta.
- 10 12. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde el canal de aire de desvío (111) se extiende alrededor de al menos un 80%, preferentemente un 100% de una periferia de la entrada del canal de inhalación.
13. Un inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 6, 7 o 12, donde, cuando está en uso, se crea un flujo de aire compuesto en el canal (103), y donde el aire que entra por el canal de desvío (111) fluye más cerca de las paredes del canal de inhalación (103) que el aire que entra por el compartimento de medicamento (16) del ensamblaje de disco.
- 15 14. Un inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende además canales de aire de desvío secundarios (104) que se extienden a través de la boquilla.
- 20 15. Un inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende además un mecanismo accionado por la respiración (60) para desencadenar la apertura de las cavidades de medicamento (16) con la inhalación de un usuario y donde sustancialmente todo el flujo de aire inhalado actúa sobre dicho mecanismo accionado por la respiración.
- 25 16. Un inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene un principio activo que se selecciona de mometasona, bromuro de ipratropio, tiotropio y sus sales, salemeterol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, reproterol, clenbuterol, rofleponida y sales, nedocromil, cromoglicato de sodio, flunisolida, budesonida, dihidrato de fumarato de formoterol, terbutalina, sulfato de terbutalina, base y sulfato de salbutamol, fenoterol, 3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etil]propano-sulfonamida, hidrocloreto, indacaterol, bromuro de acildinio, *N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, dihidrobromuro); *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-β-
30 alaninamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (por ejemplo, di-D-mandelato); una sal de [2-(4-Cloro-benciloxi)-etil]-[2-((*R*)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (por ejemplo, heminaftaleno-1,5-disulfonato); una sal de (*R*)-1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-((*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-il-propioniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, bromuro o toluenosulfonato); o una combinación de dos o más de cualquiera de estos.)

Fig.1.

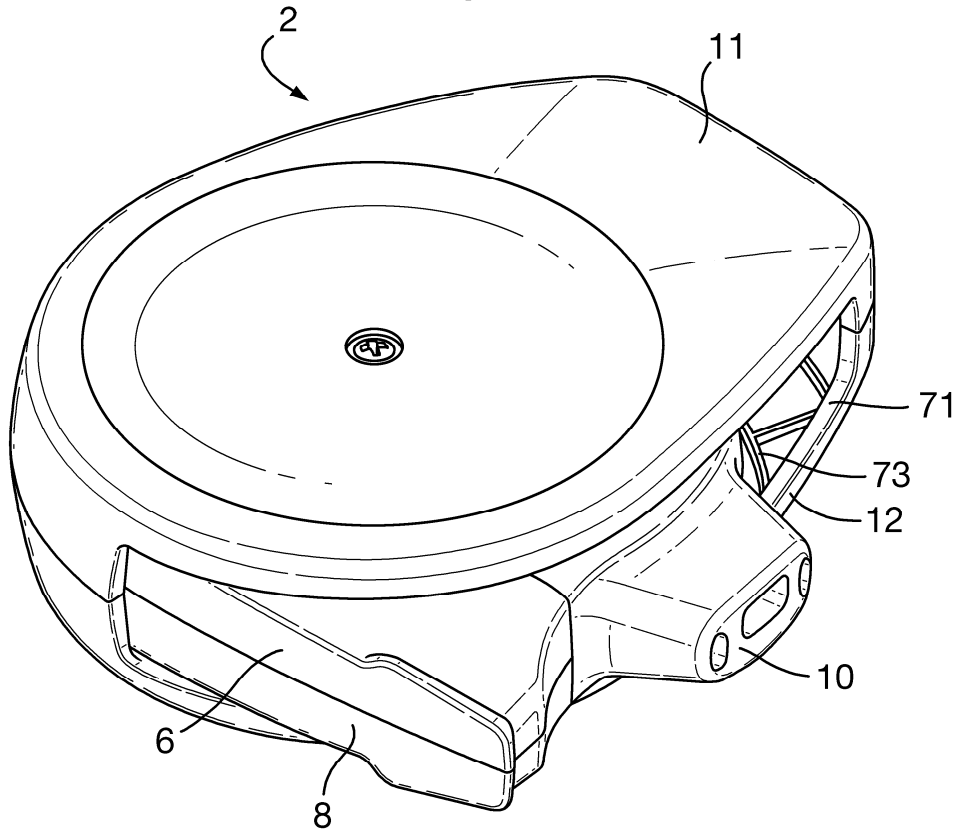
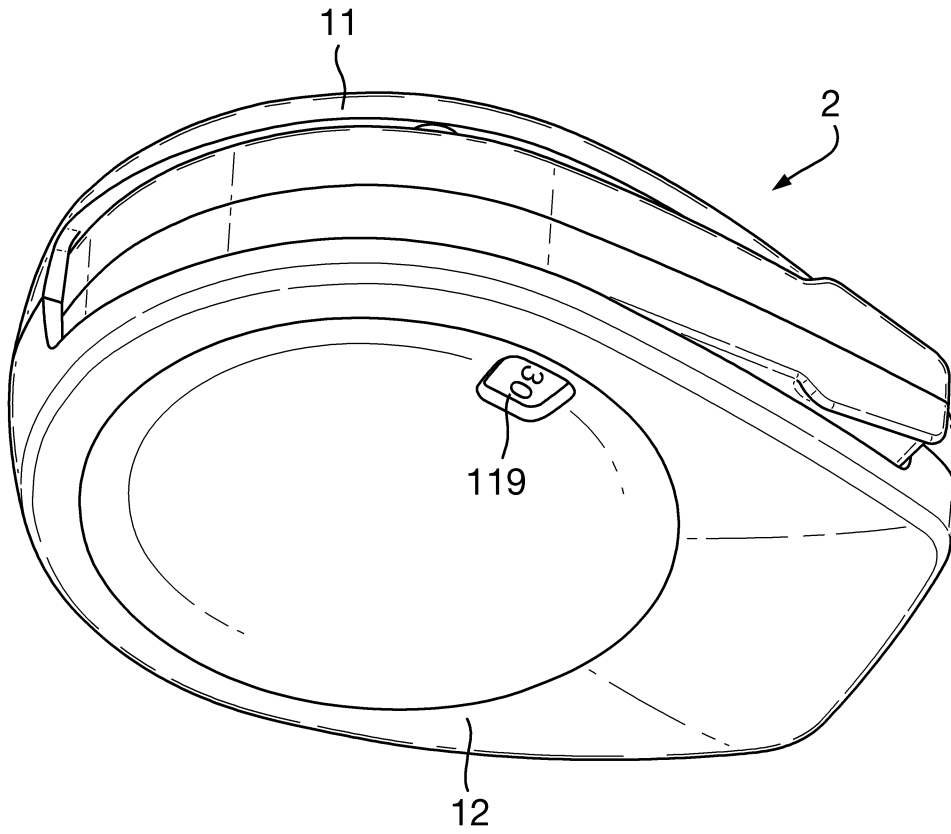


Fig.2.



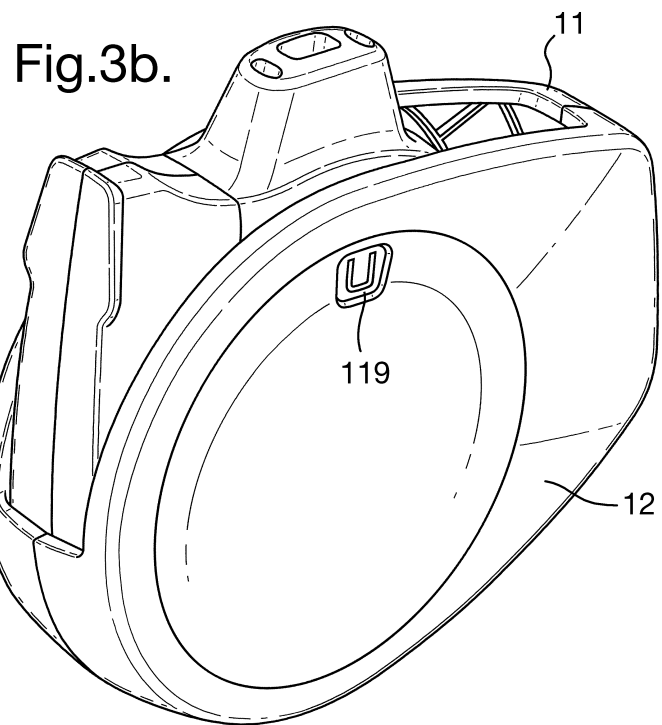
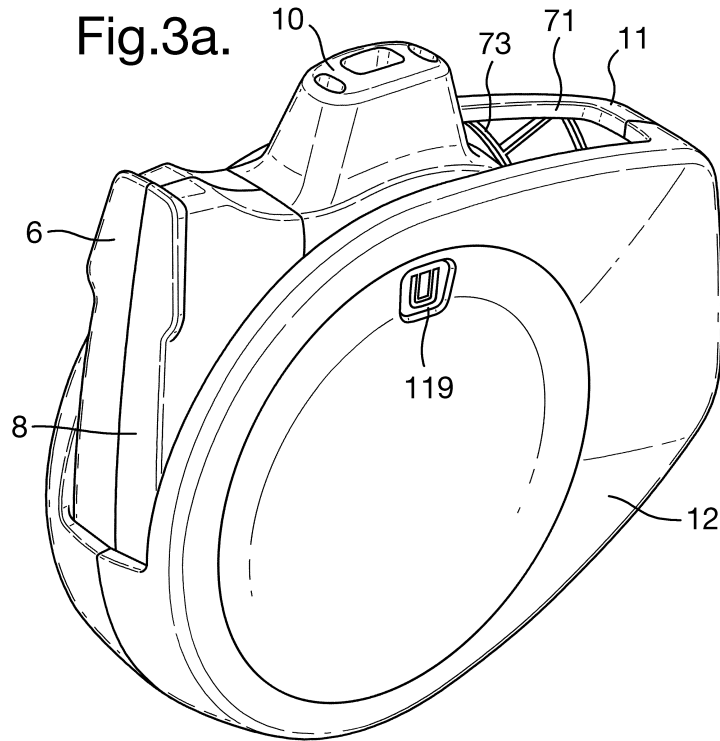


Fig.4.

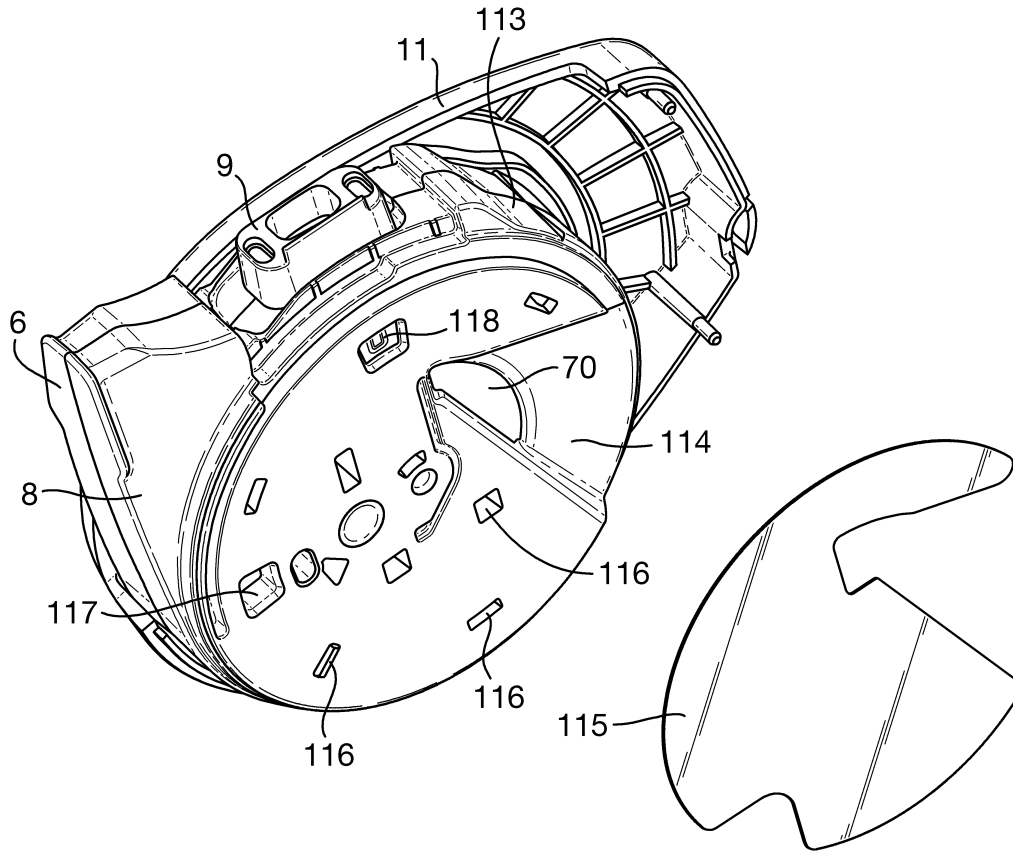


Fig.5.

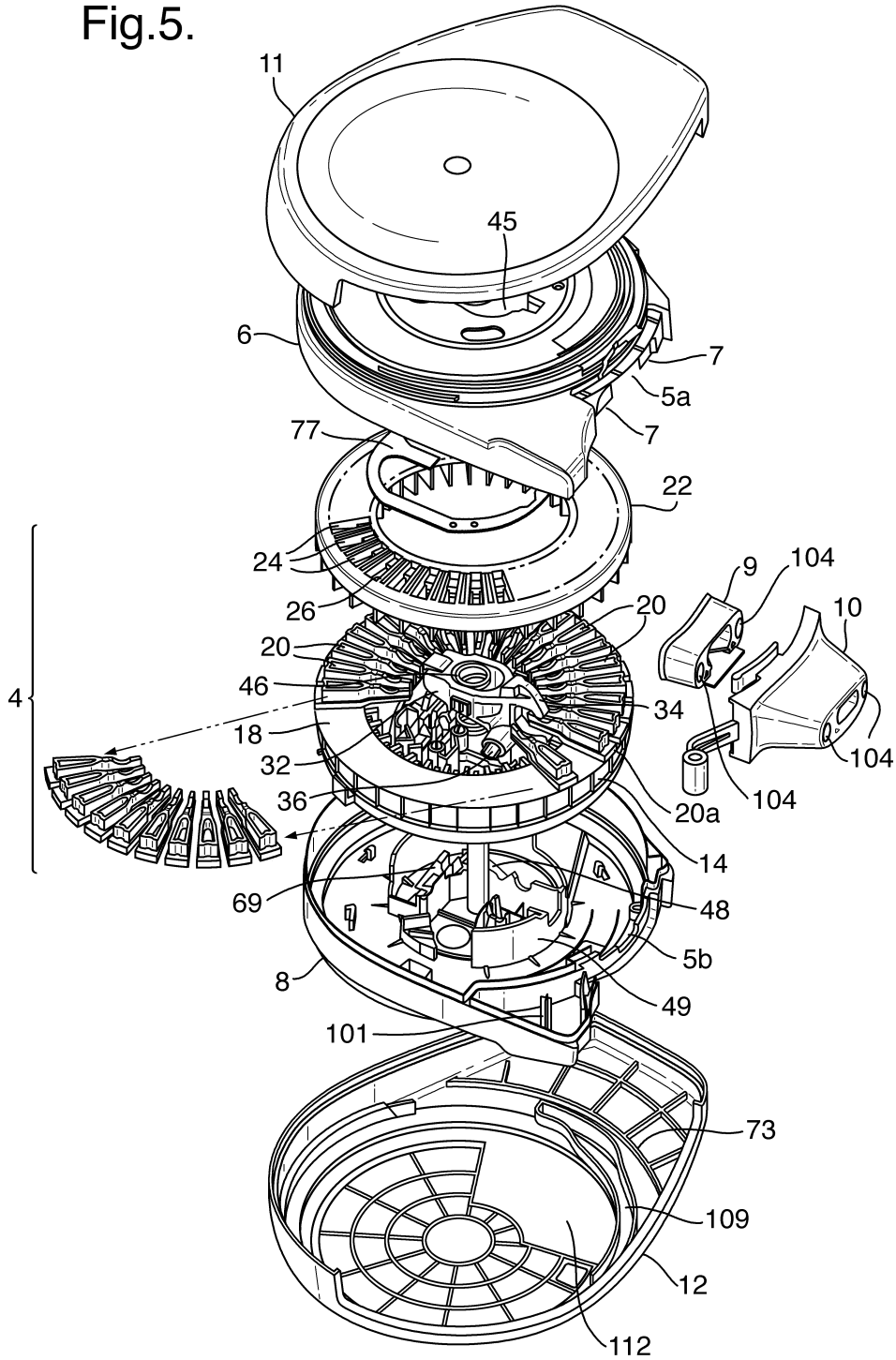


Fig.6.

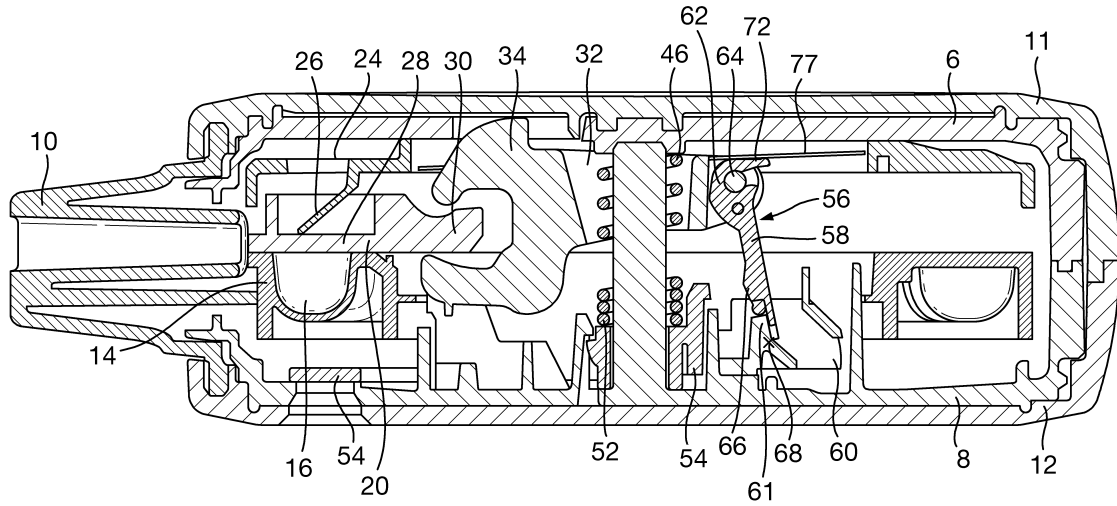


Fig.7.

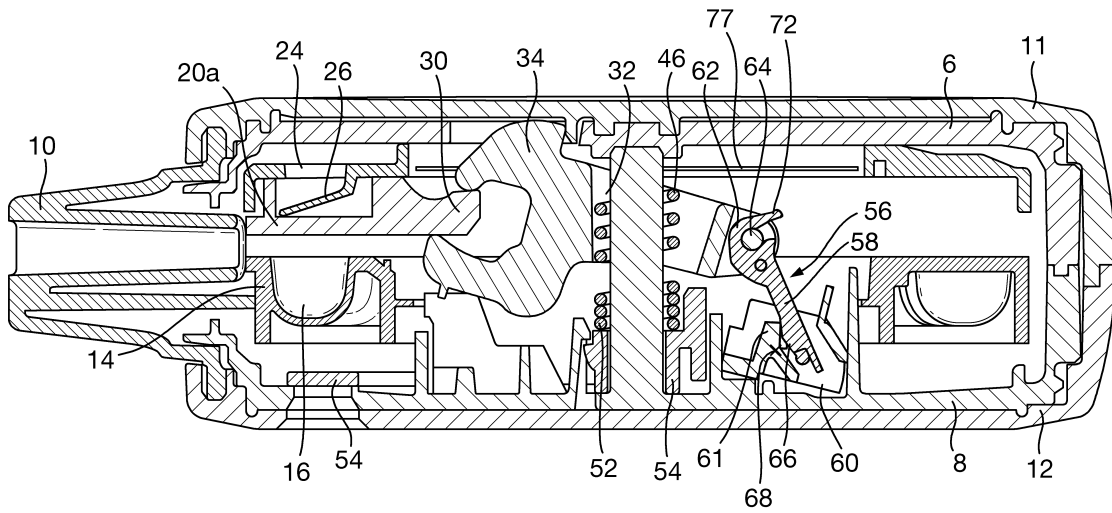


Fig.8.

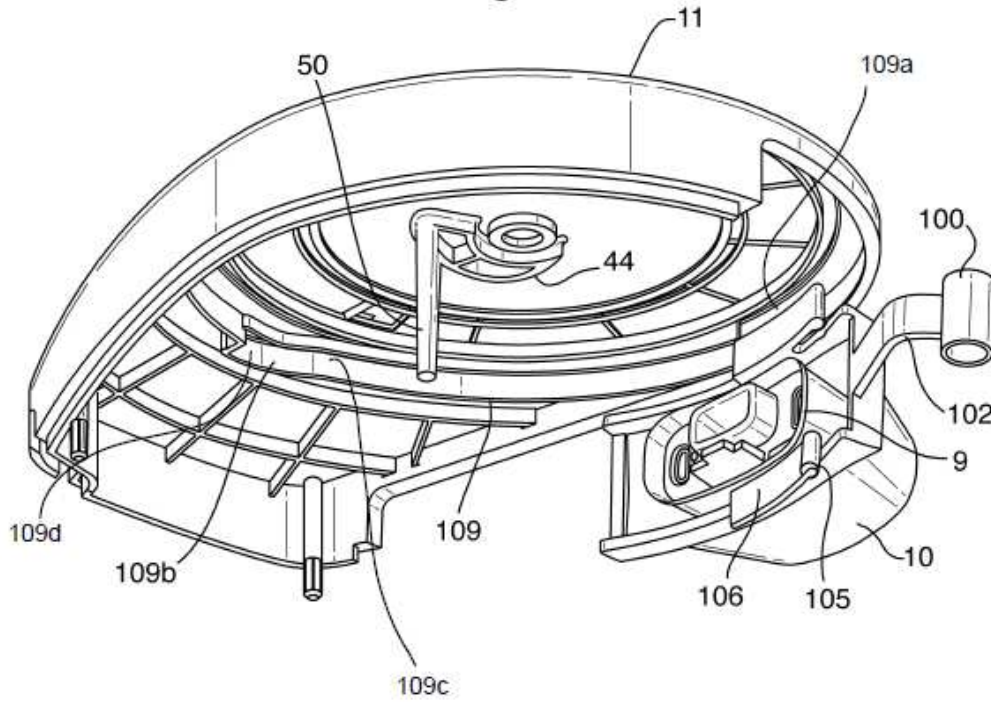


Fig.9.

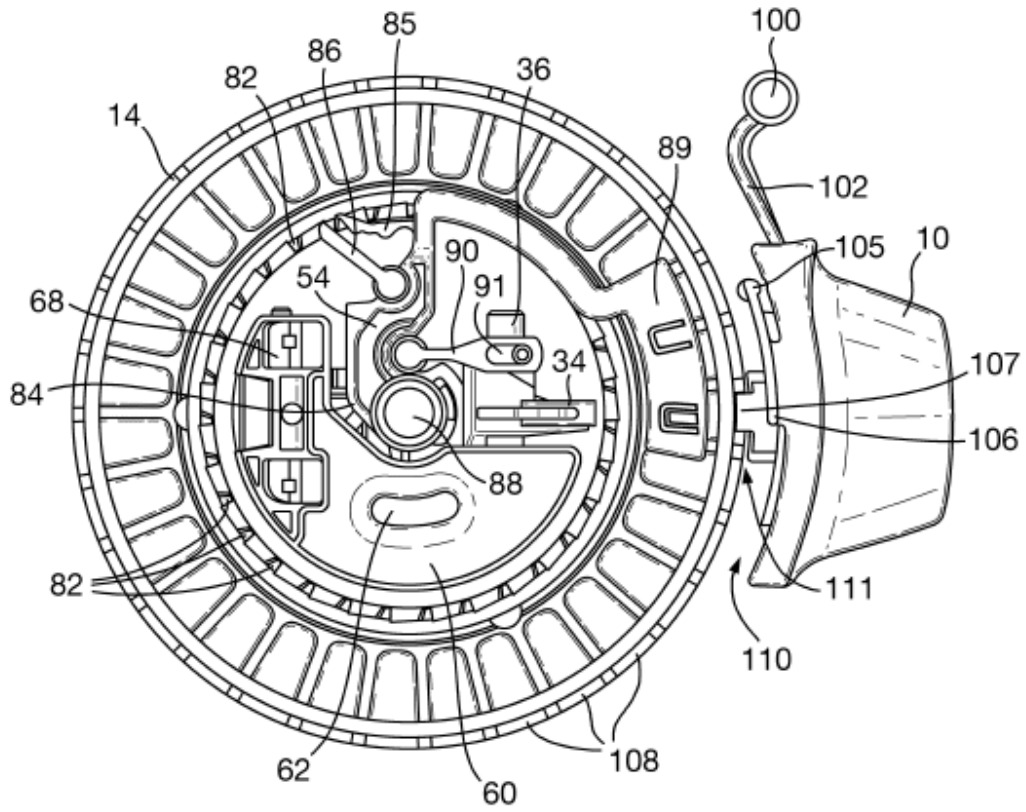


Fig.10.

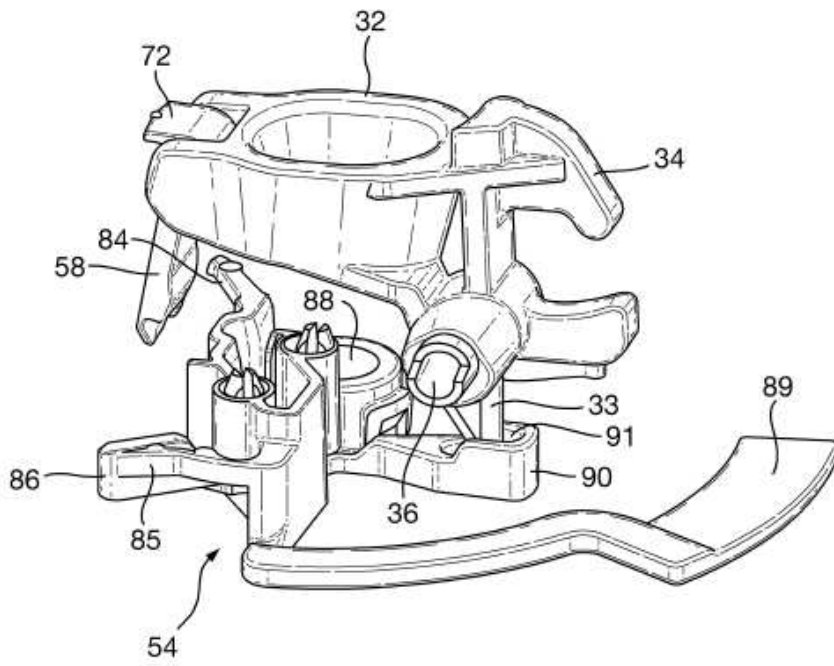


Fig.11.

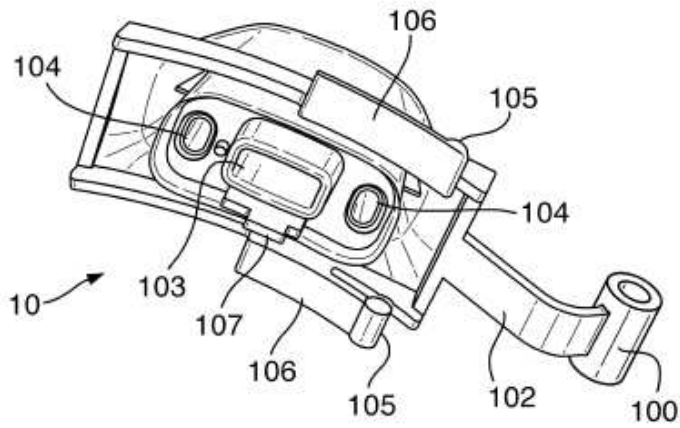


Fig.12.

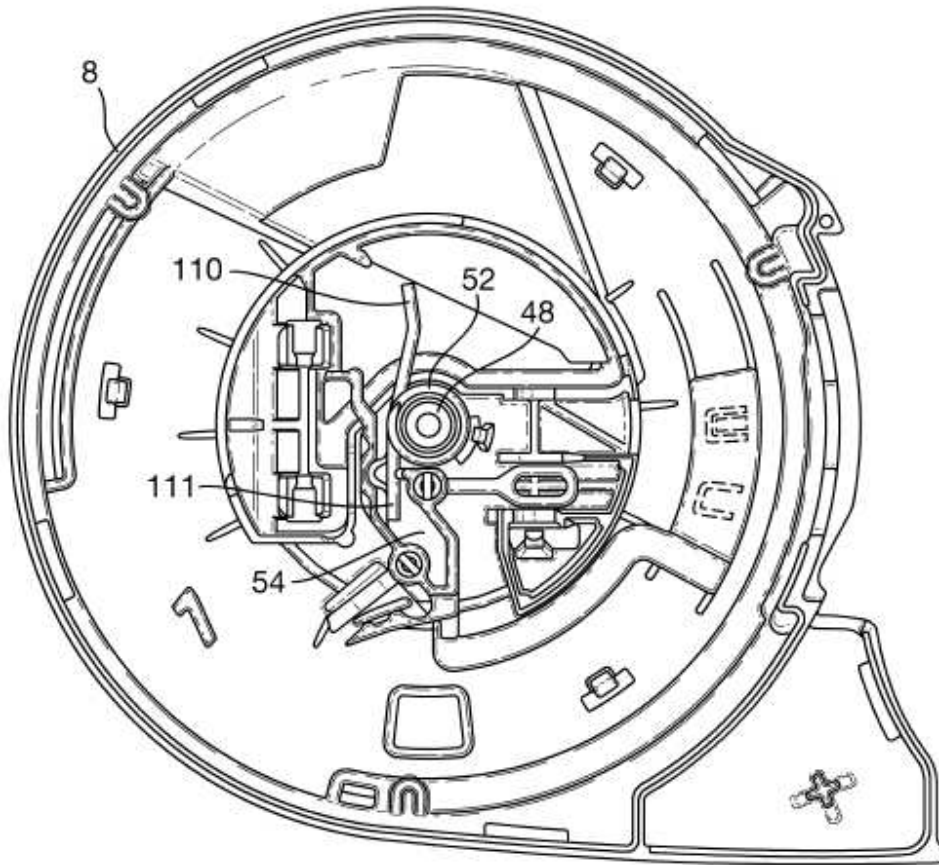


Fig.13.

