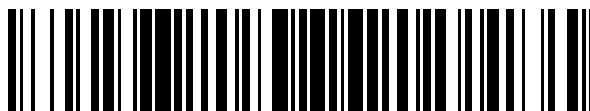


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 902**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

B65D 83/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2009 E 09819487 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2334358**

54 Título: **Dispositivo de inhalación para administrar un medicamento**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 103606 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.08.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BAKEWELL, WILLIAM;
BRIANT, JOHN;
CAMPBELL, PATRICK;
JOHN, JAMES DANIEL;
COOKE, CHARLES;
GROOMBRIDGE, CHRISTOPHER;
SMARTT, NICHOLAS;
LASTOW, OREST y
HARRISON, NICHOLAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 579 902 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

Dispositivo de inhalación para administrar un medicamento.

La presente invención se refiere a un inhalador que comprende una base con al menos una cavidad sellada que contiene un medicamento. También se describe un método para administrar un medicamento desde una cavidad sellada ubicada dentro de un inhalador.

Existen diferentes tipos de inhaladores en el mercado. 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 sustancia en polvo arrastrada en una corriente de aire. En un inhalador de polvo, el polvo puede proporcionarse en un recipiente de descarga del inhalador desde el cual se miden dosis de polvo para su administración. Como alternativa al recipiente de descarga, los inhaladores de polvo pueden comprender un único compartimiento o una pluralidad de compartimientos que contienen una o más dosis individuales de sustancia en polvo. Dichos compartimientos pueden adoptar la forma de blísteres sellados en un envase de blíster, una tira que contiene cavidades unidas a una tira de sellado u otras formas adecuadas.

El documento WO 2008/101992, respecto al cual se caracteriza la reivindicación 1, divulga un inhalador para generar un aerosol.

El documento US 2003/0172927 divulga un inhalador de blíster con un mecanismo de apertura por despegado.

El documento US 2008/0092887 divulga un inhalador monodosis con un miembro de perforación para perforar una lámina.

El documento EP 1 220 698 divulga un inhalador para un medicamento en forma de polvo. El medicamento se dispone en el inhalador en diversos depósitos. Cuando el flujo de aire del inhalador alcanza un determinado valor umbral, un mecanismo de activación por aspiración hace que un cuerpo hueco alargado perfora el depósito permitiendo el acceso al medicamento.

El documento US 6 651 341 divulga un dispositivo de corte de una lámina metálica para abrir una lámina metálica que protege una dosis de polvo médico contenido en un cassette para dosificación para un inhalador. Cuando el usuario inhala a través del inhalador, el cortador de lámina metálica abre la lámina metálica y permite el acceso a una dosis en polvo previamente medida.

Cuando se corta o perfora una lámina metálica, existe el riesgo de que se desprendan pequeños fragmentos del material en lámina y éstos sean inhalados por el usuario.

El documento WO99/36116 divulga un inhalador de polvo seco que tiene, en una realización, una aleta en lámina que cubre la cavidad del medicamento. Se afirma que la aleta en lámina es levantada por el flujo de aire de la inhalación, exponiendo así el medicamento, el cual se afirma que es luego arrastrado por el flujo de aire. Esta realización se muestra en la figura 10. No existe divulgación acerca del encolado o soldado de la lámina metálica sobre la cavidad o acerca de la creación de un sellado hermético al aire o la humedad mediante la lámina metálica.

Un objeto de la presente invención es reducir el riesgo de que el usuario inhale el material en lámina que forma el sellado de la cavidad. Éste y otros objetivos, que resultarán evidentes a continuación, se alcanzan con el inhalador definido en la reivindicación 1.

La presente invención se basa en el entendimiento de que se puede reducir el riesgo de inhalación del material en lámina del sellado de la cavidad mediante la extracción (en oposición al corte o perforado) de al menos esa parte de la lámina que cubre y está herméticamente ajustada sobre la apertura de una cavidad que contiene medicamento. Un problema potencial de la extracción de la lámina metálica es que los contenidos de la cavidad son vulnerables a ser desplazados, por ejemplo, si el inhalador se invierte antes de la inhalación del usuario. Esta situación puede compararse, por ejemplo, con la penetración de la cavidad utilizando un miembro hueco a través del cual los contenidos de la cavidad son luego inhalados; en este caso el tubo y la lámina remanente alrededor del tubo evitan que los contenidos de la cavidad se desplacen inadvertidamente fuera de la cavidad.

Este problema potencial se soluciona mediante la activación por aspiración, dado que, si la tapa se levanta simultáneamente con la aspiración, no hay oportunidad de que el polvo se desplace fuera de la cavidad antes de la inhalación. De hecho, se probó un diseño del inhalador descrito en la presente, en posición invertida y se encontró que con la boca de la cavidad apuntando hacia arriba actúa básicamente tan bien como en la orientación normal.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un inhalador. El inhalador comprende

una base que contiene al menos una cavidad sellada que contiene un medicamento,

una porción de lámina metálica que comprende dos lados, estando un lado unido a la base y sellando la cavidad herméticamente,

un elemento de separación que se une al otro lado de la porción de lámina metálica para separar la porción de lámina metálica de la cavidad,

5 un mecanismo de apertura que comprende un accionador que se puede enganchar con el elemento de separación, teniendo el accionador una posición activada en la cual se desvía hacia una posición descargada, en donde, durante el movimiento de la posición activada a la posición descargada, el accionador hace que el elemento de separación sea retirado de la cavidad, y

10 un seguro que posee una primera posición, en la cual bloquea el accionador en dicha posición activada, y una segunda posición, en la cual permite al accionador situarse en la mencionada posición descargada, en donde el seguro es al menos parcialmente dispuesto en una trayectoria de flujo de forma tal que un flujo de inhalación a través de la trayectoria de flujo provoque el movimiento del seguro de la primera posición a la segunda posición.

Por consiguiente, en lugar de realizar una perforación en la lámina metálica para acceder al medicamento de la cavidad, la lámina metálica es retirada, por ejemplo, desprendida, despegada o levantada, de la cavidad. La lámina metálica extraída, estando unida al elemento de separación, puede incluso funcionar como un elemento de definición de trayectoria.

15 Debe entenderse que en la presente solicitud, los términos tales como "superior", "inferior", "encima" y "debajo" se utilizan para describir la relación interna entre los elementos del inhalador. Por lo tanto, en la presente solicitud se considera que la cavidad está ubicada "debajo" de la porción de lámina metálica, mientras que se considera que el elemento de separación se encuentra ubicado "encima" de la porción de lámina metálica, independientemente de la forma en que el usuario sostenga o manipule el inhalador. De manera similar, "horizontal" significa una dirección ubicada en el plano de la porción de lámina metálica o cualquier plano paralelo al plano de la porción de lámina metálica, y "vertical" significa cualquier dirección perpendicular a dichos planos. Por consiguiente, una línea vertical puede cruzar la cavidad, la porción de lámina metálica y el elemento de separación.

20 El elemento de separación y el accionador pueden diseñarse de diversas maneras. El elemento de separación puede tener propiedades estructurales tales como uno o más topes, salientes, nervaduras, rebordes, ganchos, canales, etc. que el accionador puede enganchar para empujar desde abajo o tirar desde arriba o levantar o virar lateralmente, etc. El accionador puede realizar diversos cursos de movimiento para enganchar el elemento de separación tales como movimientos radiales, rotatorios o tangenciales.

30 De acuerdo con al menos una realización ejemplar de la invención, el accionador comprende una palanca giratoria que tiene una porción de enganche para enganchar temporalmente el elemento de separación, estando el elemento de separación más próximo a la cavidad en la mencionada posición activada que en la mencionada posición descargada. La porción de enganche, por consiguiente, primero se baja hacia la base y luego se eleva hacia la posición descargada para levantar o virar el elemento de separación. La porción de enganche puede, por ejemplo, tener un par de mordazas que sujeten una porción proyectada de acople del elemento de separación. Otra alternativa sería que la porción de enganche contenga un tope que se inserte en un agarre de horquilla para acoplar el elemento de separación.

35 De acuerdo con al menos una realización ejemplar de la invención, el accionador comprende un resorte de activación para situar el accionador en la posición activada. Por consiguiente, puede considerarse que el accionador es accionado por resorte. El resorte de activación puede, por ejemplo, tener forma de resorte helicoidal o resorte de torsión. En el caso en que el accionador comprenda un resorte de activación combinado con una palanca u otro dispositivo relativamente no deformable, se puede ejercer una fuerza en la palanca contra la fuerza de resistencia del resorte de activación, colocando así el accionador en una posición activada. Sin embargo, la palanca también puede permanecer sin ninguna fuerza contra el resorte (e incluso estar separada del resorte), en cuyo caso únicamente el resorte es activado (accionador en posición activada). Al liberar el resorte de activación, éste afectará (por ejemplo, golpeará) la palanca con la fuerza del resorte liberado y la palanca a su vez enganchará el elemento de separación (accionador en posición descargada). Otra alternativa es permitir que el resorte de activación enganche directamente el elemento de separación sin ningún otro elemento de transmisión de fuerza entre ambos elementos.

40 De acuerdo con al menos una realización ejemplar, el inhalador comprende una tapa de salida móvil para cerrar y abrir alternativamente una salida del inhalador, tal como una boquilla o un adaptador nasal. Un pulsador se conecta a la tapa de salida. Al realizar uno de estos movimientos de apertura y cierre de la tapa de salida, el pulsador conectado se mueve para empujar el accionador desde la posición descargada a la posición activada. Por ejemplo, luego de la inhalación, cuando el usuario cierra la tapa de salida para cubrir la salida hasta la próxima inhalación, el movimiento de cierre llevará al accionador a posicionarse en su posición activada (pronta). Cuando el usuario luego abre la tapa de salida, el inhalador ya se encuentra preparado y el medicamento se administra a través de un flujo de aire provocado por la fuerza de inhalación del usuario. Una alternativa sería disponer que el accionador se active cuando el usuario abra la tapa de salida.

55 El pulsador puede comprender un saliente, tal como una rampa o una pared curva en un cuerpo móvil, y puede tener porciones que se pondrán (o girarán) sucesivamente en contacto con el accionador para empujarlo a su posición activada. El movimiento del pulsador puede ser adecuadamente un movimiento rotatorio, si bien otras direcciones, tal como lineal, son posibles. La conexión entre la tapa de salida y el pulsador puede extenderse adecuadamente a través

de una o más aperturas en el receptáculo del inhalador.

De acuerdo con al menos una realización ejemplar, el seguro se desvía hacia su primera posición. El grado de desviación es adecuadamente equilibrado con el flujo de aire esperado inducible mediante la inhalación del usuario. Por consiguiente, cuando un flujo de aire excede cierto umbral, se supera la fuerza de desviación y el seguro se mueve a su segunda posición. Cuando el flujo de aire cae por debajo del umbral, el seguro puede regresar a su primera posición, no obstante, pueden proporcionarse mecanismos para evitar temporalmente ese movimiento de retorno si otras partes del inhalador deben moverse antes de que tenga lugar el bloqueo. Finalmente, el seguro podrá moverse a su primera posición para bloquear el accionador cuando el accionador sea movido a su posición activada.

De acuerdo con al menos una realización ejemplar, el seguro comprende un primer elemento y un segundo elemento, estando el primer elemento conectado al accionador. El segundo elemento tiene una posición de soporte, en la cual inmoviliza el primer elemento, evitando así que el accionador se mueva a la posición descargada, y una posición de no soporte, en la cual el primer elemento se puede mover, permitiendo así que el accionador desviado se mueva a la posición descargada. El segundo elemento es movable a la posición de no soporte en respuesta al flujo de inhalación.

De acuerdo con al menos una realización ejemplar, el segundo elemento se desvía hacia su posición de soporte. La fuerza de desviación puede lograrse mediante un resorte u otra memoria mecánica. Una alternativa, si bien depende de la orientación, sería hacer uso de la gravedad para desviar el segundo elemento hacia su posición de soporte.

Existen diversos movimientos posibles para el primer elemento. Por ejemplo, el primer elemento puede conectarse al accionador de forma deslizable. Otra alternativa es conectarlo de forma rotatoria, la cual se refleja en al menos una realización ejemplar, en donde el primer elemento comprende un puntal alargado que tiene una primera porción del extremo que gira alrededor de un eje y una segunda porción del extremo que se adapta para ser sostenida por el segundo elemento. El eje de giro puede ser un perno que forme parte del accionador o esté conectado con él.

De manera similar, existen diversos movimientos posibles para el segundo elemento. El segundo elemento puede estar dispuesto de forma deslizable dentro del receptáculo del inhalador, en donde un resorte que se extiende desde el receptáculo del inhalador impulsará al segundo elemento a deslizarse a su posición de soporte. En otra alternativa, que se refleja en al menos una realización ejemplar, el segundo elemento (por ejemplo diseñado como un balancín) es giratorio alrededor de un eje, en donde, en respuesta al flujo de inhalación, el segundo elemento gira para permitir que el primer elemento (por ejemplo un puntal) se desprenda de su soporte.

Si bien el principio de la invención podría aplicarse a un inhalador de dosis única, se puede implementar adecuadamente en un inhalador de dosis múltiple que contiene dosis previamente medidas de un medicamento en polvo. Asimismo, si bien el principio de la invención podría aplicarse a un inhalador donde se suministran múltiples dosis en cavidades linealmente dispuestas, una configuración anular o circular puede constituir una alternativa adecuada.

De acuerdo con al menos una realización ejemplar, dicha base comprende un disco rotatorio que contiene una secuencia de cavidades orientadas circunferencialmente, estando cada cavidad sellada con la porción de lámina metálica respectiva, estando cada porción de lámina metálica unida al elemento de separación respectivo, en donde al rotar el disco, el siguiente elemento de separación es presentado al accionador. El disco rotatorio puede conectarse a una palanca separada operada manualmente. Una alternativa es conectar la rotación del disco al movimiento de la tapa de salida. Por consiguiente, tanto al abrir como cerrar la tapa de salida, el disco se rota para posicionar de esta manera el inhalador para la próxima dosis. Por ejemplo, en una realización en donde el cierre de la tapa de salida mueve el accionador hacia su posición activada, el disco rotatorio también puede moverse (posicionarse) como resultado de ese cierre.

En un inhalador de dosis múltiple, las porciones de lámina metálica pueden suministrarse como una sola lámina metálica y, opcionalmente, las porciones de lámina metálica pueden definirse mediante perforaciones u otros debilitamientos de material para facilitar la extracción de una porción de lámina metálica de la cavidad cuando el elemento de separación asociado se mueva de la base. Como alternativa a una única lámina metálica, las porciones de lámina metálica pueden aplicarse en forma de parches individuales. Las porciones de lámina metálica pueden unirse a la base y los elementos de separación mediante soldado, pegado u otro método adecuado. Debe entenderse que los términos "lámina metálica" y "porción de lámina metálica" no se limitan a una única capa de material. Por el contrario, una lámina metálica o porción de lámina metálica puede comprender una pluralidad de capas. Por ejemplo, la lámina metálica puede comprender una capa metálica recubierta con una capa de laca o polímero en uno o ambos lados en cualquier combinación adecuada para proporcionar la rigidez adecuada, capacidad de sujeción, etc.

Para separar una porción de lámina metálica de la cavidad que sella, la porción de lámina metálica debe unirse de forma apropiada al elemento de separación asociado. De acuerdo con al menos una realización ejemplar de la invención, la fuerza de sujeción entre el elemento de separación y la porción de lámina metálica respectiva asociada es mayor que la fuerza de sujeción entre la base y la porción de lámina metálica, donde la extracción del elemento de separación de su cavidad asociada hace que la porción de lámina metálica asociada se separe de la base.

De forma adecuada, el área de contacto entre una porción de lámina metálica y su elemento de separación asociado se dimensiona de forma tal que no permanecerá ninguna parte de lámina metálica rota obstruyendo el flujo de aire luego de ocurrida la separación. En otras palabras, la trayectoria de flujo corriente abajo y corriente arriba de la apertura de la

cavidad debe estar exenta de cualquier borde de lámina metálica obstructor. De forma adecuada, en la base, la trayectoria de flujo corriente arriba y corriente abajo de la apertura de la cavidad está completamente libre de lámina metálica luego de ocurrida la separación. Esto puede lograrse diseñando el elemento de separación con una extensión en la dirección de la trayectoria de flujo mayor (o igual) que en la porción de la lámina metálica. Dado que la porción de lámina metálica se extiende a través de la apertura de la cavidad para sellar la cavidad, el elemento de separación unido debe extenderse también al menos a través de la apertura de la cavidad. Como se mencionó anteriormente, las porciones de lámina metálica pueden formar parte de una lámina metálica de recubrimiento suministrada con perforaciones o debilitamientos que definen las porciones de lámina metálica. Dichas perforaciones estarían presentes entre las aperturas de la cavidad y cuando las porciones de lámina metálica se rompen en esas perforaciones o debilitamientos, cualquier borde se ubicaría lateralmente a la cavidad considerado desde una perspectiva de dirección de flujo y, en consecuencia, ningún borde obstructor estaría presente corriente arriba o corriente abajo respecto a la cavidad.

Existen diversas maneras de obtener una fuerza de sujeción mayor en la interfase elemento de separación/porción de lámina metálica que en la interfase porción de lámina metálica/base. De acuerdo con al menos una realización ejemplar de la invención, la superficie de contacto entre un elemento de separación y la porción de lámina metálica asociada es mayor que la superficie de contacto entre la porción de lámina metálica y la base. En otras palabras, la interfase elemento de separación/porción de lámina metálica es mayor que la interfase porción lámina metálica/base. Si el elemento de separación cubre la porción entera de lámina metálica, la superficie de contacto será automáticamente mayor entre el elemento de separación y la porción de lámina metálica que la superficie de contacto entre la porción de lámina metálica y la base, dado que la pieza de porción de lámina metálica ubicada directamente por encima de la apertura de la cavidad no está unida a nada y únicamente el área circundante de la lámina metálica está sujeta a la base.

Otra manera de obtener distintas fuerzas de sujeción se considera en al menos otra realización ejemplar de la invención. Las porciones de lámina metálica pueden comprender una primera capa de recubrimiento a la cual se sujeta la base y una segunda capa de recubrimiento a la cual se sujetan los elementos de separación, en donde la resistencia a la tracción de la segunda capa de recubrimiento es mayor que la resistencia a la tracción de la primera capa de recubrimiento. Las capas pueden presentar diferentes propiedades de unión, por ejemplo, soldaduras de diferentes tipos de material o pegamentos de diferentes tipos y en diferentes cantidades o cualquier combinación de los mismos.

Otras maneras de lograr la diferencia en las fuerzas de sujeción sería darle al elemento de separación formas geométricas especialmente diseñadas, por ejemplo, ranuras a las cuales se puede sujetar la lámina metálica u otras características que por ejemplo perforen la lámina metálica creando un agarre firme.

Si bien la porción de lámina metálica puede plegarse sobre las ranuras del elemento de separación o de otro modo curvarse alrededor del elemento de separación, por ejemplo, para aumentar el área de sujeción, la porción de lámina metálica puede ser adecuadamente plana, es decir, extenderse únicamente en un solo plano paralelo a la base. Esto permite un montaje simple de los elementos de separación y las porciones de lámina metálica. Una vez montadas, la lámina metálica puede fijarse a la base. Una alternativa sería sujetar primero las porciones de lámina metálica a la base y luego sujetar los elementos de separación a las porciones de lámina metálica respectivas.

De forma adecuada, la rigidez de los elementos de separación es sustancialmente mayor que la rigidez de las porciones de lámina metálica, en donde los elementos de separación permiten que las porciones de lámina metálica realicen un movimiento rígido de cuerpo y, por consiguiente, pueden levantarse o separarse de la base en lugar de despegarse.

Si bien en las realizaciones ejemplificadas anteriormente se ha descrito una cavidad con un elemento de separación asociado, una alternativa sería tener dos cavidades con un elemento de separación asociado en común. Por ejemplo, si se deben inhalar esencialmente de forma simultánea dos componentes de fármacos incompatibles, estos se proporcionan adecuadamente en dos cavidades separadas. Las dos cavidades pueden recubrirse y sellarse mediante una porción de lámina metálica común (o cada una con una porción de lámina metálica) que a su vez está unida a un elemento de separación asociado común que se extiende a lo largo de ambas cavidades. Por consiguiente, al retirar el elemento de separación de la cavidad, éste traerá consigo la porción de lámina metálica dejando al descubierto ambas cavidades desde donde se pueden arrastrar los fármacos en un flujo de inhalación. Las cavidades pueden ubicarse en serie en la base, es decir, una cavidad corriente debajo de la otra o pueden ubicarse en paralelo, es decir, el flujo de inhalación alcanza las cavidades básicamente de forma simultánea.

Se proporciona un método para administrar un medicamento desde una cavidad sellada con lámina metálica dentro del inhalador. El método comprende

proporcionar un flujo de aire a través del inhalador para activar la apertura de la cavidad sellada,

abrir la cavidad sellada en respuesta a dicho flujo de aire extrayendo al menos el área de lámina metálica correspondiente a la apertura de la cavidad, y

administrar el medicamento arrastrado por el flujo de aire.

Por consiguiente, al extraer toda la porción de lámina metálica que cubre la apertura de la cavidad (es decir, el área

- espacial rodeada por el borde de la cavidad) y, opcionalmente, también porciones de lámina metálica que están unidas a las porciones de la base que rodean la apertura de la cavidad, no quedarán fragmentos de material de lámina metálica sobre la apertura de la cavidad. Si bien se extrae la porción de lámina metálica, ésta puede mantenerse básicamente intacta, por ejemplo, utilizando un elemento de separación de la forma que se ejemplifica en el primer aspecto de la invención.
- La apertura de la cavidad sellada puede, de acuerdo con al menos un ejemplo de la realización, activarse mediante aspiración. Por consiguiente, cuando el usuario inhala, induce un flujo de aire que provoca la apertura de la cavidad sellada. Una alternativa sería activar el flujo de aire de forma manual, por ejemplo, presionando un pistón o similares.
- De acuerdo con al menos un ejemplo del método, el acto de apertura de la cavidad sellada comprende levantar la lámina metálica de la cavidad. Una alternativa posible sería despegar la lámina metálica.
- Debe entenderse que el método del segundo aspecto de la invención abarca y puede implementarse con todas las realizaciones o características descritas en conexión con el inhalador del primer aspecto de la invención, siempre y cuando dichas realizaciones o características sean compatibles con el método del segundo aspecto.
- El inhalador puede contener diversos principios activos. El principio activo puede seleccionarse de cualquier agente terapéutico o de diagnóstico. Por ejemplo, el principio activo puede ser un antialérgico, un broncodilatador (por ejemplo un agonista beta2-adrenoceptor o un antagonista muscarínico), un broncoconstrictor, un tensioactivo pulmonar, un analgésico, un antibiótico, un inhibidor de mastocitos, una antihistamina, un antiinflamatorio, un antineoplásico, un anestésico, un antitubercular, un agente de imágenes, un agente cardiovascular, una enzima, un esteroide, material genético, un vector viral, un agente antisentido, una proteína, un péptido, un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (receptor GR), un antioxidante, un antagonista de quimioquina (por ejemplo, un antagonista CCR1), un corticosteroide, un antagonista CRTh2, un antagonista DP1, un inductor de histona deacetilasa, un inhibidor de IKK2, un inhibidor de COX, un inhibidor de lipoxigenasa, un antagonista del receptor de leucotrienos, 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 de sodio epitelial) y sus combinaciones.
- Ejemplos de principios activos específicos que pueden incorporarse en el inhalador incluyen:
- (i) antioxidantes:- Alopurinol, Erdosteína, Manitol, Éster de colina de N-acetil cisteína, Éster etílico de N-acetil cisteína, N-Acetilcisteína, Amida de N-Acetilcisteína y Niacina;
 - (ii) Antagonistas de quimioquina:- BX471 ((2R)-1-[[2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi]acetil]-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilpiperazina monoclorhidrato), CCX634, N-{2-[[((2S)-3-{[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi]-4-hidroxiifenil}acetamida (véase WO 2003/051839), y ácido 2-{2-Cloro-5-[[[(2S)-3-(5-cloro-1H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[(metilamino)carbonil]fenoxi]-2-metilpropanoico (véase 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) Corticosteroides: -Alclometasona dipropionato, Amelometasona, Beclometasona dipropionato, Budesonida, Butixocort propionato, Ciclesonida, Clobetasol propionato, Desisobutirilciclesonida, Etiprednol dicloacetato, Fluocinolona acetónido, Fluticasona furoato, Fluticasona propionato, Loteprednol etabonato (tópico) y Mometasona furoato.
 - (iv) Antagonistas de DP1:- L888839 y MK0525;
 - (v) Inductores de histona deacetilasa:- ADC4022, Aminofilina, 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 sódico, Etodolac, Ibuprofeno, Indometacina, Meloxicam, Nimesulida, OC1768, OC2125, OC2184, OC499, OCD9101, Parecoxib sódico, Piceatanol, Piroxicam, Rofecoxib y Valdecoxib;
 - (viii) Inhibidores de lipoxigenasa:- Ácido ajulémico, Darbufelona, Darbufelona mesilato, Dexibuprofeno lisina (monohidrato), Etalocib sódico, Licofelona, Linazolast, Lonapaleno, Masoprocol, MN-001, Tepoxalin, UCB-35440, Veliflapon, ZD-2138, ZD-4007 y Zileuton ((\pm)-1-(1-Benzo[b]tien-2-iletil)-1-hidroxiurea);
 - (ix) Antagonistas del receptor de leucotrienos:- Ablukast, Iralukast (CGP 45715A), Montelukast, Montelukast sódico, Ontazolast, Pranlukast, Hidrato de pranlukast (sal monosódica), Verlukast (MK-679) y Zafirlukast;
 - (x) Inhibidores de MPO:- Derivado del ácido hidroxámico (N-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-fenil-4-[[4-propan-2-ilfenil]sulfonilamino]metil]piperidin-1-carboxamida), Piceatanol y Resveratrol;

- (xi) Agonistas del adrenoceptor 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 clorhidrato), carmoterol, indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida, por ejemplo 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxi-fenil]-2-hidroxi-etil)amino]hexil]oxi)-butil)-bencenosulfonamida; 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil)amino)-hexil]oxi)butil)bencenosulfonamida; GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444, GSK 678007; y un componente 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-[[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 del mismo (por ejemplo donde el contraión es clorhidrato (por ejemplo un monoclóridrato o un diclorhidrato), bromhidrato (por ejemplo un monobromhidrato o un dibromhidrato), 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);
- (xii) Antagonistas muscarínicos:- Bromuro de acilidinio, Glicopirrolato (como bromuro de *R,R*-, *R,S*-, *S,R*- o *S,S*-glicopirronio), Bromuro de oxitropio, Pirenzepina, telenzepina, Bromuro de tiotropio, Bromuro de 3(*R*)-1-fenetil-3-(9*H*-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de (3*R*)-3-[(2*S*)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tieno-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-propioniloxi)-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octano donde el contraión es, por ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, metanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), toluenosulfonato (tosilato), naftalenobisulfonato (napadisilato o heminaadisilato), fosfato, acetato, citrato, lactato, tartrato, mesilato, maleato, fumarato o succinato)
- (xiii) Inhibidores de p38:- 681323, 856553, AMG548 (2-[[2(*S*)-2-amino-3-fenilpropil]amino]-3-metil-5-(2-naftalenil)-6-(4-piridinil)-4(3*H*)-pirimidinona, Red-797, AZD6703, Doramapimod, KC-706, PH 797804, R1503, SC-80036, SCIO469, 6-cloro-5-[[2(*S*,5*R*)-4-[[4-fluorofenil]metil]-2,5-dometil-1-piperazinil]carbonil]-*N,N*,1-trimetil-α-oxo-1*H*-indol-3-acetamida, VX702 y VX745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-(feniltio)-6*H*-pirimidol[1,6-*b*]piridazin-6-ona);
- (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-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-ciclohexanocarboxílico), 2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanona (CAS número 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-tiazolcarboximidamida), 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)piridina-3-carboxamida), Piclamilast (3-(ciclopentiloxi)-*N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-metoxi-benzamida), PLX-369 (WO 2006026754), Roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-*N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)benzamida), SCH 351591 (N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-8-metoxi-2-(trifluorometil)-5-quinolinacarboxamida), SelCID(TM) CC-10004 (Calgene), T-440 (Tanabe), Tetomilast (ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2-piridincarboxílico), Tofimilast (9-ciclopentil-7-etil-6,9-dihidro-3-(2-tienil)-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]-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).
- (xv) Inhibidores de PDE5:- Gamma-glutamils-(2-iodobencil)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-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y 1-ciclopentil-3-etil-6-(3-etoxi-4-piridil)-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- (xvi) Agonistas de PPARγ:- Pioglitazona, Pioglitazona clorhidrato, Rosiglitazona Maleato, Rosiglitazona Maleato (enantiómero (-), base libre), Rosiglitazona maleato/Metformina clorhidrato y Tesaglitazar;
- (xvii) Inhibidores de Proteasa:- Inhibidor de Alfa 1-antitripsina proteinasa, EPI-HNE4, UT-77, ZD-0892, DPC-333, Sch-709156 y Doxiciclina;

- (xviii) Estatinas:- Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina y Simvastatina
- (xix) Antagonistas de Tromboxano: Ramatroban y Seratrodast;
- (xx) Vasodilatadores:- A-306552, Ambrisentan, Avosentan, BMS-248360, BMS-346567, BMS-465149, BMS-509701, Bosentan, BSF-302146 (Ambrisentan), Péptido relacionado con el gen de Calcitonina, Daglutril, Darusentán, Fandosentán potásico, Fasudil, Iloprost, KC-12615 (Daglutril), KC-12792 2AB (Daglutril), Treprostinil liposomal, PS-433540, Sitaxsentan sódico, Ferulato sódico, TBC-11241 (Sitaxsentan), TBC-3214 (N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[4-cloro-3-metil-5-isoxazolil]amino]sulfonil]-2-tiofenocarboxamida), TBC-3711, Trapidil, Treprostinil dietanolamina y Treprostinil sódico;
- (xxi) ENACs:- Amilorida, Benzamil, Triamtereno, 552-02, PSA14984, PSA25569, PSA23682 y AER002.

10 El inhalador puede contener una combinación de dos o más principios activos, por ejemplo una combinación de dos o más principios activos específicos enumerados en (i) a (xxi) anteriormente.

15 En una realización, el inhalador contiene un principio activo seleccionado 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 del fumarato de formoterol, terbutalina, sulfato de terbutalina, salbutamol base y sulfato, fenoterol, 3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(4-metilfenil)etoxi]etil]propano-sulfonamida, clorhidrato, indacaterol, bromuro de acidinio, 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 esta (por ejemplo dibromhidrato); 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 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 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 cualesquiera dos o más de estos.

20 Las combinaciones específicas de principios activos que pueden incorporarse en el inhalador incluyen:-

- 25 (a) formoterol (por ejemplo, fumarato) y budesonida;
- (b) formoterol (por ejemplo, fumarato) y fluticasona;
- (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 esta (por ejemplo, dibromhidrato) 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 esta (por ejemplo, dibromhidrato) 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-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 esta (por ejemplo, di-D-mandelato) y 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);
- 40 (f) 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 esta (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).

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista del despiece de un inhalador de acuerdo con al menos un ejemplo de la invención.

45 La figura 2 es una vista transversal de los detalles seleccionados del inhalador.

La figura 3 ilustra, al momento de la administración del medicamento del inhalador, una vista transversal de los detalles seleccionados del inhalador.

Las figuras 4 a 8 y 11 ilustran varios detalles del inhalador.

La figura 9 es una vista transversal de los detalles seleccionados del inhalador antes del posicionamiento.

50 La figura 10 es una vista transversal de los detalles seleccionados del inhalador luego del posicionamiento.

Descripción detallada de los dibujos

La figura 1 es una vista del despiece de un inhalador 2 de acuerdo con al menos una realización ejemplar de la invención. El inhalador 2 comprende un sistema de administración de dosis 4 que tiene una configuración general de disco, una porción de receptáculo superior 6, una porción de receptáculo inferior 8, una salida representada en la presente en forma de boquilla 10 y una tapa de salida 12.

El sistema de administración de dosis 4 comprende una base circular 14 que tiene una pluralidad de cavidades 16 dispuestas en forma secuencial a lo largo de la extensión circular de la base. Las cavidades 16 pueden proporcionarse con un medicamento, por ejemplo en forma de polvo seco y se sellan mediante porciones de láminas metálicas 18, para proporcionar compartimientos sellados. Las porciones de lámina metálica 18 son parte de una lámina metálica común o se proporcionan en parches separados. En el ejemplo mostrado, las perforaciones han sido proporcionadas para definir porciones de lámina metálica 18 y para facilitar la separación de la base 14. Encima de cada cavidad 16 se une un elemento de separación 20 a la parte superior de la porción de lámina metálica 18. Los elementos de separación 20 se unen mediante cualquier tipo adecuado de unión, soldadura, encolado, etc. a las porciones de láminas metálicas 18 respectivas. El movimiento ascendente o levantamiento de un elemento de separación 20 hace que la porción de lámina metálica unida 18 se separe de la cavidad 16.

Se proporciona una estructura de guía circular 22 encima de los elementos de separación 20. La estructura de guía 22 comprende una pluralidad de secciones de guía 24 divididas por paredes que se extienden de forma vertical, encontrándose cada sección de guía 24 asociada a su respectivo elemento de separación 20. Cuando se levanta un elemento de separación 20 de la base 14 que tiene las cavidades, la sección de guía asociada 24 guiará el movimiento ascendente del elemento de separación 20. Cada sección de guía 24 se proporciona con un elemento de neutralización, como por ejemplo un resorte de hojas 26. Una vez que se ha levantado el elemento de separación 20 y el medicamento de la cavidad 16 abierta se ha introducido en el flujo de aire de la inhalación y el elemento de separación 20 ha regresado a la base 14, el resorte de hojas 26 mantendrá el elemento de separación 20 en contacto con la base 14 para cubrir la cavidad 16. Esto dificultará la salida de cualquier remanente de polvo de la cavidad cubierta 16 utilizada, reduciendo el riesgo de una variación de dosis que podría ocurrir si dicho remanente de polvo fuera arrastrado en una siguiente inhalación. Además, reduce el riesgo de que el remanente de polvo salga de la cavidad 16 y atasque los componentes del mecanismo del inhalador o el riesgo de que el elemento de separación provoque un sonido vibrante no deseado por el usuario. Las paredes verticales que dividen la estructura de guía circular 22 dentro de las secciones de guía 24 funcionan como elementos de definición lateral de la trayectoria de flujo. Por consiguiente, se evita que el flujo de aire de inhalación se desvíe hacia los costados una vez que alcanza el área de la cavidad de la base 14 y se dirige a la boquilla 10. Una alternativa sería tener paredes verticales más bajas, en cuyo caso los elementos de separación 20 adyacentes podrían funcionar como elementos de definición lateral de la trayectoria de flujo.

Cada elemento de separación 20 tiene una porción 28 que cubre la base correspondiente a su respectiva cavidad 16 en la base. De forma adicional, cada elemento de separación 20 tiene una porción de proyección central 30. Se proporciona un mecanismo de apertura que comprende un accionador 32 para levantar los elementos de separación 20. El accionador se representa en la presente en forma de palanca giratoria con mordazas 34 para sujetar las porciones de proyección central 30 de los elementos de separación 20. El accionador 32 tiene una posición activada (figuras 2 y 6) en la cual las mordazas 34 están en una posición baja y luego de girar alrededor de un eje de giro 36, una posición descargada (figuras 3 y 7) en la cual las mordazas 34 están en una posición levantada. El accionador 32 con sus mordazas 34 solo gira alrededor de un eje horizontal 36 y por consiguiente quedará enfrente a la boquilla 12 durante el funcionamiento del inhalador 2.

Volviendo a la figura 1, se proporciona un inserto generalmente en forma de disco 38 debajo de la porción de receptáculo superior 6. El lado superior del inserto 38 se proporciona con dos clavijas 40. Las clavijas 40 se extienden hacia arriba a través de sus respectivas aperturas arqueadas 42 en la porción de receptáculo superior 6 y se conectan con la tapa de salida 12. Al rotarse la tapa de salida 12, las clavijas 40 transmitirán, a través de las aperturas arqueadas 42, el movimiento al inserto 38, que también rotará. El lado inferior del inserto 38 consta de un primer miembro de transmisión de fuerza, ilustrado en la presente en forma de leva 44 (véase la figura 4), el cual convertirá el movimiento rotatorio en fuerza lineal que afecta las mordazas 34 del accionador 32 para regresar el accionador 32 de su posición descargada a su posición activada. Al ponerse en contacto la leva 44 con las mordazas 34 del accionador 32 (véase la figura 5), el accionador 32 se moverá radialmente hacia el elemento de separación 20 y rotará alrededor de su eje de giro 36. Asimismo, las mordazas 34 bajarán a la posición activada o cebada del accionador 32 (véase la figura 2). El descenso de las mordazas 34 tendrá lugar contra la fuerza de un resorte helicoidal 46 que se desviará para levantar las mordazas 34 a la posición descargada. El resorte helicoidal 46 está embobinado alrededor de una columna 48 que se proyecta hacia arriba desde la porción de receptáculo inferior 8.

Como se ilustra en las figuras 4, 6 y 7, el lado inferior del inserto 38 también consta de un segundo miembro proyectado de transmisión de fuerza 50, configurado y adaptado para enganchar el extremo de un resorte de torsión 52 ubicado debajo del resorte helicoidal 46 y alrededor de la misma columna 48. El resorte de torsión 52 se conecta a un miembro de accionamiento 54 para hacer avanzar rotativamente las cavidades 16 de una en una, de forma tal de alinear cada vez una cavidad cerrada frente a la boquilla 10. El miembro de accionamiento se muestra más claramente en las figuras 8, 9, 10 y 11.

Un seguro 56 se proporciona para mantener el accionador en la posición activada, que se muestra más claramente en la figura 2. El seguro 56 comprende un primer elemento en forma de puntal alargado 58 y un segundo elemento en forma de aleta 60. El puntal alargado 58 tiene una primera porción de extremo 62 que es giratoria alrededor de un primer eje horizontal 64 cerca del extremo del accionador 32 que se encuentra distal a la boquilla 10 (las mordazas 34 se encuentran próximas a la boquilla 10). El puntal alargado 58 tiene una segunda porción de extremo 66 adaptada para ser soportada por la aleta 60. La aleta 60 gira alrededor de un segundo eje horizontal 68. La aleta cubre un número de entradas de aire 70 (figuras 1-3) proporcionadas en la porción de receptáculo inferior 8. El aire ingresa en el inhalador 2 a través de dichas entradas de aire 70 cuando el usuario inhala a través de la boquilla 10 (salida).

La figura 2 es una vista transversal de los detalles seleccionados del inhalador, en donde el inhalador se encuentra en estado cebado, es decir, el accionador 32 está en posición activada. Por consiguiente, las mordazas 34 del accionador 32 se han bajado contra la fuerza del resorte helicoidal 46 y ahora encierran la porción centralmente proyectada 30 de un elemento de separación 20 alineado con la boquilla. La segunda porción del extremo 66 del puntal alargado 58 se soporta mediante una porción de acople de la aleta 60. El seguro 56 que comprende el puntal 58 y la aleta 60 está ahora en su primera posición, en la cual bloquea el accionador 32 en la posición activada. El seguro 56 se desvía hacia su primera posición. Más específicamente, en esta realización ejemplar, la interfase o punto de contacto entre la segunda porción del extremo 66 del puntal alargado 58 y la aleta 60, está ubicado del mismo lado del segundo eje horizontal 68 que la porción de la aleta 60 que cubre las entradas de aire 70 (en la figura 2, el punto de contacto entre el puntal alargado 58 y la aleta se encuentra ubicado a la izquierda del segundo eje horizontal 68). Por consiguiente, el centro de masa y la fuerza sobre la aleta 60 proporcionada por el puntal alargado 58 se ubicarán a la izquierda (en la figura 2) del punto de giro proporcionado por el segundo eje horizontal 68, manteniendo de esta forma la aleta 60 en la posición baja ilustrada. Mientras la aleta 60 permanece inmóvil, el puntal 58 también, bloqueando de esta forma el accionador 32 en su posición activada. La fuerza ejercida sobre la aleta 60 se ajusta adecuadamente para que corresponda al umbral de flujo de aire excedido por la inhalación de un usuario. Un elemento para mantener la posición 72 se proporciona en la primera porción del extremo 62 del puntal 58. Desde arriba, el elemento para mantener la posición 72 estará en contacto con el inserto en forma de disco 38 (figura 1). Este contacto asegurará que el puntal 58 no gire accidentalmente alrededor del primer eje horizontal 64 en caso de que el usuario coloque el inhalador en una orientación diferente (por ejemplo, boca abajo) al cerrar la tapa de salida 12. Por consiguiente, la aleta 60 y el puntal 58 podrán bloquear el accionador 32 aun cuando el usuario sostiene el inhalador boca abajo al cerrar la tapa de salida 12.

En al menos otra realización, el elemento para mantener la posición 72 ilustrada podría funcionar como un elemento de resorte para desviación 72. En dicha realización, el elemento de resorte para desviación 72 no solo estaría en contacto con el inserto en forma de disco 38 (figura 1), sino que también estaría presionado hacia abajo por el inserto en forma de disco 38. Esta fuerza ejercida sobre el elemento de resorte para desviación 72 tendría un efecto de palanca en el primer eje 64, impulsando la segunda porción del extremo 66 del puntal 58 en dirección a las mordazas 34 y la boquilla (rotación en sentido horario en la figura 2). Este impulso de la segunda porción del extremo 66, que está en contacto con una porción de acople de la aleta 60, mantendría la aleta 60 desviada en la posición sustancialmente baja horizontal ilustrada. La fuerza de desvío transmitida desde el elemento de resorte para desviación 72 a la aleta 60, se ajustaría adecuadamente para que corresponda a un umbral de flujo de aire que sea excedido por la inhalación de un usuario.

En otra realización (no ilustrada en las figuras), el elemento 72 podría ser reemplazado por un resorte ubicado en el inserto 38. Podría ser un resorte de acero, por ejemplo, con una pequeña proyección en la parte superior del puntal 58 para desviarlo esencialmente de igual manera que el elemento 72.

Para administrar una dosis, el usuario inhala creando un flujo de aire suficiente para levantar la aleta 60 contra la fuerza de desvío. Esto se ilustra en la figura 3. Al levantarse la aleta 60 con el flujo de aire y girar alrededor del segundo eje 68 (sentido horario en la figura 3), la porción de acople de la aleta 60, que está del otro lado del eje, se baja, por lo cual la segunda porción del extremo 66 del puntal 58 pierde su apoyo. Esto hará que el puntal 58 gire alrededor del primer eje 64 (en sentido antihorario en la figura 3) y "gire" fuera de la porción de acople de la aleta 60. El seguro 56 está ahora en su segunda posición, en la cual permite al accionador 32 moverse a dicha posición descargada. Por consiguiente, la energía almacenada del resorte helicoidal 46 provocará el movimiento del ahora liberado accionador 32. El accionador 32 girará alrededor de su eje 36 y las mordazas 34 se levantarán, por lo cual el elemento de separación 20 enganchado se levantará de la base 14. La porción de lámina metálica 18 permanece unida al elemento de separación 20, abriendo la cavidad 16 que contiene el medicamento. La figura 1 ilustra con líneas punteadas un elemento de separación 20 siendo levantado por las mordazas 34 del accionador 32.

Se constata que el diseño del inhalador 2 ejemplificado contempla el uso de un fenómeno denominado principio de cavidad accionada por corte durante la disgregación del polvo en la cavidad 16 y el vaciado del polvo de su interior. La cavidad accionada por corte es un modelo para el flujo en una cavidad donde el límite superior se mueve en una dirección de flujo deseada y por lo tanto provoca una rotación de la cavidad. La figura 2 ilustra una cavidad 16 que contiene medicamento en polvo y tiene un espacio libre adecuado encima del polvo. En la figura 3, el flujo de aire de la inhalación pasa por este espacio libre a lo largo de una región de superficie plana, comprendiendo dicha región de superficie plana la apertura hacia la cavidad 16 que contiene el polvo. El pasaje horizontal del flujo de aire de la inhalación provoca la formación de una corriente de aire en remolino en la cavidad 16 que hace que el polvo se disgregue y salga de la cavidad 16. En general, la cavidad 16 tiene forma de ladrillo y la apertura de la cavidad tiene un borde donde los lados de la cavidad trascienden a la región de superficie plana de pasaje de flujo. De igual manera, el flujo de aire, cuando pasa la cavidad por el pasaje de flujo, preferentemente fluye paralelo al plano que coincide con el

borde de la apertura de la cavidad en el pasaje de flujo.

Mientras que la aleta 60 regresa a la posición baja luego de la administración de una dosis, las mordazas 34 del accionador 32 permanecerán en la posición descargada (véase por ejemplo la figura 7) hasta que el usuario bebe el inhalador para la siguiente dosis.

5 Si bien el cebado del inhalador 2 puede estar asociado a la apertura o cierre de la tapa de salida 12, en esta realización ejemplar se asume que al cerrar la tapa de salida 12 se ceba el inhalador 2. Por consiguiente, cuando el usuario haya inhalado una dosis (figuras 3 y 7), cerrará la tapa de salida 12 para cubrir la boquilla 10 (figura 1). Si bien la tapa de salida 12 puede diseñarse para formar diversas trayectorias, como por ejemplo trayectorias lineales o escalonadas, en esta realización ejemplar, la tapa de salida 12 se rota para cubrir la boquilla 10. Durante el cierre de la tapa de salida 12, el inserto 38 conectado con su miembro proyectado para transmisión de fuerza 50 y la leva 44 harán que las mordazas 34 del accionador 32 desciendan contra la fuerza del resorte helicoidal 46 (figura 5) y la base 14 se rote, presentando así la siguiente cavidad 16 cerrada a las mordazas 34. El inserto 38 también presionará el elemento para mantener la posición 72 del puntal 58, haciendo que el seguro 56 regrese a su primera posición, evitando de este modo que el accionador 32 levante sus mordazas 34. Posteriormente, cuando el usuario abra la tapa de salida 12 para tomar otra dosis, el inserto 38 rotará hacia el otro lado sin afectar el accionador 32 activado y bloqueado. El inhalador 2 está ahora cebado (activado) y pronto para ser disparado cuando el usuario aspire a través de la boquilla 10, permitiendo así el levantamiento por aspiración de una porción de lámina metálica 18 de la cavidad 16.

20 A fin de reducir el riesgo de bloqueo del accionador 32 en la posición activada sin haber alineado una cavidad 16 cerrada, se evita que el seguro 56 regrese a la primera posición de bloqueo antes de que la siguiente cavidad sea alineada con la boquilla 10. Asimismo, a fin de reducir el riesgo de sobre-posicionamiento, es decir, pasar una cavidad 16 cerrada por la boquilla 10 sin que la cavidad 16 sea abierta, se proporciona un mecanismo de posicionamiento para alinear de forma secuencial las cavidades con la boquilla 10, donde el mecanismo de posicionamiento se adapta para alinear la siguiente cavidad 16 con la boquilla 10 luego de mover el accionador 32 de una posición descargada a una posición activada.

25 Por consiguiente, en la realización ejemplar ilustrada, luego de la administración de una dosis, el usuario cierra la tapa de salida 12. Como se ha descrito anteriormente, la rotación de la tapa de salida 12 hace que rote el inserto 38 generalmente en forma de disco. Mediante la rotación del inserto 38, la leva 44 proporcionada impulsará el accionador 32 (véase la figura 5) a moverse a su posición activada. Por consiguiente, las mordazas 34 del accionador 32 se moverán de su posición descargada alta ilustrada en las figuras 3 y 7 a su posición activada baja ilustrada en las figuras 2 y 6.

30 Sustancialmente, de manera simultánea con la leva 44 impulsando el accionador 32, a través de la rotación del inserto 38, el segundo miembro proyectado de transmisión de fuerza 50 impulsará el mecanismo de posicionamiento a hacer avanzar la siguiente cavidad 16 y alinearla con la boquilla 10. Más particularmente, como se ilustra en la figura 6, el miembro de proyección 50 activará el resorte de torsión 52 que está conectado al miembro de accionamiento 54 (véase la figura 8). El resorte de torsión 52 activado impulsará al miembro de accionamiento 54 asociado a rotar alrededor del eje central provisto por la columna 48 (véase la figura 1) para enganchar la base 14 y de esa forma hacer que la base 14 rote para alinear la siguiente cavidad 16 con la boquilla.

40 Sin embargo, la fuerza sobre el miembro de accionamiento 54 proporcionada por el miembro de proyección 50 a través del resorte de torsión 52 es neutralizada de forma temporal, al menos hasta que el accionador 32 haya alcanzado su posición activada. Si las mordazas 34 del accionador 32 no se bajaran antes del posicionamiento, el elemento de separación 20 siguiente correría el riesgo de golpear las mordazas 34 durante el posicionamiento.

45 El miembro de neutralización comprende un freno 74 adaptado para evitar que los compartimientos se muevan. El freno 74 está sujeto a una columna lateral 75 que se proyecta desde la porción de receptáculo inferior 8 (véase la figura 1). El freno comprende una placa de freno 76 que se presiona contra la superficie envolvente exterior de la base 14 (véase la figura 9), para evitar que la base 14 rote. El miembro de neutralización también comprende un seguidor 78 (véanse las figuras 1 y 11) que se conecta al freno 74 y que recorre una pista 80 proporcionada del lado inferior del inserto 38 generalmente en forma de disco. La pista 80 se muestra más claramente en las figuras 4, 5 y 11, donde la figura 11 muestra cómo el seguidor 78 recorre la pista 80. Por consiguiente, mientras que el seguidor 78 recorre la pista 80, seguirá un trayecto irregular y cuando alcance un punto de liberación, el freno conectado 74 dejará salir la base 14 (figura 10). Ahora, se permite que la base 14 sea rotada por el miembro de accionamiento 54, que es impulsado por el resorte de torsión 52 de la forma descrita anteriormente. Por consiguiente, el sistema secuencial mecánico ejemplificado contempla activaciones alternadas del mecanismo de apertura (ejemplificados en la presente como el accionador 32 amordazado) y posicionamiento de los compartimientos (ejemplificados en la presente como cavidades selladas 16 en una base 14).

55 Como se ilustra en la figura 9, antes de liberar el freno 74, una porción del extremo del miembro de accionamiento 54 se engancha a uno de una pluralidad de dientes 82 en la base 14. Una traba en forma de brazo 84 se conecta al miembro de accionamiento 54 y puede incluso conformarse en una pieza con un miembro de accionamiento 54. La traba 84 se encuentra en una posición preventiva, en la que evita que el primer elemento (puntal 58) del seguro 56 sea soportado por el segundo elemento (aleta 60) del seguro 56. Por consiguiente, en este estado del inhalador, el accionador no

puede bloquearse en su posición activada. Por consiguiente, se reduce el riesgo de volver a disparar desde la misma cavidad 16.

5 Al liberar el freno 74, el miembro de accionamiento 54, mediante el diente 82 enganchado, rotará la base 14 a la siguiente cavidad. Las figuras 9 y 10 también ilustran un gatillo 86 siendo montado giratoriamente en un punto de giro del miembro de accionamiento (indicado con líneas punteadas). En la figura 9, el gatillo 86 se retrae, mientras que en la figura 10 el gatillo 86 avanza para enganchar el diente 82, ilustrado en la presente enganchado con el lado opuesto del mismo diente 82 que es empujado por el miembro de accionamiento 54. El gatillo 86 evita que el miembro de accionamiento 54 rote de más la base 14, asegurando que el inhalador posicione únicamente una cavidad por vez.

10 El miembro de accionamiento 54 y la traba 84 están conectados a un barrilete 88 común (mejor ilustrado en la figura 11) que gira alrededor de la columna central 48 (figura 1) proyectado hacia arriba de la porción de receptáculo inferior 8. A medida que el miembro de accionamiento 54 rota la base 14, la traba 84 será sacada de la posición de prevención, como se ilustra en la figura 10, permitiendo que el puntal 58 sea soportado por la aleta 60 y asegure el accionador activado. El inhalador se encuentra ahora cebado.

15 Como se describió anteriormente, en particular en relación con las figuras 2 y 3, cuando el usuario abre la tapa de salida 12 e inhala a través de la boquilla 10, la aleta 60 se levanta de forma tal que el puntal 58 se separa de la aleta 60, desbloqueando el accionador 32. El accionador 32 activado por el resorte helicoidal 46 será levantado, de forma tal que las mordazas 34 del accionador 32 extraigan el elemento de separación 20 y la porción de lámina metálica 18 de la cavidad 16 alineada en este momento con la boquilla 10. Como puede verse en la figura 11, un brazo movable de extracción 90 conecta el miembro de accionamiento 54 con el accionador 32. A medida que se levantan el accionador 20 y las mordazas 34, el brazo de extracción 90 sigue ese movimiento, por el cual, en el otro extremo del brazo de extracción 90, el miembro de accionamiento 54 será movido del estado cebado indicado en la figura 10 al estado disparado indicado en la figura 9. Como consecuencia, la traba 84 volverá a su posición de prevención indicada en la figura 9. Posteriormente, cuando el usuario cierra la tapa de salida 12, el inhalador estará una vez más cebado.

25 Si el usuario, por algún motivo, no cierra la tapa de salida 12 lo suficiente, el seguidor 78 que se desplaza en la pista 80 no alcanzará su punto de liberación y como consecuencia el freno 74 no será liberado. Esto significa que no tendrá lugar el posicionamiento. Asimismo, si bien el accionador 32 se encuentra en su posición activada, no se bloqueará, ya que el bloqueo puede ocurrir únicamente en relación con el posicionamiento, como se explicó anteriormente. Por consiguiente, si el usuario abre la tapa de salida 12, que no ha sido totalmente cerrada, el accionador 32 simplemente regresará a su posición descargada.

30 El mecanismo de posicionamiento descrito en la presente permite que la rotación de la base 14 se limite a una dirección. Por consiguiente, se puede evitar que ocurra el desposicionamiento. Esto puede suponer una ventaja en relación con otros tipos de mecanismos de apertura o elementos de separación.

35 Debe entenderse que en la presente solicitud, los términos tales como "superior", "inferior", "encima", "debajo" se utilizan con fines explicativos para describir la relación interna entre los elementos del inhalador, independientemente de la orientación del inhalador en el ambiente circundante. Por ejemplo, en la realización ejemplificada en los dibujos, se considera que las cavidades 16 están ubicadas "debajo" de las porciones de lámina metálica 18, mientras que se considera que los elementos separadores 20 se encuentran ubicados "encima" de las porciones de lámina metálica 18, independientemente de la forma en que el usuario sostenga o manipule el inhalador 2. De manera similar, "horizontal" significa una dirección ubicada en el plano de las porciones de lámina metálica 18 o cualquier plano paralelo al plano de las porciones de lámina metálica 18 y "vertical" significa cualquier dirección perpendicular a dichos planos. Por consiguiente, una línea vertical puede cruzar las cavidades 16, la porción de lámina metálica 18 y los elementos de separación 20.

45 La mayoría de los componentes del inhalador 2, como por ejemplo la base 14, los elementos de separación 20, el accionador 32 y el seguro 56 están adecuadamente fabricados a partir de material plástico como por ejemplo polímero. Sin embargo, otros materiales, como por ejemplo metal o cerámica son alternativas posibles.

El inhalador 2 puede comprender adecuadamente una estructura que proporciona una protección contra la humedad como por ejemplo un sumidero absorbente de humedad como se describe en WO2006/000758 o cualquier otra alternativa para incluir un material desecante.

50 En una realización adicional (no ilustrada en las figuras), la tapa 12 podría reemplazarse por una tapa que se extienda sobre la mayor parte del receptáculo y que tenga una configuración abierta en la cual la boquilla quede expuesta y una configuración cerrada en la cual la boquilla y la mayor parte del receptáculo estén incluidos en la tapa. La tapa podría tener, formadas en su superficie interna, las superficies de leva que en las realizaciones anteriores se encuentran asociadas con el inserto 38. Se proporcionará una apertura en el receptáculo a través de la cual algunas o todas las superficies de leva podrían proyectarse con el fin de enganchar las partes correspondientes del mecanismo en el interior del receptáculo.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (2), que comprende
una base (14) que contiene al menos una cavidad (16) sellada que contiene medicamento,
una porción de lámina metálica (18) que comprende dos lados, estando un lado unido y sellando la cavidad herméticamente,
un elemento de separación (20) que se une al otro lado de la porción de lámina metálica para separar la porción de lámina metálica de la cavidad,
un accionador (32) que se puede enganchar con el elemento de separación, teniendo el accionador una posición activada en la cual se desvía hacia una posición descargada,
un elemento para desviación (46) para mover el accionador (32) de la posición activada a la posición descargada y
un seguro (56, 58, 60) que posee una primera posición, en la cual bloquea el accionador en dicha posición activada, y una segunda posición, en la cual permite al accionador situarse en la mencionada posición descargada, donde el seguro es al menos parcialmente dispuesto en una trayectoria de flujo de forma tal que un flujo de inhalación a través de la trayectoria de flujo provoque el movimiento del seguro desde la primera posición a la segunda posición caracterizado por que durante el movimiento de la posición activada a la posición descargada, el accionador hace que el elemento de separación sea retirado de la cavidad.
2. El inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 1, donde dicho accionador (32) comprende una palanca giratoria que tiene una porción de enganche (34) para enganchar temporalmente el elemento de separación (20), estando la porción de enganche más próxima a la cavidad (16) en la mencionada posición activada que en la mencionada posición descargada.
3. El inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el accionador (32) comprende un resorte activable (46) para situar dicho accionador en la posición activada.
4. El inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende
una salida (10), como por ejemplo una boquilla o un adaptador nasal,
una tapa de salida (12) movable para cerrar y abrir alternativamente la salida, y
un pulsador (44, 50) conectado a la tapa de salida,
donde, al realizar uno de estos movimientos de apertura y cierre de la tapa de salida, el pulsador conectado se mueve para empujar el accionador (32) de la posición descargada a la posición activada.
5. El inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 4, donde los movimientos de apertura y cierre de la tapa de salida (12) son rotatorios, donde el pulsador comprende una leva (44) que convierte el movimiento rotatorio de la tapa de salida en una fuerza de empuje lineal que actúa sobre el accionador (32).
6. El inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el seguro (56, 58, 60) se desvía hacia su primera posición.
7. El inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 6, donde el seguro (56, 58, 60) comprende un primer elemento (58) y un segundo elemento (60), estando el primer elemento conectado al accionador (32), teniendo el segundo elemento
una posición de soporte, en la cual inmoviliza el primer elemento, evitando que el accionador se mueva a la posición descargada, y
una posición de no soporte, la cual permite el movimiento del primer elemento, permitiendo que el accionador desviado se mueva a la posición descargada,
donde el segundo elemento es movable a la posición de no soporte en respuesta al flujo de inhalación.
8. El inhalador (2) como se reivindica en la reivindicación 7, donde el segundo elemento (60) es desviado hacia su posición de soporte.
9. El inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7-8, donde el primer elemento (58) comprende un puntal alargado que tiene una primera porción de extremo (62) que es giratoria alrededor de un eje (64) y una segunda porción del extremo (66) adaptada para ser soportada por el segundo elemento (60).
10. El inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7-8, donde el segundo elemento (60) es

giratorio alrededor de un eje (68), donde, en respuesta al flujo de inhalación, el segundo elemento gira para permitir que el puntal (58) se desprenda de su soporte.

5 11. El inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde dicha base (14) comprende un disco rotatorio (4) que contiene una secuencia de cavidades (16) orientadas circunferencialmente, estando cada cavidad sellada con una porción de lámina metálica (18) respectiva, estando cada porción de lámina metálica unida a un elemento de separación (20) respectivo en donde, al rotar el disco, el siguiente elemento de separación se presenta al accionador (32).

10 12. El inhalador (2) como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones precedentes, donde el polvo del medicamento contiene un principio activo seleccionado 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 del fumarato de formoterol, terbutalina, sulfato de terbutalina, salbutamol base y sulfato, fenoterol, 3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etil]propano-sulfonamida, clorhidrato, indacaterol, bromuro de aclidinio, *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 esta (por ejemplo, dibromhidrato); *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 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, 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 cualesquiera dos o más de estos.

15

20

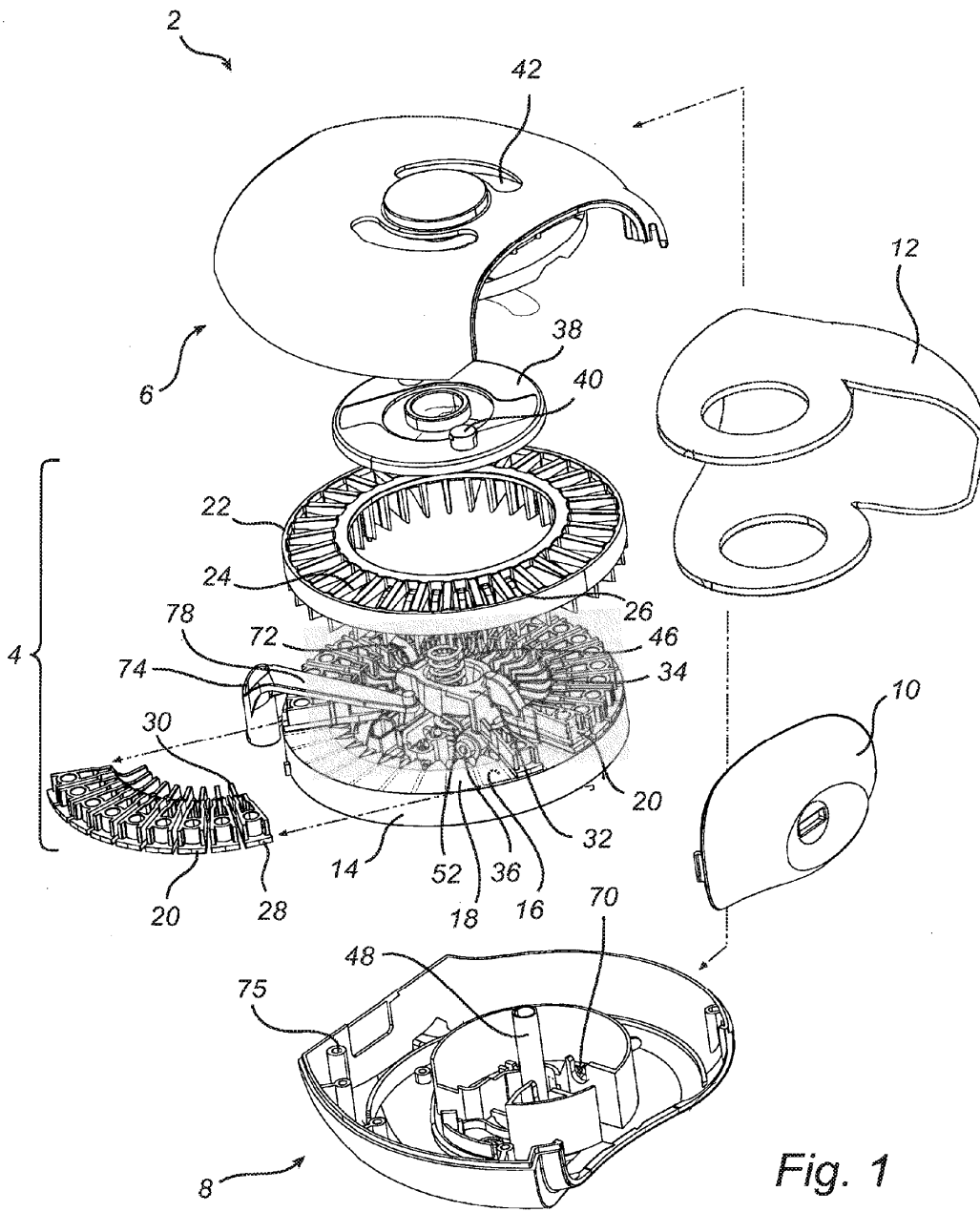
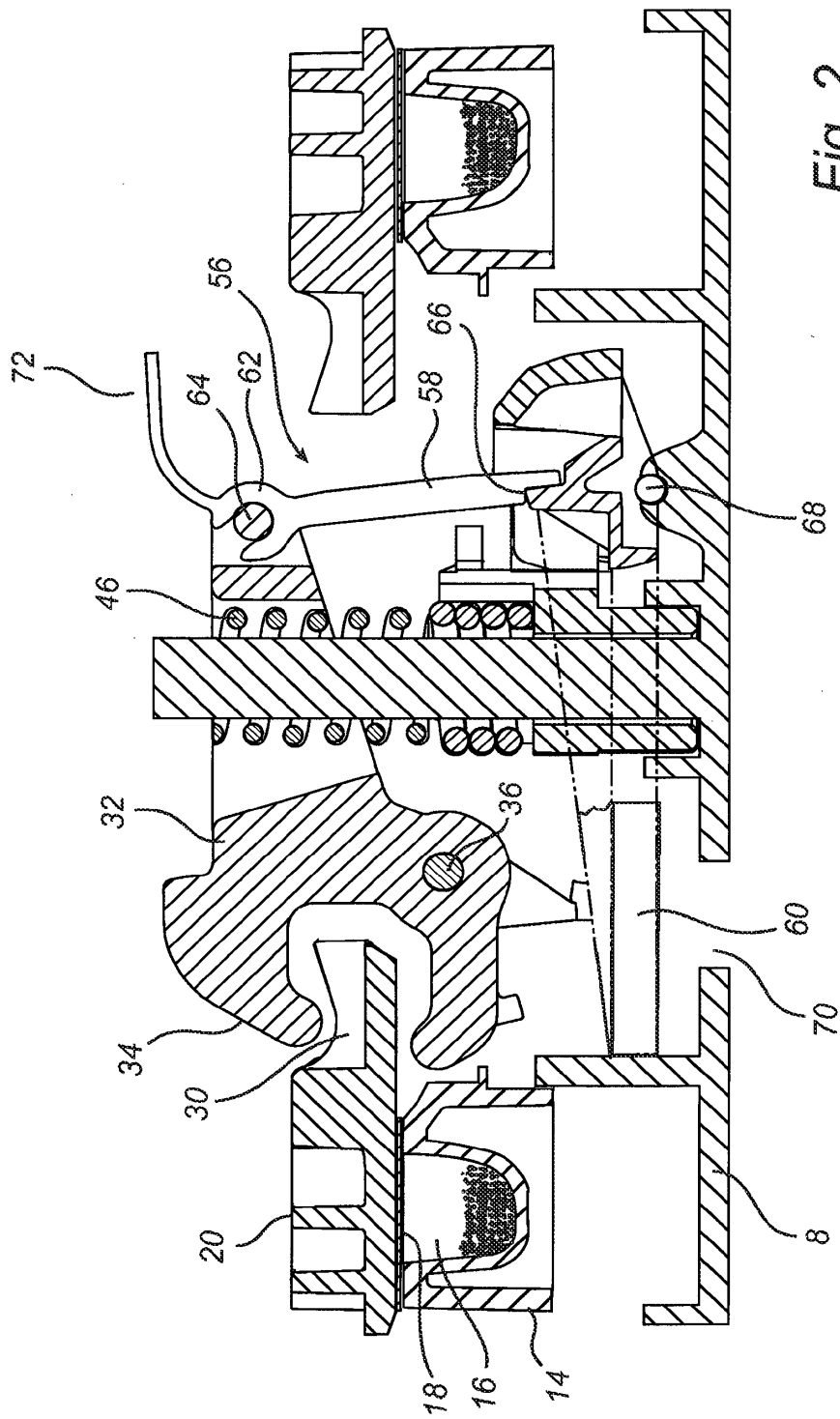
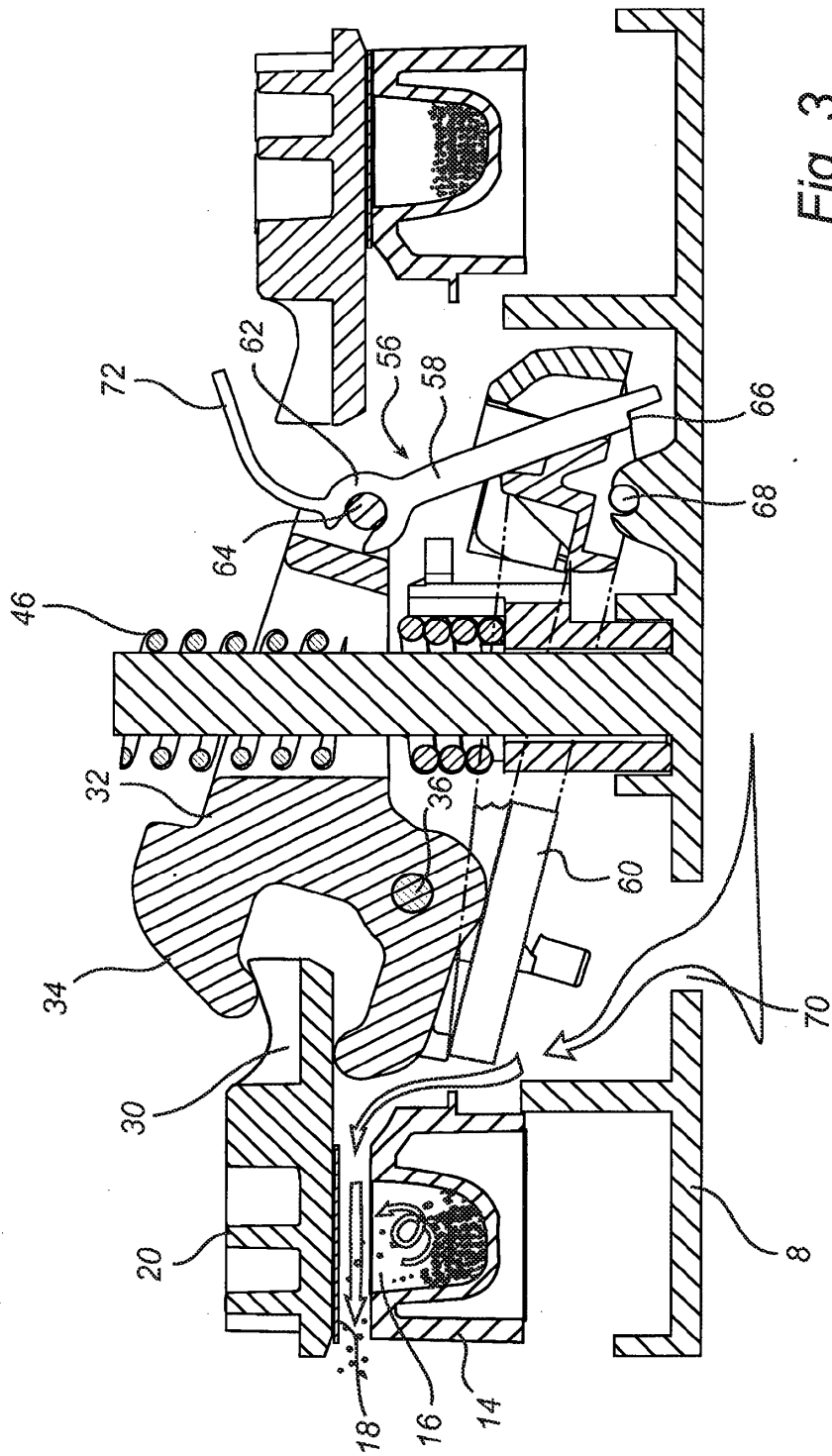
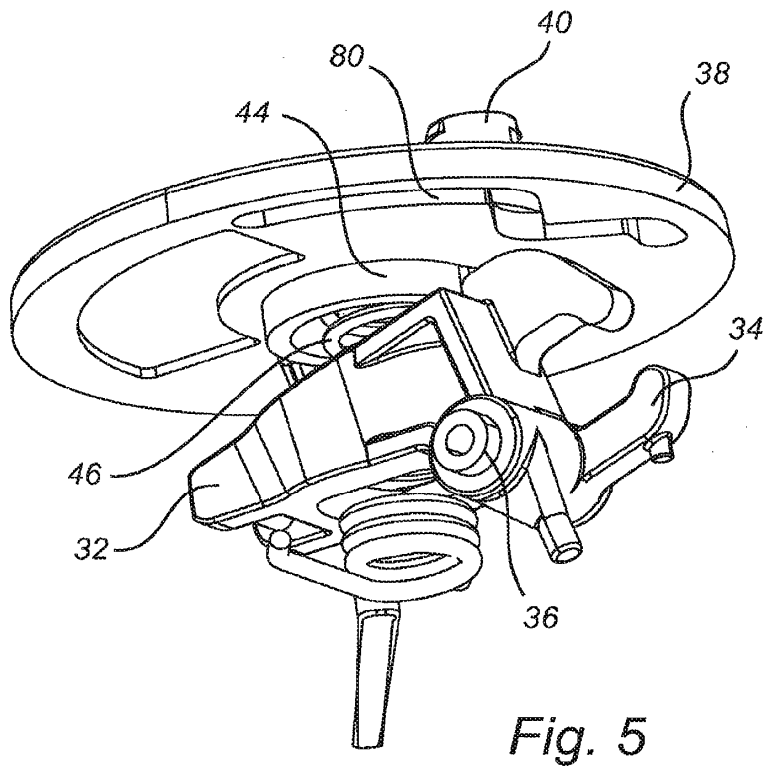
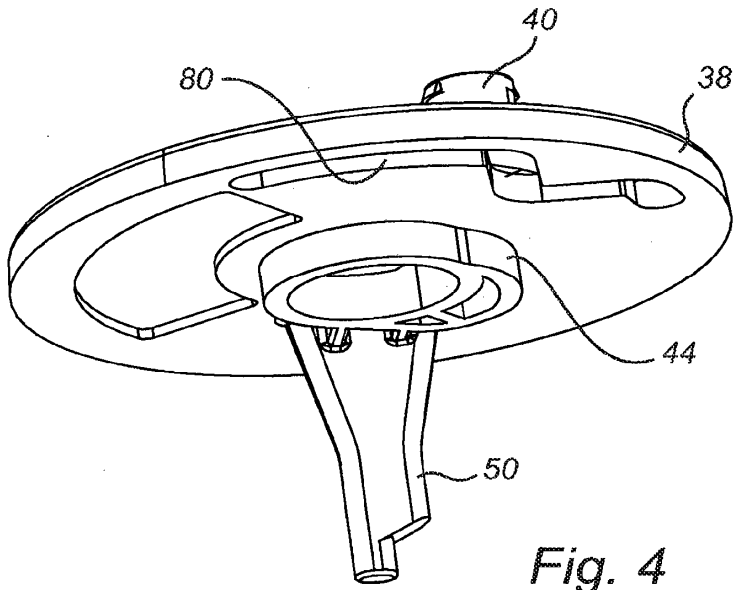
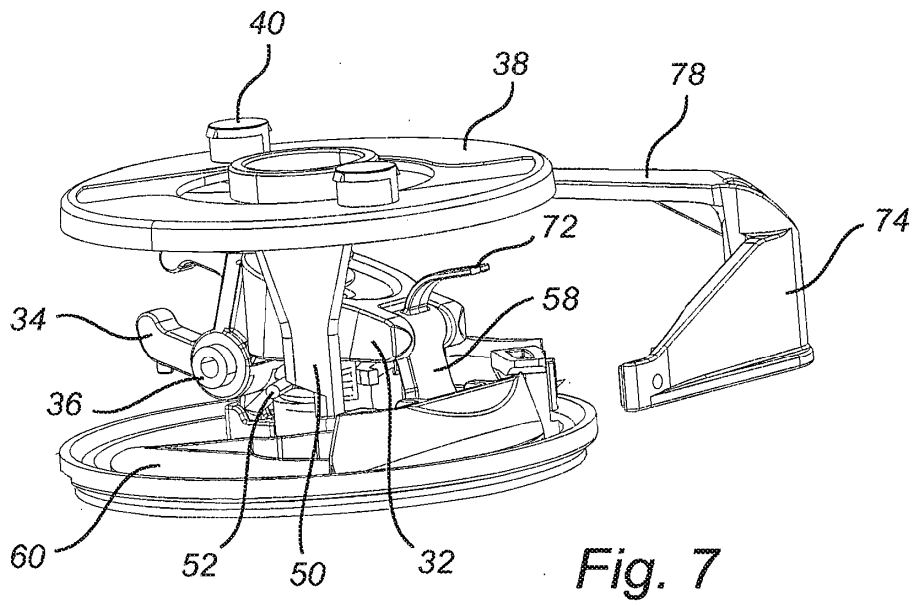
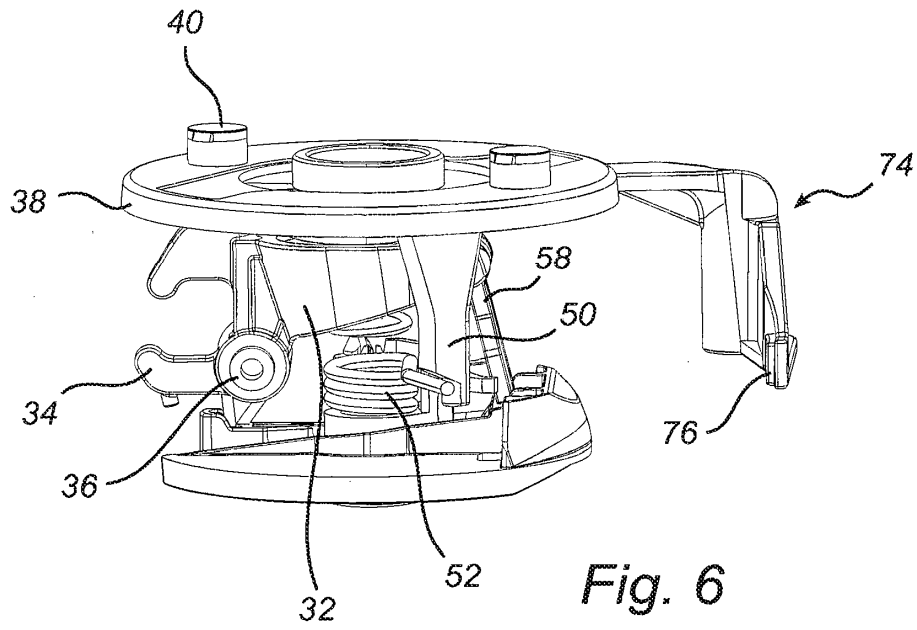


Fig. 1









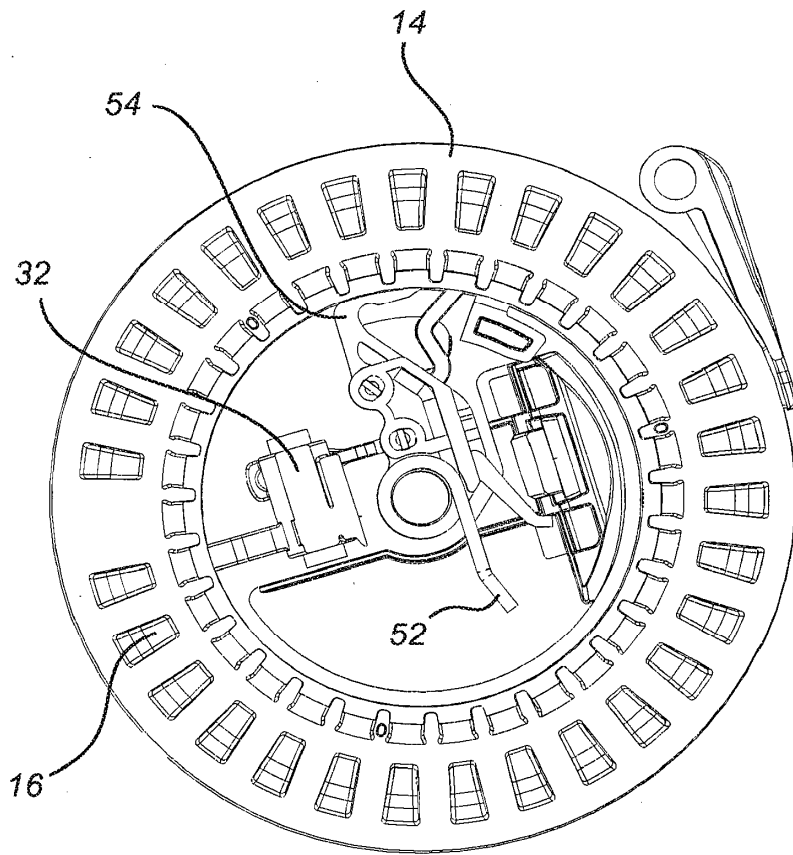


Fig. 8

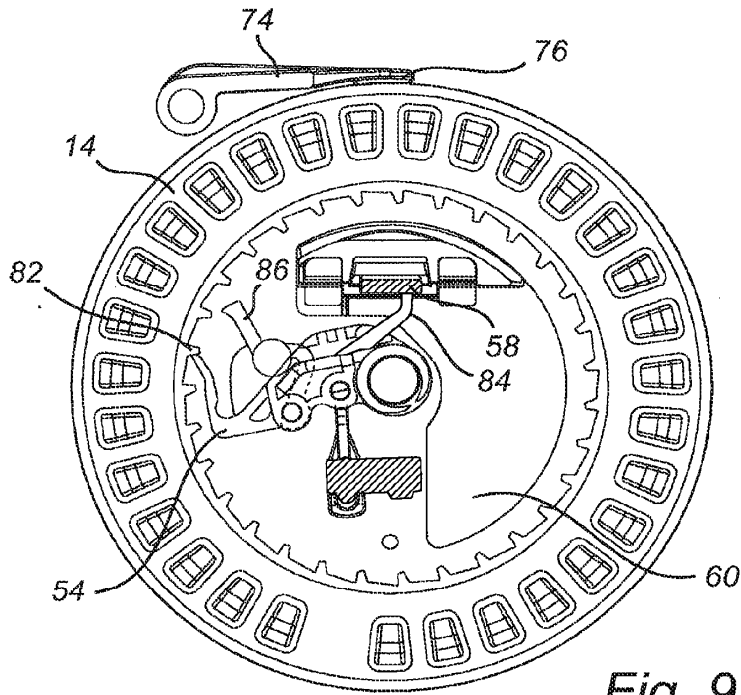


Fig. 9

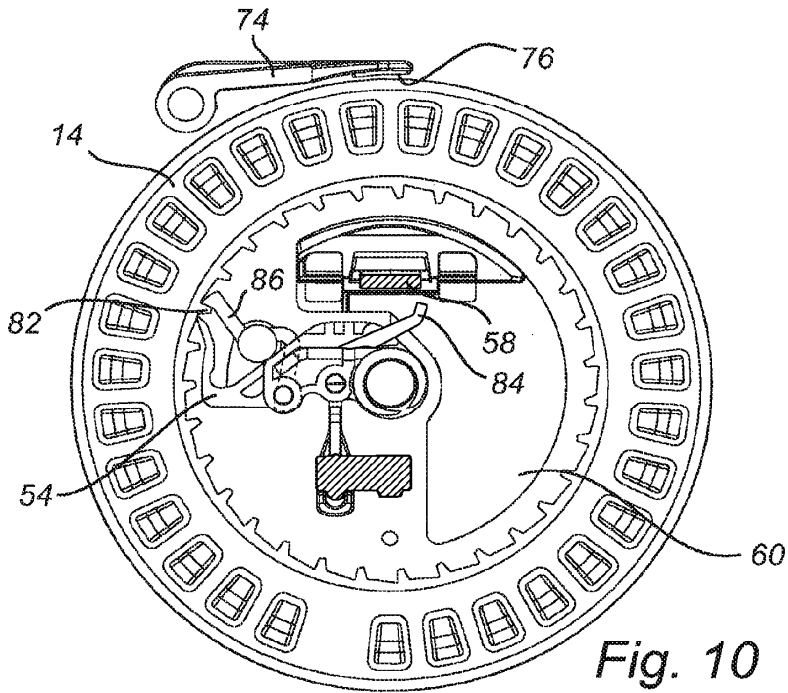


Fig. 10

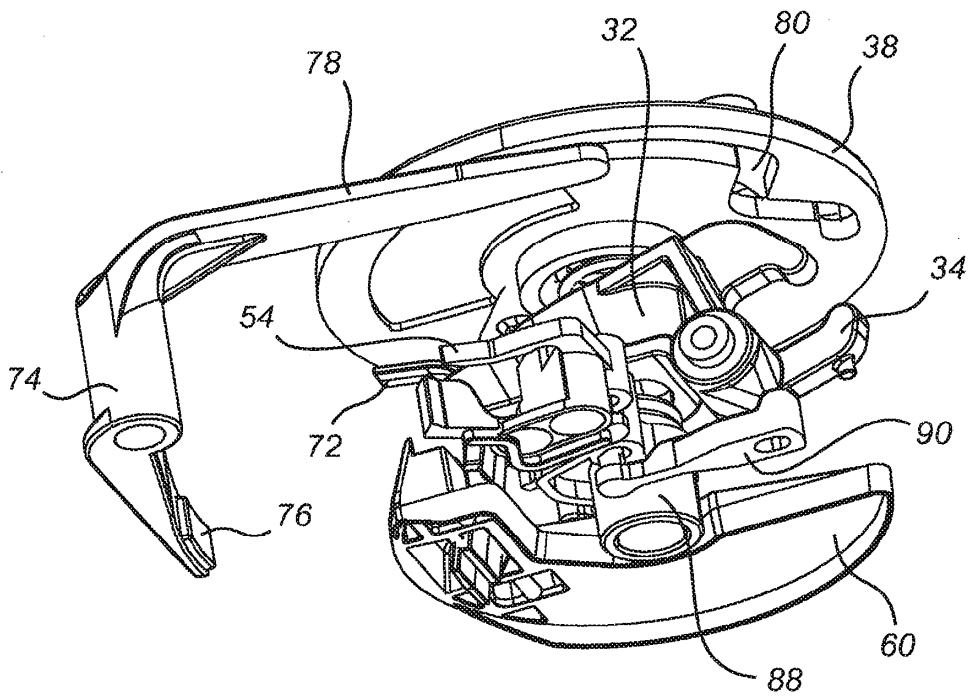


Fig. 11