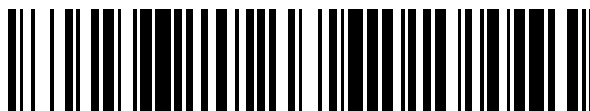


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 689**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2014** **PCT/GB2014/050132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014** **WO14114916**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2014** **E 14700783 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017** **EP 2948208**

54 Título: **Elemento de perforación de blíster para un inhalador de polvo seco**

30 Prioridad:

23.01.2013 GB 201301192

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

04.09.2017

73 Titular/es:

VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es:

WILSON, PETER y
MELINIOTIS, ANDREAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 631 689 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

Elemento de perforación de blíster para un inhalador de polvo seco

5 La presente invención se refiere a un elemento de perforación de blíster para un dispositivo de inhalación de polvo seco. En particular, se refiere a un elemento de perforación para pinchar la cubierta de lámina de un blíster que contiene una dosis individual de medicamento para su inhalación por un usuario del dispositivo de inhalación.

10 La administración por vía oral o nasal de un medicamento utilizando un dispositivo de inhalación es un procedimiento particularmente interesante de administración de fármacos puesto que estos dispositivos son relativamente sencillos de usar para un paciente de manera discreta y en público. Al igual que para administrar un medicamento para tratar enfermedades locales de las vías respiratorias y otros problemas respiratorios, más recientemente también se han utilizado para administrar fármacos al torrente sanguíneo a través de los pulmones, evitando así la necesidad de inyecciones hipodérmicas.

15 Es común que las formulaciones en polvo seco estén previamente envasadas en blísteres, cada uno de los cuales contiene una única dosis de polvo que se ha medido de manera precisa y sistemática. El blíster protege cada dosis frente a la entrada de humedad y la penetración de gases tales como oxígeno y además protege la dosis de la luz y la radiación UV que pueden tener un efecto perjudicial sobre el medicamento y sobre el funcionamiento de un inhalador utilizado para administrar el medicamento a un paciente.

20 Un envase tipo blíster comprende generalmente una base que tiene una o varias cavidades separadas que definen blísteres para recibir dosis individuales de medicamento y una cubierta en forma de hoja generalmente plana que está sellada con respecto a la base menos en la zona de las cavidades. El material de base es normalmente un material laminado que comprende una capa de polímero en contacto con el fármaco, una capa blanda de aluminio templado y una capa de polímero externa. El aluminio proporciona la barrera frente a la humedad y al oxígeno, mientras que el polímero ayuda a la adhesión del aluminio a la laca de termosellado y proporciona una capa relativamente inerte en contacto con el fármaco. El aluminio templado blando es dúctil de modo que puede "conformarse en frío" para obtener la forma de blíster. Normalmente tiene un grosor de 45 µm. La capa de polímero externa proporciona una resistencia y tenacidad adicionales al material laminado.

25 El material de cubierta es normalmente un material laminado que comprende una laca de termosellado, una capa de aluminio laminada en duro y una capa de laca externa. La capa de laca de termosellado se une a la capa de polímero del material laminado de la lámina de base durante el termosellado para proporcionar un sellado alrededor de la parte superior de la cavidad del blíster. La lámina de templado dura es relativamente frágil para permitir su perforación sencilla mediante un elemento de perforación que forma parte de un dispositivo de inhalación, para crear una o varias aberturas en la cubierta. Estas aberturas permiten que fluya aire o gas a través del blíster, arrastrando así el polvo seco y haciendo que se extraiga del blíster. Entonces puede desaglomerarse el polvo para formar una nube respirable y ser adecuado para su inhalación por parte del usuario.

30 Se conocen los dispositivos de inhalación que reciben un envase tipo blíster o una tira de blísteres. El accionamiento del dispositivo hace que un mecanismo indique y perfora un blíster de modo que cuando se utiliza el dispositivo, el aire se desplaza a través del blíster arrastrando la dosis, que a continuación se extrae del blíster a través del dispositivo y a través de las vías respiratorias del paciente hasta los pulmones. Por la patente europea n.º 1684834B1 propia del solicitante se conoce un dispositivo de este tipo.

35 El flujo de aire puede crearse mediante la inhalación del usuario. Este tipo de dispositivos inhaladores se conocen generalmente como dispositivos pasivos. Alternativamente, el inhalador puede incluir una fuente de energía tal como una bomba mecánica o depósito de gas a presión para generar presión o succión. El flujo de aire o gas en estos dispositivos activos puede ser potencialmente mayor que en un dispositivo pasivo y más repetible. Esto puede dar lugar a un vaciamiento del blíster que sea mejor y más consistente.

40 Se ha encontrado que es difícil controlar el tamaño y la configuración de la abertura que se perfora en una cubierta de blíster porque puede ser que la lámina no siempre se rasgue o rompa de una manera consistente. Sin embargo, los medios con los que se perfora el blíster son de una importancia crucial en el funcionamiento de un dispositivo de inhalación de polvo seco.

45 Es común que se produzcan problemas porque, cuando se perfora la cubierta, se forman aletas de lámina que se empujan al interior del blíster. Éstas pueden hacer que el polvo quede atrapado en el blíster o pueden tapar la abertura. Se apreciará que resulta beneficioso formar una abertura grande en la cubierta de blíster para permitir un flujo de aire suficiente a través del blíster y para permitir la extracción de aglomerados que pueden haberse formado en el polvo durante el almacenamiento. Sin embargo, una abertura grande en el blíster significa que las aletas de la lámina son grandes y así es más probable que atrapen el polvo e impidan el flujo de aire. Además, puede quedar atrapado más polvo dependiendo de la orientación en la que se sujeta el dispositivo cuando tiene lugar la perforación.

Aunque la solicitud anterior propia del solicitante EP1868674A, que se incorpora al presente documento como referencia, proporciona un elemento de perforación de blíster que aborda el problema de que quede atrapado polvo en el blíster por una aleta de la lámina cortada en la cubierta de blíster, muchos polvos son de naturaleza particularmente cohesiva y forman aglomerados en el blíster que todavía pueden quedar atrapados más fácilmente que los polvos menos cohesivos en los que se forman aglomerados con menos facilidad. Por tanto, se desea minimizar adicionalmente la posibilidad de que el polvo quede atrapado detrás de una aleta de la lámina, particularmente cuando la dosis se forma a partir de un polvo más cohesivo con una mayor probabilidad de aglomeración. También se desea proporcionar un elemento de perforación de blíster que proporcione una perforación más consistente y en el que la probabilidad de que el polvo quede atrapado dependa menos de la orientación en la que se encuentra el inhalador cuando se produce la perforación.

La presente invención pretende proporcionar un elemento de perforación de blíster que garantice un flujo de aire suave a través del blíster y evite o reduzca la cantidad de polvo que puede quedar atrapada detrás de las aletas de la lámina creadas en la cubierta de blíster cuando se perfora la cubierta de blíster.

Según la invención, se proporciona un elemento de perforación de blíster para pinchar la cubierta de un blíster que contiene una dosis de medicamento para su inhalación por un usuario, que comprende un cuerpo que tiene una superficie y una abertura en la superficie para el paso de aire, o para el paso del medicamento arrastrado con el aire, a través del cuerpo, en el que el cuerpo incluye un par de dientes de corte separados que se elevan desde la superficie en una relación separada uno al lado de otro, siendo los dientes simétricos con respecto a un plano que se extiende entre los dientes que es perpendicular a la superficie, sobresaliendo cada diente de corte en voladizo de dicha abertura, comprendiendo cada diente una parte vertical que se extiende desde la superficie adyacente a, o desde, una periferia de la abertura y una parte en voladizo que se extiende desde un extremo superior de la parte vertical y sobresale hacia fuera con respecto a dicha abertura, teniendo cada diente un borde de corte distal en un extremo libre alejado de dicha superficie, comprendiendo además cada diente un vértice que se sitúa sobre el borde de corte distal y que está configurado para pinchar inicialmente una cubierta de blíster, extendiéndose dicho borde de corte distal desde el vértice de cada diente en dos direcciones diferentes y con un ángulo hacia la superficie, en el que una primera parte del borde de corte distal de cada diente se extiende desde el vértice en una dirección hacia el vértice del otro diente y una segunda parte del borde de corte distal de cada diente se extiende desde el vértice en una dirección que se aleja del otro diente, extendiéndose un borde de corte secundario desde el vértice de cada diente a lo largo de la parte en voladizo hacia la parte vertical, estando configurada la primera parte del borde de corte distal de cada diente para iniciar una hendidura en la cubierta de blíster pinchada inicialmente por el vértice de cada diente y el borde de corte secundario configurado para cortar una hendidura adicional en una dirección que se extiende desde el vértice a lo largo de la parte en voladizo hacia el borde de la cubierta de blíster desde el que se eleva el diente cuando se aplica presión a la cubierta de blíster por los dientes, estando separados los dientes uno de otro de modo que las hendiduras cortadas por la primera parte del borde de corte distal de cada diente se propagan en una dirección una hacia otra entre los dientes a medida que los dientes siguen penetrando en la cubierta de blíster, de modo que se crea una única hendidura continua mediante los bordes de corte secundarios y la primera parte de los bordes de corte distales, formando así una aleta que se dobla al interior del blíster por los dientes a medida que los dientes siguen penetrando a través de la cubierta de blíster, caracterizado por que la abertura tiene unos bordes opuestos primero y segundo y los dientes se elevan desde la superficie adyacente al primer borde y sobresalen en voladizo en una dirección hacia el segundo borde en tal medida que el borde de corte distal esté más cerca del segundo borde que del primer borde, en el que la primera parte del borde de corte distal de cada diente se extiende desde el vértice hacia dicha superficie con un ángulo que es más plano que el ángulo con el que se extiende la segunda parte del borde de corte distal de cada diente desde el vértice hacia dicha superficie.

En las reivindicaciones dependientes se proporcionan características preferibles y/u opcionales.

A continuación se describirán formas de realización de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 es una vista en perspectiva ampliada de un elemento de perforación de blíster según una forma de realización de la invención;

la figura 2 es una vista en planta superior ampliada del elemento de perforación de blíster mostrado en la figura 1;

la figura 3 es un alzado lateral ampliado del elemento de perforación de blíster mostrado en las figuras 1 y 2 aunque en una posición en la que se ha perforado un blíster y que muestra un blíster de manera esbozada; y

la figura 4 es una vista en planta superior del elemento de perforación de blíster y el esbozo del blíster mostrado en la figura 3.

Con referencia ahora a las figuras 1 a 4 y a la figura 1 en particular, se muestra un elemento de perforación de blíster 1 según una forma de realización de la presente invención que comprende un cuerpo 2 que tiene una superficie 3 dirigida a la cubierta de blíster con unas aberturas primera y segunda 4, 5 en la misma. La primera abertura 4 forma un trayecto de flujo de aire limpio, no cargado con fármaco al interior de un blíster 6 perforado

(véanse las figuras 3 y 4), mientras que la segunda abertura 5 forma un trayecto de flujo de aire cargado con fármaco al exterior de un blíster 6. El cuerpo 2 tiene un canal de flujo 7 que se extiende desde la segunda abertura 5 para dirigir el aire cargado con fármaco que ha pasado a través de la segunda abertura 5 al interior de una boquilla de un dispositivo de inhalación de polvo seco (no mostrado).

Un par de dientes adyacentes 8, 9 colocados en una relación separada uno al lado de otro se elevan desde el borde o la periferia 10 de la primera abertura 4 y sobresale de la primera abertura 4. Cada diente 8, 9 es simétrico con respecto a un plano que se extiende entre los dientes 8, 9 que es perpendicular a la superficie 3. Cada diente 8, 9 tiene una parte de base 11 generalmente vertical que se eleva desde la superficie 3 del cuerpo 2. Una parte en voladizo 12 se extiende desde la parte de base vertical 11 y tiene un extremo libre suspendido sobre la primera abertura 4.

Por tanto, la parte en voladizo 12 está soportada sólo en un extremo por la parte de base vertical 11 y se extiende hacia fuera sobre la primera abertura 4 sin ningún otro medio de soporte.

La abertura 4 puede tener unos bordes opuestos primero y segundo 10a, 10b extendiéndose la parte de base 11 de cada diente 8, 9 hacia arriba desde el primer borde 10a. Entonces, la parte en voladizo 12 se extiende desde la parte superior de la parte de base 11 a través de la abertura 4 por al menos la mitad de la distancia entre los bordes opuestos primero y segundo 10a, 10b y, preferiblemente, por al menos dos terceras partes de la distancia entre los bordes opuestos primero y segundo 10a, 10b.

Un borde de corte primario distal 13, 14 está formado en el extremo libre de cada parte en voladizo 12. Un vértice 15 se sitúa sobre el borde de corte distal 13, 14 y una primera parte de borde de corte distal 13 se extiende desde el vértice 15 de cada diente 8, 9 en una dirección hacia el vértice 15 del otro diente 8, 9. El vértice 15 representa el punto más alto de cada diente 8, 9 desde la superficie 3 del cuerpo 2 y las primeras partes de borde de corte distal 13 forman un ángulo desde el vértice 15 en una dirección hacia la superficie 3. Como los dientes 8, 9 están separados entre sí, las primeras partes de borde de corte distal 13 de cada diente 8, 9 no coinciden entre sí sino que están separadas por una distancia ("X" en la figura 1) entre las mismas. Si se dibujara una línea recta desde el vértice 15 de un diente 8, 9 hasta el vértice 15 del otro diente 8, 9, las primeras partes de borde de corte distal 13 se situarían sobre la misma línea, es decir las primeras partes de borde de corte distal 13 están alineadas linealmente entre sí.

Una segunda parte de borde de corte 14 se extiende desde cada vértice 15 en un sentido opuesto a la primera parte de borde de corte 13. La segunda parte de borde de corte 14 también forma un ángulo con respecto al vértice 15 en una dirección hacia la superficie 3, aunque el ángulo es más pronunciado que el ángulo con el que se extienden las primeras partes de borde de corte 13 con respecto a la superficie 3. Si la línea mencionada anteriormente se extendiera más allá del vértice 15 de cada diente 8, 9 en cada dirección, entonces las segundas partes de borde de corte distal 14 también se situarían sobre la misma línea, es decir, las partes de borde de corte distal primeras y segundas 13, 14 están alineadas linealmente entre sí.

Un borde de corte secundario 16 se extiende desde el vértice 15 a lo largo de la longitud de la parte en voladizo 12 hacia la vertical 11. El borde de corte secundario 16 también forma un ángulo desde el vértice 15 en una dirección hacia la superficie 3.

Cada diente 8, 9 tiene una primera faceta o cara en ángulo 17 que está limitada por la primera parte de borde de corte primario 13 y el borde de corte secundario 16, extendiéndose ambos desde el vértice 15. Una segunda faceta en ángulo 18 está limitada por la segunda parte de borde de corte primario 14 y el borde de corte secundario 16. La segunda faceta en ángulo 18 forma un ángulo hacia la superficie 3 con un ángulo que es más pronunciado que el ángulo con el que la primera faceta en ángulo 17 forma un ángulo hacia la superficie 3.

Como se muestra en la figura 1, hay dos aberturas adyacentes 4, 5, teniendo cada abertura 4, 5 un par de dientes 8, 9 que tienen la misma forma como se describió anteriormente. El par de dientes 8, 9 asociado con una abertura 4 está dispuesto en una relación de dorso con dorso con respecto al par de dientes 8, 9 asociado con la otra abertura 5. Sin embargo, en una forma de realización alternativa, puede haber sólo una abertura en el cuerpo y un par de dientes 8, 9 asociado con esa abertura o dos aberturas 4, 5 en lugar de una abertura pueden estar dotadas alternativamente de una forma diferente de dientes o perforador.

Cuando el elemento de perforación como se muestra en la figura 1 está montado en un dispositivo de inhalación de polvo seco y el dispositivo se hace funcionar para perforar una cubierta de blíster, la superficie 3 del cuerpo 2 se mueve hacia una cubierta 6a (véase la figura 3) de un blíster 6 que va a perforarse. De manera ideal, el elemento de perforación 1 se mueve hacia la cubierta de blíster 6a de modo que la superficie 3 y el plano de la cubierta de blíster 6a permanecen paralelos entre sí, aunque el elemento de perforación 1 puede montarse de manera pivotante, en cuyo caso no será perfectamente paralelo al plano de la cubierta de blíster 6a a medida que empiece a entrar en la cubierta de blíster 6a.

El vértice 15 de cada diente 8, 9 realiza una incisión inicial en la cubierta de blíster 6a cuando el vértice 15 se encuentra a la mayor distancia con respecto a la superficie 3. A medida que los dientes 8, 9 siguen penetrando a través de la cubierta de blíster 6a, la primera parte 13 del borde de corte distal forma una hendidura que se extiende desde el vértice 15 en una dirección hacia el vértice 15 del otro diente 8, 9 y el borde de corte secundario 16 de cada diente 8, 9 corta una hendidura que se extiende en una dirección desde el vértice 15 a lo largo de la parte en voladizo 12 hacia el borde de la cubierta de blíster 6a desde el que se eleva el diente 8, 9. A medida que los dientes 8, 9 siguen penetrando en la cubierta de blíster 6a, la hendidura formada por la primera parte 13 del borde de corte distal de cada diente 8, 9 se propaga o rompe a través del espacio "X" para unir las hendiduras formadas por cada primera parte de borde de corte distal 13 de modo que se crea una única hendidura continua formada por los bordes de corte secundarios 16 y la primera parte de los bordes de corte distales 13 de cada diente 8, 9. A medida que los dientes 8, 9 siguen penetrando a través de la cubierta 6a de un blíster, se forma una única aleta 6b que se dobla al interior del blíster 6 por los dientes 8, 9.

Pueden administrarse una diversidad de medicamentos individualmente utilizando un inhalador que incorpore un elemento de perforación de blíster según la invención. Tales medicamentos incluyen aquéllos que son adecuados para el tratamiento del asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), infecciones respiratorias, rinitis, rinitis alérgica, enfermedades y trastornos nasales; estados generales y específicos y enfermedades sistémicas con la cavidad pulmonar o nasal como sitio de administración. Tales medicamentos incluyen, pero no se limitan a, agonistas de β_2 , por ejemplo carmoterol, fenoterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol, reproterol, metaproterenol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, clenbuterol, bambuterol, procaterol, broxaterol, picumeterol y bitolterol; β -estimulantes no selectivos tales como efedrina e isoprenalina; inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo metilxantinas, teofilina, aminofilina, teofilinato de colina e inhibidores selectivos de la isoenzima PDE, inhibidores de la PDE 3, por ejemplo milrinona y motapizona; inhibidores de la PDE 4, por ejemplo rolipram, cilomilast, roflumilast, oglemilast y ONO 6126; inhibidores de la PDE 3/4, por ejemplo zardaverina y tolafentrina; inductores de HDAC2 por ejemplo teofilina; anticolinérgicos incluyendo antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) por ejemplo atropina, hioscina, glicopirrolato, ipratropio, tiotropio, oxitropio, NVA237, pirenzepina y telenzepina; estabilizadores de mastocitos, por ejemplo cromoglicato y ketotifeno; agentes antiinflamatorios bronquiales, por ejemplo nedocromil; esteroides, por ejemplo beclometasona, dexametasona, fluticasona, budesonida, flunisolida, rofleponida, triamcinolona, butixocort, mometasona y ciclesonida; agentes modificadores de la enfermedad tales como metotrexato, leflunomida, teriflunomida e hidroxycicloroquina; antagonistas del receptor de histamina tipo 1, por ejemplo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina y mizolastina; agentes antibacterianos y agentes para la fibrosis quística y/o el tratamiento de la tuberculosis, por ejemplo vacunas frente a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (por ejemplo Aerugen®), manitol, denufosol, glutatión, N-acetilcisteína, amikacina, duramicina, gentamicina, tobramicina, dornasa alfa, alfa 1-antitripsina, heparina, dextrano, capreomicina, vancomicina, meropenem, ciprofloxacino, piperacilina y rifampicina; agentes mucolíticos para el tratamiento de EPOC y fibrosis quística, por ejemplo N-acetilcisteína y ambroxol; antagonistas del receptor de histamina tipo 2; antagonistas de taquicinas neurocininas; triptanos, por ejemplo almotriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, sumatriptán, eletriptán y frovatriptán; agentes neurológicos por ejemplo apomorfina, dronabinol, dihidroergotamina y loxapina; agentes antivirales por ejemplo foscarnet, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadina, rimantadina; ribavirina; zanamivir y oseltamavir y pleconaril, inhibidores de la proteasa (por ejemplo rupintrivir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos (por ejemplo didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina y efavirenz); agonistas de los receptores α -1/ α -2 adrenérgicos, por ejemplo propylhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina, xilometazolina, tramazolina y etilnorepinefrina; inhibidores de agregación plaquetaria/agentes antiinflamatorios, por ejemplo bemiparina, enoxaparina, heparina; agentes antiinfecciosos, por ejemplo cefalosporinas, penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, betalactámicos, flouroquinolonas, estreptomina, sulfonamidas, aminoglucósidos (por ejemplo tobramicina), doripenem, pentamidina, colistimetato y aztreonam; agentes para la salud sexual, disfunción sexual incluyendo eyaculación precoz; por ejemplo, apomorfina, VR776, agentes que actúan a través de rutas mediadas por 5HT y el sistema noradrenérgico en el cerebro, leuprolide e inhibidores de PDE 5, por ejemplo, sildenafil, tadalafilo y vardenafilo; modificadores de leucotrienos, por ejemplo zileutón, fenileutón, tepoxalina, montelukast, zafirlukast, ontazolast, ablukast, pranlikast, verlukast e iralukast; inhibidores de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS); antifúngicos, por ejemplo anfotericina B, natamicina y nistatina; analgésicos, por ejemplo codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo, cannabinoides y morfina; agentes ansiolíticos/antidepresivos, por ejemplo benzodiacepinas y derivados de las benzodiacepinas, diazepam, midazolam, clordiazepóxido, lorazepam, oxazepam, clobazam, alprazolam, clonazepam, flurazepam, zolazepam; inhibidores de la triptasa y elastasa; antagonistas de la integrina beta-2; agonistas o antagonistas de los receptores de adenosina, por ejemplo agonistas de adenosina 2 α ; bloqueadores de los canales de calcio, por ejemplo gallopamil y diltiazem; análogos de las prostaciclinas, por ejemplo iloprost; antagonistas del receptor de endotelina, por ejemplo LU-135252; antagonistas de las citocinas, por ejemplo antagonistas de las quimiocinas e inhibidores y modificadores de la síntesis de citocinas incluyendo modificadores e inhibidores del factor de transcripción pro-inflamatorio, NFkB; interleucinas e inhibidores de interleucinas, por ejemplo aldesleukina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo insulina, insulina aspart, insulina glulisina; insulina lispro, insulinas neutras, regulares y solubles, insulinas isofánicas, insulina zinc, insulina protamina zinc, análogos de insulina, insulina acilada, insulina glargina, insulina detemir, glucagón, péptidos de tipo glucagón y

- exendinas; enzimas, por ejemplo dornasa alfa; macromoléculas sistémicamente activas, por ejemplo la hormona de crecimiento humano, leuprolide, interferón alfa, factores de crecimiento (por ejemplo factor de crecimiento de tipo insulina tipo 1), hormonas, por ejemplo epinefrina, testosterona y hormona paratiroidea y análogos (por ejemplo Ostabolin-C); agentes para la osteoporosis, por ejemplo bifosfonatos; agentes anticancerígenos, por ejemplo
- 5 antraciclinas, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, metotrexato, taxanos, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, alcaloides de la vinca, vincristina y 5-fluorouracilo; anticoagulantes, por ejemplo factores sanguíneos y constructos de factores sanguíneos, por ejemplo FVIII-Fc y FIX-Fc; por ejemplo FVIII-Fc; inmunomoduladores, por ejemplo ciclosporina, sirolimus y tacrolimus; inmunosupresores antiproliferativos, por ejemplo azatioprina y micofenolato de mofetilo; citocinas (por ejemplo interferones, interferón β , interleucinas y antagonistas e inhibidores de las
- 10 interleucinas); ácidos nucleicos; vacunas, por ejemplo flumist; agentes antiobesidad; terapias génicas y de diagnóstico. Resultará evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden estar asociados a una molécula o moléculas portadoras y/o utilizarse en forma de profármacos, sales, como ésteres, o como solvatos para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.
- 15 Los inhaladores que tienen un elemento de perforación de blíster según la invención también pueden utilizarse para administrar combinaciones de dos o más medicamentos diferentes. Las combinaciones específicas de dos medicamentos que pueden mencionarse incluyen combinaciones de esteroides y agonistas β_2 . Ejemplos de tales combinaciones son beclometasona y formoterol; beclometasona y salmeterol; fluticasona y formoterol; fluticasona y salmeterol; budesonida y formoterol; budesonida y salmeterol; flunisolida y formoterol; flunisolida y salmeterol;
- 20 ciclesonida y salmeterol; ciclesonida y formoterol; mometasona y salmeterol; y mometasona y formoterol. Específicamente también pueden utilizarse inhaladores según la invención para administrar combinaciones de tres medicamentos diferentes.
- 25 Un aspecto de la invención se refiere a un dispositivo de inhalación que tiene un elemento de perforación de blíster según la invención y en el que la pluralidad de dosis están contenidas en un depósito. En otro aspecto de la invención, el dispositivo de inhalación comprende la pluralidad de dosis en un envase tipo blíster multidosis. En otro aspecto de la invención el dispositivo de inhalación comprende el envase tipo blíster multidosis en forma de tira de blísteres.
- 30 Por consiguiente, en una forma de realización preferida la invención se refiere a un dispositivo de inhalación que tiene un elemento de perforación de blíster según la invención que comprende además un alojamiento y una tira de blísteres, pudiendo moverse la tira para alinear secuencialmente cada blíster con medios para abrir un blíster para permitir a un usuario inhalar dicha dosis, en el que cada blíster contiene una composición farmacéutica en forma de polvo.
- 35 Al experto en la técnica le resultarán evidentes muchas modificaciones y variaciones de la invención que entran dentro de los términos de las siguientes reivindicaciones y la descripción anterior se considerará como una descripción de las formas de realización preferidas solamente.

REIVINDICACIONES

1. Un elemento de perforación de blíster (1) para pinchar la cubierta (6a) de un blíster (6) que contiene una dosis de medicamento para su inhalación por un usuario, que comprende un cuerpo (2) que tiene una superficie (3) y una abertura (4) en la superficie (3) para el paso de aire, o para el paso del medicamento arrastrado con el aire, a través del cuerpo (2), en el que el cuerpo (2) incluye un par de dientes de corte separados (8, 9) que se elevan desde la superficie (3) en una relación separada uno al lado de otro, siendo los dientes (8, 9) simétricos con respecto a un plano que se extiende entre los dientes (8, 9), que es perpendicular a la superficie (3), sobresaliendo cada diente de corte (8, 9) en voladizo de dicha abertura (4), comprendiendo cada diente (8, 9) una parte vertical (11) que se extiende desde la superficie (3) adyacente a, o desde, una periferia (10) de la abertura (4) y una parte en voladizo (12) que se extiende desde un extremo superior de la parte vertical (11) y sobresale hacia fuera con respecto a dicha abertura (4), teniendo cada diente (8, 9) un borde de corte distal (13, 14) en un extremo libre alejado de dicha superficie (3), comprendiendo cada diente (8, 9) además un vértice (15) que se sitúa sobre el borde de corte distal (13, 14) y que está configurado para pinchar inicialmente una cubierta de blíster (6a), extendiéndose dicho borde de corte distal (13, 14) desde el vértice (15) de cada diente (8, 9) en dos direcciones diferentes y con un ángulo hacia la superficie (3), en el que una primera parte (13) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se extiende desde el vértice (15) en una dirección hacia el vértice (15) del otro diente (8, 9) y una segunda parte (14) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se extiende desde el vértice (15) en una dirección que se aleja del otro diente (8, 9), extendiéndose un borde de corte secundario (16) desde el vértice (15) de cada diente (8, 9) a lo largo de la parte en voladizo (12) hacia la parte vertical (11), estando configurada la primera parte (13) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) para iniciar una hendidura en la cubierta de blíster (6a) pinchada inicialmente por el vértice (15) de cada diente (8, 9) y el borde de corte secundario (16) configurado para cortar una hendidura adicional en una dirección que se extiende desde el vértice (15) a lo largo de la parte en voladizo (12) hacia el borde de la cubierta de blíster (6a) desde el que se eleva el diente (8, 9) cuando se aplica presión a la cubierta de blíster por los dientes (8, 9), estando separados los dientes (8, 9) uno de otro de modo que las hendiduras cortadas por la primera parte (13) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se propagan en una dirección una hacia otra entre los dientes (8, 9) a medida que los dientes (8, 9) siguen penetrando en la cubierta de blíster, de modo que se crea una única hendidura continua mediante los bordes de corte secundarios (16) y la primera parte (13) de los bordes de corte distales, formando así una aleta (6b) que se dobla al interior del blíster (6) por los dientes (8, 9) a medida que los dientes (8, 9) siguen penetrando a través de la cubierta de blíster (6a), caracterizado por que la abertura (4) tiene unos bordes opuestos primero y segundo (10a, 10b) y los dientes (8, 9) se elevan desde la superficie (3) adyacente al primer borde (10a) y sobresalen en voladizo en una dirección hacia el segundo borde (10b) en tal medida que el borde de corte distal (13, 14) esté más cerca del segundo borde (10b) que del primer borde (10a), en el que la primera parte (13) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se extiende desde el vértice (15) hacia dicha superficie (3) con un ángulo que es más plano que el ángulo con el que la segunda parte (14) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se extiende desde el vértice (15) hacia dicha superficie (3).
2. Un elemento de perforación de blíster (1) según la reivindicación 1, en el que son las primeras partes de borde de corte distal (13) de cada diente (8, 9) las que están configuradas de modo que las hendiduras iniciales cortadas por el borde de corte distal de cada diente (8, 9) se propagan una hacia otra a medida que los dientes (8, 9) penetran en una cubierta de blíster (6a) para formar dicha única hendidura continua que se extiende entre el vértice (15) de cada diente (8, 9).
3. Un elemento de perforación de blíster (1) según la reivindicación 2, en el que dicha primera parte de borde de corte distal (13) de cada diente (8, 9) está configurada de modo que la hendidura que se extiende entre el vértice (15) de cada diente (8, 9) es lineal.
4. Un elemento de perforación de blíster (1) según cualquier reivindicación anterior, en el que el borde de corte secundario (16) se extiende desde el vértice (15) con un ángulo hacia la superficie (3).
5. Un elemento de perforación de blíster (1) según cualquier reivindicación anterior, en el que los bordes de corte secundarios (16) de respectivos dientes (8, 9) se extienden con un ángulo alejándose uno de otro.
6. Un elemento de perforación de blíster (1) según cualquier reivindicación anterior, en el que cada diente (8, 9) tiene una primera faceta en ángulo (17) limitada por dicha primera parte (13) del borde de corte distal que se extiende desde el vértice (15) de un diente (8, 9) hacia el otro diente (8, 9), y su borde de corte secundario (16).
7. Un elemento de perforación de blíster (1) según la reivindicación 6, en el que cada diente (8, 9) tiene una segunda faceta en ángulo (18) limitada por dicha segunda parte (14) del borde de corte distal que se extiende desde el vértice (15) de un diente (8, 9) en una dirección que se aleja del otro diente (8, 9), y su borde de corte secundario (16).
8. Un elemento de perforación de blíster (1) según cualquier reivindicación anterior, en el que la abertura en la superficie (3) comprende una primera abertura (4) y el par de dientes de corte separados comprenden un primer par de dientes de corte separados (8, 9), comprendiendo el cuerpo (2) una segunda abertura (5) en la superficie (3), un segundo par de dientes de corte separados que se elevan desde la superficie (3) en una relación separada uno al

- lado de otro, simétricos con respecto a un plano que se extiende entre los dientes (8, 9), que es perpendicular a la segunda superficie (5), sobresaliendo cada diente de corte (8, 9) del segundo par de dientes de corte separados en voladizo de dicha segunda abertura (5), comprendiendo cada diente (8, 9) del segundo par de dientes de corte separados una parte vertical (11) que se extiende desde la superficie (5) adyacente a, o desde, una periferia (10) de la segunda abertura (5) y una parte en voladizo (12) que se extiende desde un extremo superior de la parte vertical (11) y sobresale hacia fuera con respecto a dicha segunda abertura (5), teniendo cada diente (8, 9) un borde de corte distal (13, 14) en un extremo libre alejado de dicha superficie (3), teniendo la segunda abertura (5) unos bordes opuestos primero y segundo (10a, 10b) y los dientes (8, 9) que se elevan desde la superficie (5) adyacente al primer borde (10a) y que sobresalen en voladizo en una dirección hacia el segundo borde (10b) en tal medida que el borde de corte distal (13, 14) esté más cerca del segundo borde (10b) que del primer borde (10a), comprendiendo además cada diente (8, 9) un vértice (15) que se sitúa sobre el borde de corte distal (13, 14) y que está configurado para pinchar inicialmente la cubierta de blíster (6a), extendiéndose dicho borde de corte distal (13, 14) desde el vértice (15) de cada diente (8, 9) en dos direcciones diferentes y con un ángulo hacia la superficie (5), en el que una primera parte (13) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se extiende desde el vértice (15) en una dirección hacia el vértice (15) del otro diente (8, 9) y una segunda parte (14) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se extiende desde el vértice (15) en una dirección que se aleja del otro diente (8, 9), extendiéndose la primera parte (13) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) desde el vértice (15) hacia dicha superficie (3) con un ángulo que es más plano que el ángulo con el que la segunda parte (14) del borde de corte distal de cada diente (8, 9) se extiende desde el vértice (15) hacia dicha superficie (3), extendiéndose un borde de corte secundario (16) desde el vértice (15) de cada diente (8, 9) a lo largo de la parte en voladizo (12) hacia la parte vertical (11), estando configurada la primera parte (13) del borde de corte distal de cada segundo diente (8, 9) para iniciar una hendidura en la cubierta de blíster (6a) pinchada inicialmente por el vértice (15) de cada diente (8, 9) y el borde de corte secundario (16) configurado para cortar una hendidura adicional en una dirección que se extiende desde el vértice (15) a lo largo de la parte en voladizo (12) hacia el borde de la cubierta de blíster (6a) desde el que se eleva el diente (8, 9) cuando se aplica presión a la cubierta de blíster (6a) por los segundos dientes (8, 9) al mismo tiempo que se aplica presión a la cubierta de blíster (6a) por los primeros dientes (8, 9), estando separados los segundos dientes (8, 9) entre sí de modo que las hendiduras cortadas por la primera parte (13) del borde de corte distal de cada segundo diente (8, 9) se propagan en una dirección una hacia otra entre los segundos dientes (8, 9) a medida que los segundos dientes (8, 9) siguen entrando en la cubierta de blíster (6a), de modo que se crea una única hendidura continua mediante los bordes de corte secundarios (16) y la primera parte (13) de los bordes de corte distales, formando así una aleta (6b) que se dobla al interior del blíster (6) por los segundos dientes (8, 9) a medida que los dientes (8, 9) siguen penetrando a través de la cubierta de blíster (6a).
9. Un elemento de perforación de blíster (1) según la reivindicación 8, en el que los pares de dientes de corte separados primero y segundo (8, 9) están colocados en una relación de dorso con dorso de modo que el primer par de dientes de corte separados (8, 9) sobresalen en voladizo de la primera abertura (4) en un sentido opuesto al sentido en el que el segundo par de dientes de corte separados (8, 9) sobresalen en voladizo de la segunda abertura (5).
10. Un elemento de perforación de blíster (1) según la reivindicación 9, en el que el cuerpo (2) tiene un canal de flujo (7) que se extiende desde la segunda abertura (5) para dirigir el aire cargado con fármaco que ha pasado a través de la segunda abertura (5) al interior de una boquilla de un dispositivo de inhalación de polvo seco.
11. Un dispositivo de inhalación que tiene un elemento de perforación de blíster (1) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

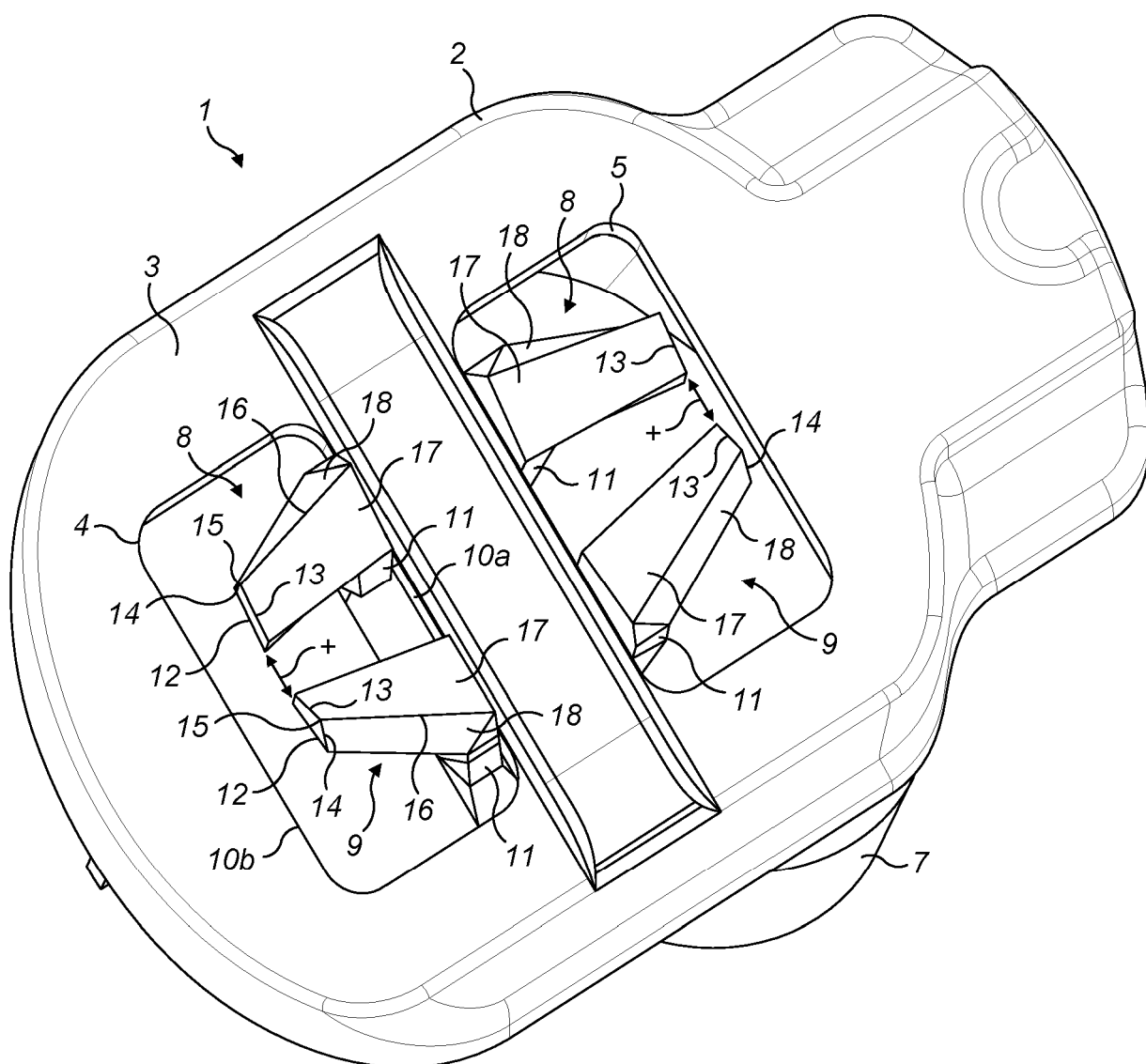


FIG. 1

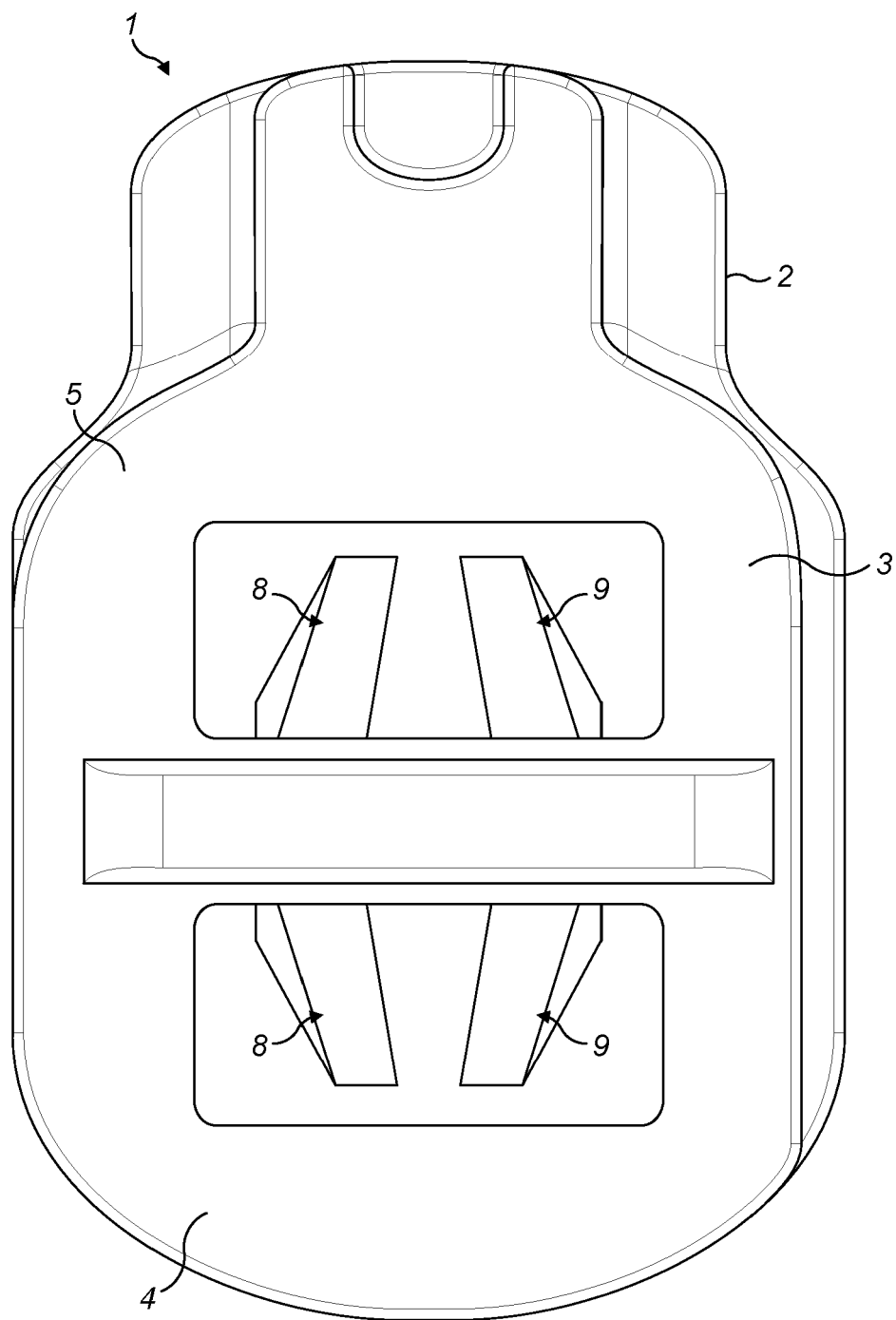


FIG. 2

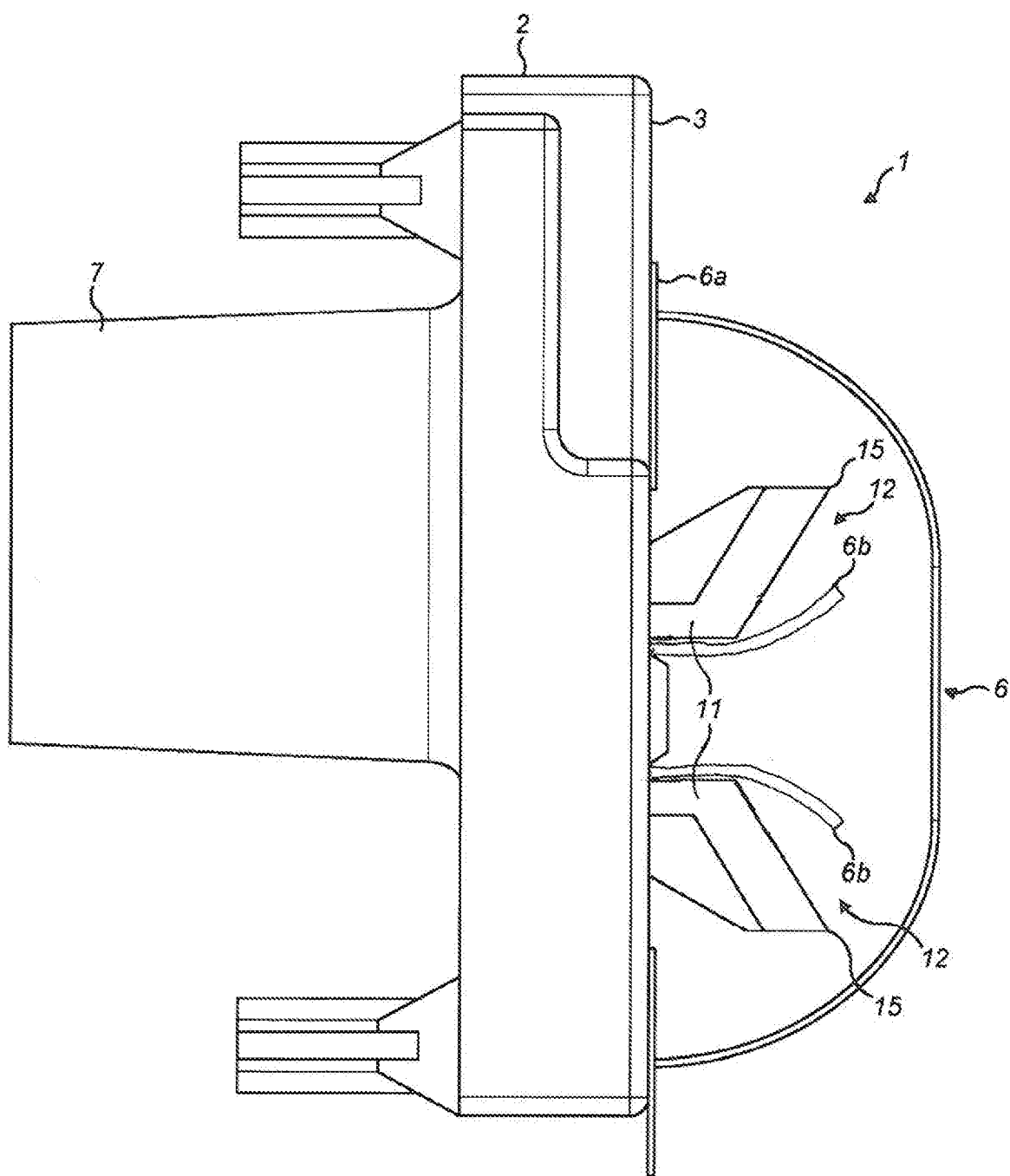


FIG. 3

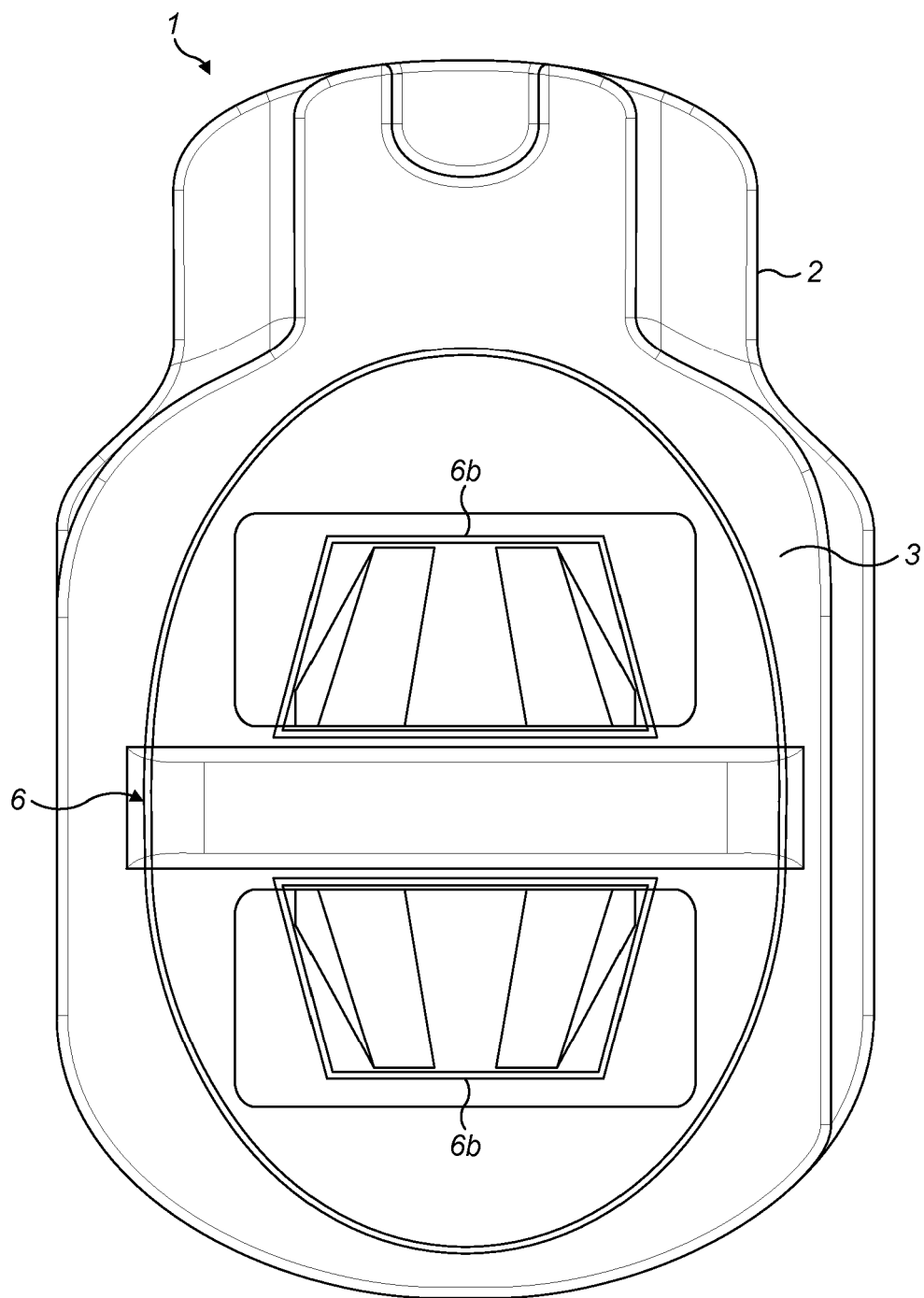


FIG. 4