

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 938**

51 Int. Cl.:

A61M 16/12 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2005 PCT/EP2005/013838**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2006 WO06066908**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2005 E 05822903 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 1830912**

54 Título: **Colector para su uso en un distribuidor de medicamentos**

30 Prioridad:

20.12.2004 GB 0427856

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

20.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PRIME, DAVID y
WALKER, RICHARD IAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 642 938 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

Colector para su uso en un distribuidor de medicamentos

Campo técnico

5 La presente invención versa acerca de un colector para su uso en un distribuidor de medicamentos para distribuir medicamento en polvo seco de un portador de medicamentos en forma de envase blíster. El colector ayuda a la liberación eficaz de polvo medicamentoso de un receptáculo del blíster abierto a una boquilla del distribuidor y, de ahí, para su inhalación por un paciente.

Antecedentes de la invención

10 El uso de dispositivos de inhalación en la administración de medicamentos, por ejemplo en una terapia de broncodilatación, es muy conocido. Tales dispositivos comprenden, en general, un cuerpo o alojamiento en el que se ubica un portador de medicamento es un envase blíster que contiene un número de receptáculos de blíster para la contención de medicamento en forma de polvo seco. Normalmente, tales dispositivos contienen un mecanismo para acceder a una dosis de medicamento abriendo uno o más receptáculos de blíster. El mecanismo comprende, por ejemplo, bien
15 medios de perforación o bien medios de desprendimiento para desprender una lámina superior de una lámina base del envase blíster. Entonces, se libera el medicamento en polvo del o de los receptáculos abiertos del blíster para una administración inhalada al paciente.

20 Los dispositivos de inhalación del tipo descrito anteriormente comprenden un elemento, denominado generalmente colector, para guiar el flujo de aire hacia uno o más receptáculos abiertos del blíster para liberar el polvo contenido en su interior; y guiar subsiguientemente ese polvo liberado a una boquilla para la inhalación por parte de un paciente. Se debe apreciar que las características del colector son importantes tanto para garantizar una liberación eficaz de polvo como un guiado subsiguiente de ese polvo liberado a la boquilla.

25 El solicitante ha apreciado ahora que la forma del colector puede afectar a las características del tamaño de las partículas del polvo liberado de medicamento, características que es sabido que son farmacéuticamente importantes. En particular, el solicitante ha apreciado que se puede influir sobre la fracción fina de partículas mediante la forma del colector. Como es conocido en la técnica, "fracción fina de partículas" o fracción FP hace referencia, en general, al porcentaje de partículas en una dosis dada de medicamento aerosolizado que tiene un tamaño "respirable". Es deseable que la forma del colector actúe de forma que aumente la fracción FP del polvo liberado que se pone a disposición en la boquilla para la inhalación por parte del paciente.

30 En un aspecto, el solicitante ha encontrado ahora que el rendimiento del colector, y potencialmente el rendimiento de la fracción FP, aumenta si el colector está dispuesto de forma que se retrase el vaciado del polvo medicamentoso del receptáculo del blíster. De forma adecuada, se retrasa el vaciado del polvo medicamentoso del receptáculo del blíster hasta que se establezcan una o más regiones de fuerza diferencial (por ejemplo, cizalladura elevada) en una cámara del colector a través de la que se transporta (por ejemplo, arrastrado en un flujo de aire) subsiguientemente
35 el polvo medicamentoso. Se conocen otros colectores para su uso en un dispositivo distribuidor de medicamento, por ejemplo, por los documentos WO 2005/037353 A1 y WO 01/26720 A1.

Sumario de la invención

40 La invención se describe en la reivindicación independiente 1. Según un ejemplo se proporciona un colector para su uso en un dispositivo distribuidor de medicamento para la administración de polvo medicamentoso de un receptáculo abierto de blíster de un envase blíster, comprendiendo el colector un cuerpo, definiendo dicho cuerpo una chimenea que tiene una entrada de chimenea y una salida de chimenea para dirigir un flujo de aire desde dicha entrada de chimenea hasta dicha salida de chimenea;
45 definiendo el cuerpo, además, una cámara que tiene una entrada de cámara y una salida de cámara, en el que la salida de chimenea y dicha entrada de cámara se encuentran una junto a otra, de forma que cuando dicho receptáculo abierto del blíster de dicho envase blíster está colocado adyacente a las mismas se puede dirigir dicho flujo de aire desde la salida de chimenea hasta la entrada de cámara a través del receptáculo abierto del blíster para arrastrar dicho polvo medicamentoso y permitir el transporte del mismo en el flujo de aire desde la entrada de cámara hasta dicha salida de cámara,
50 y en el que el colector está dispuesto de forma que se retrase el vaciado del polvo medicamentoso del receptáculo del blíster.

Se proporciona un colector para su uso en un dispositivo distribuidor de medicamento para la administración de polvo medicamentoso de un receptáculo abierto del blíster de un envase blíster.

55 El colector comprende un cuerpo que está dimensionado y conformado, en general, para la recepción por parte de un dispositivo distribuidor de medicamento, del cual comprende, normalmente, una parte componente. El propio

colector puede estar comprendido bien como un único componente integral o bien como un subconjunto o parte de un componente adyacente, y normalmente está formado como una pieza moldeada.

5 En aspectos, el colector es bien integral con los otros componentes, o bien separable de los mismos, del dispositivo distribuidor de medicamento. En un aspecto, se proporciona el colector como un componente de encaje a presión al dispositivo distribuidor de medicamento, y el colector y/o el dispositivo distribuidor de medicamento está dotado de características de encaje a presión para permitir este modo de encaje.

10 De forma adecuada, el cuerpo del colector está dispuesto para la recepción por parte de un dispositivo distribuidor de medicamento en una ubicación que es intermedia entre una boquilla para la administración del medicamento de forma inhalada por un paciente; y una estación de apertura, en la que se presenta un receptáculo abierto de blíster del envase blíster al colector (es decir, en la que se puede acceder al contenido medicamentoso, y arrastrar el mismo).

15 El cuerpo del colector define una chimenea que tiene una entrada de chimenea y una salida de chimenea. Se puede aspirar aire a través de la entrada de chimenea (por ejemplo, como resultado de la inhalación del paciente) para crear un flujo de aire en la misma. La chimenea dirige ese flujo de aire desde la entrada de chimenea hasta la salida de chimenea.

El cuerpo del colector también define una cámara que tiene una entrada de cámara y una salida de cámara. El aire y las partículas arrastradas en el mismo (véase más abajo) pueden ser aspirados a través de la entrada de cámara hasta la salida de cámara. En general, una boquilla se ubica adyacente a la salida de la cámara y en un aspecto, la parte del cuerpo que define la salida de la cámara y la boquilla comprende un componente común.

20 La salida de chimenea y la entrada de cámara se encuentran una junto a otra (es decir, adyacentes o cerca), de forma que cuando dicho receptáculo abierto de blíster de dicho envase blíster está colocado adyacente a las mismas se pueda dirigir el flujo de aire desde la salida de chimenea hasta la entrada de cámara por medio del receptáculo abierto de blíster para arrastrar el contenido del polvo medicamentoso del mismo. De ese modo, se permite el transporte de las partículas de medicamento arrastradas de esta manera en el flujo de aire desde la entrada de cámara hasta la salida de cámara.

En algunos aspectos, la geometría del colector está dispuesta de forma que solo se dirija una proporción del flujo de aire a través del colector hacia el receptáculo abierto del blíster. De forma adecuada, se dirige desde el 3 hasta el 50%, preferentemente desde el 5 hasta el 15% del flujo de aire (por ejemplo, aproximadamente un 10%) hacia el receptáculo abierto del blíster.

30 El colector de la presente memoria es adecuado para ser utilizado en un dispositivo distribuidor de medicamento en el que el paciente inspira para crear el flujo de aire a través del colector. El colector y el dispositivo distribuidor de medicamento de la presente memoria están diseñados para ser adecuados para su uso por un paciente (por ejemplo, asmático) con una capacidad respiratoria relativamente deficiente. Un paciente asmático típico podría conseguir un caudal de aproximadamente 30 hasta 100 litros/min a través de un dispositivo distribuidor de medicamento.

35 Normalmente, el colector proporciona una resistencia al flujo de aire de 1 a 5 kPa (p.e. 2-3 kPa) para un flujo de aire típico de 60 litros/minuto, caudal al que se dirige aproximadamente un 10% del flujo de aire a través del receptáculo abierto. El flujo de aire también puede variar, siendo normalmente desde 30 hasta 100 litros/minuto.

40 Se apreciará que, en uso, la caída de presión y el caudal logable por un paciente dependen tanto del nivel de resistencia al flujo de aire del colector y/o del dispositivo distribuidor de medicamento como de la capacidad respiratoria (esfuerzo respiratorio) del paciente. Según se apreciará a partir de la siguiente descripción, se pueden utilizar agujeros de purga en particular para controlar la resistencia al flujo de aire del colector.

45 Se puede hallar la resistividad al flujo de aire de un colector y/o de un dispositivo distribuidor de medicamento particulares al dividir la raíz cuadrada de la caída de presión (en kPa) por el caudal (en litros/min). En general, es preferible una resistividad baja al flujo de aire del colector y/o del dispositivo distribuidor de medicamento debido a que permite que el paciente realice una respiración profunda y transporte, de ese modo, las partículas de medicamento (administradas desde el dispositivo distribuidor) a los pulmones.

50 Se apreciará que se determinará la orientación exacta de la salida de la chimenea y de la entrada de la cámara, hasta cierto punto, por la forma del receptáculo del blíster, y la función deseada de arrastre de las partículas de medicamento en el flujo de aire. En un aspecto, el receptáculo abierto del blíster tiene un perfil ovalado generalmente alargado y la salida de la chimenea y la entrada de la chimenea se encuentran una junto a otra y, en uso, están colocadas por encima de los extremos opuestos del perfil ovalado alargado del receptáculo abierto.

55 También se apreciará que se pueden determinar la forma y las dimensiones de la salida de la chimenea y de la entrada de la cámara, hasta cierto punto, por la forma del receptáculo del blíster, y la función deseada de arrastre de las partículas de medicamento en el flujo de aire. Se ha encontrado que al reducir el área en sección transversal de

la salida de chimenea y de la entrada de cámara se puede mejorar el rendimiento de la fracción FP a expensas de la mayor resistencia al flujo de aire y, potencialmente, una reducción en el rendimiento de vaciado del receptáculo. En un aspecto, la salida de chimenea y la entrada de cámara definen un perfil esencialmente circular y tienen un diámetro de 2-7 mm, en particular 3-5 mm.

- 5 Cada una de la salida de la chimenea y de la entrada de la cámara puede comprender una o más aberturas sencillas (es decir, orificios) o, de forma alternativa, en algunos aspectos, se pueden proporcionar características a las mismas, incluyendo una "cruceta" (por ejemplo, cruciforme) proporcionado en la o las aberturas de una o ambas de las mismas.

10 La chimenea de la presente memoria está dispuesta de forma adecuada para crear turbulencia en el flujo de aire en el receptáculo abierto del blíster. Es decir, se dispone la chimenea de forma que, en uso, se presente un flujo de aire turbulento en el receptáculo abierto del blíster. Se ha encontrado que tal flujo de aire turbulento ayuda en el arrastre del contenido del polvo medicamentoso del receptáculo abierto del blíster y, de ese modo, ayuda en el vaciado del receptáculo de su contenido de polvo medicamentoso.

15 En un aspecto, la turbulencia surge como resultado de la creación del esfuerzo de cizalladura, lo que ayuda en el arrastre del polvo medicamentoso por medio del flujo de aire. En general, se da al esfuerzo de cizalladura el significado de un gradiente de velocidad normal con respecto a la dirección del flujo de aire. Por lo tanto, una región de esfuerzo elevado de cizalladura ("cizalladura elevada") es una en la que hay un gradiente relativamente grande de velocidad en una distancia relativamente corta.

20 El solicitante ha encontrado que la presencia de tal turbulencia puede ser particularmente beneficiosa cuando el polvo medicamentoso comprende componentes no cohesivos de polvo (por ejemplo, uno que es no pegajoso o solo asociado con poca compacidad, por ejemplo, no aglomerado). Se puede utilizar el índice de Carr bien conocido para cuantificar la cohesión de un polvo particular para su administración por el colector y el dispositivo distribuidor de medicamento de la presente memoria. En las siguientes referencias se describen procedimientos para medir el índice de Carr, R L (1965) Chem Eng 72(1) página 162; Carr, R L (1965) Chem Eng 72(2) página 69; y
25 Pharmaceuticals: The Science of Dosage Form (1988) Ed. Aulton, M E, Churchill Livingstone, Nueva York, EE. UU.

En un aspecto de la presente memoria, se crea un flujo turbulento en el receptáculo abierto del blíster proporcionando a la chimenea múltiples salidas de chimenea, cada una de las cuales dirige un flujo de aire al receptáculo abierto del blíster. En un aspecto particular, las múltiples salidas de chimenea están colocadas de tal forma que, en uso, se dirigen múltiples chorros de flujo de aire uno hacia otro para producir una interacción
30 turbulenta (por ejemplo, una cizalladura elevada). Las múltiples salidas de chimenea (y, por lo tanto, múltiples chorros de flujo de aire) están colocadas de forma adecuada con un ángulo mutuo (θ), siendo θ normalmente desde 150° hasta 30°, preferentemente desde 120° hasta 60°.

En otro aspecto de la presente memoria, se crea un flujo turbulento en el receptáculo abierto del blíster conformando la chimenea y/o las salidas de chimenea para producir un flujo no lineal de aire. En un aspecto particular, la
35 chimenea y/o las salidas de chimenea están conformadas para producir un flujo de aire helicoidal (por ejemplo, de tipo vorticial) que es inherentemente turbulento.

En un aspecto adicional de la presente memoria, se coloca un obstáculo en la chimenea y/o en la salida de chimenea para crear de forma disruptiva un flujo no lineal de aire. En un aspecto particular, se proporciona una
40 cruceta o separador (por ejemplo, con forma de borde de cuchilla) en la chimenea y/o en la salida de la chimenea para alterar el flujo de aire y para producir regiones turbulentas de esfuerzo elevado de cizalladura.

La chimenea de la presente memoria está dispuesta para crear regiones de aceleración o de desaceleración en el flujo de aire en el receptáculo abierto del blíster. Es decir, la chimenea está dispuesta de tal forma que, en uso, se presente el flujo de aire acelerante o desacelerante en el receptáculo abierto del blíster. Se ha encontrado que tal
45 flujo de aire acelerante o desacelerante (ya sea turbulento o no) ayuda en el arrastre del contenido de polvo medicamentoso del receptáculo abierto del blíster y, de ese modo, ayuda a vaciar el receptáculo de su contenido de polvo medicamentoso.

El colector de la presente memoria permite que se transporte polvo medicamentoso arrastrado a través de la cámara por medio del flujo de aire desde la entrada de la cámara hasta la salida de la cámara. Se ha encontrado que la
50 forma y la disposición de esa cámara afectan potencialmente al rendimiento general (por ejemplo, rendimiento de la fracción FP) del colector.

En particular, el solicitante ha encontrado que es beneficioso que la cámara esté dispuesta para fomentar el fraccionamiento (por ejemplo, para desagregar o desaglomerar) del polvo arrastrado que es transportado a través de la misma. En particular, se ha encontrado que la exposición del polvo arrastrado a regiones de fuerza diferencial durante su paso a través de la cámara ayuda a fomentar el fraccionamiento deseado del polvo.

Se ha encontrado que el fomento de tal fraccionamiento puede ser particularmente beneficioso cuando el polvo medicamentoso comprende componentes cohesivos de polvo (por ejemplo, uno que comprende partículas que tienden a asociarse entre sí o uno en el que se aglomeran las partículas).

5 En un aspecto, se ha encontrado que se puede fomentar el fraccionamiento del polvo en la cámara si la cámara está dispuesta de forma que se creen en la misma regiones de fuerza diferencial elevada (por ejemplo, una cizalladura elevada) que actúa sobre las partículas arrastradas. Es decir, se fomenta el fraccionamiento del polvo si el flujo de aire/polvo arrastrado experimenta una o más regiones de fuerza diferencial elevada al fluir a través de la cámara. Preferentemente, la geometría general de la cámara está dispuesta de forma que dirija el flujo de aire/polvo arrastrado hacia estas regiones de fuerza diferencial elevada.

10 Se pueden crear regiones adecuadas de cizalladura elevada si el diámetro y/o la forma varían a lo largo de su longitud (es decir, a lo largo del recorrido del flujo de aire que define), de forma que el flujo de aire y el polvo arrastrado que fluye a través de las mismas tiendan a encontrar las paredes de la cámara. Tales encuentros con las paredes son siempre regiones de cizalladura elevada (es decir, una velocidad elevada del flujo de aire junto a una velocidad reducida del flujo de aire) debido a que, en la propia pared, la velocidad del flujo de aire es efectivamente nula.

15 En otro aspecto, se ha encontrado que se puede fomentar el fraccionamiento del polvo en la cámara si la cámara está dispuesta de forma que se creen en la misma regiones de flujo de aire acelerante o desacelerante. Es decir, se fomenta el fraccionamiento del polvo si una vía aérea y el polvo arrastrado experimentan una región de flujo de aire acelerante o desacelerante al fluir a través de la cámara. Preferentemente, la geometría general de la cámara está dispuesta de forma que dirija el flujo de aire que transporta las partículas arrastradas a estas regiones de flujo de aire acelerante.

20 Se apreciará que, en uso, por lo demás, la presencia de flujo de aire acelerante o desacelerante en el colector de la presente memoria puede depender bien del perfil de inhalación del paciente o bien de la geometría del colector. Por lo tanto, un perfil de inhalación del paciente que implica un cambio desde una inhalación lenta hasta una inhalación rápida tendrá como resultado una región "creada por el paciente" de flujo de aire acelerante. Por otra parte, una geometría del colector que (para cualquier perfil de inhalación del paciente) tiene como resultado que se creen regiones de flujo de aire de movimiento lento adyacentes a regiones de un flujo de aire de movimiento rápido tiene como resultado una región deseada de flujo de aire acelerante. De forma alternativa, el colector puede estar dotado de características tales como solapas o válvulas que se abren en respuesta a una presión particular del flujo de aire, creando, de ese modo, una "aceleración" desde un flujo nulo (es decir, la charnela o válvula cerrada) hasta un flujo permitido (es decir, la charnela o válvula abierta).

De forma adecuada, en uso, el colector está dispuesto para modificar el efecto del perfil de inhalación de un usuario para aumentar la aceleración experimentada por el polvo cuando es aerosolizado en el receptáculo del blíster.

35 De forma adecuada, en uso, el colector está dispuesto para modificar el efecto del perfil de inhalación de un usuario para aumentar la aceleración experimentada por el polvo según se desplaza a través de la cámara desde el receptáculo del blíster hasta el paciente.

40 Se puede crear una mayor propensión hacia un perfil dado de inhalación del paciente para dar lugar a regiones de flujo de aire acelerante si se reduce el área en sección transversal (por ejemplo, el diámetro) de la cámara en la dirección de flujo. Se apreciará que un área menor en sección transversal significará que el aire tiene una mayor velocidad para un caudal dado. Por lo tanto, la aceleración para un perfil dado de inhalación será proporcionalmente mayor.

45 También se pueden crear regiones adecuadas de flujo de aire acelerante o desacelerante en el colector si el área en sección transversal (por ejemplo, el diámetro) de la cámara está dispuesta para variar en diámetro, por ejemplo, para estrecharse a lo largo de su longitud (es decir, a lo largo del recorrido del flujo de aire que define), de forma que el flujo de aire y el polvo arrastrado que fluye a través del mismo encuentra una sección transversal más estrecha o, de forma alternativa, para ensancharse a lo largo de su longitud (es decir, a lo largo del recorrido del flujo de aire que define), de forma que el flujo de aire y el polvo arrastrado que fluye a través del mismo encuentra una sección transversal más ancha.

50 Se apreciará que cualquier reducción tal del área en sección transversal de la cámara también tendrá como resultado una mayor resistencia al flujo de aire y, por lo tanto, puede tener un impacto potencialmente en la eficacia del vaciado del receptáculo abierto del blíster de su contenido medicamentoso. Por lo tanto, se debe alcanzar una solución de compromiso entre crear regiones de flujo de aire acelerante al reducir el área en sección transversal de la cámara (bueno para el fraccionamiento del polvo) y aumentar la resistencia al flujo de aire (y tener un impacto potencialmente en el vaciado del receptáculo).

55 En un aspecto, el diámetro de una cámara de perfil circular se estrecha desde aproximadamente 14-16 mm en el extremo de entrada de la cámara hasta aproximadamente 5-8 mm en el extremo de salida de la cámara.

En otro aspecto, el diámetro de una cámara de perfil circular es de aproximadamente 5-7 mm en toda su longitud (a diferencia de un diámetro convencional de aproximadamente 14-16 mm).

5 En un aspecto adicional, se ha encontrado que se puede fomentar el fraccionamiento del polvo en la cámara si la cámara está dispuesta de forma que se creen en la misma obstáculos mecánicos. Es decir, se fomenta el fraccionamiento del polvo si el flujo de aire/polvo arrastrado encuentra obstáculos mecánicos al fluir a través de la cámara.

10 Los obstáculos mecánicos adecuados que pueden proporcionarse a la cámara comprenden o consisten en formas de placas divisorias, hélices, palas, alabes y tubos venturi. De forma alternativa, la propia cámara puede estar conformada con características (por ejemplo, con hendiduras o proyecciones superficiales definidos) que proporcionan obstáculos mecánicos.

15 En un aspecto adicional más, se ha encontrado que se puede fomentar el fraccionamiento del polvo en la cámara si la cámara está dotada de uno o más agujeros de purga en la misma que dirigen chorros de flujo de aire de purga, de tal forma que se produzca un impacto de forma disruptiva en el flujo de aire que transporta las partículas arrastradas. Es decir, se fomenta el fraccionamiento del polvo si se proporcionan a la cámara uno o más agujeros de purga dirigidos de una forma particular. El fin de los agujeros de purga es permitir purgar el aire que ha de ser aspirado al interior de la cámara, aire purgado que es dirigido para crear regiones de cizalladura elevada y/o aire acelerante que interactúa de forma disruptiva con el flujo de aire en el que se arrastra el polvo.

20 Normalmente, los agujeros de purga tienen un área en sección transversal desde 1-20 mm², preferentemente desde 2-8 mm². Los agujeros de purga pueden definir cualquier perfil adecuado incluyendo ovalado y circular. En un aspecto, los agujeros de purga son circulares y tienen un diámetro desde 1-5 mm, preferentemente desde 1,5-3 mm.

En un aspecto, el o los agujeros de purga están dispuestos de forma que dirijan chorros de aire purgado en regiones particulares en la cámara, creando, de ese modo, regiones de cizalladura/turbulencia elevada en la misma.

25 De forma adecuada, el o los agujeros de purga están dirigidos hacia una pared de la cámara, creando, de ese modo, una región de cizalladura elevada cerca de esa pared y provocando que las partículas colisionen con dicha pared. Preferentemente, la geometría general de la cámara está dispuesta de forma que dirija el flujo de aire a estas regiones de cizalladura elevada y/o provocar colisiones con la pared. Una ventaja adicional de dirigir aire purgado a las paredes del colector es evitar la deposición de partículas de medicamento en las mismas.

30 De forma adecuada, los uno o más agujeros de purga están dirigidos uno hacia el otro, de forma que los chorros de purga resultantes interactúen entre sí para crear regiones de cizalladura elevada. Preferentemente, la geometría general de la cámara está dispuesta de forma que dirija el flujo de aire a estas regiones de cizalladura elevada.

De forma adecuada, en uso, el o los agujeros de purga dirigen uno o más chorros de aire para que tengan un impacto sobre al menos una superficie interna de la cámara para crear al menos una zona de cizalladura elevada en la misma, superior a 3 Pa con un caudal de aire de 60 litros/minuto.

35 De forma adecuada, en uso, el polvo medicamentoso del receptáculo es dirigido a dicha al menos una zona de cizalladura elevada para fraccionar cualquier componente aglomerado de partículas del mismo.

De forma adecuada, en uso, la al menos una zona de cizalladura elevada actúa de forma que se reduzca la deposición de polvo sobre dicha al menos una superficie interna de la cámara.

40 Se apreciará que la provisión de tales uno o más agujeros de purga también tiene como resultado una resistencia reducida al flujo de aire debido a que no se aspira una proporción del flujo de aire a través del receptáculo abierto del blíster. Por lo tanto, la provisión de agujeros de purga puede tener un impacto potencialmente en la eficacia del vaciado del receptáculo abierto del blíster de su contenido medicamentoso. Por lo tanto, se debe alcanzar una solución de compromiso entre la creación de regiones de flujo de aire acelerante proporcionando agujeros de purga (bueno para el fraccionamiento del polvo) y la reducción de la resistencia al flujo de aire (y tener un impacto, potencialmente, en el vaciado del receptáculo). Como norma general, no se debería reducir la resistencia al flujo de aire del colector hasta por debajo de un nivel en el que se ponga en peligro el vaciado del receptáculo a un caudal mínimo de 30 litros/min.

50 Normalmente, el colector de la presente memoria está dispuesto de tal forma que se dirige desde el 5 hasta el 50% (por ejemplo, 10%) del flujo de aire hacia el receptáculo abierto del blíster. Por lo tanto, no se dirige el resto del flujo de aire hacia el receptáculo abierto del blíster y, por ejemplo, es aspirado a través de los agujeros de purga. En términos generales, para un polvo débilmente cohesivo es deseable que se dirija menos flujo de aire a través del receptáculo que para un polvo intensamente cohesivo.

55 En aspectos de la presente memoria, se ponen a punto el tamaño y/o la ubicación de cualquier entrada, salida y/o agujero o agujeros de purga del colector para conseguir el nivel deseado de flujo de aire a través del receptáculo y/o la resistencia al flujo de aire y/o la cizalladura en el colector, en uso. Se apreciará que tal puesta a punto puede tener en cuenta la cohesión u otros factores del polvo medicamentoso que ha de ser administrado a través del colector.

El solicitante también ha encontrado que el rendimiento del colector de la presente memoria mejora si se dispone el colector de tal forma que retrase el vaciado del contenido de polvo medicamentoso del receptáculo del blíster.

5 En un aspecto, se consigue tal retraso reduciendo la cantidad de flujo de aire a través del receptáculo abierto del blíster. Sin embargo, tal reducción no debe ser demasiado pronunciada dado que un flujo insuficiente de aire a través del receptáculo puede evitar un vaciado completo del contenido medicamentoso del receptáculo abierto del blíster. Se puede conseguir tal reducción del flujo de aire a través del receptáculo abierto del blíster dotando al colector de uno o más agujeros de purga colocados de tal forma que “se desvíe” el flujo de aire del receptáculo abierto.

10 El solicitante ha encontrado, en particular, que se mejora el rendimiento del colector si el colector está dispuesto de tal forma que retrase el vaciado del contenido de polvo medicamentoso del receptáculo del blíster hasta que se creen en la cámara regiones de fuerza diferencial (por ejemplo, cizalladura elevada/aire acelerante) capaz de provocar el fraccionamiento del polvo. Si el receptáculo se vacía demasiado pronto, el polvo que ha de ser fraccionado habrá atravesado las zonas de fuerza diferencial elevada antes de que se establezcan completamente, de forma que el vaciado del receptáculo mejorará el rendimiento del colector garantizando que una parte mayor del polvo experimente una región de cizalladura elevada.

15 De forma adecuada, el colector de la presente memoria está dispuesto de forma que se retrase el vaciado del contenido de polvo medicamentoso del receptáculo del blíster hasta que el paciente que inhala consiga un caudal predeterminado a través de la cámara del colector (es decir, no solo a través del receptáculo del blíster). Aunque se puede afinar el valor del caudal predeterminado, en general, es deseable que tenga un valor desde 5 hasta 45 litros/minuto, preferentemente desde 20 hasta 30 litros/minuto.

20 De forma deseable, el colector de la presente memoria actúa, en general, de forma que mejore la uniformidad de la dosis de medicamento administrada por el mismo.

25 De forma deseable, el colector de la presente memoria actúa, en general, de forma que aumente la dosis emitida (ED) del polvo medicamentoso que se pone a disposición en la salida de la cámara/boquilla para la inhalación por parte del paciente. La ED se mide, en general, recogiendo la cantidad total de polvo medicamentoso emitida desde el dispositivo distribuidor; por ejemplo, utilizando un aparato de muestreo de la dosis, tal como un aparato de muestreo de uniformidad de la dosis (DUSA). La ED también puede expresarse como un porcentaje (% ED) de la dosis medida (MD) contenida en el o los blísteres particulares de los que se libera el polvo medicamentoso. Por lo tanto, en este caso, se calcula el % ED como $(ED/MD) \times 100 \%$. Es deseable que el % ED sea de al menos un 95% en peso, preferentemente más de un 98% en peso.

30 De forma deseable, el colector de la presente memoria también actúa de forma que aumente la fracción FP del polvo medicamentoso que se pone a disposición en la salida de la cámara/boquilla para la inhalación por parte del paciente.

35 La expresión “fracción fina de partículas de la dosis emitida” o fracción FP (ED) hace referencia al porcentaje de partículas en una dosis emitida dada de medicamento aerosolizado que tiene un tamaño “respirable”, en comparación con la dosis emitida total. En general, se considera que un intervalo de tamaño de partícula de 1-6 mm es de un tamaño “respirable”. Por lo tanto, se puede calcular la fracción FP (ED) como un porcentaje de la dosis emitida (ED). Por lo tanto, en este caso, se calcula la fracción FR (ED) como $(FPF/ED) \times 100 \%$. Se desea que la fracción FP (ED) sea de al menos un 25% en peso, preferentemente más de un 30% en peso de la dosis emitida de partículas puestas a disposición en la salida de la cámara/boquilla.

40 La fracción FP también puede definirse como un porcentaje de la dosis medida (MD) contenida en el o los blísteres particulares desde los que se libera el polvo medicamentoso. Por lo tanto, en este caso, se calcula la fracción FP (MD) como $(FPF/MD) \times 100 \%$. Se desea que la fracción FP (MD) sea de al menos un 25% en peso, preferentemente más de un 30% en peso.

45 El colector de la presente memoria comprende, normalmente, una parte componente de un dispositivo distribuidor de medicamento que está dispuesta para recibir un envase blíster que tiene uno o más receptáculos de blíster que contienen medicamento en forma de polvo seco.

50 En un aspecto, el envase blíster comprende múltiples blísteres para la contención de producto medicamentoso en forma de polvo seco. Los blísteres están dispuestos, normalmente, de forma regular para facilitar la liberación del medicamento de los mismos. Los blísteres pueden tener cualquier forma adecuada, incluyendo las que tienen un perfil cuadrado, circular, ovalado o rectangular.

55 El solicitante ha apreciado que la forma particular, incluyendo la forma y el área en sección transversal del receptáculo del blíster, afecta a las propiedades del flujo de aire y, en particular, a la resistencia al flujo de aire y a la caída de presión experimentadas en el receptáculo abierto cuando un paciente inhala a través del colector de la presente memoria.

A modo de ejemplo: una dosis típica de polvo medicamentoso en un receptáculo de blíster es de 17 µl. Si el receptáculo adoptó la forma de una esfera, acomodar esta dosis tendría un radio de 1,7 mm y un área en sección transversal de 8,0 mm².

- 5 Un flujo de 60 l/min a través de un área de 8 mm² equivale a una velocidad media de 125 m/s. La caída de presión debida a este flujo será aproximadamente igual a:

$$\Delta P = \frac{K \rho v^2}{2}$$

(en la que ρ = densidad del aire = 1,3 kg/m³, V = velocidad media = 125 m/s y K = un factor geométrico).

- 10 Para una contracción repentina desde una sección transversal grande hasta 8,0 mm², $K = 0,5$ (aprox.), de forma que la caída de presión sea de 5,1 kPa. Para una expansión repentina desde 8,0 mm² hasta un área en sección transversal grande, $K = 1$ (aprox.), de forma que la caída de presión sea de 10,2 kPa.

Por lo tanto, una geometría del receptáculo con una entrada de 8,0 mm² y una salida de 8,0 mm² tendría una resistencia de 15,3 kPa a 60 litros/minuto.

La resistividad del receptáculo es = $\sqrt{(15,3)/60} = 0,065$ (kPa)^{0,5} min/l, por lo que, para una caída de presión de 2 kPa, el flujo sería = $\sqrt{(2)/0,065} = 22$ l/min, esto es aproximadamente 1/3 del flujo total.

- 15 En el caso de un receptáculo de blíster adecuado para su uso con el dispositivo Diskus (marca registrada) bien conocido comercializado por GlaxoSmithKline Plc. y descrito con más detalle de aquí en adelante, el polvo medicamentoso está más esparcido (no en una esfera). La sección transversal en el receptáculo se encuentra en la región de 4 mm², por lo que la velocidad media a 60 litros/minuto sería de 250 m/s.

- 20 Para un sistema sencillo de entrada-salida (como en lo que antecede), la caída de presión a 60 litros/minuto sería de 61,2 kPa, la resistividad sería de 0,130 (kPa)^{0,5} minutos/litro y el flujo para una caída de presión de 2 kPa sería de 11 litros/minuto (18% del flujo). Para un receptáculo de blíster adecuado para su uso con el dispositivo Diskus (marca registrada) bien conocido, la resistividad sería de aproximadamente 0,15 (kPa)^{0,5} minutos/litro y el flujo para una caída de presión de 2 kPa sería de 9,4 litros/minuto (16% del flujo de 60 litros/minuto).

- 25 En un aspecto, el envase blíster multidosis comprende múltiples blísteres dispuestos de forma generalmente circular en un envase blíster con forma de disco. Un ejemplo de un dispositivo distribuidor de medicamento adecuado para distribuir polvo medicamentoso de tal envase blíster con forma de disco es el dispositivo Diskhaler (marca registrada) bien conocido comercializado por GlaxoSmithKline Plc.

- 30 En otro aspecto, el envase blíster tiene forma alargada, que comprende, por ejemplo, una banda o una cinta. Preferentemente, el envase blíster está definido entre dos miembros fijados entre sí de forma desprendible. Las patentes US nºs 5.860.419, 5.873.360 y 5.590.645 en nombre de Glaxo Group Ltd describen envases de medicamento de este tipo general. En este aspecto, el dispositivo está dotado normalmente de una estación de apertura que comprende medios de desprendimiento para desprender los miembros para tener acceso a cada dosis de medicamento.

- 35 De forma adecuada, el dispositivo distribuidor de medicamento está adaptado para su uso cuando los miembros desprendibles son láminas alargadas que definen una pluralidad de recipientes de medicamento separados a lo largo de la longitud del mismo, estando dotado el dispositivo de medios de indexación para, a su vez, indexar cada recipiente. Más preferentemente, el dispositivo distribuidor de medicamento está adaptado para su uso cuando una de las láminas es una lámina base que tiene una pluralidad de receptáculos en la misma, y la otra de las láminas es una lámina superior, definiendo cada receptáculo y la parte adyacente de la lámina superior uno respectivo de los recipientes, comprendiendo el dispositivo distribuidor de medicamento medios de división para traccionar separándolas la lámina superior y la lámina base en la estación de apertura. Un ejemplo de dispositivo distribuidor de medicamento de este tipo es el dispositivo Diskus (marca registrada) bien conocido comercializado por GlaxoSmithKline Plc.

En un aspecto, el envase de medicamento con forma de blíster comprende

- 45 (a) una lámina base en la que se forman blísteres para definir receptáculos en la misma que contienen una formulación inhalable de medicamento en polvo seco;
- (b) una lámina superior que es sellable a la lámina base excepto en la región de los blísteres y desprendible mecánicamente de la lámina base para permitir la liberación de dicha formulación inhalable de medicamento en polvo seco,

en el que dicha lámina base y/o dicha lámina superior tienen una estructura laminar que comprende (a) una primera capa de papel de aluminio; y (b) una segunda capa de material polimérico con un grosor desde 10 hasta 60 micrómetros.

5 Normalmente, las láminas base y superior están selladas entre sí en toda su anchura excepto en las porciones extremas delanteras en las que normalmente no están selladas entre sí en absoluto. Por lo tanto, se presentan las porciones extremas delanteras separadas de las láminas base y superior en el extremo de la banda.

De forma adecuada, el material polimérico tiene una permeabilidad a la humedad atmosférica inferior a 0,093 g/(100 cm²) (24 horas) (mil) a 25°C. La permeabilidad a la humedad atmosférica se mide de forma adecuada mediante el procedimiento de ensayo ASTM n° ASTM E96-635 (E).

10 De forma adecuada, el material polimérico comprende un material seleccionado del grupo constituido por polipropileno (por ejemplo, de forma orientada o fundida; estándar o metaloceno); polietileno (por ejemplo, en forma de densidad alta, baja o intermedia); cloruro de polivinilo (PVC); cloruro de polivinilideno (PVDC); policlorotrifluoroetileno (PCTFE); copolímero cíclico de olefina (COC); y polímero cíclico de olefina (COP).

15 De forma adecuada, la lámina superior comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) papel; unida con (b) película plástica; unida con (c) papel de aluminio.

El papel de aluminio está recubierto normalmente de una capa (por ejemplo, de laca termosellable; recubrimiento de película o de extrusión) para unirse con el material de la lámina base.

El grosor de cada una de las capas de la lámina superior puede seleccionarse según las propiedades deseadas, pero tiene, normalmente, del orden desde 5 hasta 200 micrómetros, en particular desde 10 hasta 50 micrómetros.

20 En un aspecto, la capa de plástico está seleccionada de forma adecuada de poliéster (no orientado, orientado de forma monoaxial o biaxial), poliamida, polipropileno o PVC. En otro aspecto, la película de plástico es una película de plástico orientado, seleccionada de forma adecuada entre poliamida orientada (OPA); poliéster orientado (OPET); y polipropileno orientado (OPP). El grosor de la capa de plástico es, normalmente, desde 5 hasta 40 μm, en particular desde 10 hasta 30 μm.

25 El grosor de la capa de aluminio es, normalmente, desde 10 hasta 60 μm, en particular desde 15 hasta 50 μm, tal como desde 20 hasta 30 μm.

En algunos aspectos, la capa de papel comprende una capa de papel/extrusión, laminada de forma óptima sobre aluminio.

30 En un aspecto particular, la lámina superior comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) papel; unida con (b) poliéster; unida con (c) papel de aluminio; que está recubierto de una laca termosellable para unirse con la lámina base. Se puede seleccionar el grosor de cada capa según las propiedades deseadas, pero, normalmente, es del orden desde 5 hasta 200 micrómetros, en particular desde 10 hasta 50 micrómetros.

35 En algunos aspectos, la unión puede proporcionarse como una unión adhesiva (por ejemplo, un adhesivo a base de disolvente en el que el disolvente es orgánico o a base de agua); una unión adhesiva libre de disolvente; una unión laminada por extrusión; o un calandrado térmico.

40 De forma adecuada, la lámina base comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida de forma adhesiva con (b) papel de aluminio; unida de forma adhesiva con (c) una tercera capa con un grosor desde 10 hasta 60 micrómetros que comprende un material polimérico. Preferentemente, el material polimérico tiene una permeabilidad a la humedad atmosférica inferior a 0,093 g/(100 cm²) (24 horas) (mil) a 25°C. La tercera capa se unirá con la lámina superior, que es tratada, en general, con una laca termosellable.

45 Se puede seleccionar el grosor de cada capa no polimérica de la lámina base según las propiedades deseadas, pero, normalmente, es del orden desde 5 hasta 200 micrómetros, en particular desde 20 hasta 60 micrómetros. Según la invención, se selecciona el grosor de la capa polimérica para reducir la entrada de humedad, y es desde 10 hasta 60 micrómetros, en particular desde 25 hasta 45 micrómetros, preferentemente desde 30 hasta 40 micrómetros.

De forma adecuada, se selecciona el material polimérico del grupo constituido por polipropileno (en forma orientada o fundida; estándar o metaloceno); cloruro de polivinilo (PVC); polietileno (en forma de densidad alta, baja o intermedia); cloruro de polivinilideno (PVDC); policlorotrifluoroetileno (PCTFE); copolímero cíclico de olefina (COC); y polímero cíclico de olefina (COP). Opcionalmente, también hay presentes otras capas de material.

50 Se pueden emplear diversas técnicas conocidas para unir las láminas base y superior y, por lo tanto, para sellar los blísteres. Tales procedimientos incluyen una unión adhesiva, una soldadura por radiofrecuencia, una soldadura ultrasónica y soldadura con elementos calefactores.

- 5 La lámina base de la presente memoria es particularmente adecuada para ser conformada mediante procedimientos “de conformación en frío”, que se llevan a cabo a menores temperaturas que los procedimientos convencionales (por ejemplo, cercanas a una temperatura ambiente). Tales procedimientos “de conformación en frío” son de utilidad particular cuando el medicamento o formulación de medicamento para una contención en el blíster es sensible al calor (por ejemplo, se degrada o desnaturaliza tras ser calentado).
- 10 El envase blíster es recibiente de forma adecuada por un distribuidor de medicamento que comprende el colector de la presente memoria que también comprende un alojamiento para la recepción del envase. En un aspecto, el distribuidor de medicamento tiene una forma unitaria y el alojamiento es integral con el mismo. En otro aspecto, el distribuidor de medicamento está configurado para recibir un casete de recarga y el alojamiento forma parte de ese casete de recarga.
- 15 De forma adecuada, el interior del alojamiento está conformado o dotado, de forma alternativa, de características específicas de guiado, para guiar el envase de medicamento con forma de blíster de manera apropiada en el interior del alojamiento. En particular, el guiado debería garantizar que el envase blíster está ubicado de forma adecuada para interactuar con mecanismos internos (por ejemplo, mecanismos de indexación y de apertura) del alojamiento.
- 20 De forma adecuada, el dispositivo distribuidor de medicamento tiene un mecanismo interno para distribuir las dosis diferenciadas de medicamento en polvo seco contenido por los blísteres del envase blíster para su administración al paciente (por ejemplo, mediante inhalación). De forma adecuada, el mecanismo comprende,
- a) un medio de recepción para recibir el envase blíster;
 - b) un medio de liberación para liberar una dosis diferenciada de medicamento de un blíster del envase blíster tras la recepción del mismo por dicho medio de recepción;
 - c) un colector de la presente memoria, colocado para encontrarse en comunicación con la dosis de medicamento liberable por dicho medio de liberación;
 - d) un medio de indexación para indexar individualmente las dosis diferenciadas de medicamento del envase blíster.
- 25 El mecanismo comprende un medio (por ejemplo, una estación de recepción) de recepción para recibir el envase blíster.
- El mecanismo comprende, además, un medio de liberación para liberar una dosis diferenciada de medicamento de un blíster del envase blíster tras su recepción por la estación de recepción. El medio de liberación comprende, normalmente, un medio para desprender mecánicamente la banda del blíster.
- 30 Un colector de la presente memoria está colocado para encontrarse en comunicación con las dosis diferenciadas de polvo medicamentoso liberables por dicho medio de liberación. La administración del medicamento liberado de esta manera al paciente para su inhalación con ella es, preferentemente, a través de una única salida que se comunica con el colector, o forma una parte integral del mismo. La salida puede tener cualquier forma adecuada. En un aspecto, tiene la forma de una boquilla para su inserción en la boca de un paciente; y en otro, tiene la forma de una boquilla para su inserción en la cavidad nasal de un paciente.
- 35 El mecanismo también comprende un medio de indexación para indexar individualmente los blísteres que contienen una dosis diferenciada de medicamento del envase de medicamento en forma de blíster. Dicha indexación se produce normalmente de forma secuencial; por ejemplo, accediendo a porciones de dosis dispuestas secuencialmente a lo largo de la longitud del envase de medicamento en forma de blíster.
- 40 Opcionalmente, el distribuidor de medicamento también incluye un medio de recuento para contar cada vez que se gradúe una dosis diferenciada de medicamento del envase de medicamento en forma de blíster mediante dicho medio de indexación.
- 45 En un aspecto, el medio de recuento está dispuesto para contar cada vez que se gradúe mediante dicho medio de indexación una dosis diferenciada de medicamento del portador de medicamento. De forma adecuada, el medio de indexación y el medio de recuento se acoplan de forma directa o indirecta (por ejemplo, mediante un acoplamiento) entre sí para permitir el recuento de cada indexación.
- De forma adecuada, el medio de recuento está dotado de (o se comunica con) un medio de visualización para representar visualmente al paciente el número de dosis diferenciadas que le quedan por tomar o el número de dosis tomadas.
- 50 En un aspecto preferente, el distribuidor de medicamento adopta la forma de un distribuidor para su uso con un envase de la presente memoria de medicamento con forma de blíster que tiene múltiples receptáculos diferenciados para contener dosis inhalables de medicamento, en el que dichos receptáculos están separados a lo largo de la longitud de dos láminas desprendibles fijadas entre sí, y definida por las mismas, teniendo dicho distribuidor un mecanismo interno para distribuir las dosis de medicamento contenidas en dicho envase de medicamento,
- 55 comprendiendo dicho mecanismo,

- 5 a) una estación de apertura para recibir un receptáculo del envase de medicamento;
- b) un medio de desprendimiento colocado para acoplarse con una lámina base y con una lámina superior de un receptáculo que ha sido recibido en dicha estación de apertura para desprender tales lámina base y lámina superior, para abrir un receptáculo, incluyendo dicho medio de desprendimiento un medio de movimiento de la lámina superior para traccionar, separándolas, una lámina superior y una lámina base de un receptáculo que ha sido recibido en dicha estación de apertura;
- 10 c) un colector de la presente memoria, colocado para encontrarse en comunicación con un receptáculo abierto a través del cual se puede administrar la dosis de medicamento desde tal receptáculo abierto;
- d) un medio de indexación para indexar individualmente los receptáculos diferenciados del envase de medicamento.

De forma adecuada, el medio de indexación comprende una rueda con indexaciones giratoria que tiene rebajes en la misma, siendo acoplable dicha rueda con indexaciones con un envase de medicamento, en uso, con dicho distribuidor de medicamento, de forma que cada uno de dichos rebajes reciba un receptáculo respectivo de la lámina base de una banda de blíster en uso con dicho distribuidor de medicamento.

- 15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un distribuidor de medicamento que comprende (por ejemplo, cargado de) al menos un envase blíster de la presente memoria que contiene medicamento en polvo seco.

En lo que antecede se ha descrito el colector de la presente memoria en términos de su uso con un dispositivo distribuidor de medicamento adecuado para distribuir medicamento del receptáculo abierto de un envase blíster. Se apreciará que el colector también puede emplearse para su uso con cualquier dispositivo distribuidor de medicamento adecuado para distribuir medicamento de una cavidad abierta, pudiendo proporcionarse esa cavidad, por ejemplo, por una cápsula abierta de un envase con forma de cápsula.

Por lo tanto, según un aspecto adicional de la invención se proporciona un colector para su uso en un dispositivo distribuidor de medicamento para la administración de polvo medicamentoso de una cavidad abierta de un envase de medicamento, comprendiendo el colector

- 25 un cuerpo,
- definiendo dicho cuerpo una chimenea que tiene una entrada de chimenea y una salida de chimenea para dirigir un flujo de aire de dicha entrada de chimenea a dicha salida de chimenea;
- definiendo el cuerpo, además, una cámara que tiene una entrada de cámara y una salida de cámara,
- 30 en el que la salida de chimenea y dicha entrada de cámara se encuentran una junto a otra, de forma que cuando dicha cavidad abierta de dicho envase de medicamento se encuentra colocada adyacente a las mismas se puede dirigir dicho flujo de aire desde la salida de chimenea a la entrada de cámara a través de la cavidad abierta para arrastrar dicho polvo medicamentoso y permitir el transporte del mismo en el flujo de aire desde la entrada de cámara hasta dicha salida de cámara,
- 35 y en el que el colector está dispuesto de forma que se ralentice y/o retrase el vaciado del polvo medicamentoso desde la cavidad abierta.

De forma adecuada, el distribuidor de medicamento de la presente memoria está embalado en un embalaje (es decir, un embalaje externo; por ejemplo, en forma de un sobreembalaje) que comprende un material de embalaje que está diseñado para reducir la entrada de humedad medioambiental al distribuidor (y el envase de medicamento del mismo) embalado con el mismo.

- 40 El embalaje está formado de manera adecuada por cualquier material que sea impermeable o sustancialmente impermeable a la humedad. El material de embalaje es preferentemente permeable a sustancias volátiles que pueden escaparse de los plásticos que forman el cuerpo del inhalador y/o del envase de medicamento en forma de blíster, mediante difusión o de otra forma, evitando, de ese modo, una acumulación de la presión.

Breve descripción de los dibujos

- 45 Se describirá ahora la invención con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de la forma de un portador de medicamento de una forma de banda alargada adecuada para su uso según la presente invención;

la Figura 2 muestra una vista en planta en sección de un dispositivo distribuidor de medicamento que comprende un portador de medicamento y adecuado para su uso según la presente invención;

- 50 la Figura 3a muestra una vista en planta en sección de un segundo dispositivo distribuidor de medicamento que comprende un portador de medicamento y adecuado para su uso según la presente invención;

la Figura 3b muestra una vista en perspectiva de un detalle del dispositivo distribuidor de medicamento de la Figura 3a;

la Figura 4 muestra una vista lateral en sección de un colector de la técnica anterior;

- 55 las Figuras 5a y 5b muestran vistas laterales en sección de mecanismos de la técnica anterior para arrastrar polvo medicamentoso de un receptáculo abierto de blíster;

las Figuras 5c y 5d muestran vistas laterales en sección de mecanismos para arrastrar polvo medicamentoso de un receptáculo abierto de blíster de la presente memoria;

la Figura 6a muestra una vista en sección en perspectiva de un colector de la presente memoria;
 la Figura 6b muestra una vista en sección en perspectiva de la parte central del colector de la Figura 6a;
 la Figura 7 muestra una vista en sección en perspectiva de una parte central alternativa del colector para su uso con el colector de la Figura 6a;
 5 la Figura 8 muestra un gráfico del perfil del flujo de aire al inhalar a través del colector de la Figura 6a;
 la Figura 9 muestra un gráfico del perfil del flujo de aire al inhalar a través del colector de la Figura 6a cuando se utiliza con la parte central alternativa del colector de la Figura 7;
 la Figura 10 muestra una vista en sección en perspectiva de otro colector de la presente memoria;
 la Figura 11 muestra una vista en sección en perspectiva de un colector adicional de la presente memoria;
 10 las Figuras 12a y 12b son vistas esquemáticas en sección de la parte inicial de un colector de la presente memoria según la presente invención.
 La Figura 13 muestra una vista esquemática en sección de la parte inicial de otro colector de la presente memoria;
 las Figuras 14a y 14b muestran vistas esquemáticas en sección de la parte inicial de un colector adicional de la presente memoria según la presente invención.
 15 Las Figuras 15a y 15b muestran vistas esquemáticas en sección de la parte inicial de un colector adicional de la presente memoria según la presente invención.
 Las Figuras 16a y 16b muestran vistas esquemáticas en sección de la parte inicial de un colector adicional de la presente memoria según la presente invención; y
 20 la Figura 17 muestra una vista en sección de un dispositivo distribuidor de medicamento que incorpora un colector de la presente memoria.

Descripción detallada de los dibujos

La Figura 1 muestra un portador 100 de medicamento que tiene forma de banda alargada de blíster para ser utilizado según el colector para un distribuidor de medicamento descrito en la presente memoria. El portador de medicamento comprende una banda flexible 102 que define una pluralidad de receptáculos 104, 106, 108, cada uno de los cuales contendría una porción de una dosis de medicamento que puede ser inhalada, en forma de polvo.

La banda comprende una lámina base 110 en la que se forman blísteres para definir los receptáculos 104, 106, 108 y una lámina superior 112 que está sellada herméticamente en la lámina base excepto en la región de los blísteres, de tal forma que se puedan desprender la lámina superior 112 y la lámina base 110. Las láminas 110, 112 están selladas entre sí en toda su anchura excepto las porciones extremas delanteras 114, 116 cuando preferentemente no están selladas entre sí en absoluto. Las láminas superior 112 y base 110 están formadas de un material laminar y están adheridas entre sí, preferentemente, mediante termosellado.

Se muestra que la banda 102 tiene receptáculos alargados 104, 104 y 108 que discurren transversalmente con respecto a la longitud de la banda 102. Esto es conveniente porque permite que se proporcione un gran número de receptáculos 104, 106, 108 en una longitud dada de banda 102. La banda 102 puede estar dotada, por ejemplo, de sesenta o cien receptáculos, pero se comprenderá que la banda 102 puede tener cualquier número de receptáculos.

La Figura 2 muestra un distribuidor de medicamento en forma de un distribuidor de medicamento en forma de un inhalador de polvo seco que puede adaptarse para comprender el colector descrito en la presente memoria. El inhalador 220 es del tipo general comercializado por GlaxoSmithKline Plc con la marca registrada Diskus®.

Con más detalle, el inhalador 220 está dispuesto para distribuir dosis unitarias de polvo medicamentoso desde receptáculos 204 de un portador de medicamento en forma de una banda alargada 202 de blíster. El inhalador comprende una carcasa externa 221 que rodea una banda 202 de medicamento en el interior del cuerpo 222. De forma adecuada, la banda alargada 202 de blíster tiene la forma mostrada en la Figura 1. El paciente utiliza el inhalador sujetando el dispositivo 220 contra su boca, pulsando la palanca 224 e inhalando a través de la boquilla 226. La pulsación de la palanca 224 activa el mecanismo interno del inhalador, de forma que se separen las láminas superior 212 y base 210 de la banda enrollada 202 de medicamento del blíster desprendiéndose en la rueda 228 de indexación como resultado de la acción de tracción de la rueda 230 de bobinado de la lámina superior. Se apreciará que una vez desprendida, se enrolla la lámina 212 superior en torno a la rueda 230 de bobinado. A su vez, la lámina base separada 210 se enrolla en torno a la rueda 232 de bobinado de la lámina base. Se libera una dosis unitaria de medicamento en polvo en el interior del receptáculo abierto 206 del blíster en la estación 238 de apertura y puede ser inhalada por el paciente a través del colector 240 y, finalmente, de la boquilla 226. La forma exacta del colector 240 no es visible en la Figura 2, pero tendrá forma según la presente invención y según se muestra en figuras posteriores en la presente memoria.

La Figura 3a ilustra la unidad base 320 de un distribuidor de medicamento para ser utilizado según el colector de la presente memoria. En uso, se proporcionaría una cubierta (no mostrada) a la unidad base 320. Se colocan bandas primera y segunda 302a, 302b de blíster que contienen medicamento en las cámaras izquierda y derecha respectivas 328a, 328b, y se guían, de ese modo, receptáculos sucesivos hacia una estación 338 de apertura ubicada comúnmente. La rotación de las ruedas 328a, 328b de indexación está acoplada. En la estación 338 de apertura, las partes de papel metalizado superior 312a, 312b y de papel metalizado base 310a, 310b de cada banda

302a, 302b son separables por desprendimiento en torno a un pico 336a, 336b. El papel metalizado base vacío resultante 310a, 310b se enrolla en cámaras respectivas 332a, 332b de bobinado de base. Se alimenta el papel metalizado superior utilizado 312a, 312b sobre su pico respectivo 336a, 336b y se enrolla en torno a un husillo 330a, 330b de bobinado de la lámina superior en la cámara 331 a, 331 b de bobinado de la lámina superior.

5 El medicamento liberado en forma de polvo de los receptáculos abiertos 306a, 306b de las bandas tanto primera 302a como segunda 302b son accesibles a través del colector 340 a la boquilla 326 para la inhalación por parte del paciente. El colector 340 define una geometría particular a través de la cual se desplazan los polvos liberados para el mezclado de los mismos antes de su administración en la boquilla 326. La forma exacta del colector 340 no es visible en la Figura 3 pero tendrá una forma según la presente invención y según se muestra en figuras posteriores en la presente memoria. El distribuidor de la Figura 3 permite que se almacenen distintos tipos de medicamento por separado en cada una de las bandas 302a, 302b, pero la liberación y la administración de los mismos al paciente se realiza como un producto inhalado combinado multiactivo "mezclado".

15 La Figura 3b muestra la liberación de medicamento de los receptáculos abiertos con más detalle. El paciente inspira a través de la boquilla 326, lo que tiene como resultado que se transmite una presión negativa a través del colector 340 a los receptáculos abiertos (no visibles) de las bandas 302a, 302b en la estación 338 de apertura. Esto tiene como resultado, normalmente, la creación de un efecto Venturi, lo que tiene como resultado que se aspira el polvo contenido en cada uno de los receptáculos abiertos 302a, 302b a través del colector común 340 y, de ahí, a la boquilla 326 para su inhalación por parte del paciente.

20 La Figura 4 ilustra un diseño de colector de la técnica anterior adecuado para ser utilizado en una variación de un dispositivo distribuidor de medicamento del tipo mostrado en las Figuras 3a y 3b.

Los componentes primero y segundo de medicamento del producto medicamentoso combinado para su administración están contenidos en el interior de los receptáculos abiertos 406a, 406b del blíster de dos bandas alargadas 402a, 402b de blíster. En la estación común 438 de apertura, se exponen los receptáculos abiertos 406a, 406b a un flujo 442 de aire hacia dentro (creado en respuesta a la inspiración de un paciente), que fluye a través de la chimenea 450 desde la entrada 452 de chimenea hasta la salida 454 de chimenea, que se encuentra adyacente a los receptáculos abiertos 406a, 406b. Entonces, se canaliza el flujo de aire a través de los receptáculos abiertos 406a, 406b para arrastrar los productos de medicamento en polvo contenidos respectivamente en su interior y, de ahí, para transportar el producto arrastrado 364 en polvo a través de la cámara 460 desde la entrada 462 de cámara hasta la salida 464 de cámara para la inhalación del mismo por parte del paciente. Se apreciará que el flujo 442 de aire a los receptáculos abiertos 406a, 406b del blíster es esencialmente laminar y no turbulento.

Las Figuras 5a y 5b muestran ejemplos de la técnica anterior de mecanismos ilustrativos de arrastre de polvo en un receptáculo abierto 506 del blíster.

35 En la Figura 5a, se dirige un flujo 542a de aire esencialmente laminar y no turbulento hacia un receptáculo abierto 506 del blíster que contiene el polvo medicamentoso 503a a granel que tiene un carácter esencialmente no cohesivo. Puede verse que el mecanismo para el arrastre de polvo es un procedimiento de "saltación" en el que se levantan partículas pequeñas individuales 505a de medicamento de la superficie del polvo 503a a granel y se las lleva en el flujo 544a de aire de salida.

40 En la Figura 5b, se dirige un flujo 542a de aire esencialmente laminar y no turbulento hacia un receptáculo abierto 506 del blíster que contiene el polvo medicamentoso 503b a granel que tiene un carácter esencialmente no cohesivo (por ejemplo, un producto pegajoso o aglomerado). Puede verse que el mecanismo para el arrastre de polvo es un procedimiento en el que trozos de partículas asociadas 505b (por ejemplo, agregadas o aglomeradas) de medicamento se levantan de la superficie del polvo 503b a granel y son llevadas en el flujo 544a de aire de salida. Las Figuras 5c y 5d muestran ejemplos de mecanismos ilustrativos de arrastre de polvo en un receptáculo abierto 506 del blíster. En la Figura 5c, se dirige un flujo 542c de aire turbulento similar a un vórtice hacia un receptáculo abierto 506 de blíster que contiene polvo medicamentoso 503c a granel que tiene un carácter esencialmente no cohesivo. Puede verse que el mecanismo para el arrastre de polvo es un procedimiento disruptivo en el que se levantan partículas pequeñas individuales 505c de medicamento en respuesta a la turbulencia/el esfuerzo elevado de cizalladura de la superficie del polvo 503c a granel y son llevadas en el flujo 544c de aire de salida.

50 En la Figura 5d, se dirigen múltiples flujos laminares 542d, 542e de aire con ángulos distintos y contrapuestos hacia un receptáculo abierto 506 del blíster que contiene polvo medicamentoso 503d a granel que tiene un carácter esencialmente no cohesivo. Puede verse que el mecanismo para el arrastre de polvo es un procedimiento disruptivo en el que se levantan partículas pequeñas individuales 505d de medicamento en respuesta a la turbulencia/el esfuerzo elevado de cizalladura de la superficie del polvo 503d a granel y son llevadas en el flujo 544d de aire de salida.

55 La Figura 6a ilustra un diseño de colector de la presente memoria adecuado para ser utilizado en un dispositivo distribuidor de medicamento para la administración de polvo medicamentoso de un receptáculo abierto de blíster de un envase blíster. El colector de la Figura 6a es particularmente adecuado para su uso en una variación de un dispositivo distribuidor de medicamento del tipo mostrado en la Figura 2.

Con referencia ahora a la Figura 6a, se puede apreciar que el colector comprende una primera parte 651 de cuerpo de colector que define una chimenea 650 que tiene una entrada 652 de chimenea y una salida 654 de chimenea. En uso, la chimenea 650 dirige un flujo 642 de aire hacia dentro desde la entrada 652 de chimenea hasta la salida 654 de chimenea. Se recibe de forma roscada una segunda parte 661 de cuerpo del centro del colector (mostrada por separado en la Figura 6b) en el punto 656 de fijación de tornillo. [En términos generales la fijación con tornillo no es preferente, y puede apreciarse que se pueden proporcionar, de forma alternativa, dos partes 651, 661 de colector como una única pieza moldeada]. En combinación, las partes 651, 661 de cuerpo del colector definen una cámara 660 que define una entrada 662 de cámara y una salida 664 de cámara. La cámara 660 tiene un diámetro de 7 mm. Se debe hacer notar que el diámetro de la cámara 660 es más estrecho en el extremo más cercano a la entrada 662 de cámara y más ancho en el extremo más cercano a la salida 664 de cámara y que la inclinación 666 marca la transición del diámetro estrecho al ancho.

Se puede apreciar que los agujeros de salida 654 de chimenea y de entrada 662 de cámara están colocados para ser adyacentes entre sí, de forma que cuando un receptáculo abierto (no mostrado) de blíster se encuentre adyacente a los mismos se dirija el flujo 643 de aire a través del receptáculo abierto desde la salida 654 de chimenea hasta la entrada 662 de cámara, según se muestra. Este flujo 643 de aire en el receptáculo abierto de blíster arrastra el contenido de polvo del receptáculo y permite el transporte del mismo en el flujo 644 de aire desde la entrada 662 de cámara hasta la salida 664 de cámara y, de ahí, al paciente que inhala.

La cámara 660 está dotada de dos agujeros 670, 671 de purga ubicados diametralmente opuestos entre sí. Se apreciará que, en uso, los agujeros 670, 671 de purga actúan de forma que se dirijan chorros de purga al interior de la cámara 660. También se apreciará que, debido a la orientación opuesta de los agujeros 670, 671 de purga, tales chorros de purga interactuarán entre sí para crear regiones de cizalladura elevada.

Se pueden comprender mejor las características del flujo de aire resultante mediante referencia a la Figura 8, que muestra un gráfico del perfil de velocidad del flujo de aire cuando un paciente respira a través de la entrada 664 de cámara. Puede verse que únicamente el 9% del flujo de aire total es esa parte del flujo 642, 643 de aire que es aspirada a través de la chimenea 650 y del receptáculo abierto. Respectivamente, se aspira un 43% y un 48% del flujo de aire a través de cada uno de los agujeros 670, 671 de purga. Los chorros de purga interactúan en la región 646 de cizalladura elevada, que "corta transversalmente" el flujo 644 de aire a través de la cámara 660 (con un diámetro de 7 mm) que, en uso, transporta las partículas arrastradas. Los chorros de purga también interactúan con las paredes de la cámara 660 para crear regiones adicionales de cizalladura elevada. El efecto de las partículas arrastradas que experimentan las regiones de cizalladura elevada 646 es para provocar el fraccionamiento de las partículas de polvo, lo que tiene como resultado una mejora de la fracción FP para las partículas administradas al paciente que inhala.

La Figura 7 muestra una variación de la segunda parte del cuerpo de la parte central del colector de la Figura 6b, que también puede ser utilizada en combinación con la primera parte 651 del cuerpo del colector de la Figura 6a. Se puede apreciar que el diámetro de la cámara 660 de la Figura 7 es significativamente mayor que el de la Figura 6a, pero todas las demás características de la misma son similares. La cámara 660 de la Figura 7 tiene un diámetro de 14 mm.

Se pueden comprender mejor las características del flujo de aire resultante que utiliza la variación de la Figura 7 junto con la primera parte 650 de colector de la Figura 6a mediante referencia a la Figura 9, que muestra un gráfico del perfil de velocidad del flujo de aire cuando un paciente respira a través de la entrada 664 de cámara. De forma similar al gráfico de la Figura 9, solo una pequeña proporción (9%) del flujo de aire total es esa parte del flujo 642, 643 de aire que es aspirada a través de la chimenea 650 y del receptáculo abierto. Respectivamente, se aspira el 46% y el 45% del flujo de aire a través de cada uno de los agujeros 670, 671 de purga. Los chorros de purga interactúan en la región 646 de cizalladura elevada, que "corta transversalmente" el flujo 644 de aire a través de la cámara 660 (con un diámetro de 14 mm) que transporta las partículas arrastradas. Sin embargo, el efecto de escala y disruptivo (es decir, el fraccionamiento del polvo) de la región de cizalladura elevada es menor que el obtenido con la cámara 660 de menor diámetro de la parte central del colector de las Figuras 6a y 6b, debido a que los chorros de purga no interactúan con las paredes de la cámara 660 de la Figura 7 para crear regiones de cizalladura elevada en la misma.

La Figura 10 ilustra un diseño de colector de la presente memoria que es una variación del colector de la Figura 6a.

Se puede apreciar que el colector de la Figura 10 comprende una primera parte 751 de cuerpo de colector que define una chimenea 750 que tiene una entrada 752 de chimenea y una salida 754 de chimenea. En uso, la chimenea 750 dirige un flujo 742 de aire hacia dentro desde dicha entrada 752 de chimenea hasta dicha salida 754 de chimenea. Se recibe una segunda parte 761 del cuerpo de la parte central del colector de forma roscada en el punto 756 de fijación con tornillo. [En términos generales no se prefiere la fijación con tornillo, y puede apreciarse que, de forma alternativa, se pueden proporcionar dos partes 751, 761 de colector como una única pieza moldeada]. En combinación, las partes 751, 761 de cuerpo del colector definen una cámara 760 que tiene una entrada 762 de cámara y una salida 764 de cámara. Se debe hacer notar que el diámetro de la cámara 760 es más estrecho en el

extremo más cercano a la entrada 762 de cámara y más ancho en el extremo más cercano a la salida 764 de cámara y que la inclinación 766 marca la transición desde el diámetro estrecho al ancho.

5 Se puede apreciar que los agujeros de salida 754 de chimenea y de entrada 762 de cámara están colocados para ser adyacentes entre sí, de forma que cuando un receptáculo abierto del blíster se encuentre adyacente a los mismos se dirija el flujo 743 de aire a través del receptáculo abierto (no mostrado) desde la salida 754 de chimenea hasta la entrada 762 de cámara, según se muestra. Este flujo 743 de aire en el receptáculo abierto del blíster arrastra el contenido en polvo del receptáculo y permite el transporte del mismo en el flujo 744 de aire desde la entrada 762 de cámara hasta la salida 764 de cámara y, de ahí, al paciente que inhala.

10 La cámara 760 está dotada de dos canales 770, 771 de purga ubicados diametralmente opuestos entre sí y mutuamente inclinados. Se apreciará que, en uso, los agujeros 770, 771 de purga actúan de forma que dirijan chorros de purga al interior de la cámara 760, y que debido a la orientación de los agujeros 770, 771 de purga, tales chorros de purga interactuarán entre sí para crear una región 746 de cizalladura elevada, que "corta transversalmente" el flujo 744 de aire a través de la cámara 760 que transporta las partículas arrastradas. El efecto de las partículas arrastradas que experimentan esta región de cizalladura elevada 746 será provocar el fraccionamiento de las partículas de polvo, lo que tiene como resultado, de ese modo, una mejora de la fracción FR para las partículas administradas al paciente que inhala.

La Figura 11 ilustra un diseño de colector de la presente memoria que es una variación adicional del colector de la Figura 6a.

20 Se puede apreciar que el colector de la Figura 11 comprende una primera parte 851 del cuerpo del colector que define chimeneas primera y segunda 850a, 850b, teniendo cada una de las cuales una entrada 852a, 852b de chimenea y una salida 854a, 854b de chimenea. En uso, cada chimenea 850a, 850b dirige un flujo 842a, 842b de aire hacia dentro desde su entrada 852a, 852b de chimenea hasta su salida 854a, 854b de chimenea. Se debe hacer notar que cada chimenea 850a, 850b tiene una forma interna generalmente helicoidal y que las chimeneas 850a, 850b se encuentran con un ángulo relativo mutuo. Por lo tanto, el flujo 843a, 843b de aire que sale de las salidas respectivas 854a, 854b de chimenea también tiene un carácter helicoidal e interactúa en el punto 848 de cizalladura elevada, que también se corresponde, en uso, con la posición del receptáculo abierto (no mostrado).

Por lo tanto, el flujo resultante 843a, 843b de aire en el receptáculo abierto se corresponde esencialmente con el mostrado en la Figura 5d anterior, en el que se crea una región de cizalladura elevada disruptiva 848 en el receptáculo abierto para ayudar a la aerosolización del polvo contenido en el mismo.

30 La segunda parte 761 del cuerpo de la parte central del colector de la Figura 11 se corresponde exactamente con la de las Figuras 6a y 6b y, por lo tanto, no se describe adicionalmente.

Según la presente invención, el colector está dispuesto de forma que se retrase el vaciado del polvo medicamentoso del receptáculo del blíster. Las Figuras 12a a 16b ilustran distintos medios para conseguir tal retraso.

35 Con referencia ahora a las Figuras 12a y 12b, se muestra una parte inicial de un cuerpo 951 de colector que define una chimenea 950 que tiene una entrada 952 de chimenea, una primera salida 954 de chimenea y una segunda salida 955 de chimenea. Se puede apreciar que la primera salida 954 de chimenea está dirigida hacia la estación 938 de vaciado del receptáculo que, en uso, acomoda un receptáculo abierto (no mostrado) de blíster. Se puede ver, además, que se dirige la segunda salida 955 de chimenea hacia la cámara 960 del colector. Se apreciará que cualquier flujo de aire que prosiga a través de la segunda salida 955 de chimenea "circunvala" la estación 938 de apertura del receptáculo y el receptáculo abierto recibido por la misma y, en cambio, prosigue directamente a la cámara 960 del colector. La propia cámara 960 tiene una entrada 962 de cámara (que conduce desde la estación 938 de apertura del receptáculo) y una salida 964 de cámara.

45 Las Figuras 12a y 12b muestran distintos aspectos de uso del colector 951. En la Figura 12a, se aspira un flujo leve 943a de aire (por ejemplo, proporcionado por el inicio de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la chimenea 950 y tiende a "aferrarse" a la superficie interna 953 de la chimenea, de forma que sea dirigido hacia la segunda salida 955 de chimenea y directamente al interior de la cámara 960, circunvalando, de ese modo, la estación 938 de apertura del receptáculo. Como resultado, no se transportará hasta la cámara 960 ningún contenido en polvo de un receptáculo abierto del blíster en la estación 938 de apertura. Sin desear estar limitado a la teoría, se cree que el comportamiento de "aferramiento" del flujo leve 943a de aire en este modo de operación es como resultado del efecto Coanda.

50 En la Figura 12b, se aspira un flujo más intenso 943b de aire (por ejemplo, proporcionado por la parte de intensidad media y total de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la chimenea 950 y no "se aferra" a la superficie interna 953 de la chimenea. El flujo 943b de aire es dirigido hacia la primera salida 954 de chimenea y, por ende, a la estación 938 de apertura del receptáculo. Como resultado, se aerosoliza el contenido en polvo de un receptáculo abierto del blíster en la estación 938 de apertura y luego es transportado (arrastrado en el flujo de aire) a la cámara 960 a través de la entrada 962 de chimenea. Las partículas arrastradas son administradas subsiguientemente al paciente para una administración inhalada en la salida 964 de chimenea.

En general, se debe hacer notar que el arrastre de las partículas solo se produce cuando se proporciona un flujo más intenso 943b de aire. Por lo tanto, se proporciona un retraso al vaciado del contenido del receptáculo abierto mientras que se acumula un flujo suficientemente intenso 943b de aire.

5 Con referencia ahora a la Figura 13, se muestra una parte inicial de un cuerpo 1051 de colector que define una chimenea 1050 que tiene una entrada 1052 de chimenea, una primera salida 1054 de chimenea y una segunda salida 1055 de chimenea. Se puede apreciar que se dirige la primera salida 1054 de chimenea hacia la estación 1038 de vaciado del receptáculo que, en uso, acomoda un receptáculo abierto (no mostrado) del blíster. El recorrido del flujo desde la salida 1054 de chimenea hasta la estación de apertura del receptáculo comprende un canal laberíntico 1057 definido por el cuerpo 1051 del colector y una pieza 1058 de guiado. Se puede ver, además, que se dirige la segunda salida 1055 de chimenea hacia la cámara 1060 del colector. Se puede apreciar que cualquier flujo de aire que prosiga a través de la segunda salida 1055 de chimenea "circunvala" la estación 1038 de apertura del receptáculo y el receptáculo abierto recibido por la misma y, en cambio, prosigue directamente a la cámara 1060 del colector. La propia cámara 1060 tiene una entrada 1062 de cámara (que conduce desde la estación 1038 de apertura del receptáculo) y una salida 1064 de cámara.

15 En general, la longitud del recorrido desde la primera salida 1054 de chimenea a través del canal laberíntico 1057 hasta la estación 1038 de apertura y, de ahí, hasta la cámara 1060 a través de la entrada 1062 de cámara es significativamente mayor que la del recorrido desde la segunda salida 1055 de chimenea directamente a la cámara 1060. Por lo tanto, se configura un retraso, en general, entre el aire que fluye al interior de la cámara 1060 (a través de la segunda salida de chimenea) y el transporte de polvo arrastrado desde un receptáculo abierto en la estación 20 1038 de apertura hasta la cámara 1060.

Con referencia ahora a las Figuras 14a y 14b, se muestra una parte inicial de un cuerpo 1151 del colector que define una chimenea 1150 que tiene una entrada 1152 de chimenea, una primera salida 1154 de chimenea y una segunda salida 1155 de "circunvalación" de chimenea. Se puede apreciar que se dirige la primera salida 1154 de chimenea hacia la estación 1138 de vaciado del receptáculo que, en uso, acomoda un receptáculo abierto (no mostrado) del blíster. Se puede ver, además, que la segunda salida 1155 de "circunvalación" de chimenea está dirigida hacia la cámara 1160 del colector. Se puede apreciar que cualquier flujo de aire que prosiga a través de la segunda salida 1155 de chimenea "circunvala" la estación 1138 de apertura del receptáculo y el receptáculo abierto recibido por la misma y, en cambio, prosigue directamente a la cámara 1160 del colector. La propia cámara 1160 tiene una entrada 1162 de cámara (que conduce desde la estación 1138 de apertura del receptáculo) y una salida 1164 de cámara.

30 La primera salida 1154 de chimenea está dotada de un cierre en forma de una solapa metálica 1180 montada de forma pivotante que interactúa con un enganche magnético 1182 de poca intensidad. La solapa 1180 es amovible de forma pivotante desde una primera posición (según se muestra en la Figura 14a), en la que la primera salida 1154 de chimenea está cerrada, hasta una segunda posición (según se muestra en la Figura 14b) cuando la primera salida 1154 de chimenea está abierta y la solapa 1180 se apoya contra el tope 1184. El fin del tope 1184 es garantizar que, cuando se encuentra en la segunda posición, la solapa 1180 no obstruya completamente la segunda salida 1155 de "circunvalación" de chimenea. En una realización alternativa, el tope 1184 no está presente y, por lo tanto, en la segunda posición la solapa 1180 cierra por completo la segunda salida 1155 de "circunvalación" de chimenea.

40 Las Figuras 14a y 14b muestran distintos aspectos de uso del colector 1151. En la Figura 14a, se aspira un flujo leve 1143a de aire (por ejemplo, proporcionado por el inicio de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la chimenea 1150 y es dirigido hacia la segunda salida 1155 de chimenea y directamente al interior de la cámara 1160, circunvalando, de ese modo, la estación 1138 de apertura del receptáculo. Como resultado, no se transportará a la cámara 1160 ningún contenido en polvo de un receptáculo abierto del blíster en la estación 1138 de apertura.

45 En la Figura 14b, también se aspira un flujo más intenso 1143b, 1143c de aire (por ejemplo, proporcionado por la parte de intensidad media y total de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la chimenea 1150. Como resultado de esto, se acumula progresivamente una presión negativa en la superficie de la solapa 1180, que acaba siendo suficiente para separar el tope 1180 de su enganche magnético, abriendo, de ese modo, la primera salida 1154 de chimenea. Parte del flujo 1143b de aire es dirigido, de esta manera, a través de la primera salida abierta 1154 de chimenea y, por lo tanto, hasta la estación 1138 de apertura del receptáculo. Como resultado, se aerosoliza el contenido en polvo de un receptáculo abierto de blíster en la estación 1138 de apertura y luego es transportado (arrastrado en el flujo de aire) hasta la cámara 1160 a través de la entrada 1162 de chimenea. Las partículas arrastradas son administradas subsiguientemente al paciente para una administración inhalada en la salida 1164 de chimenea. En tándem, una segunda parte del flujo 1143c de aire fluye a través de la segunda salida 1155 de chimenea directamente al interior de la cámara 1160.

55 En general, se debe hacer notar que el arrastre de partículas solo se produce cuando se proporciona un flujo suficientemente intenso 1143b, 1143c de aire para mover la solapa 1180 y abrir la primera salida 1154 de chimenea. Por lo tanto, se proporciona un retraso al vaciado del contenido del receptáculo abierto mientras que se acumula un flujo suficientemente intenso 1143b, 1143b de aire.

Con referencia ahora a las Figuras 15a y 15b, se muestra una parte inicial de un cuerpo 1251 de colector que es una variación del mostrado en las Figuras 14a y 14b.

El cuerpo 1251 de colector define una chimenea 1250 que tiene una entrada 1252 de chimenea, una primera salida 1254 de chimenea y una segunda salida 1255 de "circunvalación" de chimenea. Se podrá apreciar que la primera salida 1254 de chimenea está dirigida hacia la estación 1238 de vaciado del receptáculo que, en uso, acomoda un receptáculo abierto (no mostrado) del blíster. Se podrá ver, además, que la segunda salida 1255 de "circunvalación" de chimenea está dirigida hacia la cámara 1260 del colector. Se puede apreciar que cualquier flujo de aire que prosiga a través de la segunda salida 1255 de chimenea "circunvala" la estación 1238 de apertura del receptáculo y el receptáculo abierto recibido por la misma y, en cambio, prosigue directamente al interior de la cámara 1260 del colector. La propia cámara 1260 tiene una entrada 1262 de cámara (que conduce desde la estación 1238 de apertura del receptáculo) y una salida 1264 de cámara.

La primera salida 1254 de chimenea está dotada de un cierre en forma de una solapa metálica 1280 montada de forma pivotante que está configurada para interactuar con el electroimán 1282. La solapa 1280 es amovible de forma pivotante desde una primera posición (según se muestra en la Figura 15a) hasta la que es empujada, preferentemente, y en la que la primera salida 1254 de chimenea está cerrada hasta una segunda posición (según se muestra en la Figura 15b) cuando la primera salida 1254 de chimenea está abierta y la solapa 1280 se apoya contra el electroimán 1282 que también actúa como un tope. El fin del tope es garantizar que cuando se encuentra en la segunda posición la solapa 1280 no obstruye completamente la segunda salida 1255 de "circunvalación" de chimenea. En una realización alternativa, el tope 1282 no está presente y, por lo tanto, en la segunda posición, la solapa 1280 cierra completamente la segunda salida 1255 de "circunvalación" de chimenea.

El electroimán 1282 es sensible a un transformador 1286 de presión diferencial que está configurado para monitorizar la presión del aire en la chimenea 1250. Una vez que se supera una cierta presión umbral del aire, el transductor 1286 de presión diferencial envía una señal para activar el electroimán 1282, atrayendo, de ese modo, la solapa 1280 hacia el mismo.

Las Figuras 15a y 15b muestran distintos aspectos del uso del colector 1251. En la Figura 15a, se aspira un flujo leve 1243a de aire (por ejemplo, proporcionado por el inicio de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la chimenea 1250. El transductor 1286 de presión diferencial solo detecta una presión del aire inferior al nivel umbral y se desactiva el electroimán 1282, de forma que la solapa 1280 permanezca en la primera posición. Por lo tanto, se dirige todo el flujo 1243a de aire hacia la segunda salida 1255 de chimenea y directamente al interior de la cámara 1260, circunvalando, de ese modo, la estación 1238 de apertura del receptáculo. Como resultado, no se transportará a la cámara 1260 ningún contenido en polvo.

En la Figura 14b, también se aspira un flujo más intenso 1243b, 1243c de aire (por ejemplo, proporcionado por la parte de intensidad media y total de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la chimenea 1250. Como resultado de esto, el transductor 1286 de presión diferencial detecta la presión del aire por encima del nivel umbral y se activa el electroimán 1282, de forma que la solapa 1280 se mueva hasta la segunda posición, abriendo, de ese modo, la primera salida 1254 de chimenea. De esta manera, parte del flujo 1243b de aire es dirigida a través de la primera salida abierta 1254 de chimenea y, por ende, hasta la estación 1238 de apertura del receptáculo. Como resultado, se aerosoliza el contenido en polvo de un receptáculo abierto del blíster en la estación 1238 de apertura y luego es transportado (arrastrado en el flujo de aire) hasta la cámara 1260 a través de la entrada 1262 de chimenea. Las partículas arrastradas son administradas subsiguientemente al paciente para una administración inhalada en la salida 1264 de chimenea. En tándem, una segunda parte del flujo 1243c de aire fluye a través de la segunda salida 1255 de chimenea directamente al interior de la cámara 1260.

En general, se debe hacer notar que el arrastre de partículas solo se produce cuando se proporciona un flujo suficientemente intenso 1243b, 1243c de aire para superar la presión umbral del aire detectada por el transductor 1286b de presión diferencial y tiene como resultado la activación del electroimán 1282 para mover la solapa 1280 y abrir la primera salida 1254 de chimenea. De esta manera, se proporciona un retraso en el vaciado del contenido del receptáculo abierto mientras que se acumula un flujo suficientemente intenso 1243b, 1243b de aire.

Con referencia ahora a las Figuras 16a y 16b, se muestra una parte inicial de un cuerpo 1351 de colector que define una chimenea 1350 que tiene una entrada 1352 de chimenea, una primera salida 1354 de chimenea y una segunda salida 1355 de chimenea. La chimenea también está dotada de una cámara ciclónica 1353, cuyo fin será más evidente a partir de la siguiente descripción. Se puede apreciar que la primera salida 1354 de chimenea está dirigida hacia la estación 1338 de vaciado del receptáculo que, en uso, acomoda un receptáculo abierto (no mostrado) del blíster. Se puede ver, además, que la segunda salida 1355 de chimenea está dirigida hacia la cámara 1360 del colector. Se puede apreciar que cualquier flujo de aire que prosiga a través de la segunda salida 1355 de chimenea "circunvala" la estación 1338 de apertura del receptáculo y el receptáculo abierto recibido por la misma y, en cambio, prosigue directamente al interior de la cámara 1360 del colector. La propia cámara 1360 tiene una entrada 1362 de cámara (que conduce desde la estación 1338 de apertura del receptáculo) y una salida 1364 de cámara.

Las Figuras 16a y 16b muestran distintos aspectos de uso del colector 1351. En la Figura 16a, se aspira un flujo leve 1343a de aire (por ejemplo, proporcionado por el inicio de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la

chimenea 1350, de forma que sea dirigido directamente hacia la segunda salida 1355 de chimenea y directamente al interior de la cámara 1360, circunvalando, de ese modo, la estación 1338 de apertura del receptáculo. Como resultado, no se transportará a la cámara 1360 ningún contenido en polvo de un receptáculo abierto del blíster en la estación 1338 de apertura.

- 5 En la Figura 16b, se aspira un flujo más intenso 1343d de aire (por ejemplo, proporcionado por la parte de intensidad media y total de la inspiración de un paciente que inhala) a través de la chimenea 1350 y parte de este flujo más intenso es aspirado al interior de la cámara ciclónica 1353, según se muestra, en la que forma un chorro 1343e de recirculación que tiene un impacto sobre el flujo principal 1343d de aire, y separa el mismo, formando flujos separados y diferenciados 1343b, 1343c. La primera parte del flujo separado 1343b de aire es dirigida hacia la
10 primera salida 1354 de chimenea y, por ende, hacia la estación 1338 de apertura del receptáculo. Como resultado, se aerosoliza el contenido en polvo de un receptáculo abierto del blíster en la estación 1338 de apertura y luego es transportado (arrastrado en el flujo de aire) hasta la cámara 1360 a través de la entrada 1362 de chimenea. Las partículas arrastradas son administradas subsiguientemente al paciente para una administración inhalada en la salida 1364 de chimenea. La segunda parte del flujo separado 1343c de aire fluye a través de la segunda salida
15 1355 de chimenea directamente al interior de la cámara 1360.

En general, se debe hacer notar que el arrastre de partículas solo se produce cuando se proporciona un flujo más intenso 1343d de aire, de manera que se forme un chorro 1343e de recirculación en la cámara ciclónica 1353. Por lo tanto, se proporciona un retraso del vaciado del contenido del receptáculo abierto mientras que se acumula un flujo suficientemente intenso 1343d de aire.

- 20 La Figura 17 muestra una vista parcial recortada de la carcasa 221 del distribuidor de medicamento de la Figura 2 adaptado para incorporar un colector de la presente memoria (por ejemplo, según se muestra en la Figura 6a).

Con más detalle, la carcasa externa 221 está diseñada para rodear una banda (no mostrada) de medicamento en el interior del cuerpo 222. En uso, se presenta una dosis unitaria de medicamento en polvo contenida en un receptáculo abierto del blíster en la estación 238 de apertura y puede ser inhalada por el paciente a través del
25 colector 240 y, finalmente, la boquilla 226. Se puede apreciar que el colector 240 comprende una chimenea 250 que tiene una entrada 252 de chimenea y una salida 254 de chimenea. En uso, la chimenea 250 dirige el flujo entrante de aire desde la entrada 252 de chimenea hasta la salida 254 de chimenea. El colector 240 también define una cámara 260 que tiene una entrada 262 de cámara y una salida 264 de cámara. El diámetro de la cámara 26 es más estrecho en el extremo más cercano a la entrada 262 de la cámara y más ancho en el extremo más cercano a la salida 264 de la cámara y la inclinación 266 marca la transición del diámetro más estrecho al más ancho.
30

Los agujeros de salida 254 de chimenea y de entrada 262 de chimenea están colocados para ser adyacentes entre sí, de forma que cuando un receptáculo abierto (no mostrado) del blíster se encuentra adyacente a los mismos en la estación 238 de apertura, se dirija el flujo entrante de aire a través del receptáculo abierto desde la salida 254 de chimenea hasta la entrada 262 de cámara. Este flujo de aire en el receptáculo abierto del blíster arrastra el
35 contenido en polvo del receptáculo y permite el transporte del mismo en el flujo de aire desde la entrada 262 de cámara hasta la salida 264 de cámara y, de ahí, al paciente que inhala.

La cámara 260 está dotada de dos agujeros 270, 271 de purga ubicados diametralmente opuestos entre sí. En uso, los agujeros 270, 271 de purga actúan de forma que dirijan chorros de purga al interior de la cámara 260 y debido a la orientación opuesta de los agujeros 270, 271 de purga, tales chorros de purga interactúan entre sí para crear
40 regiones de cizalladura elevada.

Se puede apreciar que cualquiera de las partes del dispositivo o cualquier componente del mismo que haga contacto con el medicamento puede estar recubierto con materiales tales como materiales de fluoropolímero (por ejemplo, PTFE o FEP) que reducen la tendencia del medicamento a adherirse a las mismas. También se pueden aplicar recubrimientos a cualquier parte amovible, lo que aumenta sus características deseadas de movimiento. Por lo tanto,
45 se pueden aplicar recubrimientos antifricción para mejorar el contacto de rozamiento y utilizar lubricantes (por ejemplo, aceite de silicona) para reducir el contacto de rozamiento, según sea necesario.

El colector de la presente memoria es adecuado para su uso en un dispositivo distribuidor de medicamento para distribuir formulaciones de medicamento en polvo, en particular para el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis e infecciones del pecho.

50 Por lo tanto, se pueden seleccionar los medicamentos apropiados, por ejemplo, entre analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem, antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal sódica), ketotifeno o nedocromilo (por ejemplo, como la sal sódica); antiinfectivos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomocina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona
55 (por ejemplo, como el éster de dipropionato), fluticasona (por ejemplo, como el éster de propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona (por ejemplo, como el éster de furoato), ciclesonida, triamcinolona (por ejemplo, como la acetónida) o éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilico) de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores,

e.g., albuterol (por ejemplo, como base libre o sulfato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoate), efedrina, adrenalina, fenoterol (por ejemplo, como bromhidrato), formoterol (por ejemplo, como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropranolamina, pirbuterol (por ejemplo, como acetato), reproterol (por ejemplo, como clorhidrato), rimiterol, terbutalina (por ejemplo, como sulfato), isoetarina, tulobuterol o 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi) propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona; agonistas de adenosina 2a, por ejemplo 2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol (por ejemplo, como maleato); inhibidores de integrina $\alpha 4$, por ejemplo ácido (2S)-3-[4-([4-(aminocarbonil)-1-piperidinil]carbonil)oxi]fenil]-2-[[[(2S)-4-metil-2-[[2-(2-metilfenoxi)acetil]amino]pentanoil]amino]propanoico (por ejemplo, como ácido libre o sal de potasio), diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, como bromuro), tiotropio, atropina o oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón; vacunas, diagnosticos, y terapias génicas. Será evidente para un experto en la técnica que, cuando resulte apropiado, se pueden utilizar los medicamentos en forma de sales (por ejemplo, como sales metálicas alcalinas o aminas o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento.

En algunos aspectos, el producto formulado de medicamento puede ser un producto de monoterapia (es decir, contiene un único medicamento activo) o puede ser un producto de terapia combinada (es decir, contiene múltiples medicamentos activos).

Normalmente, se seleccionan los medicamentos o componentes medicamentosos adecuados de un producto de terapia combinada del grupo constituido por agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un corticosteroide o un AINES), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un receptor antagonista M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas β_2 -adrenorreceptores, agentes antiinfectivos (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) y antihistaminas. Se conciben todas las combinaciones adecuadas.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y AINES. Los corticosteroides adecuados que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la invención son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen una actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ilico) de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetonida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, y ST-126. Los corticosteroides preferentes incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y éster S-fluorometílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, más preferentemente éster S-fluorometílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico.

Los AINES incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores PDE3/PDE4 mixtos), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas) o inhibidores de la síntesis de citocinas. Otros agonistas adecuados de adrenorreceptores β_2 - incluyen salmeterol (por ejemplo, como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo, como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, como el fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos.

Los inhibidores adecuados de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) incluyen compuestos que se sabe que inhiben la enzima PDE4 o que se ha encontrado que actúan como un inhibidor de la PDE4, y que solo son inhibidores de la PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia PDE al igual que PDE4. En general, es preferible el uso de un inhibidor de la PDE4 que tenga una relación CI_{50} de aproximadamente 0,1 o más en cuanto a la CI_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se une al rolipram con una afinidad elevada dividida por la CI_{50} para la forma que binds rolipram con una afinidad reducida. Para los fines de la presente divulgación, el sitio catalítico cAMP que se une a R y S rolipram con una afinidad reducida es denominado sitio de unión "de baja afinidad" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une a rolipram con una alta afinidad es denominado sitio de unión "de alta afinidad" (HPDE 4). No se debería confundir este término "HPDE4" con el término "hPDE4" que se utiliza para denotar la PDE4 humana.

En la patente US 5.998.428 se define un procedimiento para determinar las relaciones CI_{50} . Véase también la solicitud PCT WO 00/51599 para otra descripción de dicho análisis.

Los inhibidores adecuados de PDE4 incluyen los compuestos que tienen una relación terapéutica beneficiosa, es decir, compuestos que inhiben, preferentemente, la actividad catalítica cAMP en la que la enzima tiene la forma que se une al rolipram con una baja afinidad, reduciendo, de ese modo, los efectos secundarios que están ligados, al parecer, con la inhibición de la forma que se une al rolipram con una alta afinidad. Otra forma de decir esto es que los compuestos preferentes tendrán una relación CI_{50} de aproximadamente 0,1 o más en lo referente a la CI_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se une al rolipram con una alta afinidad dividida por la CI_{50} para la forma que se une al rolipram con una baja afinidad.

Una mejora adicional de este estándar es aquella en la que el inhibidor de PDE4 tiene una relación CI_{50} de aproximadamente 0,1 o más; dicha relación es la relación del valor CI_{50} para competir con la unión de 1 nM de [³H]R-rolipram con una forma de PDE4 que se une al rolipram con una alta afinidad con respecto al valor CI_{50} para inhibir la actividad catalítica de PDE4 de una forma que se une al rolipram con una baja afinidad utilizando 1 μ M[³H]-cAMP como sustrato.

Los más adecuados son los inhibidores de PDE4 que tienen una relación CI_{50} superior a 0,5 y, en particular, los compuestos que tienen una relación superior a 1,0. Los compuestos preferentes son ácido *cis* 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; estos son ejemplos de compuestos que se unen, preferentemente, al sitio de unión de baja afinidad y que tienen una relación CI_{50} de 0,1 o superior.

Otros compuestos adecuados de medicamento incluyen: ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) divulgado en la patente U.S. 5.552.438 y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas; AWD-12-281, de Elbion (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Abst P.98; referencia CAS n° 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina designado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience and Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787) y atribuida a Pfizer; un derivado de benzodioxol divulgado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V- 11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (referencia CAS n° 162401-32-3) y ftalacinona (WO99/47505) de Byk-Gulden; pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina bajo desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162) y T2585.

Los agentes anticolinérgicos adecuados son los compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M_1 y M_2 . Los compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas belladona según se ilustra por compuestos como atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; normalmente, se administran estos compuestos como una sal, siendo aminor terciarias.

Los anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro), comercializado con el nombre Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), metilbromuro de anisotropina o Valpin 50 (CAS- 80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (patente U.S. 2.918.408), cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4), y metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9). Véanse también clorhidrato de ciclopentolato (CAS- 5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS- 29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos divulgados en el documento WO001/04118.

Las antihistaminas adecuadas (también denominadas antagonistas de receptores H_1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H_1 , y son seguros para un uso humano. Todos son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de histamina con receptores H_1 . Los ejemplos incluyen etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otras antihistaminas de primera generación incluyen las que pueden caracterizarse por estar basadas en pipericina y fenotiacinas. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, tienen una relación similar de estructura-actividad, porque retienen el núcleo del grupo etileno (las alquilaminas) o imitan el grupo de aminor terciarias con pipericina o piperidina. Los antagonistas ejemplares son los siguientes:

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

Etilendiaminas: maleato de pirilamina, clorhidrato de tripelenamina y citrato de tripelenamina.

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

Piperacinas: clorhidrato de hidroxicina, pamoato de hidroxicina, clorhidrato de ciclicina, lactato de ciclicina, clorhidrato de meclicina y clorhidrato de cetiricina.

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

El clorhidrato de acelasina es otro antagonista de receptores H₁ más que puede ser utilizado en combinación con un inhibidor de PDE4.

5 Los antihistaminas particularmente adecuados incluyen metapirileno y loratadina.

Con respecto a productos combinados, generalmente se determina la compatibilidad de la formulación conjunta de forma experimental mediante procedimientos conocidos y pueden depender del tipo escogido de acción de distribución del medicamento.

10 Los componentes de medicamento de un producto combinado se seleccionan de forma adecuada del grupo constituido por agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un corticosteroide o un AINES), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista de receptores M₁, M₂, M₁/M₂ o M₃), otros agonistas β₂-adrenorreceptores, agentes antiinfectivos (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) y antihistaminas. Se conciben todas las combinaciones adecuadas.

15 De forma adecuada, los componentes compatibles de formulación conjunta comprenden un agonista β₂-adrenorreceptor y un corticosteroide; y el componente incompatible de formulación conjunta comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico o una mezcla de los mismos. Los agonistas β₂-adrenorreceptores pueden ser, por ejemplo, salbutamol (por ejemplo, como la base libre o la sal sulfato) o salmeterol (por ejemplo, como la sal xinafoato) o formoterol (por ejemplo, como la sal fumarato). El corticosteroide puede ser, por ejemplo, un éster de beclometasona (por ejemplo, el dipropionato) o un éster de fluticasona (por ejemplo, el propionato) o budesonida.

20 En un ejemplo, los componentes compatibles de formulación conjunta comprenden propionato de fluticasona y salmeterol, o una sal de los mismos (en particular, la sal xinafoato) y el componente incompatible de formulación conjunta comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio) o una mezcla de los mismos.

25 En otro ejemplo, los componentes compatibles de formulación conjunta comprenden budesonida y formoterol (por ejemplo, como la sal fumarato) y el componente incompatible de formulación conjunta comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio) o una mezcla de los mismos.

30 En general, las partículas de medicamento en polvo adecuadas para ser administradas a la región bronquial o alveolar de los pulmones tienen un diámetro aerodinámico inferior a 10 micrómetros, preferentemente desde 1-6 micrómetros. Se pueden utilizar partículas de otros tamaños si se desea una administración a otras porciones del tracto respiratorio, tal como la cavidad nasal, boca o garganta. El medicamento puede ser administrado como fármaco puro, pero de forma más apropiada, es preferente que los medicamentos sean administrados junto con excipientes (vehículos) que sean adecuados para su inhalación. Los excipientes adecuados incluyen excipientes orgánicos tales como polisacáridos (es decir, almidón, celulosa y similares), lactosa, glucosa, manitol, aminoácidos y maltodextrinas, y excipientes inorgánicos tales como carbonato cálcico o cloruro sódico. La lactosa es un excipiente preferente.

35 Las partículas de medicamento en polvo y/o de excipiente pueden ser producidas mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante micronización, trituración o tamizado. Además, se pueden diseñar el medicamento y/o los polvos excipientes con densidades, intervalos de tamaño o características particulares. Las partículas pueden comprender agentes activos, tensioactivos, materiales formadores de paredes u otros componentes considerados deseables por las personas con un nivel normal de dominio de la técnica.

40 El excipiente puede incluirse con el medicamento mediante procedimientos muy conocidos, tales como mediante adición, coprecipitación y similares. Las mezclas de excipientes y fármacos se formulan, normalmente, para permitir la dosificación y la dispersión precisas de la mezcla en dosis. Una mezcla estándar, por ejemplo, contiene 13000 microgramos de lactosa mezclados con 50 microgramos de fármaco, produciendo una relación de excipiente a fármaco de 260:1. Se pueden utilizar mezclas de dosificación con relaciones de excipiente a fármaco desde 100:1 hasta 1:1. Sin embargo, a relaciones muy bajas de excipiente a fármaco, la reproducibilidad de la dosis del fármaco puede volverse más variable. El dispositivo distribuidor de medicamento descrito en la presente memoria es adecuado, en un aspecto, para distribuir medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como trastornos de los pulmones y tractos bronquiales, incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En otro aspecto, el dispositivo es adecuado para distribuir medicamento para el tratamiento de una afección que requiere un tratamiento mediante la circulación sistémica de medicamento, por ejemplo migraña, diabetes, analgesia, por ejemplo morfina inhalada.

55 En consecuencia, se proporciona el uso del dispositivo distribuidor de medicamento de la presente memoria para el tratamiento de un trastorno respiratorio, tal como asma y EPOC. De forma alternativa, el presente dispositivo puede ser utilizado en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como, por ejemplo, el asma y la EPOC, que

comprende la administración mediante inhalación de una cantidad eficaz de producto medicamentoso, según se describe en la presente memoria de un dispositivo distribuidor de medicamento de la presente memoria.

5 La cantidad de cualquier compuesto particular de medicamento o una sal, disolvente o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto que está siendo tratado, y el trastorno particular o la enfermedad que está siendo tratada. Los medicamentos para el tratamiento de trastornos respiratorios de la presente memoria pueden ser administrados, por ejemplo, mediante inhalación con una dosis desde 0,0005 mg hasta 10 mg, preferentemente desde 0,005 mg hasta 0,5 mg. En general, el intervalo de dosis para seres humanos adultos es desde 0,0005 mg hasta 100 mg por día y, preferentemente, desde 0,01 mg hasta 1 mg por día.

10 Se comprenderá que la presente divulgación es únicamente para un fin ilustrativo y la invención se extiende a modificaciones, variaciones y mejoras a la misma.

15 Se puede utilizar la solicitud de la que forman parte la presente descripción y las reivindicaciones como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud subsiguiente. Las reivindicaciones de tal solicitud subsiguiente pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descrita en las mismas. Pueden adoptar la forma de producto, procedimiento o utilizar reivindicaciones y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, una o más de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un colector para ser utilizado en un dispositivo distribuidor de medicamento para la administración de polvo medicamentoso de un receptáculo de blíster abierto de un envase blíster, comprendiendo el colector un cuerpo (951), definiendo dicho cuerpo una chimenea (950) que tiene una entrada (952) de chimenea, una primera salida (954) de chimenea, que se dirige hacia una estación (938) de vaciado del receptáculo que acomoda el receptáculo abierto del blíster, y una segunda salida (955) de chimenea, para dirigir un flujo de aire desde dicha entrada de chimenea hasta dicha primera salida de chimenea y dicha segunda salida de chimenea; definiendo el cuerpo, además, una cámara (960) que tiene una entrada (962) de cámara y una salida (964) de cámara, encontrándose la primera salida de chimenea y dicha entrada de cámara una junto a otra, de forma que cuando dicho receptáculo abierto del blíster de dicho envase blíster está colocado adyacente a los mismos se pueda dirigir dicho flujo de aire desde la primera salida de chimenea hasta la entrada de cámara a través del receptáculo abierto del blíster para arrastrar dicho polvo medicamentoso y permitir el transporte del mismo en el flujo de aire desde la entrada de cámara hasta dicha salida de cámara, en el que la segunda salida de chimenea entra en la cámara entre la entrada de cámara y la salida de cámara, y **caracterizado porque** el colector está dispuesto para reducir la cantidad de flujo de aire a través del receptáculo abierto para retrasar el vaciado del polvo medicamentoso del receptáculo del blíster hasta que se consiga un caudal predeterminado a través de la cámara del colector al inhalar el paciente, al dirigir un flujo de aire a través de la segunda salida de chimenea directamente al interior de la cámara, circunvalando, de ese modo, el receptáculo del blíster cuando el flujo de aire se encuentra por debajo de un caudal predeterminado, y al dirigir al menos parte del flujo de aire a través de la primera salida de chimenea hasta el receptáculo abierto cuando el flujo de aire a través de la chimenea se encuentra por encima del caudal predeterminado.
2. Un colector según la reivindicación 1, en el que dicho caudal predeterminado tiene un valor desde 5 hasta 45 litros/minuto, preferentemente desde 20 hasta 30 litros/minuto.
3. Un colector según ya sea la reivindicación 1 o la 2, en el que el colector está dotado de uno o más agujeros de purga colocados de forma que se desvíe el flujo de aire desde el receptáculo abierto.
4. Un colector según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el colector está dispuesto de tal forma que se retrase el vaciado del polvo medicamentoso del receptáculo del blíster hasta que se creen en la cámara una o más regiones de fuerza diferencial.
5. Un colector según la reivindicación 4, en el que dichas una o más regiones de fuerza diferencial comprenden una o más regiones de fuerza elevada de cizalladura.
6. Un colector según la reivindicación 4, en el que dichas una o más regiones de fuerza diferencial comprenden una o más regiones de flujo de aire acelerante o desacelerante.
7. Un colector según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en uso, el colector está dispuesto para modificar el efecto del perfil de inhalación de un usuario para aumentar la aceleración experimentada por el polvo cuando es aerosolizado en el receptáculo del blíster.
8. Un colector según las reivindicaciones 1 a 7, en el que, en uso, el colector está dispuesto para modificar el efecto del perfil de inhalación de un usuario para aumentar la aceleración experimentada por el polvo según se desplaza a través de la cámara desde el receptáculo del blíster hasta el paciente.
9. Un colector según las reivindicaciones 1 a 8, en el que el colector comprende una cámara ciclónica adaptada para dirigir una primera parte del flujo de aire hacia el receptáculo del blíster cuando el flujo de aire se encuentra por encima del caudal predeterminado de aire.
10. Un colector según la reivindicación 1 a 8, en el que el colector está dotado de un cierre que es amovible desde una primera posición, en la que la primera salida de chimenea está cerrada, hasta una segunda posición en la que la primera salida de chimenea está abierta.
11. Un colector según la reivindicación 10, en el que el cierre comprende una solapa metálica montada de forma pivotante que interactúa con un enganche magnético.
12. Un colector según la reivindicación 11, en el que el imán es un electroimán.
13. Un colector según la reivindicación 12, en el que se activa el electroimán mediante un transductor de presión diferencial adaptado para monitorizar la presión del aire en la chimenea.

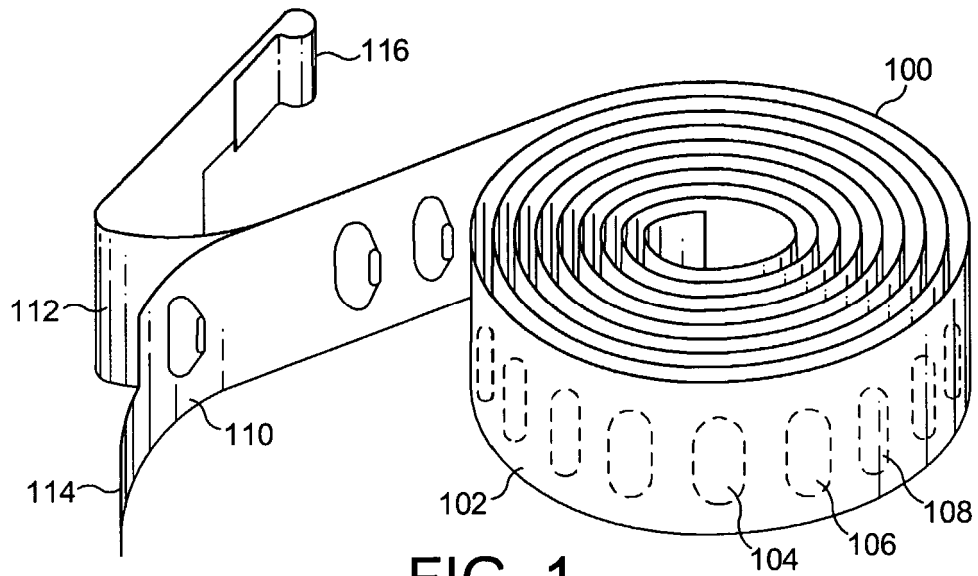


FIG. 1

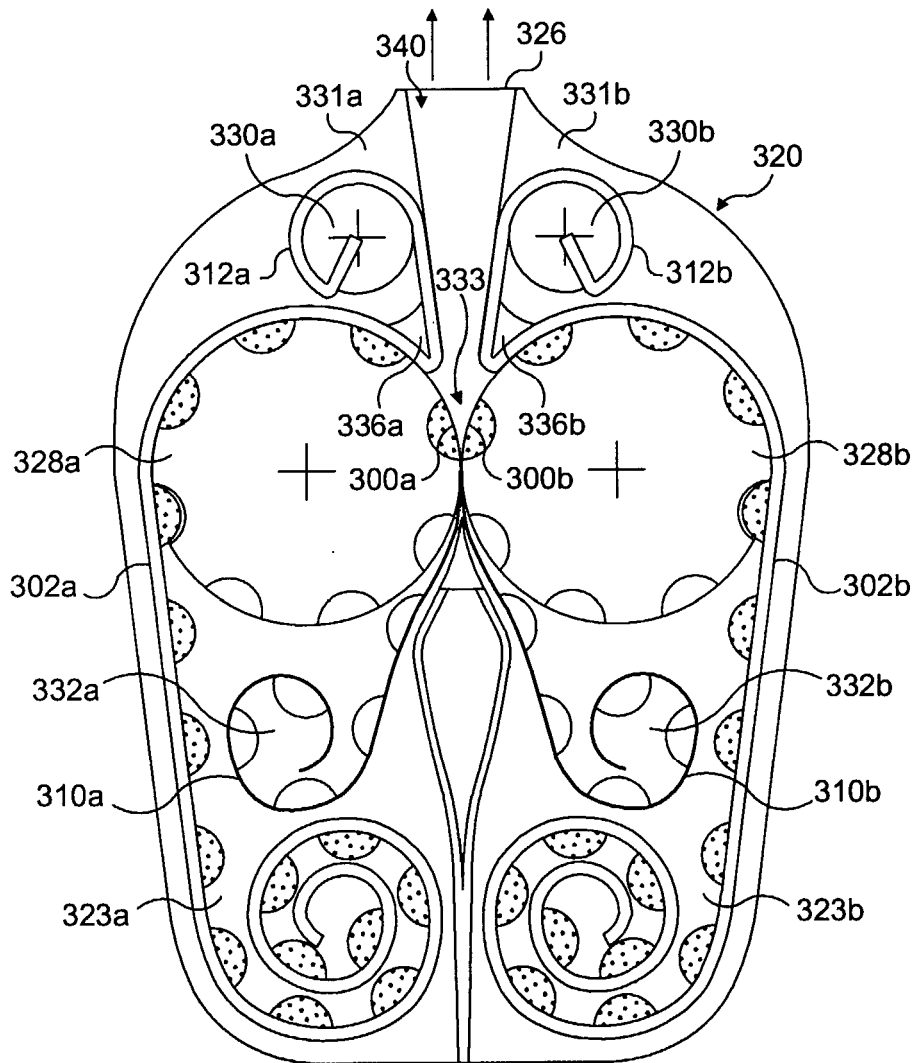


FIG. 3a

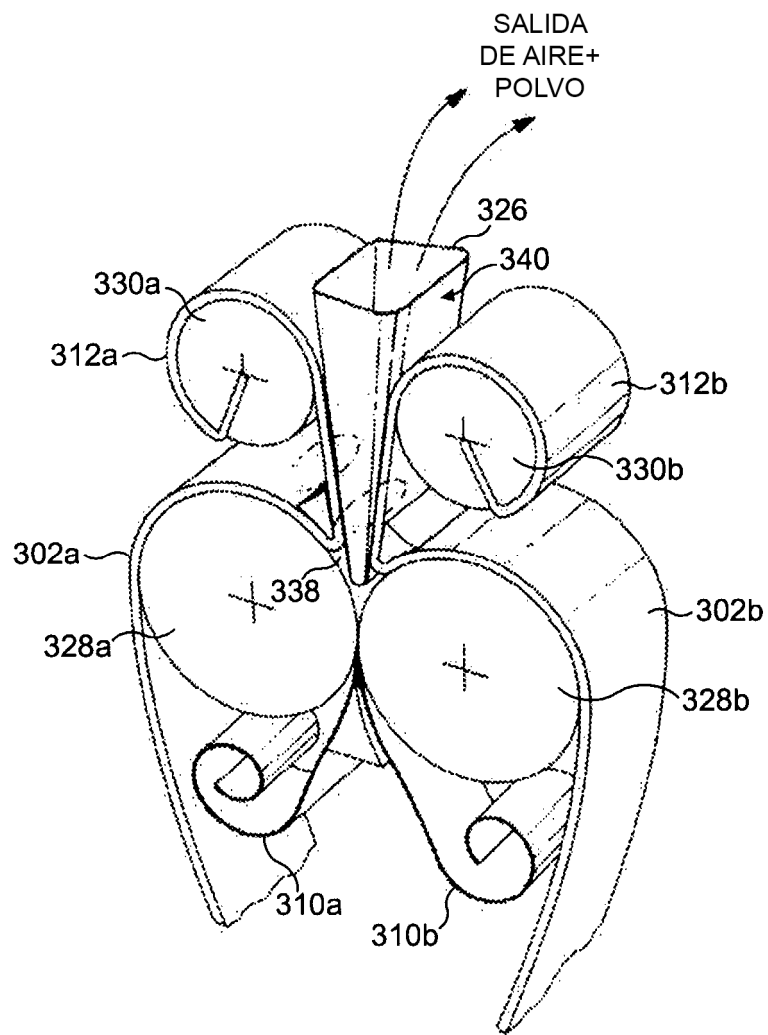


FIG. 3b

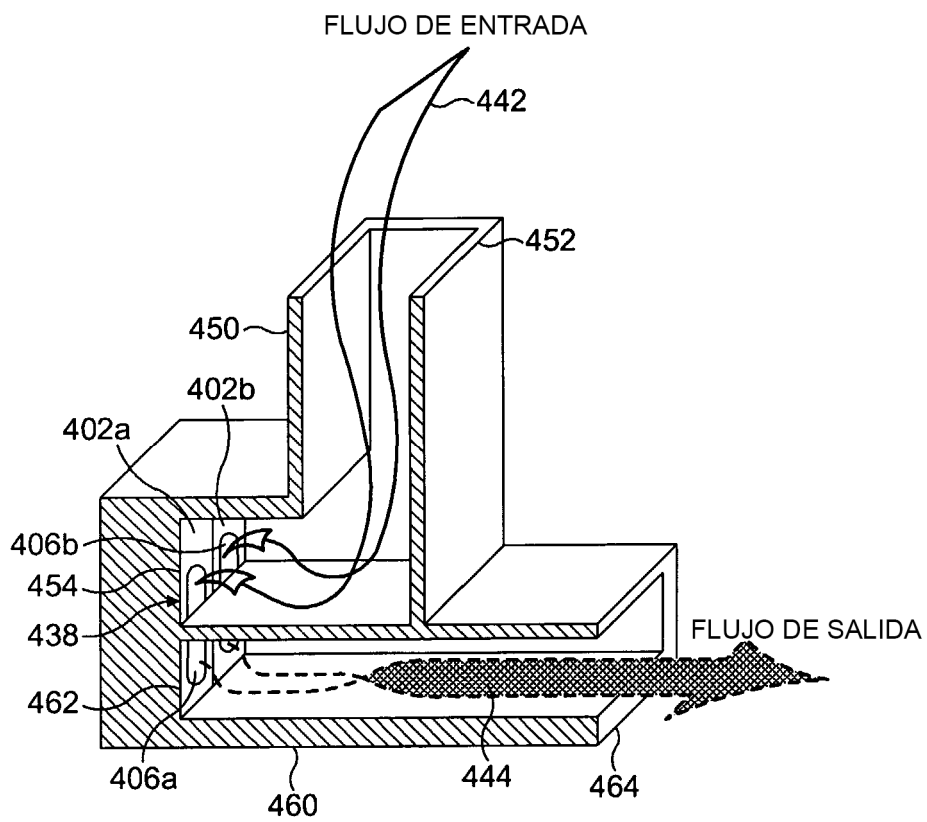


FIG. 4

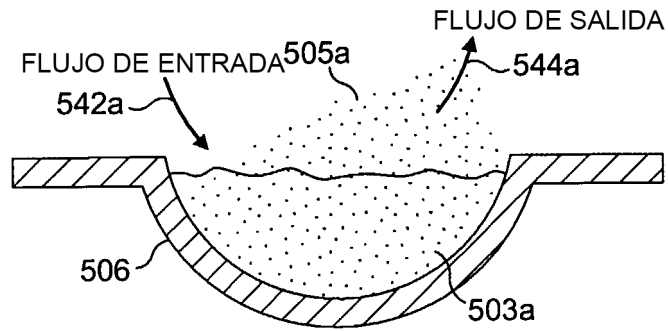


FIG. 5a

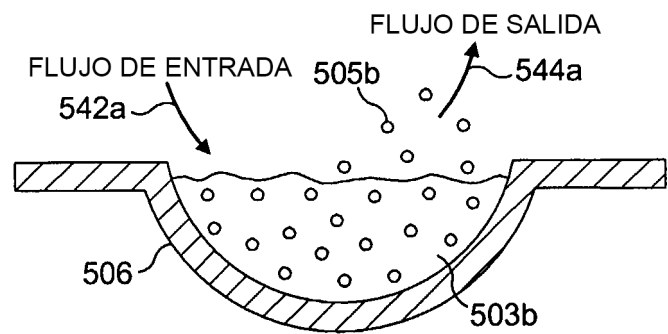


FIG. 5b

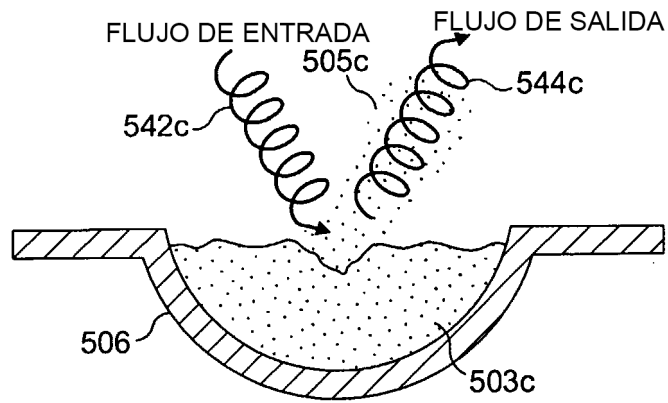


FIG. 5c

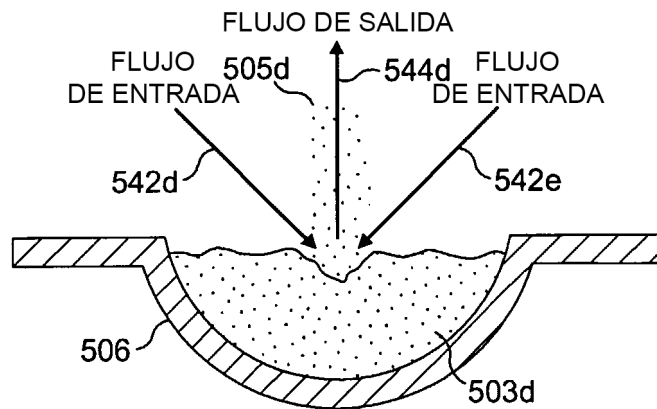


FIG. 5d

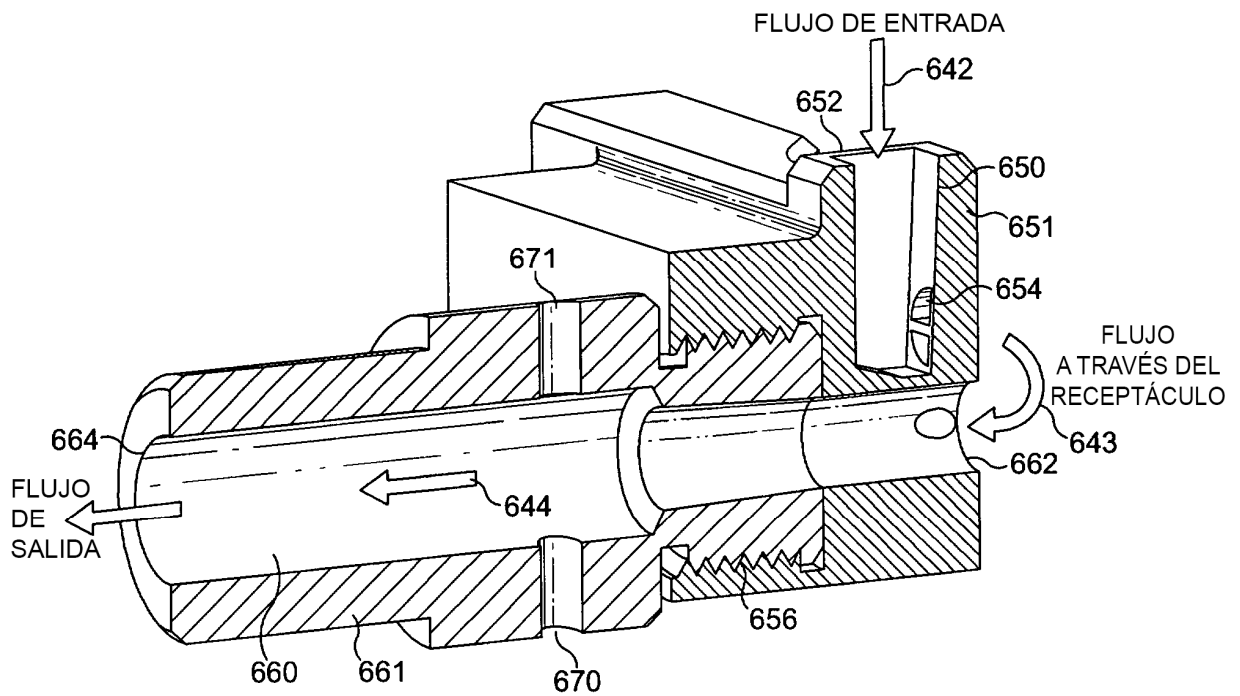


FIG. 6a

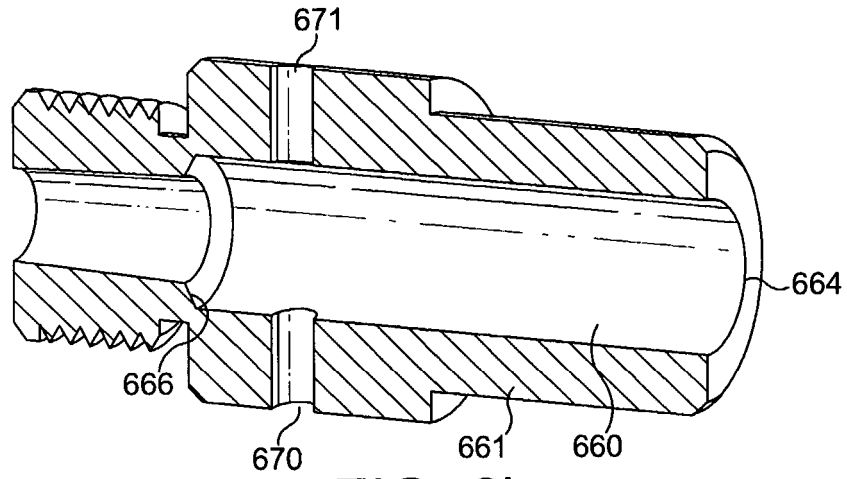


FIG. 6b

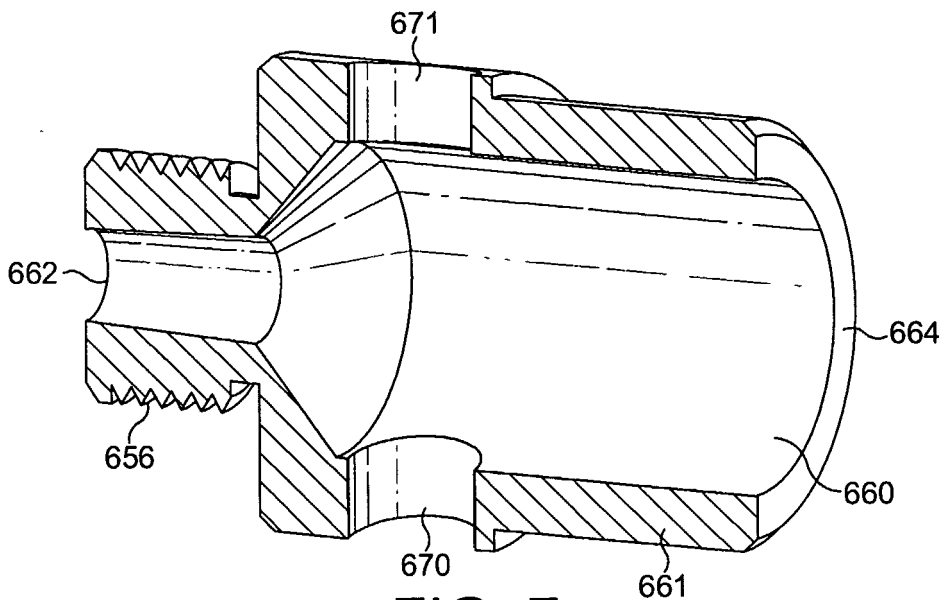


FIG. 7

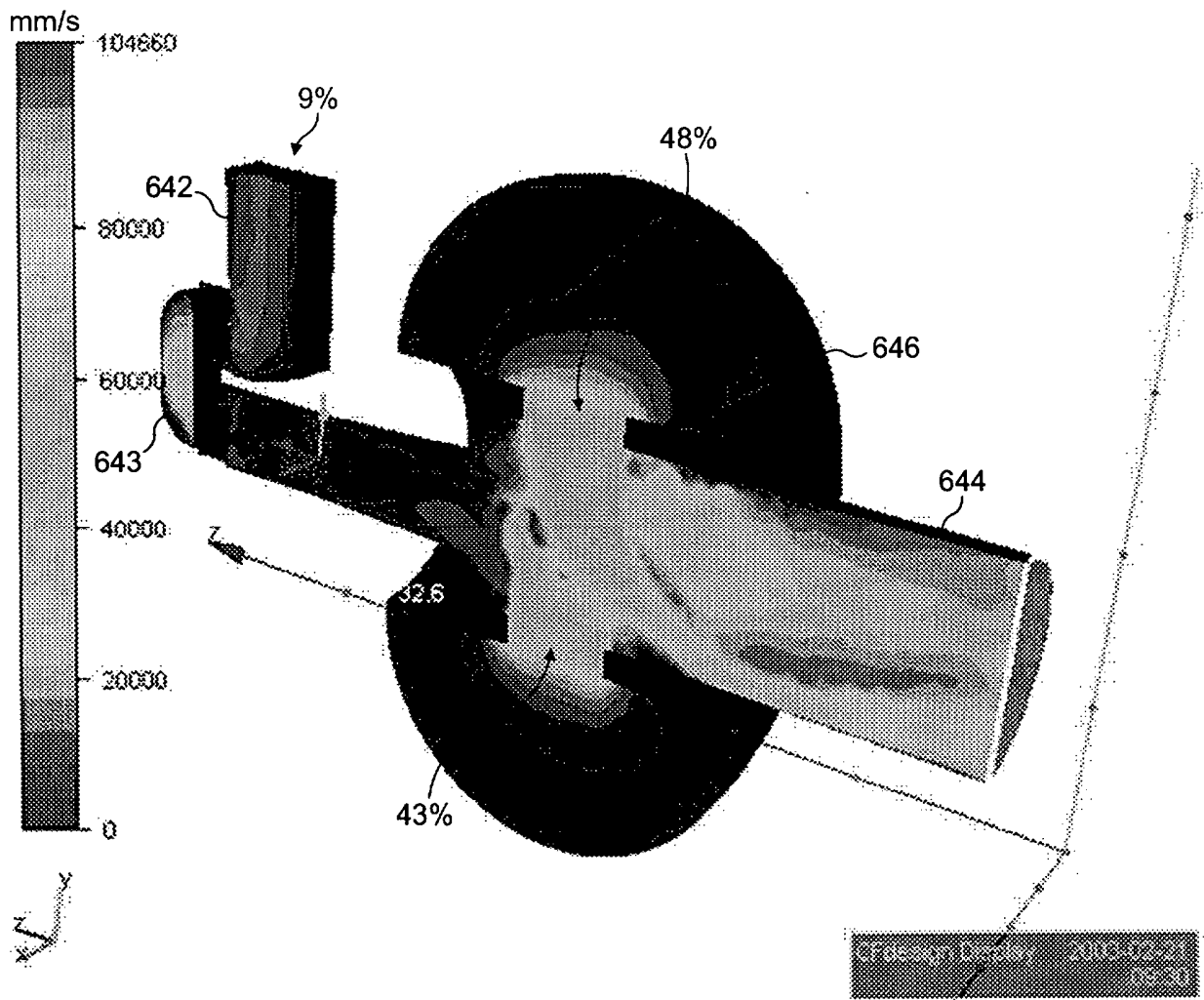


FIG. 8

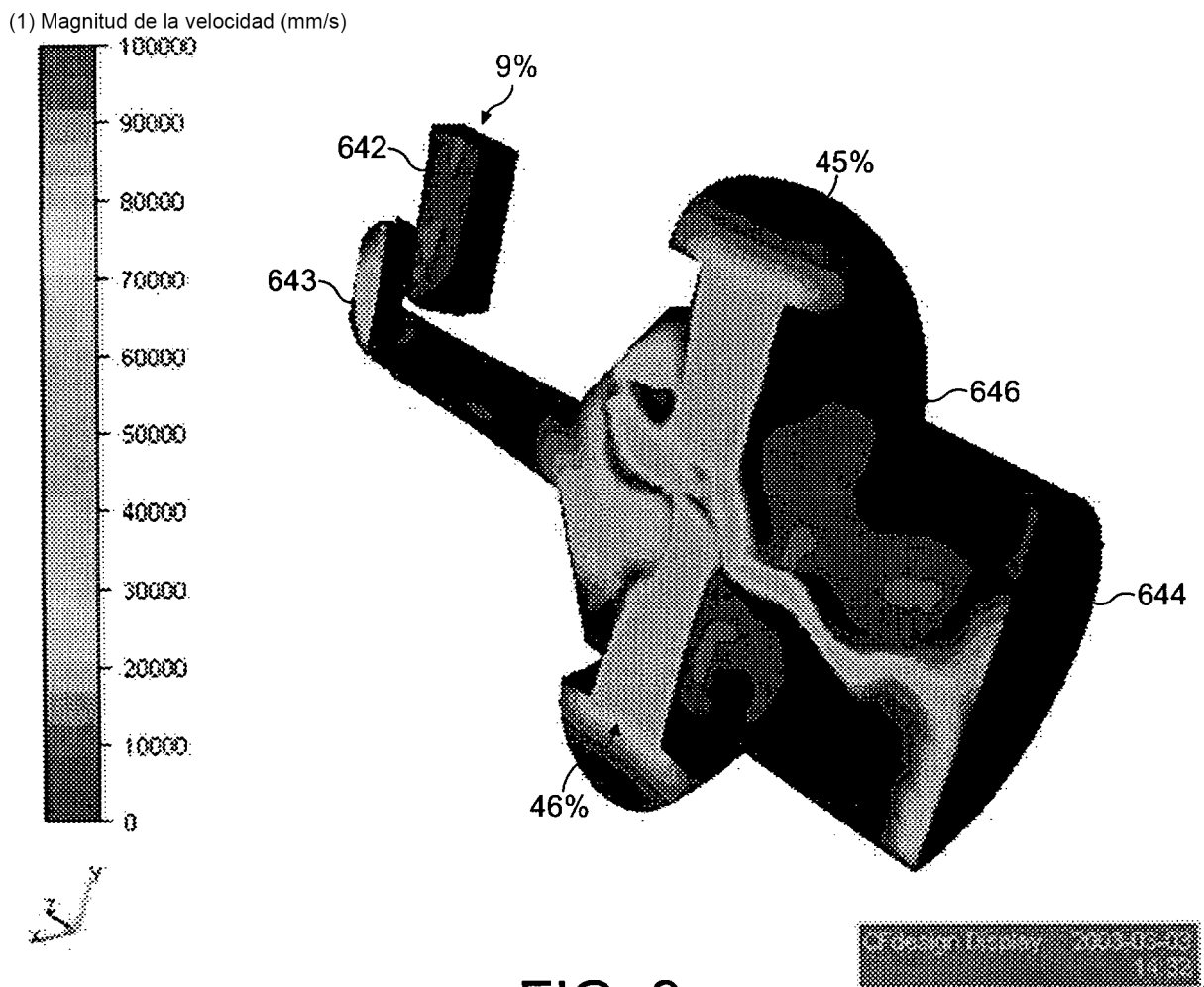


FIG. 9

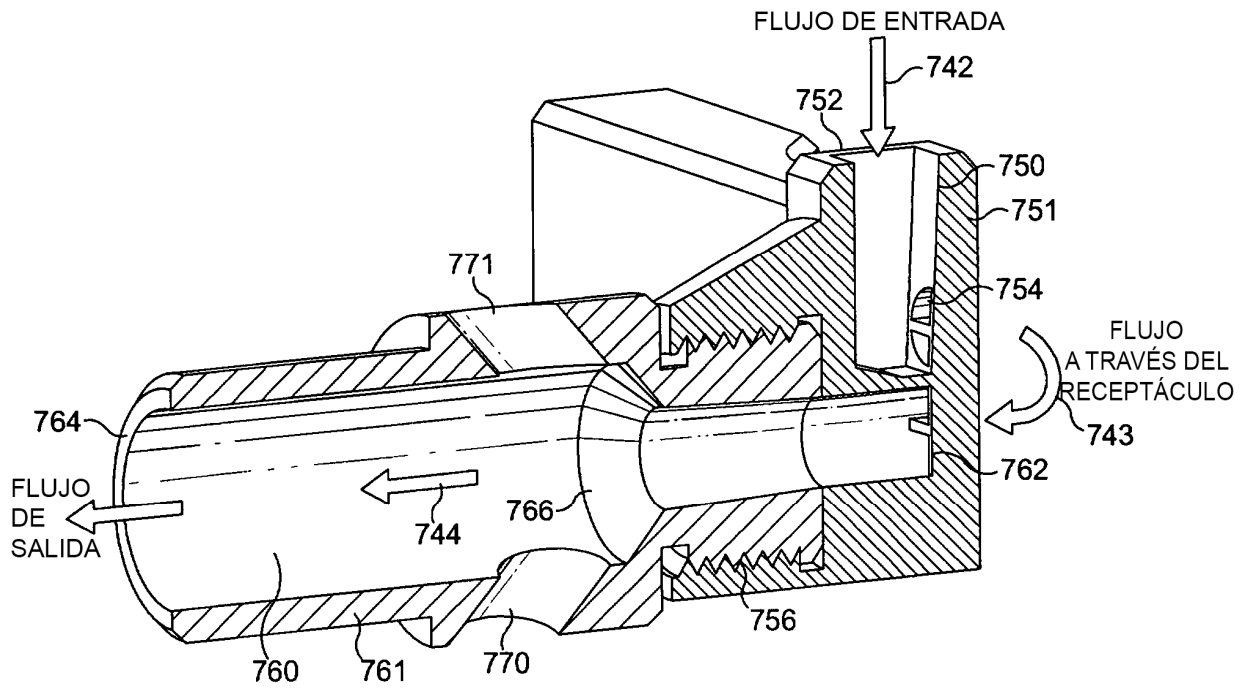
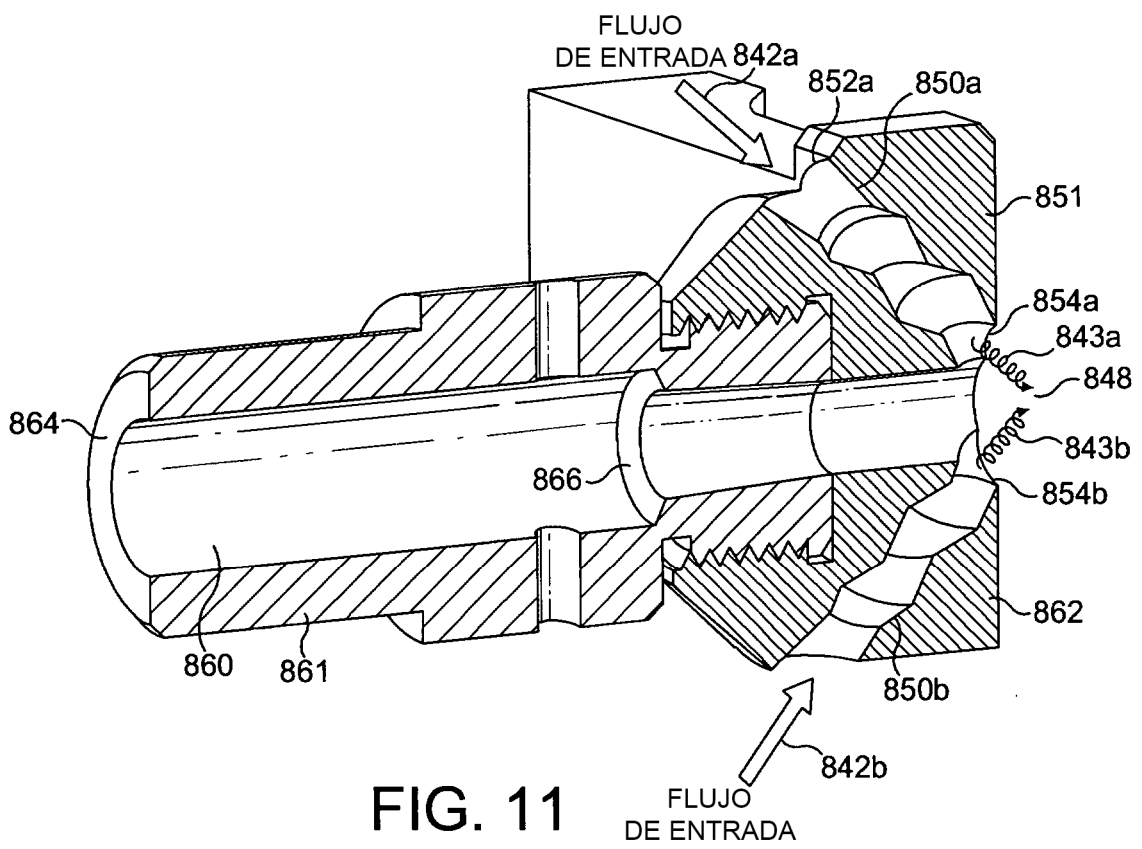


FIG. 10



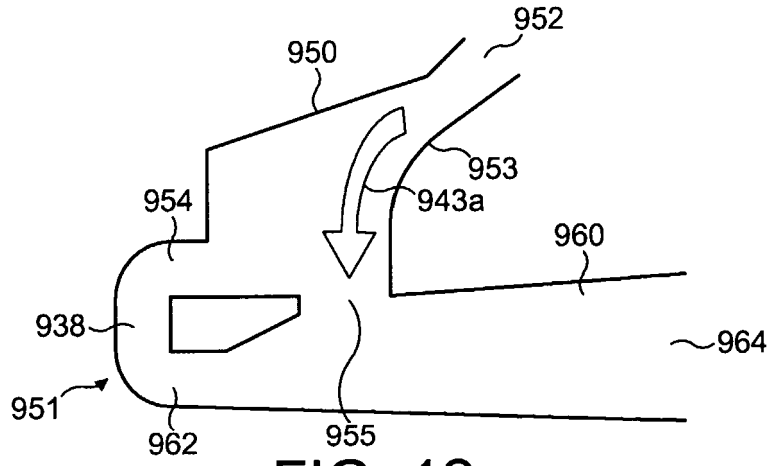


FIG. 12a

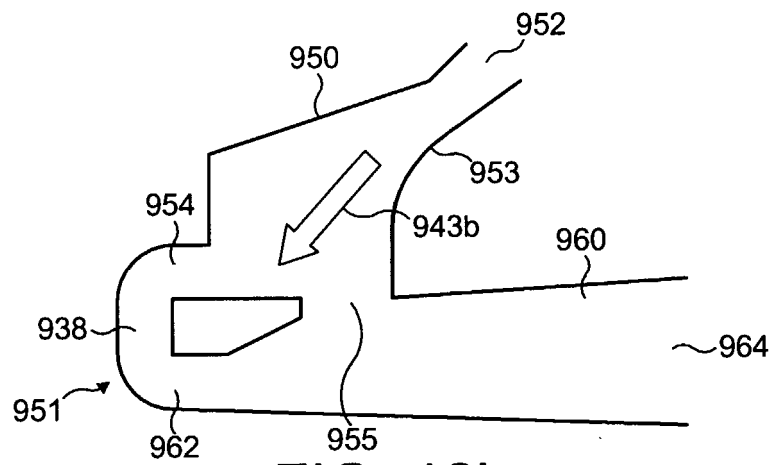


FIG. 12b

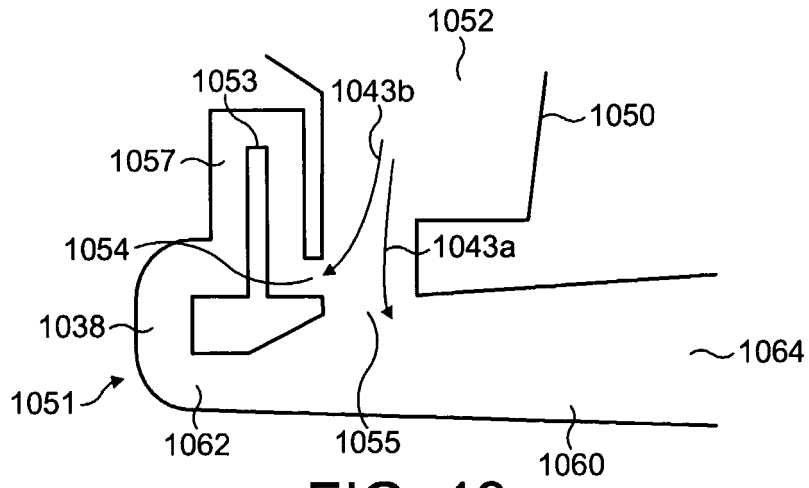


FIG. 13

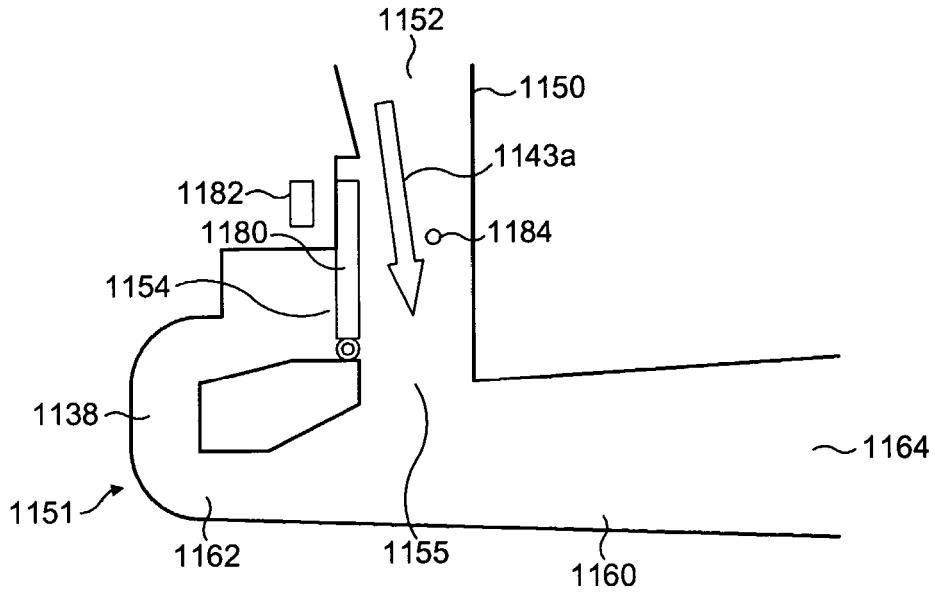


FIG. 14a

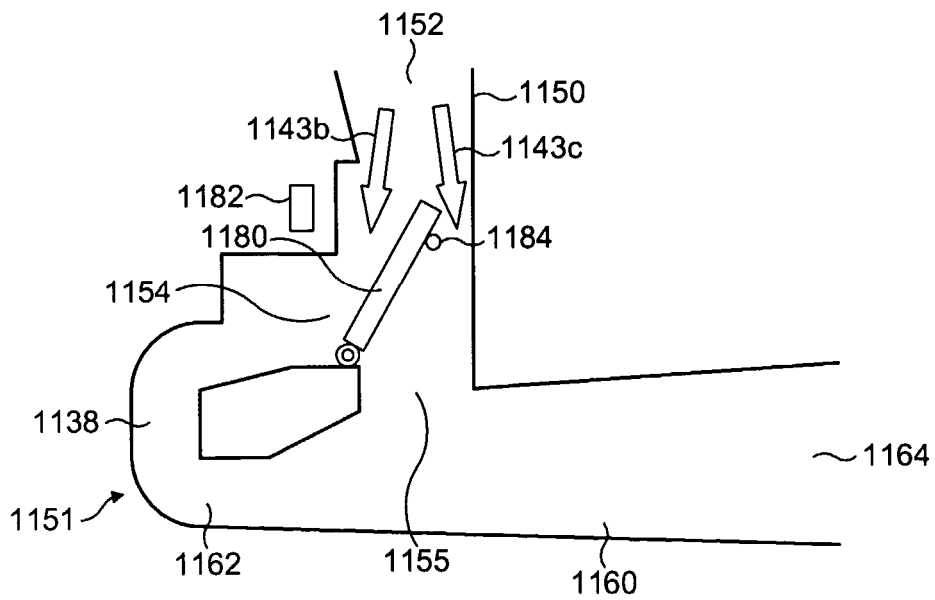


FIG. 14b

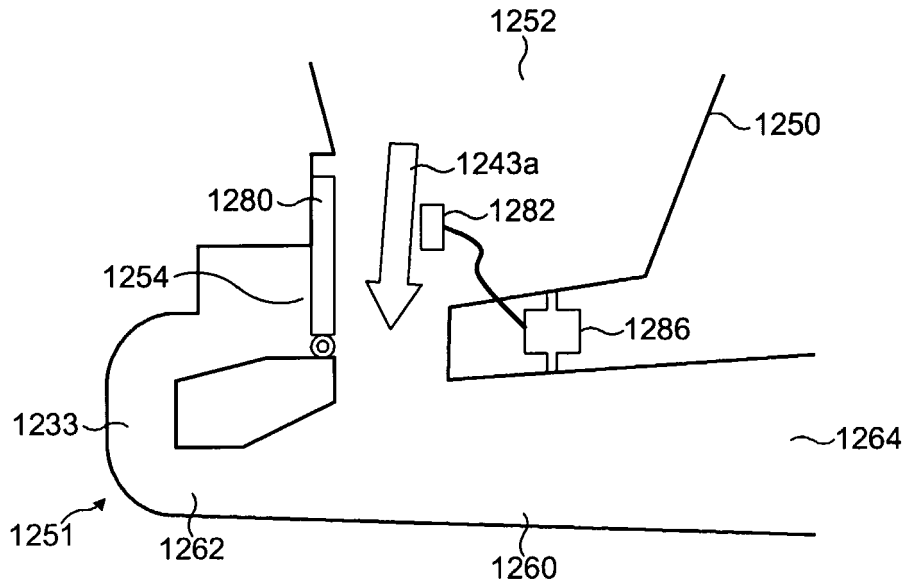


FIG. 15a

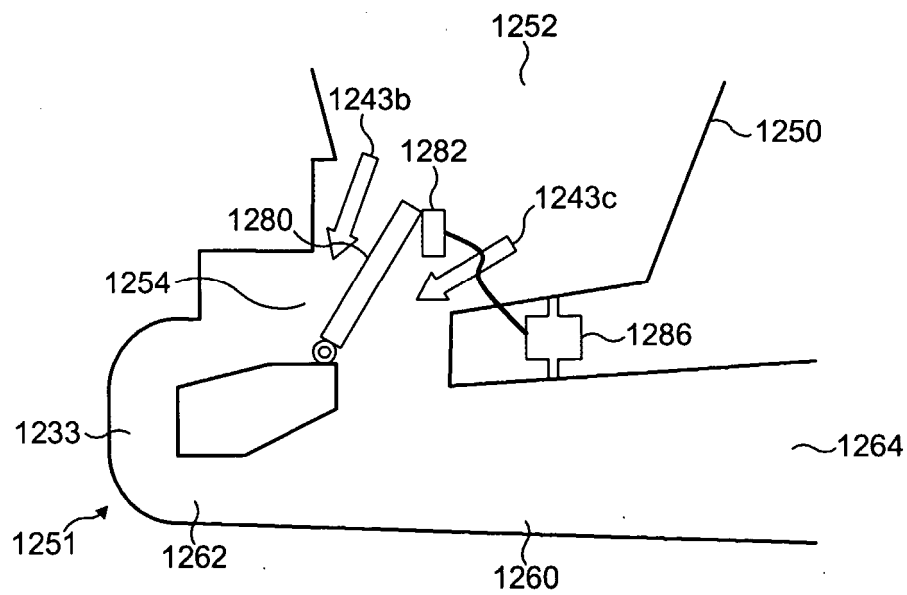


FIG. 15b

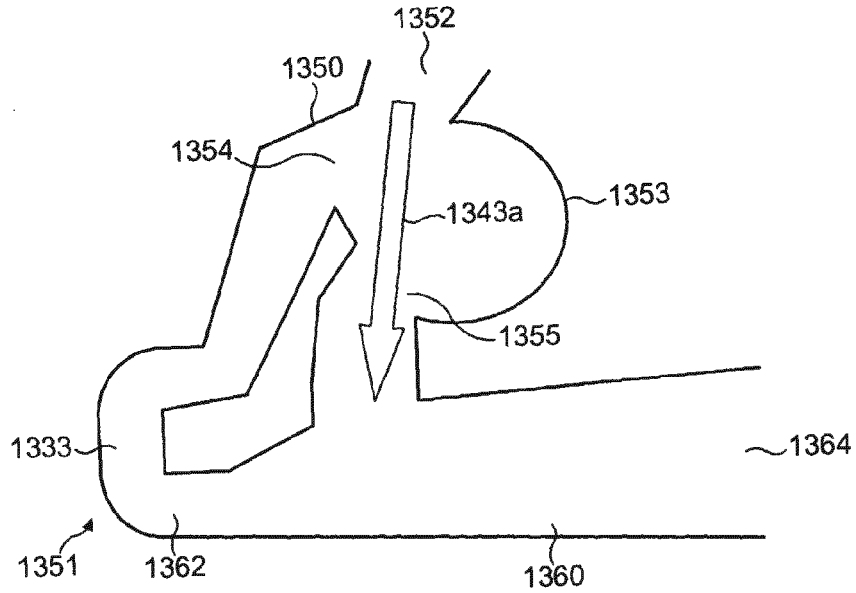


FIG. 16a

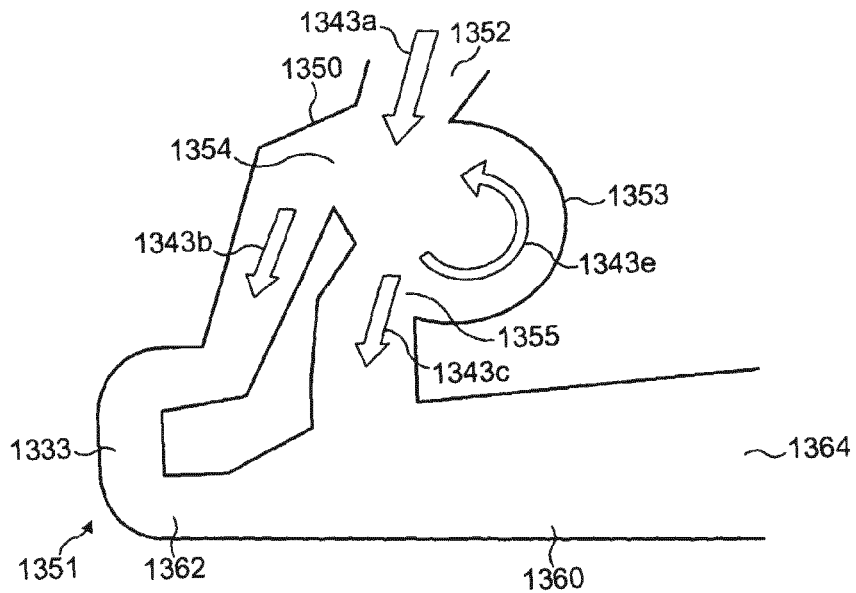


FIG. 16b

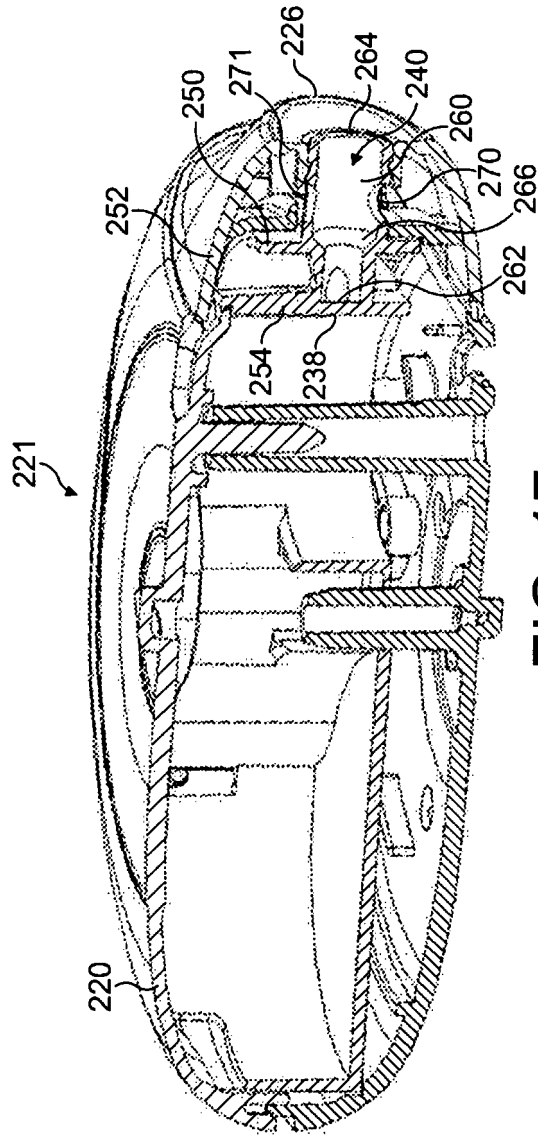


FIG. 17