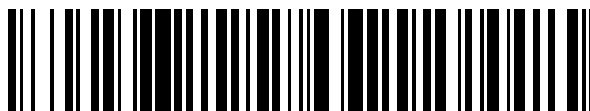


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 926**

51 Int. Cl.:

B05B 11/00 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2007 PCT/EP2007/058679**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2008 WO08023019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2007 E 07802759 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2061604**

54 Título: **Distribuidor de fármacos**

30 Prioridad:

22.08.2006 US 823139 P

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

21.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ANDERSON, GREGOR, JOHN, MCLENNAN;
CROSBY, GARY, THOMAS;
KELLY, ANDREW, MICHAEL;
TEUCHER, MARK, DIGBY y
WEST, JAMES, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 727 926 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

Distribuidor de fármacos

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional U.S. nº 60/823.139, presentada el 22 de agosto de 2006. La presente invención versa acerca de un distribuidor de fármaco y, en particular, acerca de un distribuidor de fármaco para administrar dosis medidas de una formulación de fármaco en aerosol o en fluido y adaptado para ser utilizado como un inhalador oral o nasal.

Se sabe proporcionar un distribuidor de fármaco, en el que se dispensa una dosis de fármaco mediante un boquilla o tobera tras la aplicación de una fuerza por parte de un usuario a una palanca de accionamiento o a miembros similares de accionamiento. Normalmente, el desplazamiento de la palanca de accionamiento está dispuesto para transferir la fuerza de accionamiento a un mecanismo (por ejemplo, una válvula o una bomba) de dispensación proporcionado en un recipiente de fármaco, lo que tiene como resultado la dispensación de la dosis de fármaco.

Tales distribuidores pueden estar dispuestos para dispensar una única dosis o, de forma alternativa, pueden estar dotados de un reservorio que contiene varias dosis que han de ser dispensadas.

Si se mueve la palanca de accionamiento de una forma lenta, con fuerza insuficiente, imprevisible o inadecuada por otra causa, puede que no se provoque que el fármaco sea dispensado de forma eficaz.

Un distribuidor de fármaco en las realizaciones proporcionadas en la presente memoria incluye tanto una característica de "almacenamiento de energía", que almacena la energía de accionamiento proporcionada a la palanca de accionamiento; y una característica de "determinación", que permite la liberación de esa energía de accionamiento al mecanismo de dispensación únicamente cuando se ha superado una fuerza/energía umbral predeterminada. Esto proporciona una garantía de una dispensación eficaz de fármaco, que solo se permite que ocurra en respuesta a una fuerza/energía suficiente de accionamiento que ha sido proporcionada por el paciente a la palanca de accionamiento para superar el umbral predeterminado.

La presente invención, en aspectos de la misma, propone proporcionar un distribuidor de fármaco que proporcione una dispensación más eficaz de fármaco y, en particular, uno que evite una dispensación ineficaz de fármaco como resultado de un accionamiento inadecuado por parte del paciente.

Según un primer aspecto de la invención se proporciona un dispositivo distribuidor de fármaco según la reivindicación 1 de la presente memoria.

El alojamiento puede tener cualquier forma adecuada pero en realizaciones está dimensionado y conformado para que sea fácilmente sujetado por la mano de un paciente. En particular, el alojamiento está dimensionado y conformado para permitir una operación con una sola mano del dispositivo distribuidor.

Extendiéndose desde el alojamiento, se proporciona una salida para su inserción de una cavidad corporal de un paciente. Cuando la cavidad corporal del paciente es la boca de un paciente, la salida está conformada, en general, para definir una boquilla. Cuando la cavidad corporal del paciente es la nariz de un paciente, la salida está conformada, en general, con forma de tobera para una recepción por una fosa nasal del paciente. La salida puede estar dotada de una cubierta protectora retirable, tal como una cubierta de boquilla o una cubierta de tobera.

Se proporciona al alojamiento, y amovible con respecto al mismo, un dispositivo de descarga de fármaco. El dispositivo de descarga de fármaco tiene un eje longitudinal y comprende un recipiente para almacenar una formulación de fármaco que ha de ser dispensada. En realizaciones, el recipiente adopta una forma generalmente cilíndrica y el eje longitudinal está definido por el eje central del cilindro. El recipiente está dispuesto, en realizaciones, para que tenga un cuello en un extremo.

El recipiente está dotado de un mecanismo de descarga, que se comunica con un canal de descarga que se extiende desde el recipiente para la descarga de la formulación de fármaco hasta la salida del dispositivo distribuidor. En realizaciones, el canal de descarga se extiende hacia fuera desde un cuello del recipiente.

El mecanismo de descarga está dotado de un mecanismo de resorte que proporciona un grado de empuje que debe ser superado para permitir la descarga de fármaco del mecanismo de descarga. Normalmente, ese mecanismo de resorte también actúa como un mecanismo de retorno para contribuir al retorno del mecanismo de descarga hasta su estado de reposo después del disparo del mismo.

En realizaciones, el canal de descarga es recibido por una cavidad o un paso proporcionado a una parte (por ejemplo, forma de bloque) del alojamiento, cavidad o paso que permite la comunicación con la salida para la dispensación del fármaco descargado a un paciente.

En una realización, cuando el canal de descarga es el vástago de la válvula de un bote de aerosol dotado de válvula, se recibe el vástago de válvula en un bloque del vástago proporcionado en el alojamiento, bloque del vástago que

incluye un paso que actúa de forma que canalice el fármaco pulverizado en forma de aerosol descargado desde el vástago de válvula hasta la salida.

En otra realización, cuando el canal de descarga es el tubo de descarga de un dispositivo de descarga de bomba de fluido, el tubo de descarga es recibido en un bloque del tubo de descarga proporcionado en el alojamiento, bloque del tubo de descarga que incluye un paso que actúa de forma que guíe al fármaco fluido descargado desde el tubo de descarga hasta la salida.

En una realización, el dispositivo de descarga de fármaco es adecuado para dispensar fármaco pulverizado en forma de aerosol y, por lo tanto, comprende, en general, un bote de aerosol dotado de una válvula de descarga del tipo bien conocido para ser utilizado en distribuidores de fármaco de tipo inhalador de dosis medida (MDI). El bote está formado, en general, de metal (por ejemplo, aluminio). La válvula incluye, en general, un resorte de retorno, de forma que una vez que la válvula haya sido disparada es devuelta a una posición "de reposo" lista para un disparo subsiguiente de la misma.

En un inhalador de dosis medida (MDI), el dispositivo de descarga es para dispensar un fármaco en forma de aerosol, en el que el fármaco está comprendido en un recipiente de aerosol adecuado para contener una formulación de fármaco en forma de aerosol a base de propelente. El recipiente de aerosol está dotado, normalmente, de una válvula de dosificación, por ejemplo una válvula deslizante, que actúa como el mecanismo de descarga para la liberación de la formulación de fármaco en forma de aerosol al paciente. El recipiente de aerosol está diseñado, en general, para administrar una dosis predeterminada de fármaco tras cada accionamiento por medio de la válvula, que puede ser abierta comprimiendo el recipiente de aerosol dotado de válvula, por ejemplo pulsando la válvula mientras se mantiene el recipiente estacionario o pulsando el recipiente mientras se mantiene estacionaria la válvula.

Cuando el recipiente de fármaco es un recipiente de aerosol, la válvula normalmente comprende un cuerpo de válvula que tiene un orificio de entrada a través del cual puede entrar una formulación de fármaco en forma de aerosol en dicho cuerpo de válvula, un orificio de salida a través del cual puede salir el aerosol del cuerpo de válvula y un mecanismo de apertura/cierre mediante el cual puede controlarse el flujo a través de dicho orificio de salida.

La válvula puede ser una válvula deslizante comprendiendo el mecanismo de apertura/cierre un anillo de estanqueidad y un vástago de válvula que puede ser recibido por el anillo de estanqueidad que tiene un paso de dispensación, siendo amovible el vástago de válvula de forma amovible en el anillo desde una posición de válvula cerrada hasta una de válvula abierta en la que el interior del cuerpo de válvula se encuentra en comunicación con el exterior del cuerpo de válvula mediante el paso de dispensación.

Normalmente, la válvula es una válvula de dosificación. Los volúmenes de dosificación son, normalmente, desde 10 hasta 100 μl , tal como 25 μl , 50 μl o 63 μl . En realizaciones, el cuerpo de la válvula define una cámara de dosificación para dosificar una cantidad de formulación de fármaco y un mecanismo de apertura/cierre mediante el cual puede controlarse el flujo a través del orificio de entrada a la cámara de dosificación. Preferentemente, el cuerpo de la válvula tiene una cámara de muestreo en comunicación con la cámara de dosificación mediante un segundo orificio de entrada, siendo controlable dicho orificio de entrada por medio de un mecanismo de apertura/cierre que regula, de ese modo, el flujo de la formulación de fármaco al interior de la cámara de dosificación.

La válvula también puede comprender una "válvula de aerosol de flujo libre" que tiene una cámara y un vástago de válvula que se extiende al interior de la cámara y es amovible con respecto a la cámara entre las posiciones de dispensación y de no dispensación. El vástago de la válvula tiene una configuración y la cámara tiene una configuración interna de forma que se defina un volumen dosificado entre los mismos y de forma que durante el movimiento entre sus posiciones de no dispensación y de dispensación el vástago de la válvula secuencialmente: (i) permita el flujo libre de formulación de aerosol al interior de la cámara, (ii) defina un volumen dosificado cerrado para la formulación de aerosol a presión entre la superficie externa del vástago de la válvula y la superficie interna de la cámara y (iii) se mueva con el volumen dosificado cerrado en la cámara sin reducir el volumen del volumen dosificado cerrado hasta que el volumen dosificado se comuniquen con un paso de salida, permitiendo, de ese modo, la dispensación del volumen dosificado de formulación de aerosol a presión.

En realizaciones, cualquiera de las partes internas de la válvula (por ejemplo, las que en uso harán contacto con la formulación de fármaco) está revestida con material (por ejemplo, material de fluoropolímero) que reduce la tendencia del fármaco a adherirse a las mismas. Los materiales de fluoropolímero adecuados incluyen politetrafluoroetileno (PTFE) y copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP). Cualquier parte amovible también puede tener revestimientos aplicados a la misma, lo que aumenta sus características deseadas de movimiento. Por lo tanto, se pueden aplicar revestimientos de rozamiento para mejorar el contacto por rozamiento y lubricantes utilizados para reducir el contacto por rozamiento según sea necesario.

En otra realización, el dispositivo de descarga de fármaco es un dispositivo de descarga de fluido adecuado para dispensar una formulación fluida de fármaco (por ejemplo, no a presión/libre de propelente) y, por lo tanto, comprende, en general, un recipiente de fluido dotado de una bomba de compresión.

Tales dispositivos de descarga por bombeo son utilizados más habitualmente en distribuidores para dispensar un fármaco en forma fluida para una administración nasal.

5 Un dispositivo adecuado de descarga de fluido comprende un recipiente para almacenar un fluido que ha de ser dispensado que tiene un cuello en un extremo, una bomba de compresión que tiene una entrada de succión ubicada en el recipiente y un tubo de descarga que se extiende hacia fuera del cuello del recipiente para transferir dicho fluido desde la bomba. La bomba incluye, en general, un resorte de retorno de forma que una vez se haya disparado la bomba sea devuelta a una posición "de reposo" para un disparo subsiguiente de la misma.

10 Una bomba adecuada de precompresión sería un modelo VP3, VP7 o modificaciones, fabricado por Valois SA. Normalmente, tales bombas de precompresión son utilizadas, normalmente, con una recipiente de botella (de vidrio o plástico) con capacidad para contener 8-50 ml de una formulación. Cada pulverización administrará, normalmente, 50-100 µl de tal formulación y, por lo tanto, el dispositivo es capaz de proporcionar al menos 100 dosis medidas.

En realizaciones, el collar del recipiente se encuentra en una relación esencialmente fija con el dispositivo de descarga de fármaco (es decir, se fija al mismo), por ejemplo el recipiente. En realizaciones, el collar del recipiente se acopla (por ejemplo, en una relación esencialmente fija) con un cuello del recipiente.

15 El collar del recipiente puede acoplarse con el dispositivo de descarga de fármaco, por ejemplo (el cuello) del recipiente, mediante cualquier acoplamiento permanente o temporal adecuado, incluyendo un mecanismo de acoplamiento de encaje a presión. Preferentemente, como en las realizaciones ilustradas de aquí en adelante, el collar del recipiente está conectado permanentemente con el recipiente mediante el uso de un collar de anillo partido según se describe en las solicitudes de patente US n^{os} 10/110.611 (WO-A-01/28887) y US-A-2006/0082039.

20 Se proporciona, además, un elemento de transferencia que se conecta (mediante un mecanismo de empuje según se describirá más adelante) con el collar del recipiente y es amovible con respecto al mismo a lo largo del eje longitudinal del dispositivo de descarga de fármaco. El elemento de transferencia puede tener cualquier forma adecuada pero comprende, preferentemente, un collar de extensión que está dimensionado y conformado para su recepción por el recipiente y dispuesto de una forma adecuada con respecto al collar del recipiente. En una realización, el collar de extensión está dimensionado y conformado para su recepción en torno al collar del recipiente (es decir, externo al mismo).

El elemento de transferencia incluye una porción de accionamiento. La porción de accionamiento está conformada para una interacción con al menos un miembro operable por un dedo, y puede adoptar cualquier forma que facilite y acomode esa interacción incluyendo el contacto (por ejemplo, el reborde o repisa), el engranaje de piñón y cremallera y formas hendidas. En realizaciones, la porción de accionamiento define una superficie de contacto.

30 El alojamiento está dotado de al menos un miembro operable por un dedo. Preferentemente, el al menos un miembro operable por un dedo es amovible de forma transversal con respecto al eje longitudinal del dispositivo de descarga de fármaco. En realizaciones alternativas, el al menos un miembro operable por un dedo puede hacer contacto, por lo tanto, directamente con la porción de accionamiento del elemento de transferencia o estar acoplado con la misma para permitir la transferencia necesaria de fuerza.

En realizaciones, el al menos un miembro operable por un dedo está conformado para una interacción directa con la porción de accionamiento, y puede adoptar cualquier forma que facilite y acomode esa interacción directa incluyendo las formas de contacto y de hendidura. En realizaciones, el al menos un miembro operable por un dedo define una superficie de apoyo dispuesta para una interacción con la porción de accionamiento del elemento de transferencia.

40 Se pretende que la expresión al menos un miembro operable por un dedo abarque tales miembros operables por la acción del dedo o del pulgar, o combinaciones de los mismos de un usuario típico (por ejemplo, un paciente adulto o menor de edad).

45 En realizaciones, el al menos un miembro operable por un dedo está dispuesto para aplicar una ventaja mecánica. Es decir, el al menos un miembro operable por un dedo aplica una ventaja mecánica a la fuerza del usuario para regular (en general, para aumentar o uniformizar) la fuerza experimentada por el elemento de transferencia. La ventaja mecánica, en una realización, puede proporcionarse bien de una manera uniforme, tal como mediante un mejora constante de ventaja mecánica, por ejemplo con una relación desde 1,5:1 hasta 10:1 (fuerza aumentada : fuerza inicial), más normalmente desde 2:1 hasta 5:1. En otra realización, la ventaja mecánica se aplica de una forma no constante tal como un aumento progresivo o una reducción progresiva de la ventaja mecánica durante el ciclo de fuerza aplicada. El perfil exacto de variación de ventaja mecánica puede determinarse fácilmente mediante referencia al rendimiento deseado de dispensación del dispositivo distribuidor.

En realizaciones, el al menos un miembro operable por un dedo tiene una forma que da lugar, de forma natural, a una ventaja mecánica tal como una palanca.

55 Preferentemente, el al menos un miembro operable por un dedo comprende al menos una palanca conectada de forma pivotante con parte del alojamiento y dispuesta para transferir fuerza al elemento de transferencia (por ejemplo,

actuando directamente sobre el mismo), de forma que se empuje al elemento de transferencia en la primera dirección cuando la palanca, o cada una de ellas, es movida por un usuario.

5 En una realización preferente, hay dos palancas opuestas, cada una de las cuales se conecta de forma pivotante con la parte del alojamiento y puede estar dispuesta para actuar sobre el elemento de transferencia de forma que se empuje al elemento de transferencia en la primera dirección cuando las dos palancas son comprimidas entre sí por un usuario.

10 En una realización, el movimiento de las dos palancas opuestas está acoplado, acoplamiento que actúa para compensar, completa o parcialmente, la fuerza desigual que es aplicada, en uso, por un paciente a una palanca como se aplica a la otra palanca. Se puede emplear cualquier mecanismo adecuado de acoplamiento. En una realización, las dos palancas opuestas están dotadas de dientes engranados, dientes que están dispuestos para engranar entre sí, proporcionando, de ese modo, una acción de acoplamiento.

En realizaciones, la palanca, o cada una de ellas, está soportada de forma pivotante en un extremo inferior en el alojamiento. En general, por "en un extremo inferior en el alojamiento" se pretende en ese extremo del alojamiento, en un uso normal del dispositivo distribuidor de fármaco por parte de un paciente, que sea el más bajo.

15 El uso de una configuración de palanca pivotada en el extremo inferior tiene la ventaja de que se puede utilizar una palanca larga, maximizando, de ese modo, la relación mecánica entre la fuerza de entrada y la fuerza aplicada para accionar el elemento de transferencia. Además, el uso de una palanca soportada de forma pivotante en su extremo inferior es ergonómicamente más eficaz que el uso de una palanca soportada de forma pivotante en un extremo superior debido al hecho de que un usuario sujetará normalmente el dispositivo distribuidor con su pulgar colocado cerca del extremo de la palanca. Con una palanca soportada de forma pivotante en un extremo superior (de nuevo, con respecto a la configuración normal "en uso") la ubicación del pulgar de un paciente se encuentra cerca de la posición en torno a la cual pivota la palanca y, por lo tanto, no se obtiene la máxima acción de palanca.

20 Opcionalmente, se proporciona al dispositivo distribuidor de fármaco un mecanismo de bloqueo para bloquear/desbloquear de forma reversible el movimiento del al menos un miembro operable por un dedo y/o del collar del recipiente. El fin del mecanismo de bloqueo es evitar un movimiento involuntario del al menos un miembro operable por un dedo y/o del collar del recipiente y, por lo tanto, evitar el accionamiento involuntario del dispositivo distribuidor.

25 En realizaciones, el mecanismo de bloqueo comprende un elemento de bloqueo que comprende cualquier patilla, proyección o miembro de contacto adecuado que actúa de forma que interfiera con el movimiento involuntario del al menos un miembro operable por un dedo y/o del collar del recipiente. Tal movimiento involuntario puede surgir, por ejemplo, como un resultado del mal uso por parte del paciente del dispositivo distribuidor o durante el transporte del dispositivo (por ejemplo, cuando es lleva en el bolsillo o el bolso de un paciente).

30 En una realización, se proporciona el mecanismo de bloqueo a una cubierta retirable para la salida (por ejemplo, una cubierta de boquilla o tobera). Por lo tanto, en uso, el paciente retiraría la cubierta de salida, mostrando simultáneamente, de ese modo, la salida y desbloqueando el mecanismo de bloqueo. En cambio, tras el uso, se sustituye la cubierta de salida para bloquear de nuevo el al menos un miembro operable por un dedo y/o el collar del recipiente. En realizaciones alternativas, el mecanismo de bloqueo puede comprender una parte integral de la cubierta separable o proporcionarse como un accesorio fijado al mismo o proporcionarse como un accesorio amovible (por ejemplo, de forma giratoria o trasladable) al mismo.

35 En una realización, el mecanismo de bloqueo está dispuesto para evitar un movimiento involuntario del collar del recipiente y, por lo tanto, el disparo del mecanismo de descarga, pero no impide el movimiento del al menos un miembro operable por un dedo y/o del elemento de transferencia. Por lo tanto, cuando el collar del recipiente se encuentra en su estado bloqueado (es decir, el mecanismo de bloqueo está llevando a cabo su función de bloqueo) el al menos un miembro operable por un dedo (por ejemplo, la palanca) puede seguir siendo movido y ese movimiento transfiere energía mediante el mecanismo de empuje para mover el elemento de transferencia, pero se evita todo el movimiento del collar del recipiente. Esta forma de disposición de bloqueo tiene la ventaja de que una fuerza involuntaria aplicada al miembro (por ejemplo, la palanca) operable por un dedo permite el desplazamiento del mismo sin daños al mismo o al dispositivo en su conjunto, pero sin ningún accionamiento del dispositivo distribuidor (por ejemplo, disparando el mecanismo de descarga).

40 En una realización, se proporciona el collar del recipiente en su lado inferior con una o más (por ejemplo, dos) proyecciones descendentes y la boquilla está dotada de un mecanismo de bloqueo en forma de uno o más elementos de interferencia. En realizaciones, el o los elementos de interferencia tienen forma de P y están unidos a la boquilla mediante una articulación adecuada (por ejemplo, una articulación flexible) en torno a la cual pueden girar el o los elementos de interferencia. En una realización, hay dos elementos de interferencia unidos entre sí mediante un elemento de puente. Cuando la boquilla se acopla con el cuerpo del dispositivo distribuidor (es decir, en la posición de la boquilla cerrada) el o los elementos de interferencia hacen contacto con la o las proyecciones descendentes para evitar (es decir, bloquear), de ese modo, cualquier movimiento descendente del collar del recipiente. El movimiento involuntario del collar del recipiente y, por ello, se evita por ende el accionamiento involuntario del dispositivo distribuidor (es decir, el disparo del mecanismo de descarga). En realizaciones, sin embargo, el al menos

un miembro operable por un dedo y el elemento de transferencia son libres para moverse, incluso cuando el collar del recipiente se encuentra en su estado bloqueado.

5 Un mecanismo particular de bloqueo, en el que se proporcionan uno o más elementos giratorios de interferencia a la boquilla, se describe en la solicitud de patente PCT n° WO-A-2007/028992 en tramitación como la presente del solicitante que reivindica la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido n° 0518355.

Se proporciona, además, un mecanismo de empuje que actúa de forma que se conecte el collar del recipiente con el elemento de transferencia. El mecanismo de empuje actúa almacenando energía de empuje durante el movimiento del elemento de transferencia con respecto al collar del recipiente a lo largo del eje longitudinal en la primera dirección.

10 El mecanismo de empuje comprende una disposición de dos resortes, cada uno de los cuales se sitúa en un lado del collar del recipiente (por ejemplo, con una separación radial de 180°).

El solicitante es consciente de que para un accionamiento eficaz del mecanismo (por ejemplo, una válvula o bomba) de descarga del dispositivo de descarga de fármaco el mecanismo de empuje debería ser capaz de almacenar (y de liberar) suficiente energía de empuje tanto para superar la fuerza predeterminada del mecanismo de precarga como para accionar ese mecanismo de descarga. Por lo tanto, por ejemplo cuando el mecanismo de descarga comprende una válvula o bomba que tiene un resorte de retorno, el mecanismo de empuje debería ser capaz de proporcionar suficiente energía de empuje para superar ese resorte de retorno para disparar de forma fiable la válvula o la bomba.

20 Sin embargo, el solicitante es consciente de que es deseable que la fuerza de accionamiento, que es aplicada por el paciente al al menos un miembro operable por un dedo, se mantenga a un mínimo. También de forma deseable, se mantiene el tamaño general del dispositivo relativamente pequeño (por ejemplo, cabe cómodamente en la mano del paciente) desde un punto de vista tanto ergonómico como estético. También de forma deseable, el dispositivo distribuidor está fabricado de componentes de plástico, aunque esto conlleva el reto de que la resistencia mecánica de ciertos plásticos se reduce con el paso del tiempo, en particular si se dejan en un estado tensado.

25 Por lo tanto, en realizaciones, el mecanismo de empuje está dispuesto para proporcionar una tensión elevada inicial de empuje (por ejemplo, para que sea igual o superior a la fuerza requerida para accionar un resorte de retorno de la válvula o bomba, pero necesariamente también menor que la de la fuerza umbral predeterminada del mecanismo de precarga), y para que, además, tenga una baja constante elástica (es decir, la tensión en el mismo aumenta únicamente en una constante baja a medida que se mueve el mecanismo de empuje en respuesta al accionamiento por parte del usuario del al menos un miembro operable por un dedo). El solicitante es consciente de que puede ser difícil lograr esto con un resorte de compresión dado que requeriría fabricar un resorte con una baja constante elástica, luego comprimirlo una distancia dada para lograr la tensión elevada inicial de empuje, y luego montarlo en el dispositivo. Por lo tanto, siempre estaría poniendo una carga sobre cualquier componente de plástico del dispositivo.

Por lo tanto, el mecanismo de empuje comprende dos o más resortes de extensión.

35 En realizaciones, el grado de extensión del resorte de extensión, o de cada uno de ellos, es mayor que el grado de extensión del resorte requerido para vencer cualquier resorte de retorno (por ejemplo, el resorte de retorno de la válvula o de la bomba) del mecanismo de descarga para disparar ese mecanismo de descarga.

Preferentemente, los resortes de extensión tienen una forma de bobina cerrada, que en realizaciones define una tensión inicial de empuje en su estado "en reposo". En realizaciones, esa tensión inicial de empuje proporcionada por los uno o más resortes de extensión en combinación está inmediatamente por debajo (por ejemplo, desde 1 hasta 15N, tal como desde 3 hasta 10N por debajo) de la fuerza umbral predeterminada del mecanismo de precarga.

40 En realizaciones, los resortes de extensión definen una baja constante elástica. Es decir, la extensión de los mismos no requiere que se aplique una fuerza indebida por parte del usuario. Esto es ventajoso porque la extensión de los mismos en respuesta al accionamiento por parte del usuario del al menos un miembro operable por un dedo no impone, de ese modo, un esfuerzo indebido sobre el usuario. En realizaciones, la constante elástica de cada resorte de extensión se encuentra en el intervalo desde 0,5 hasta 5 N/mm, tal como desde 1 hasta 3 N/mm.

45 Se proporciona, además, al collar del recipiente, un mecanismo de precarga para evitar la transferencia de la energía de empuje al collar del recipiente para mover dicho dispositivo de descarga a lo largo del eje longitudinal en la primera dirección para accionar el mecanismo de descarga (y también para accionar un contador de accionamientos, cuando se proporciona) hasta que se supere una fuerza umbral predeterminada.

50 Por lo tanto, inicialmente según se mueve el elemento de transferencia a lo largo del eje longitudinal en respuesta al accionamiento por parte del paciente del al menos un miembro operable por un dedo, la separación (a lo largo del eje longitudinal) entre el elemento de transferencia y el collar del recipiente (que no se mueve) aumenta y la energía de empuje se acumula en el mecanismo de empuje. Sin embargo, una vez que se supera la fuerza umbral predeterminada definida por el mecanismo de precarga, se libera la energía de empuje y el collar del recipiente es traccionado, de ese modo, a lo largo del eje longitudinal y en la primera dirección, acción que tiene como resultado el accionamiento del

mecanismo de descarga, lo que tiene como resultado la descarga de la formulación de fármaco a través del canal de descarga y a la salida para su administración al paciente.

En otras palabras, el mecanismo de precarga actúa de forma que se evite el accionamiento del mecanismo de descarga del dispositivo de descarga de fármaco hasta que se aplique una fuerza umbral predeterminada to el al menos un miembro operable por un dedo. Por lo tanto, se puede entender la fuerza umbral predeterminada como una fuerza “barrera” que debe ser superada primero, antes de que pueda liberarse la energía almacenada en el miembro de empuje para accionar el mecanismo de descarga. En esencia, el mecanismo de precarga actúa como una característica de “determinación”, que permite la liberación de energía de accionamiento al mecanismo de descarga únicamente cuando se ha superado la fuerza “barrera”.

La cantidad de fuerza predeterminada que ha de ser superada antes de que se habilite el accionamiento del mecanismo de descarga se selecciona según diversos factores incluyendo el perfil de usuario típico, la naturaleza de la formulación de fármaco y las características deseadas de descarga.

Normalmente, la fuerza umbral predeterminada se encuentra en el intervalo desde 5 hasta 40N, más típicamente desde 10 hasta 30N (por ejemplo, 15N). Es decir, normalmente se debe aplicar una fuerza desde 5 hasta 40N, más típicamente desde 10 hasta 30N (por ejemplo, 15N) para superar el umbral predeterminado antes de que se habilite el accionamiento del mecanismo de descarga. Tales valores tienden a corresponderse con una fuerza que presenta una “fuerza barrera” adecuada para un movimiento débil, leve o involuntario del dedo a la vez que es fácilmente superada por la acción decidida del dedo (o pulgar) de un usuario. Se apreciará que si el dispositivo está diseñado para ser utilizado por un paciente menor de edad o anciano puede tener una menor fuerza predeterminada que la diseñada para un uso por parte de un adulto.

En realizaciones, el mecanismo de precarga está intercalado entre el collar del recipiente y el alojamiento.

En realizaciones, el mecanismo de precarga comprende uno o más retenes formados en el collar del recipiente para su acoplamiento con parte del alojamiento, siendo desacoplable el retén, o todos ellos, del alojamiento cuando se aplica la fuerza umbral predeterminada al elemento de transferencia mediante el al menos un miembro operable por un dedo, de forma que se permita que el collar del recipiente se mueva a lo largo del eje longitudinal de tal forma que se accione el mecanismo de descarga.

Preferentemente, cada retén comprende una patilla flexible (por ejemplo, resiliente) de soporte, tal como una patilla de soporte que se acopla (por ejemplo, se retiene en) un escalón o tope proporcionado en el alojamiento. Cuando se supera la fuerza umbral predeterminada, la patilla flexible de soporte, o cada una de ellas, se desacopla del escalón o del tope para permitir que el collar del recipiente se mueva a lo largo del eje longitudinal, de forma que se accione el mecanismo de descarga. En realizaciones, se proporciona la patilla de soporte, o cada una de ellas, en el extremo inferior del collar del recipiente (es decir, ese extremo que se encuentra más cercano a la salida). Es particularmente preferida una disposición de dos a cuatro (por ejemplo, tres) patillas flexibles de soporte. De forma alternativa, la patilla de soporte, o cada una de ellas, puede tener una forma abisagrada o articulada.

En realizaciones, se proporciona un mecanismo de guía al elemento de transferencia (por ejemplo, el collar de extensión) para guiar el desacoplamiento de la patilla flexible de soporte de su escalón o tope respectivo en el alojamiento. Preferentemente, tal mecanismo de guía comprende una rampa de guía, que interactúa con una cabeza conformada de cada patilla flexible de soporte.

En realizaciones, se proporciona un mecanismo de guía de reposicionamiento al elemento de transferencia (por ejemplo, el collar de extensión) para guiar el reacomplamiento de la patilla flexible de soporte con su escalón o tope respectivo en el alojamiento. Preferentemente, tal mecanismo de guía de reposicionamiento comprende una rampa de guía de reposicionamiento, que interactúa con una cabeza de reposicionamiento conformada de cada patilla flexible de soporte.

En realizaciones, el mecanismo (por ejemplo, la rampa) de guía de “desacoplamiento” interactúa con una cabeza conformada externa de cada patilla flexible de soporte y el mecanismo (por ejemplo, la rampa) de guía de reposicionamiento de “reacomplamiento” interactúa con una cabeza de reposicionamiento conformada interna de cada patilla flexible de soporte.

De forma alternativa, el mecanismo de precarga puede comprender uno o más retenes formados en el alojamiento para su acoplamiento con parte del collar del recipiente, siendo desacoplables el retén, o todos ellos, del collar del recipiente cuando se aplica la fuerza umbral predeterminada sobre el elemento de transferencia mediante el al menos un miembro operable por un dedo, de forma que se permita que se accione el mecanismo de descarga.

El distribuidor de fármaco de la presente memoria puede incluir un contador de accionamientos. El contador de accionamientos incluye, de forma adecuada, un mecanismo para registrar y representar visualmente información de recuento de dosis al paciente. De forma adecuada, esa información de recuento de dosis está relacionada con el número de dosis de fármaco administradas desde el dispositivo distribuidor, o restantes en el mismo. La información puede ser mostrada en forma digital o analógica, utilizando, normalmente, marcas estándar de recuento (por ejemplo,

un medio de visualización de contador numérico de “999” hasta “000”). Se conciben realizaciones que implican bien un “recuento ascendente” o bien un “recuento descendente” en incrementos.

- 5 El mecanismo de precarga de la presente memoria actúa de forma que se evite la transferencia de energía de empuje al collar del recipiente para accionar el contador de accionamientos hasta que se supere la fuerza umbral predeterminada. Por lo tanto, el contador de accionamientos solo registra un recuento en respuesta a un accionamiento por parte del usuario que es suficiente para superar la fuerza “barrera” proporcionada por el mecanismo de precarga y que tenga como resultado, de ese modo, la dispensación de una dosis del recipiente de fármaco.

En realizaciones, el contador de accionamientos es accionable en respuesta al movimiento del collar del recipiente o del recipiente a lo largo del eje longitudinal en la primera dirección.

- 10 En realizaciones, el contador de accionamientos es accionable en respuesta a una interacción de accionamiento (por ejemplo, accionamiento acoplable) con un elemento accionador proporcionado en el collar del recipiente o en el recipiente. El elemento accionador puede adoptar, por ejemplo, la forma de una proyección (por ejemplo, un diente), una superficie de contacto, una hendidura o una ranura proporcionada a la característica de accionamiento. En realizaciones, la característica de accionamiento comprende una placa que se conecta con el collar del recipiente.
- 15 El contador de accionamientos puede adoptar cualquier forma adecuada. En realizaciones, el contador de accionamientos está dimensionado y conformado para una recepción eficaz por parte del alojamiento del distribuidor de fármaco.

En realizaciones, el contador de accionamientos es suministrado como un conjunto para su inserción en el distribuidor de fármaco.

- 20 En realizaciones, una pared interna del alojamiento del distribuidor de fármaco actúa como una base de montaje para algunas de las partes, o todas ellas, del contador de accionamientos.

En realizaciones, el contador de accionamientos comprende una o más ruedas contadoras dotadas de marcas de recuento en las mismas para la representación visual del recuento de accionamientos.

En una realización, el contador de accionamientos comprende:

- 25 una primera rueda contadora dispuesta para girar en torno a un primer eje de rotación, incluyendo dicha primera rueda contadora uno o más elementos de recepción del accionamiento dispuestos en la misma para la recepción del accionamiento para una rotación accionable de la primera rueda contadora en torno a dicho primer eje de rotación;
- 30 una segunda rueda contadora dispuesta para girar en torno al primer eje de rotación, incluyendo dicha segunda rueda contadora un conjunto de dientes dispuestos anularmente en la misma; y
- 35 una rueda de accionamiento esporádico dispuesta para girar en torno a un segundo eje de rotación desplazado del primer eje de rotación, incluyendo dicha rueda de accionamiento esporádico un conjunto de dientes de accionamiento esporádico dispuestos anularmente en la misma y en una relación engranada con el conjunto de dientes de la segunda rueda contadora, de forma que el movimiento giratorio de la rueda de accionamiento esporádico tenga como resultado un movimiento giratorio de la segunda rueda contadora,
- incluyendo dicha primera rueda contadora, además, al menos un diente fijo de indexación dispuesto para un engranaje intermitente con los dientes de accionamiento esporádico de la rueda de accionamiento esporádico, de forma que el movimiento giratorio de la rueda de accionamiento esporádico sea el resultado del movimiento giratorio de la primera rueda contadora únicamente cuando se produce dicho engranaje intermitente.
- 40 En realizaciones, el contador preferente de accionamientos está configurado y dispuesto de forma que se pueda producir dicho engranaje intermitente una pluralidad de veces.

Por “dispuestos anularmente” en la presente memoria se quiere decir en torno a un radio común (es decir, que define una disposición anular).

La rueda contadora primera o segunda puede adoptar, por ejemplo, la forma de un disco o de un anillo.

- 45 Los elementos de recepción del accionamiento pueden adoptar cualquier forma adecuada incluyendo uno o más dientes y/o hendiduras. En realizaciones, los elementos de recepción del accionamiento de la primera rueda contadora están dispuestos de forma anular, tal como en torno a una pared circunferencial interna o externa de la primera rueda contadora.

- 50 En una realización, los uno o más elementos de recepción del accionamiento de la primera rueda contadora comprenden un conjunto de dientes dispuestos de forma anular en la misma para una rotación accionable de la primera rueda contadora en torno al primer eje de rotación. En realizaciones, el accionamiento de los dientes se proporciona mediante un elemento accionador proporcionado a otra parte del distribuidor de fármaco. En realizaciones, se proporciona el elemento accionador al collar del recipiente o al recipiente o a una característica de accionamiento que se conecta con el collar del recipiente o con el recipiente.

En otra realización, el contador preferente de accionamiento está dotado de un trinquete, y los uno o más elementos de recepción del accionamiento de la primera rueda contadora comprenden uno o más elementos de recepción del accionamiento del trinquete dispuestos en la misma para la recepción del accionamiento de dicho trinquete para hacer girar la primera rueda contadora en torno a dicho primer eje de rotación.

- 5 En realizaciones, el trinquete es una rueda de trinquete dispuesta para su rotación en torno a un eje, que es, preferentemente, común con el primer eje de rotación en torno al cual gira la primera rueda contadora. En realizaciones, el trinquete está dotado de uno o más elementos de accionamiento del trinquete, tales como una o más lengüetas de accionamiento del trinquete.

- 10 En realizaciones, el propio trinquete está dotado de uno o más elementos de recepción del accionamiento para la recepción del accionamiento que tiene como resultado el movimiento (por ejemplo, la rotación) del trinquete. Tales elementos de recepción del accionamiento pueden adoptar cualquier forma incluyendo uno o más dientes, proyecciones y/o hendiduras. En realizaciones, el accionamiento de los elementos de recepción del accionamiento del trinquete es proporcionado por un elemento accionador proporcionado a otra parte del distribuidor de fármaco. En realizaciones, el elemento accionador se proporciona al collar del recipiente o al recipiente o a una característica de accionamiento que se conecta con el collar del recipiente o con el recipiente.

En una realización preferente, la primera rueda contadora está dotada de una cavidad circular (por ejemplo, una porción vaciada) dimensionada y conformada para la recepción de la rueda de trinquete. Los elementos de recepción del accionamiento del trinquete están dispuestos en torno a la pared circunferencial interna (es decir, en torno a la periferia) de la cavidad para una interacción adecuada del accionamiento del trinquete con la rueda de trinquete.

- 20 De forma alternativa, la primera rueda contadora adopta la forma de un anillo que está dimensionado y conformado para la recepción dispuesta de la rueda de trinquete. Los elementos de recepción del accionamiento del trinquete están dispuestos circunferencialmente en torno a la pared interna del anillo (es decir, en torno a la periferia de la misma) para una interacción adecuada del accionamiento del trinquete con la rueda de trinquete.

- 25 En realizaciones, las ruedas primera y segunda pueden estar dispuestas para girar en la misma dirección o en direcciones opuestas (es decir, una en el sentido de las agujas del reloj y una en el sentido contrario al de las agujas del reloj).

La segunda rueda contadora incluye un conjunto de dientes dispuestos de forma anular (por ejemplo, circunferencialmente) en la misma. Los dientes están dispuestos, por lo tanto, de forma anular en la circunferencia, o en torno a la misma, de la segunda rueda contadora.

- 30 En realizaciones, la segunda rueda contadora está dispuesta concéntrica a la primera rueda contadora. En una realización, la segunda rueda contadora adopta la forma de un anillo y la primera rueda contadora (por ejemplo, con forma de disco o de anillo) está dimensionada y conformada para su recepción en el anillo. Por lo tanto, el diámetro de la primera rueda contadora es normalmente ligeramente menor que el del diámetro interno (es decir, el diámetro del agujero del anillo) definido por la segunda rueda contadora con forma de anillo.

- 35 En una realización, las ruedas contadoras primera y segunda están dispuestas concéntricamente y al mismo nivel (es decir, comparten el mismo plano de rotación).

En otra realización, las ruedas contadoras primera y segunda están dispuestas concéntricamente y a distintos niveles (es decir, con distintos planos de rotación).

- 40 En realizaciones, el plano de rotación de la segunda rueda contadora está ligeramente elevado con respecto al de la primera rueda contadora. En una realización, la segunda rueda contadora está dotada de una proyección que, en uso, se extiende sobre y por encima de parte de la primera rueda contadora y que, por lo tanto, puede funcionar para obturar parte de la primera rueda contadora.

Los dientes de accionamiento esporádico están dispuestos, preferentemente, de manera anular en la circunferencia, o en torno a la misma, de la rueda de accionamiento esporádico.

- 45 Según se hace que gire la rueda de accionamiento esporádico, el engranaje de los dientes de accionamiento esporádico de la misma con los dientes de la segunda rueda contadora tiene como resultado la rotación de la segunda rueda contadora.

- 50 La primera rueda contadora incluye, además, al menos un diente fijo de indexación dispuesto para un engranaje intermitente con los dientes de accionamiento esporádico de la rueda de accionamiento esporádico. Es decir, el al menos un diente de indexación está fijado a la primera rueda contadora y puede ser puesto en una relación engranada con los dientes de accionamiento esporádico de la rueda de accionamiento esporádico de forma intermitente.

El movimiento giratorio de la rueda de accionamiento esporádico es el resultado de un movimiento giratorio de la primera rueda contadora únicamente cuando se produce dicho engranaje intermitente del al menos un diente de indexación con los dientes de accionamiento esporádico. Cuando se produce un engranaje, se prefiere una relación

de contacto de 1 entre el al menos un diente de indexación y los dientes de accionamiento esporádico, aunque se pueden utilizar otras relaciones de contacto de número entero (2, 3...).

5 Normalmente, el al menos un diente de indexación está fijado en un punto en la circunferencia, o en torno a la misma, de la primera rueda contadora. La rotación de la primera rueda contadora está dispuesta, entonces, para poner el al menos un diente de indexación en una relación engranada con los dientes de accionamiento esporádico de la rueda de accionamiento esporádico en un punto particular del ciclo giratorio de la primera rueda contadora. Por lo tanto, puede apreciarse que en este caso, el engranaje se produce una vez durante cada rotación completa de la primera rueda contadora.

10 En realizaciones, cualquiera de las ruedas contadoras, o ambas, interactúan con un mecanismo de rotación inversa (por ejemplo, trinquete) para evitar un movimiento inverso de las ruedas contadoras.

En realizaciones, algunos de los dientes de engranaje, o todos ellos, de algunas de las partes dentadas, o todas ellas, tienen forma de reborde para permitir un engranaje eficaz conjunto de los mismos.

15 En realizaciones, el contador de accionamientos incluye un alojamiento del contador, que aloja algunos de los otros elementos, o todos ellos, del contador de accionamientos. En realizaciones, el alojamiento del contador está definido al menos en parte por el alojamiento del distribuidor de fármaco.

En realizaciones, el alojamiento del contador está conformado para definir el primer eje de rotación y el segundo eje de rotación. En realizaciones, la primera rueda contadora se monta en el alojamiento del contador para su rotación en torno al primer eje de rotación y la rueda de accionamiento esporádico se monta en el alojamiento del contador para una rotación en torno al segundo eje de rotación.

20 En realizaciones, el alojamiento del contador incluye una ventana de visualización a través de la cual puede verse el contador. En realizaciones, el alojamiento del contador incluye un bisel y/o una cubierta de la lente para las ruedas contadoras y a través de los cuales son generalmente visibles las marcas de las ruedas contadoras.

25 En una realización, se proporciona un obturador para cerrar la ventana de visualización en un punto predeterminado en la operación del contador de accionamientos, en particular al “fin de la vida útil” del producto de fármaco, que normalmente se corresponde con el punto en el que se han proporcionado todas las dosis en el ciclo normal (recetado) de administración. En realizaciones, se puede proporcionar el obturador como un elemento separado del contador de accionamientos o del distribuidor de fármaco o estar formado como una parte integral de la segunda rueda contadora, según se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

30 En realizaciones, las ruedas contadoras primera y segunda están adaptadas, en uso, para girar en el mismo sentido en torno al primer eje.

35 En realizaciones, el distribuidor de fármaco tiene una región de visualización a través de la cual pueden girar las ruedas contadoras primera y segunda y un obturador que es amovible hasta una posición de obturación en la que obtura la región de visualización. En realizaciones, el contador de accionamientos está configurado y dispuesto de tal forma que el obturador solo sea amovible hasta la posición de obturación cuando las ruedas contadoras primera y segunda se encuentran en posiciones angulares predeterminadas en torno al primer eje. En realizaciones, el contador de accionamientos está configurado y dispuesto de forma que el obturador solo pueda ser movido hasta la posición de obturación cuando la primera rueda contadora haya girado una pluralidad de revoluciones en torno al primer eje. En realizaciones, el contador de accionamientos está configurado y dispuesto de forma que el obturador se mueva hasta su posición de obturación en respuesta al movimiento de al menos una de las ruedas contadoras.

40 En realizaciones, el obturador se mueve hasta su posición de obturación mediante la al menos una rueda contadora. En realizaciones, el obturador es llevado hasta la posición de obturación por la al menos una rueda contadora. En realizaciones, la al menos una rueda contadora es la segunda rueda contadora. En realizaciones, la al menos una rueda contadora y el obturador tienen partes cooperantes mediante las cuales, en uso, la al menos una rueda contadora mueve el obturador hasta su posición de obturación.

45 En realizaciones, el contador de accionamientos está configurado y dispuesto para representar visualmente una secuencia de recuento con las ruedas contadoras y para provocar que se mueva el obturador hasta su posición de obturación al final de la secuencia de recuento.

50 En realizaciones, el obturador está comprendido en una de las ruedas contadoras. En realizaciones, la rueda contadora está formada integralmente con el obturador. En realizaciones, el obturador está puesto sobre la otra rueda contadora. En realizaciones, el obturador está comprendido en la segunda rueda contadora.

55 En realizaciones, el contador de accionamientos está configurado y dispuesto para pasar desde un modo de recuento de operación, en el que la primera rueda contadora puede accionar la rotación de la segunda rueda contadora a través de la rueda de accionamiento esporádico, hasta un modo no de recuento de operación, en el que la primera rueda contadora es incapaz de accionar la rotación de la segunda rueda contadora a través de la rueda de accionamiento esporádico. En realizaciones, el contador de accionamientos está dispuesto para pasar del modo de recuento al modo

no de recuento cuando la primera rueda contadora ha completado un número predeterminado de revoluciones en torno al primer eje. En realizaciones, el contador de accionamientos está adaptado para pasar del modo de recuento al modo no de recuento cuando la segunda rueda contadora está dispuesta en una orientación angular predeterminada en torno al primer eje.

- 5 En realizaciones, el contador de accionamientos está configurado y dispuesto de forma que en el modo no de recuento no pueda producirse el engranaje de los dientes de accionamiento esporádico con el al menos un diente de indexación y/o con los dientes de la segunda rueda contadora. En realizaciones, se proporciona una separación en el conjunto de dientes de accionamiento esporádico o en los dientes de la segunda rueda contadora para inhabilitar el engranaje en el modo no de recuento.

- 10 En una realización de la invención, el contador de accionamientos es un contador de dosis para contar el número de dosis de fármaco dispensadas del dispositivo distribuidor de fármaco y comprende ruedas contadoras primera y segunda que están dispuestas concéntricamente para su rotación sobre un eje común de rotación, teniendo cada rueda contadora marcas de recuento en la misma; una región de visualización colocada para las marcas de recuento de cada rueda contadora para alinearse con el contador recuento, y representar visualmente el recuento del mismo;
- 15 un trinquete para girar incrementalmente la primera rueda contadora en un sentido predeterminado para cambiar las marcas de recuento de la misma que se alinean con la región de visualización; y un mecanismo adaptado para transmitir de forma intermitente la rotación incremental de la primera rueda contadora en una rotación incremental de la segunda rueda contadora en un sentido predeterminado para cambiar las marcas de recuento de la misma que se alinean con la región de visualización.

- 20 Se conciben realizaciones en las que el dispositivo de descarga de fármaco es separable de forma reversible del alojamiento del dispositivo distribuidor de fármaco. En tales realizaciones, el dispositivo distribuidor de fármaco comprende un conjunto de alojamiento y un dispositivo de descarga de fármaco que puede ser recibido por el mismo.

- En realizaciones, se proporciona un *kit* de partes que comprende un conjunto de alojamiento según se ha descrito anteriormente y un dispositivo de descarga de fármaco que puede ser recibido por el mismo. El dispositivo de descarga de fármaco tiene un eje longitudinal y comprende un recipiente para almacenar una formulación de fármaco que ha de ser dispensada, un mecanismo de descarga y un canal de descarga que se extiende desde dicho recipiente para la descarga de dicha formulación de fármaco.
- 25

También se concibe que el conjunto de alojamiento podría ser suministrado como un artículo separado, en el cual un usuario o farmacéutico coloca posteriormente un dispositivo adecuado de descarga de fármaco.

- 30 El dispositivo distribuidor de fármaco comprende un alojamiento que comprende una salida para su inserción en una cavidad corporal de un paciente.

- El dispositivo de descarga de fármaco puede estar dispuesto en el alojamiento de forma que se mantenga estacionario el mecanismo de descarga y el recipiente es amovible en una primera dirección con respecto al mecanismo de descarga para poner el dispositivo en un modo de descarga en el que se descarga la formulación del recipiente a la salida.
- 35

- Se proporciona una disposición de catapulta (o de carga) para catapultar (o cargar) el recipiente en la primera dirección con respecto al mecanismo de descarga que comprende una primera parte fijada al recipiente, una segunda parte conectada con la primera parte, de forma que las partes primera y segunda sean amovibles acercándose y alejándose entre sí, una fuerza (mecanismo) de empuje para empujar las partes primera y segunda hasta una configuración de reposo de las mismas, un elemento de retención adaptado, en uso, para retener la primera parte contra un movimiento en la primera dirección cuando se aleja la segunda parte de la segunda parte en dicha primera dirección contra la fuerza (mecanismo) de empuje, y una liberación del elemento de retención adaptado para liberar el elemento de retención, cuando la segunda parte se ha movido una distancia predeterminada desde la primera parte en la primera dirección, para permitir que la fuerza (mecanismo) de empuje mueva la primera parte en la primera dirección hacia la segunda parte y llevar el recipiente en la primera dirección con respecto al mecanismo de descarga para poner el dispositivo de descarga de fármaco en su modo de descarga.
- 40
- 45

El dispositivo puede tener un mecanismo de accionamiento para mover la segunda parte de la disposición de catapulta (de carga) en la primera dirección la distancia predeterminada desde la primera parte para que la liberación del elemento de retención libere el elemento de retención.

- 50 Según una realización adicional, se proporciona una disposición de catapulta (o de carga) para catapultar (o cargar) un recipiente de dispensación de fluido en un modo de dispensación del mismo, que comprende:

una primera parte para su fijación al recipiente;

una segunda parte conectada con la primera parte, de forma que las partes primera y segunda sean amovibles acercándose y alejándose entre sí;

55 una fuerza de empuje para empujar las partes primera y segunda hasta una configuración de reposo de las mismas;

un elemento de retención adaptado, en uso, para retener la primera parte contra un movimiento en una primera dirección cuando se aleja la segunda parte de la primera parte en dicha primera dirección contra la fuerza de empuje; y

- 5 una liberación del elemento de retención adaptada para liberar el elemento de retención, cuando la segunda parte se ha movido una distancia predeterminada desde la primera parte en la primera dirección, para permitir que la fuerza de empuje mueva la primera parte en la primera dirección hacia la segunda parte.

En una realización, tal como en las realizaciones ilustradas, puede que la segunda parte solo pueda moverse la distancia predeterminada desde la primera parte tras la aplicación de una fuerza predeterminada sobre la misma.

- 10 Un contador de accionamientos puede estar configurado y dispuesto para ser accionado mediante el movimiento de la primera parte o del recipiente en la primera dirección al liberarse el elemento de retención.

El elemento de retención puede proporcionarse en la primera parte y se puede proporcionar la liberación del elemento de retención en la segunda parte. La primera parte puede ser un collar. La segunda parte puede ser un collar, por ejemplo de forma anular. El elemento de retención puede estar formado por una o más prolongaciones de la primera parte. La liberación del elemento de retención puede estar formada por una superficie de la misma para hacer contacto con el elemento de retención para la liberación del mismo. Se puede proporcionar la fuerza (mecanismo) de empuje mediante un elemento resiliente, normalmente un resorte.

- 15 El recipiente de dispensación de fluido puede comprender una parte de recipiente para un fluido, de forma adecuada una formulación de fármaco fluido, y a la cual está fijada la primera parte, y un miembro de dispensación a través del cual es dispensable de la misma el fluido en el interior de la parte de recipiente tras el movimiento de la parte de recipiente con respecto al miembro de dispensación (el "modo de dispensación"). El miembro de dispensación puede ser un vástago de válvula de una válvula o un vástago de bomba de una bomba. En uso, cuando la liberación del elemento de retención libera el elemento de retención, la primera parte puede mover la parte de recipiente con respecto al miembro de dispensación cuando este se mantiene estacionario, por ejemplo, en un soporte al efecto en un distribuidor de fármaco, tal como un bloque del vástago/tobera en un accionador de inhalador de dosis medida (MDI).

- 20 En otra realización, se proporciona un conjunto de un recipiente de dispensación de fluido y la disposición de catapulta (de carga) de la invención, estando fijada la primera parte al recipiente.

- En una realización adicional más, se proporciona un distribuidor de fármaco que tiene un alojamiento que recibe el conjunto de la invención, comprendiendo el recipiente la parte de recipiente y el miembro de dispensación, teniendo el alojamiento un soporte que recibe el miembro de dispensación y una superficie de retención para la retención del elemento de retención tras moverse la segunda parte en la primera dirección para retener la primera parte y, por lo tanto, la parte de recipiente, contra un movimiento en la primera dirección, y teniendo el distribuidor una salida a través de la cual el fluido dispensado de la parte de recipiente es dispensable del distribuidor y un mecanismo de accionamiento para mover la segunda parte de la disposición de catapulta (de carga) en la primera dirección la distancia predeterminada desde la primera parte para que la liberación del elemento de retención libere el elemento de retención de la superficie de retención y para que la fuerza de empuje mueva la primera parte en la primera dirección y, por consiguiente, mueva la parte de recipiente en la primera dirección con respecto al miembro de dispensación para una dispensación desde el mismo a través de la salida.

El mecanismo de accionamiento puede comprender un al menos un miembro operable por un dedo, por ejemplo una o más palancas, tal como en las realizaciones que se describirán de aquí en adelante con referencia a los dibujos.

- 30 El dispositivo distribuidor de fármaco de la invención es, de forma adecuada, un inhalador, más adecuadamente del tipo bien conocido de "inhalador de dosis medida" (MDI), y aún más adecuadamente un MDI portátil, operable a mano, coordinado por la respiración. En tal MDI, el paciente acciona manualmente el MDI para la liberación del fármaco del dispositivo de descarga de fármaco mientras que inhala al mismo tiempo por la salida. Por lo tanto, la inhalación y el accionamiento están coordinados. Esto difiere de los MDI operados por respiración, en los que el propio evento de la inhalación acciona el MDI de forma que no se requiera ninguna coordinación.

- 35 Se definen aspectos y características adicionales de la presente invención en las reivindicaciones originales, en las reivindicaciones actualmente adjuntas y en la descripción de realizaciones ejemplares de la presente invención que siguen ahora con referencia a las Figuras adjuntas de los dibujos. Tales realizaciones ejemplares pueden ser puestas en práctica, o no, de forma mutuamente excluyente, por lo que cada realización puede incorporar una o más características de una o más de las otras realizaciones. Se debería apreciar que se definen las realizaciones ejemplares para ilustrar la invención, y que la invención no está limitada a estas realizaciones.

- La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un dispositivo distribuidor portátil de fármaco, operable a mano, coordinado por la respiración, del tipo MDI de la presente memoria en la posición "en reposo"; la Figura 2 muestra una vista en perspectiva del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la parte frontal superior de cubierta, el contador de accionamientos, la placa frontal, la boquilla y la cubierta de la boquilla retirados y la parte frontal inferior de cubierta mostrada en una sección recortada, mostrándose de nuevo el dispositivo en la posición "en reposo";

las Figuras 3a a 3b muestran vistas frontales del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la parte frontal superior de cubierta, el contador de accionamientos, la placa frontal y la cubierta de la boquilla retirados y la parte frontal inferior izquierda de cubierta y el lado izquierdo de la boquilla mostrados en sección recortada, mostrándose el dispositivo, respectivamente, en las posiciones “en reposo” y en la primera etapa de accionamiento;

las Figuras 4a a 4c muestran vistas frontales del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la parte frontal superior de cubierta, el contador de accionamientos, la placa frontal, la cubierta de la boquilla y la palanca izquierda retirados y la parte frontal inferior izquierda de cubierta y el lado izquierdo de la boquilla mostrados en una sección recortada, mostrándose el dispositivo, respectivamente, en las posiciones de las etapas segunda, tercera y cuarta de accionamiento;

la Figura 5 muestra una vista despiezada desde la parte frontal de parte del mecanismo interno del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la placa frontal retirada;

la Figura 6 muestra una vista esquemática de parte del mecanismo interno del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la placa frontal retirada y, en particular, el mecanismo “de inmovilización” proporcionado para bloquear el accionamiento del mismo cuando la boquilla está cubierta por la cubierta de la boquilla;

la Figura 7 muestra una vista en perspectiva del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la cubierta de la boquilla retirada de la boquilla y, por lo tanto, en una posición “listo para ser utilizado”;

la Figura 8 muestra una vista en perspectiva del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la cubierta de la boquilla retirada de la boquilla y las palancas pulsadas y, por lo tanto, en la posición “en uso”;

la Figura 9 ilustra una vista en perspectiva de una primera mitad del distribuidor de fármaco de la Figura 1 que muestra un flujo de aire al alojamiento en la posición “en uso” del mismo;

la Figura 10 ilustra una vista recortada en perspectiva de una segunda mitad del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 (con el contador de accionamientos y los detalles del mecanismo interno omitidos) que muestra el flujo de aire a través de las cámaras del alojamiento en la posición “en uso” del mismo;

la Figura 11 ilustra una vista recortada en perspectiva de una segunda mitad de un dispositivo distribuidor de fármaco que es una ligera variación de ese dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 (con el contador de accionamientos y los detalles del mecanismo interno omitidos) que muestra el flujo de aire a través del cuerpo del inhalador en la posición “en uso” del mismo;

la Figura 12 muestra una vista despiezada de un contador de accionamientos dispuesto en la presente memoria para la recepción en la parte superior frontal de alojamiento del primer distribuidor de fármaco de la Figura 1 o del segundo dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 11;

las Figuras 13a y 13b muestran, respectivamente, vistas del lado inferior y desde arriba del contador de accionamientos de la Figura 1;

las Figuras 14a y 14b muestran vistas recortadas del contador de accionamientos de la Figura 12 en las posiciones, respectivamente, de “recuento 120” y “recuento 119”;

las Figuras 15a y 15b muestran vistas recortadas, respectivamente, correspondientes a las Figuras 14a y 14b del contador de accionamientos de la Figura 12 a falta de la rueda contadora de decenas;

las Figuras 16a y 16b muestran vistas recortadas, respectivamente, correspondientes a las Figuras 14a y 14b del contador de accionamientos de la Figura 12 a falta de la rueda contadora de números;

las Figuras 17a y 17b muestran vistas recortadas del contador de accionamientos de la Figura 12 en las posiciones, respectivamente, de “recuento_0” y “obturada”;

las Figuras 18a y 18b muestran vistas recortadas, respectivamente, correspondientes a las Figuras 17a y 17b del contador de accionamientos de la Figura 12 a falta de la rueda contadora de números;

la Figura 19 muestra una vista frontal del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la parte frontal superior de cubierta y el contador de accionamientos retirados, encontrándose el dispositivo en la posición “en reposo”;

la Figura 20 muestra una vista en perspectiva del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 con la parte frontal superior de cubierta y el contador de accionamientos dispuestos en el mismo mostrados separados del resto del dispositivo, mostrándose el dispositivo en una posición “en reposo”;

la Figura 21 muestra una vista en planta del lado interno de la parte frontal superior de cubierta del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 y que muestra el contador de accionamientos dispuesto en el mismo;

las Figuras 22 y 23 muestran vistas en perspectiva de una parte de collar del recipiente para su uso en un mecanismo interno alternativo para su uso con el dispositivo distribuidor de fármaco de la presente memoria, según se muestra, respectivamente, en configuraciones vertical e invertida;

las Figuras 24 y 25 muestran, respectivamente, vistas del lado inferior y desde arriba en perspectiva de una parte de collar de extensión para su uso en un mecanismo interno alternativo para ser utilizado con el dispositivo distribuidor de fármaco de la presente memoria;

las Figuras 26a a 26c muestran vistas en perspectiva de etapas secuenciales en el montaje de un mecanismo interno alternativo para ser utilizado con el dispositivo distribuidor de fármaco de la presente memoria, y que emplea el collar del recipiente de las Figuras 22 y 23 y el collar de extensión de las Figuras 24 y 25;

las Figuras 27a a 27c muestran vistas laterales en sección de interacción de partes clave del collar del recipiente de las Figuras 22 y 23 con el collar de extensión de las Figuras 24 y 25 durante las etapas operativas secuenciales del mecanismo alternativo montado según se muestra en las Figuras 26a a 26c;

la Figura 28 muestra una vista en perspectiva desde arriba del conjunto de la parte inferior del alojamiento y de la boquilla (mostrados separados) del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1;

las Figuras 29a y 29b muestran una parte inferior alternativa de alojamiento con “formato en dos partes”, según se muestra, respectivamente, separadas y según están montadas para su uso con el dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1; y

las Figuras 30a a 30n muestran, respectivamente, vistas frontales de formas de boquilla, que pueden emplearse en los dispositivos distribuidores de fármaco de las Figuras 1 u 11 como alternativa a las boquillas de los mismos.

Con referencia ahora a los dibujos, la Figura 1 muestra un dispositivo distribuidor 1 de fármaco de la presente memoria que tiene la forma de un inhalador portátil de dosis medida (MDI) a presión operable a mano, coordinado por respiración. Este tipo de dispositivo requiere que un paciente coordine su inhalación en una salida de dispensación del dispositivo (en esta realización, una boquilla 14) con un accionamiento manual del dispositivo, de forma que se coordine la inhalación con la liberación de fármaco del dispositivo, de forma que se arrastre el fármaco por el flujo de aire de inhalación hasta la ubicación diana en el tracto respiratorio (en este caso, los pulmones) del paciente.

El dispositivo 1 comprende un alojamiento definido en combinación por las partes superiores frontal 10a y trasera 10b de alojamiento y la parte inferior 12 de alojamiento, todas las cuales están formadas, en la presente realización, de plástico. Se hará notar que la forma general del alojamiento está dispuesta para facilitar su recepción en la mano de un usuario, de forma que, en términos generales, la parte trasera de la parte inferior 12 de alojamiento sea recibida por la palma de la mano del usuario. La boquilla 14 (no visible en la Figura 1, pero véase la Figura 3a) está protegida por la cubierta separable 16 de la boquilla, y se extiende desde la parte frontal de la parte inferior 12 de alojamiento y está dispuesta en uso, para su inserción en la boca de un paciente para la inhalación a través de la misma.

Se proporciona un resalte 13a, 13b a la base de la parte inferior 12 de alojamiento de forma que se pueda disponer el dispositivo para “levantarse verticalmente” sobre los resaltes 13a, 13b y la cubierta 16 de la boquilla, cuando la cubierta 16 cubre la boquilla 14. Como se comprenderá a partir de la Figura 7, cuando se mueve la cubierta 16 hasta su posición de “boquilla descubierta”, el dispositivo puede “levantarse verticalmente” sobre la cara extrema 16a de la propia cubierta 16.

Se proporciona una ventana 216 de visualización a la parte superior frontal 10a de alojamiento para la visualización de marcas de recuento representadas visualmente por un contador 201 situado en esa parte 10a y descrita con más detalle de aquí en adelante con referencia a las Figuras 12 a 21.

Las palancas opuestas 20a, 20b sobresalen de las aberturas 11a, 11b proporcionadas to las partes superiores frontal 10a y trasera 10b de alojamiento. Las palancas 20a, 20b están conformadas de manera que acomoden, respectivamente, el dedo y el pulgar de un paciente en uso, facilitando, de ese modo, una operación con una sola mano del dispositivo.

La Figura 28 muestra la parte inferior 12 de alojamiento y la boquilla 14 (mostradas separadas entre sí, en esta vista) del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1. Se proporciona el bloque 8 del vástago a la parte inferior 12 de alojamiento, que está dispuesto para recibir el vástago 7 de válvula de un bote 5 de aerosol (véase también la Figura 2). El bloque 8 del vástago también incluye un paso 9, que, en uso, actúa de forma que guíe el fármaco pulverizado en forma de aerosol descargado desde el vástago 7 de la válvula hasta la boquilla 14. También se proporcionan porciones 18a, 18b, 18c de escalón, cuyo fin se describirá con más detalle en la siguiente descripción.

Las Figuras 29a y 29b muestran una parte inferior alternativa 412 de alojamiento con un “formato en dos partes”, según se muestra, respectivamente, separada y según se monta, para ser utilizada con el dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 como alternativa a la parte inferior 12 de alojamiento de la Figura 28. Este formato en dos partes comprende una parte inferior 412 de alojamiento, que está dispuesta para recibir una parte separada 490 de bloque del vástago. Esa parte separada 490 de bloque del vástago incluye el bloque 408 del vástago y la separación 409 del bloque del vástago. Como antes, la parte inferior de alojamiento define porciones 418a, 418b, 418c de escalón. Durante el montaje las partes separadas 412, 490 son juntadas y los encastrados 494a, 494b, 494c en la parte 490 del bloque del vástago alineados con postes 492a, 492b, 492c en la parte inferior de alojamiento. Entonces, se unen las partes 412, 490 entre sí mediante soldadura térmica (“estampado térmico”) en cada poste respectivo 492a, 492b, 492c al punto de acoplamiento del encastrado 494a, 494b, 494c. Las ventajas de utilizar el conjunto de la parte inferior alternativa 412 de alojamiento con “formato en dos partes” y de la parte 490 del bloque del vástago son que las características de precisión de la parte 490 del bloque del vástago son más sencillas de producir y de inspeccionar. La parte 490 del bloque del vástago está fabricada, en general, de un polímero seleccionado para facilitar la administración del fármaco. En realizaciones, la parte inferior 412 de alojamiento está formada de ABS.

Los detalles del funcionamiento interno del dispositivo 1 de la Figura 1 pueden apreciarse por referencia a la Figura 2, en la que la parte frontal superior 10a de alojamiento y la cubierta 16 de la boquilla han sido retiradas. Podrá verse que cada palanca opuesta 20a, 20b se conecta de forma pivotante con la parte superior 10a, 10b de alojamiento por medio del conector 22a, 22b de pivote. Se selecciona el posicionamiento de la conexión pivotante para facilitar la operabilidad deseada de dedo-pulgar de las palancas 20a, 20b mediante un movimiento de compresión. También podrá verse que los extremos inferiores 21a, 21b de cada palanca 20a, 20b engranan entre sí, tendiendo, de ese modo, a acoplar mutuamente el movimiento de cada palanca respectiva 20a, 20b.

Aunque no se muestra, cada palanca 20a, 20b tiene un extremo inferior 21a, 21b a cada lado de la misma que proporciona una forma generalmente de U a cada palanca 20a, 20b.

Proporcionado al alojamiento, pero en gran medida oculto de la vista por el collar 30 del recipiente, se proporciona un dispositivo de descarga de fármaco, que adopta la forma de un bote cilíndrico 5 de aerosol dotado de válvula del tipo conocido habitualmente para su uso en un MDI. Se recibe un vástago 7 de válvula del dispositivo de descarga de fármaco en el bloque 8 del vástago proporcionado al alojamiento, bloque 8 del vástago que incluye el paso 9 que actúa guiando el fármaco pulverizado en forma de aerosol descargado desde el vástago de la válvula hasta la boquilla 14.

Las palancas 20a, 20b están dispuestas en el dispositivo de forma que los extremos inferiores 21a, 21b de cada palanca 20a, 20b estén dispuestos en lados opuestos (frontal y trasero) del dispositivo de descarga de fármaco.

En esta realización particular, y con referencia a la Figura 5, el bote 5 tiene un cuerpo 6 fabricado de metal, por ejemplo de acero inoxidable o, más preferentemente, de aluminio o de una aleación de aluminio. El bote contiene una formulación de fármaco en forma de aerosol a presión. La formulación comprende el fármaco (uno o más activos de fármaco) y un propelente fluido y, opcionalmente, uno o más excipientes y/o adyuvantes. El fármaco se encuentra en solución o suspensión en la formulación. Normalmente, el propelente es un propelente libre de CFC, de forma adecuada un propelente líquido y, preferentemente, es un propelente de HFA, tal como HFA-134a o HFA-227 o una combinación de los mismos. El o los activos de fármaco son normalmente del tipo para ser utilizado en el tratamiento de una enfermedad o afección respiratoria, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El o los activos también pueden ser para la profilaxis o la paliación de una enfermedad o afección respiratoria.

El bote 5 puede tener su superficie interna revestida con un polímero de fluorocarbono, opcionalmente en una mezcla con un polímero no de fluorocarbono, tal como una mezcla de politetrafluoroetileno y de polietersulfona (PTFE-PES), según se divulga en la patente US n^{os} 6.143.277; 6.511.653; 6.253.762; 6.532.955; y 6.546.928. Esto es particularmente preferido si el fármaco se encuentra en suspensión en la formulación, y especialmente si la formulación en suspensión está compuesta únicamente, o sustancialmente únicamente, del fármaco y del propelente de HFA.

El vástago 7 de la válvula forma parte de una válvula (no mostrada) de dosificación montada en el bote 5, como comprenderá el experto en la técnica, y disponible comercialmente de fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak pic, Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK356, BK357) y 3MNeotech Ltd, Reino Unido (por ejemplo, SpraymiserTM). La cámara de dosificación de la válvula de dosificación puede estar revestida con un revestimiento de polímero fluorado, formado de perfluoro-hexano, por ejemplo mediante polimerización por plasma frío, según se detalla en el documento US-A-2003/0101993.

Como puede comprenderse adicionalmente con referencia también a la Figura 5, que muestra una vista despiezada de partes clave del mecanismo interno, el collar 30 del recipiente se acopla permanentemente mediante un collar 33 de anillo partido con el cuello 5a del bote 5, de forma que las partes acopladas de esta forma sean amovibles entre sí con respecto al alojamiento en una dirección definida por el eje longitudinal L-L del bote 5 (es decir, generalmente hacia arriba y hacia abajo cuando el dispositivo 1 se encuentra vertical). El collar 33 de anillo partido acopla permanentemente el collar 30 del recipiente al bote 5, según se describe en las solicitudes de patente US n^{os} 10/110.611 (WO-A-01/28887) y US-A-2006/0082039.

El collar 30 del recipiente se conecta mediante resortes 50a, 50b de extensión de bobina cerrada y de puntos respectivos 31a, 31b y 41a, 41b de conexión de resorte al collar 40 de extensión, que está dotado en su extremo inferior de una rampa 44. Esta disposición de múltiples collares es tal que el collar 40 de extensión sea amovible con respecto al collar 30 del recipiente a lo largo del eje longitudinal L-L del dispositivo de descarga de fármaco.

Normalmente, los resortes 50a, 50b estará formados de metal, por ejemplo acero inoxidable, tal como acero inoxidable de calidad 302.

Según se muestra en la Figura 5, el collar 40 de extensión incluye una porción de accionamiento, en forma de repisa 42, en lados opuestos que están dispuestos para una interacción con los extremos inferiores 21a, 21b de las palancas opuestas 20a, 20b, de forma que cuando se comprimen entre sí las palancas (es decir, hacia dentro con respecto al alojamiento) la repisa 42 y, por lo tanto, el collar 40 de extensión son empujados hacia abajo. El collar 30 del recipiente está dotado, además, de tres patillas flexibles 34a, 34b de soporte (solo dos visibles), estando dotada cada una de las cuales de un pie saliente 35a, 35b para un acoplamiento de retención con una escalón respectivo 18a, 18b, 18c proporcionada al alojamiento (véanse las Figuras 2 y 28). Cada patilla 34a, 34b también tiene una cabeza conformada 36a, 36b cuyo fin será más evidente a partir de la siguiente descripción.

En la posición "en reposo" de las Figuras 2 y 3a, cada pie 35a, 35b está ligeramente separado de su escalón respectivo 18a, 18b en el alojamiento. La tercera patilla flexible de soporte (no visible, pero asociada con el tercer escalón 18c según se ve en la Figura 28) está ubicada en la parte trasera del collar del recipiente. En una realización, las dos patillas 34a, 34b de soporte a ambos lados de la boquilla 14 están separadas a intervalos de 113,4° con respecto a la tercera patilla (no visible) de soporte que está ubicada por detrás de la boquilla 14.

El collar 30 del recipiente está dotado, además, de proyecciones descendentes 38a, 38b, cuyo fin será más evidente a partir de la siguiente descripción.

En términos operativos generales, también con referencia ahora a la Figura 3a, las palancas opuestas 20a, 20b son amovibles transversalmente con respecto al eje longitudinal L-L del dispositivo de descarga de fármaco para aplicar una fuerza a la repisa 42 del collar 40 de extensión para mover el collar 40 de extensión hacia abajo a lo largo de ese eje longitudinal (es decir, hacia el bloque 4 del vástago y la boquilla 14).

Los resortes 50a, 50b de extensión de bobina cerrada que conectan el collar 30 del recipiente mediante puntos 31a, 31b de conexión con el collar 40 de extensión actúan como un mecanismo de empuje para almacenar energía de empuje durante el movimiento del collar 40 de extensión hacia abajo a lo largo del eje longitudinal L-L en respuesta a la compresión de las palancas 20a, 20b. En realizaciones, hay presente una tensión inicial de empuje —inherente en la forma de bobina cerrada de los mismos— en los resortes 50a, 50b de extensión de bobina cerrada incluso cuando se encuentran en su estado “en reposo”.

Las patillas flexibles 34a, 34b de soporte actúan para proporcionar un mecanismo de precarga para evitar la transferencia de esa energía de empuje al collar 30 del recipiente para mover el bote 5 hacia abajo a lo largo del eje longitudinal L-L para accionar la válvula del mismo (y, por lo tanto, para disparar la dosis de fármaco pulverizado en forma de aerosol) hasta que se supera una fuerza umbral predeterminada.

Se pueden apreciar detalles adicionales de la operación del dispositivo 1 (que es el resultado de un accionamiento eficaz por parte del usuario del mismo) haciendo referencia a las Figuras 3a a 4c, en las que, en aras de la claridad, solo se marcan partes seleccionadas relevantes a la etapa particular de operación representada.

La Figura 3a muestra cómo está configurado el dispositivo 1 en la posición “en reposo”, en este caso también con la boquilla 14 cubierta por la cubierta 16 de la boquilla. Las palancas 20a, 20b están separadas y se enganchan con elementos 24a, 24b de retención proporcionados a una parte interna del extremo saliente 23a, 23b de cada palanca respectiva 20a, 20b ubicada cerca de las posiciones de “tope” definidas por entalladuras 15a, 15b proporcionadas en las partes superiores 10a, 10b del alojamiento. Los extremos inferiores 21a, 21b de cada palanca 20a, 20b se asientan contra la repisa 42 del collar 40 de extensión pero sobre el collar 40 de extensión no actúa fuerza alguna. Por lo tanto, los resortes 50a, 50b de extensión de bobina cerrada se encuentran en su estado “en reposo” sin ninguna energía de empuje aplicada externamente (es decir, por el accionamiento de la palanca 20a, 20b) almacenada en los mismos (pero estando presente solo cierta tensión inicial de empuje —inherente en forma de bobina cerrada de los resortes 50a, 50b de extensión—). Cada pie 35a, 35b de las patillas flexibles 34a, 34b de soporte está separado ligeramente de su escalón respectivo 18a, 18b, 18c en el alojamiento.

En la Figura 3b, se muestra el dispositivo en una primera etapa temprana de operación, tras la retirada de la cubierta 16 de boquilla de la boquilla 14, en la que las palancas 20a, 20b han sido comprimidas muy ligeramente entre sí. Los extremos inferiores 21a, 21b de cada palanca 20a, 20b empujan ligeramente hacia abajo sobre la repisa 42 del collar 40 de extensión, de forma que se mueva el collar 40 de extensión ligeramente hacia abajo. Ese movimiento hacia abajo del collar 40 de extensión es transferido mediante los resortes 50a, 50b de extensión al collar 30 del recipiente, que también se mueve ligeramente hacia abajo. Significativamente, este movimiento hacia abajo del collar 30 del recipiente acopla cada pie 35a, 35b de las patillas flexibles 34a, 34b de soporte, reteniéndolo en su escalón respectivo 18a, 18b, 18c en el alojamiento. Como resultado de este acoplamiento de retención, se impide un movimiento descendente adicional del collar 30 del recipiente.

En la Figura 4a, se muestra el dispositivo en una segunda etapa de operación, en la que las palancas 20a, 20b han sido comprimidas más entre sí. Los extremos inferiores 21a, 21b de cada palanca 20a, 20b empujan más hacia abajo sobre la repisa 42 del collar 40 de extensión, de forma que el collar 40 de extensión sea movido hacia abajo. Sin embargo, ese movimiento descendente del collar 40 de extensión no puede ser transferido ahora mediante los resortes 50a, 50b de extensión al collar 30 del recipiente debido al acoplamiento de retención de cada pie 35a, 35b de las patillas flexibles 34a, 34b de soporte con su escalón respectivo 18a, 18b, 18c en el alojamiento. Ese acoplamiento de retención impide el movimiento hacia abajo del collar 30 del recipiente. El movimiento hacia abajo del collar 40 de extensión tiene como resultado, por lo tanto, la extensión de cada resorte 50a, 50b de extensión de bobina cerrada, lo que tiene como resultado, de ese modo, que se almacene energía de empuje en los resortes 50a, 50b ahora extendidos.

En la Figura 4b, se muestra el dispositivo en una tercera etapa de operación, en la que las palancas 20a, 20b han sido comprimidas aún más entre sí. Los extremos inferiores 21a, 21b de cada palanca 20a, 20b empujan aún más hacia abajo sobre la repisa 42 del collar 40 de extensión, de forma que se mueva el collar 40 de extensión aún más hacia abajo. Ese movimiento descendente adicional del collar 40 de extensión sigue sin poder ser transferido ahora mediante los resortes 50a, 50b de extensión al collar 30 del recipiente debido al acoplamiento de retención de cada pie 35a, 35b de las patillas flexibles 34a, 34b de soporte con su escalón respectivo 18a, 18b, 18c en el alojamiento. El movimiento descendente adicional del collar 40 de extensión tiene como resultado, por lo tanto, una extensión adicional de cada resorte 50a, 50b de extensión, lo que tiene como resultado, de ese modo, que se almacene energía adicional de empuje en los resortes 50a, 50b ahora bien extendidos.

Además, en la posición mostrada en la Figura 4b, las rampas 44 proporcionados en el collar 40 de extensión se acoplan, respectivamente, con las cabezas conformadas 36a, 36b de las patillas flexibles 34a, 34b y actúan sobre las patillas flexibles 34a, 34b ya tensadas, de forma que cada pie 35a, 35b de las mismas se encuentre en el punto de ser desplazado de su escalón respectivo 18a, 18b, 18c. En esencia, la rampa 44 actúa para “guiar” la acción del desplazamiento. Por lo tanto, la Figura 4b se corresponde con la posición en la que la fuerza umbral de precarga (normalmente, aproximadamente 16N) proporcionada por el acoplamiento de retención de las patillas flexibles 34a, 34b con sus escalones 18a, 18b, 18c está aproximadamente a punto de ser superada por la energía de empuje almacenada en los resortes 50a, 50b de extensión. Por lo tanto, esta posición se corresponde con el umbral (o el “punto de inflexión”) del sistema de energía de empuje de precarga / almacenada definido por los componentes del dispositivo. La aplicación de cualquier fuerza de compresión adicional a las palancas 20a, 20b tendrá como resultado que se supere el umbral, y el accionamiento eficaz por parte del usuario del dispositivo 1.

En la Figura 4c, que se corresponde con una cuarta etapa de operación, tal fuerza adicional ha sido aplicada a las palancas 20a, 20b. Los extremos salientes 23a, 23b (véase también la Fig. 3a) de cada palanca respectiva 20a, 20b se tocan entre sí, evitando, de ese modo, cualquier desplazamiento adicional de la palanca 20a, 20b. Más significativamente, las patillas flexibles 34a, 34b han sido desplazadas de sus escalones respectivos 18a, 18b, 18c mediante la acción de las rampas 44. El collar 30 del recipiente puede moverse ahora libremente hacia abajo y, ciertamente, lo hará como resultado de su experimentación de la energía de empuje almacenada en los resortes 50a, 50b de extensión. El collar 30 del recipiente y el bote 5 en un acoplamiento permanente con el mismo se mueven rápidamente hacia abajo impulsados por la energía almacenada de empuje de los resortes 50a, 50b. De ese modo, se activa la válvula del bote 5 para liberar el fármaco pulverizado en forma de aerosol a través del paso 9 en el bloque 8 del vástago que guía ese fármaco pulverizado en forma de aerosol descargado a la boquilla 14 para la inhalación por parte del paciente.

Se apreciará que una vez se ha superado la fuerza umbral (es decir, inmediatamente después del “punto de inflexión” del dispositivo) el collar 30 del recipiente y el bote 5 experimentan una fuerza uniforme de accionamiento de la energía almacenada en los resortes 50a, 50b, con independencia de cuánta fuerza adicional es aplicada por el paciente a las palancas 20a, 20b. De ese modo, la configuración del dispositivo 1 habilita un accionamiento coherente de la válvula del bote 5.

Tras el accionamiento, los resortes 50a, 50b de extensión de bobina cerrada vuelven a su estado “en reposo” (es decir, sin ninguna energía de empuje aplicada externamente, pero estando presente solo cierta tensión inicial de empuje en forma de bobina cerrada de los resortes 50a, 50b de extensión). Como apreciará el lector experto en la técnica, el resorte de retorno (no mostrado) de la válvula del bote dotado de válvula proporciona energía para mover el bote 5, el collar 30 del recipiente, el collar 40 de extensión y las palancas 20a, 20b de nuevo hasta la posición “en reposo”, según se muestra en la Figura 2. Por lo tanto, se pueden llevar a cabo operaciones adicionales de accionamiento hasta que se agote el contenido de formulación de fármaco del bote 5.

La Figura 6 muestra un detalle particular del primer dispositivo distribuidor de fármaco de las Figuras 1 a 5. En aras de la brevedad, solo se describen ahora adicionalmente esas partes relevantes a este detalle.

Según se ha descrito anteriormente, el collar 30 del recipiente está dotado en su lado inferior de dos proyecciones descendentes 38a, 38b. La cubierta 16 de la boquilla está dotada, además, de elementos 17a, 17b de interferencia de levas con forma de P unidos entre sí por el elemento 18 de puente y unidos a la cubierta 16 de la boquilla mediante la articulación flexible 19 en torno a la cual pueden pivotar los elementos de interferencia con forma de puente. Según se muestra en la Figura 6, cuando la cubierta 16 de la boquilla se acopla con el cuerpo 12 del dispositivo distribuidor 1 para cerrar la boquilla 14 (es decir, en la posición de boquilla cerrada), los elementos 17a, 17b de interferencia adoptan una posición en la que se ubican debajo de las proyecciones descendentes 38a, 38b en proximidad estrecha o en contacto con las mismas para evitar, de ese modo, cualquier movimiento descendente del collar 30 del recipiente. Véase también la Figura 3a. Por lo tanto, se evita el movimiento involuntario del collar 30 del recipiente y, por ende, el accionamiento involuntario del dispositivo distribuidor 1.

En un punto sutil, se hace notar que cuando la cubierta 16 de la boquilla se encuentra en su lugar, de forma que los elementos 17a, 17b de interferencia eviten el movimiento descendente del collar 30 del recipiente, las palancas 20a, 20b, los resortes 50a, 50b de extensión, y el collar 40 de extensión no están bloqueados y, por lo tanto, pueden moverse libremente. Por lo tanto, las palancas 20a, 20b pueden seguir siendo comprimidas hasta el punto en el que sus extremos salientes 23a, 23b se tocan entre sí, pero sin ningún movimiento del collar 30 del recipiente ni el accionamiento del dispositivo distribuidor 1. Cuando los extremos salientes 23a, 23b se tocan entre sí de esa manera, el usuario no podrá aplicar una fuerza adicional, potencialmente dañina, a los elementos 17a, 17b de interferencia o al bloque 8 del vástago.

En las Figuras 3 y 4 se muestra el posicionamiento relativo de los elementos 17a, 17b de interferencia y de las proyecciones 38a, 38b del collar en las diversas etapas de operación del dispositivo 1. La Figura 3a muestra la relación espacial cuando la cubierta 16 de la boquilla se encuentra en la posición de boquilla cerrada, mientras que las Figuras 3b y 4a-4c muestran la relación espacial con la cubierta 16 retirada y las palancas siendo pulsadas hacia dentro para disparar el dispositivo 1.

La cubierta 16 de la boquilla puede adoptar una de las formas particulares descritas en la solicitud de patente PCT n° WO-A-2007/028992, que reivindica la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido n° 0 518 355 presentada el 8 de septiembre de 2005.

Las Figuras 7 a 10 ilustran aspectos del flujo de aire al interior del alojamiento, y a través del mismo, del dispositivo distribuidor de fármaco de la Figura 1 durante el uso del mismo. En aras de la brevedad, solo se describen ahora esas partes del distribuidor de fármaco relevantes a estos aspectos. La Figura 7 muestra el dispositivo distribuidor 1 de fármaco de la Figura 1 en una posición "listo para ser utilizado" con la cubierta 16 de la boquilla retirada de la boquilla 14. Se hará notar que, en esta posición, la cubierta 16 de la boquilla es pivotada hasta una posición debajo de la parte inferior 12 de alojamiento. Las palancas opuestas 20a, 20b, que sobresalen de las aberturas 11a, 11b proporcionadas a las partes superiores frontal 10a y trasera 10b de alojamiento, se encuentran en su posición de reposo. También se hará notar que en esta posición, las palancas opuestas 20a, 20b actúan para bloquear las aberturas 11a, 11b, de forma que se evite la entrada de partículas de polvo u otros restos en el cuerpo del dispositivo 1.

La Figura 8 muestra el dispositivo distribuidor 1 de fármaco de la Figura 1 en la posición "en uso", en la que las palancas opuestas 20a, 20b han sido movidas la una hacia la otra, normalmente en respuesta a la acción de compresión con el dedo y el pulgar del paciente. En esta posición, las palancas opuestas 20a, 20b ya no actúan para bloquear las aberturas 11a, 11b, de forma que el aire 60a, 60b pueda fluir a través de las aberturas abiertas 11a, 11b a la parte superior 10a, 10b de alojamiento en respuesta a la inhalación 61 del paciente a través de la boquilla 14.

Se describe ahora con más detalle el flujo de aire "en uso" a través del dispositivo 1 con referencia a las Figuras 9 y 10.

La Figura 9 muestra una mitad del dispositivo 1 de la Figura 1 en la posición "en uso", en la que se revela la boquilla 14, y en la que la palanca 20b ha sido empujada hacia dentro para abrir la abertura 11b. Por lo tanto, el aire externo 60b puede ser aspirado ahora hasta el interior del alojamiento del dispositivo a través de esta abertura 11b (y también, de forma similar, a través de la abertura 11a en el otro lado) en respuesta a la inhalación del paciente a través de la boquilla 14. En otras palabras, el paciente coordina su inhalación por la boquilla 14 con la pulsación de las palancas 20a, 20b, de forma que el flujo de aire resultante a través del alojamiento 10a, 10b que entra a través de las aberturas abiertas 11a, 11b y que sale a través de la boquilla 14, coincida con la liberación del fármaco del bote 5 provocada mediante el accionamiento de las palancas 20a, 20b. Por lo tanto, el flujo de aire arrastra el fármaco hasta el tracto respiratorio del paciente.

La Figura 10 ilustra con más detalle el flujo 60a, 62 de aire a través del cuerpo del dispositivo 1 durante el uso del mismo (es decir, de nuevo con el dispositivo 1 en la posición "en uso" de las Figuras 8 y 9).

Con referencia a la Figura 10 con más detalle, puede verse que el dispositivo 1 comprende un conjunto de descarga en forma de un conjunto 3 de bloque del vástago que está formado integralmente con la parte inferior 12 del cuerpo y permite la administración de una pulverización en forma de aerosol de un fármaco tras el accionamiento del inhalador. La boquilla 14 es una parte formada por separado que se monta en la parte inferior 12 del cuerpo (según se muestra en la Figura 28) y, en uso, es sujeta en los labios del usuario para facilitar la inhalación oral. Recibido en la cámara encerrada definida por las partes 10a, 10b, 12 de alojamiento se proporciona un bote 5 de aerosol que contiene fármaco que ha de ser administrado tras el accionamiento del inhalador y que está montado en el cuerpo principal y conectado de forma fluida con el conjunto 3 de bloque del vástago.

La boquilla 14 comprende una sección externa 15 que está configurada para ser sujeta en los labios de un sujeto y define un extremo delantero abierto sustancialmente cilíndrico a través del cual se administra, en uso, una pulverización en forma de aerosol de un fármaco tras el accionamiento del inhalador, una sección interna 17 con forma de cámara abierta esencialmente con "forma de cubo" que tiene una sección trasera cerrada (con excepción de los agujeros 66 de ventilación y el orificio 72 de pulverización descritos de aquí en adelante), y una salida de descarga en forma de una salida 70 de tobera que está acoplada con un extremo trasero de la sección interna 17, de forma que se permita la administración de una pulverización 64 en forma de aerosol hasta la sección interna 17, y a través de la misma.

En respuesta a la inhalación por parte del paciente, se aspira aire 60a bajando por la parte trasera 10b del cuerpo del dispositivo 1 pasando alrededor del conjunto 3 de bloque del vástago y hacia la parte trasera de la sección interna 17 de la boquilla 14, que está dotada de una dualidad de agujeros 66 de ventilación similares a ranuras en la parte trasera (es decir, la base del "cubo") de la misma dispuestos en torno al orificio 72 de pulverización. Los agujeros 66 de ventilación pueden estar separados equidistantemente del orificio 72 de pulverización. Como puede verse, cuando se aspira el aire 60a a través de estos agujeros duales 66 de ventilación, se define una dualidad de flujos 62 de aire en el interior de la boquilla 14. Esto permite un flujo de aire parcialmente anular en la superficie periférica interna de la boquilla 14, que envuelve parcialmente la pulverización 64 en forma de aerosol según es administrada desde el orificio 72 de pulverización de la salida 70 de tobera, arrastrando parcialmente, de ese modo, la pulverización 64 en forma de aerosol y reduciendo la deposición en la superficie interna de la boquilla 14.

En la presente realización, la parte trasera de la sección interna 17 tiene una forma generalmente plana, que forma la base del "cubo". Los bordes de la base se curvan hacia fuera, de forma que la sección interna 17 tenga una dimensión interna creciente en una dirección que se aleja del conjunto 3 de bloque del vástago.

5 La salida 70 de tobera incluye el orificio 72 de pulverización que permite la administración de una pulverización en forma de aerosol a través de la sección interna 17 de la boquilla 14 y un canal 74 de administración que conecta, de forma fluida, el paso 9 de administración del conjunto 3 de bloque del vástago con el orificio 72 de pulverización.

En la presente realización, el canal 74 de administración es un canal ahusado que se estrecha hacia el orificio 74 de pulverización. En la presente realización, el canal 74 de administración tiene secciones rectas de pared.

10 En la presente realización, el conjunto 3 de bloque del vástago comprende el bloque 8 del vástago para recibir el vástago 7 de la válvula del bote 5, y la salida 70 de tobera de la boquilla 14 que está conectada, de forma fluida, con el bloque 8 del vástago, de forma que se permita la administración de una pulverización en forma de aerosol a través de la boquilla 14. El bloque 8 del vástago puede estar formado integralmente con la parte inferior 12 del cuerpo.

15 El bloque 8 del vástago incluye una perforación tubular 76 para recibir el vástago 7 de la válvula del bote 5, que en la presente realización es coaxial con el eje longitudinal H-H del alojamiento (Figura 3a), eje H-H del alojamiento que, en la presente realización, coincide con el eje longitudinal L-L del dispositivo de descarga de fármaco cuando está montado en el dispositivo distribuidor 1 de fármaco. La perforación tubular 76 está abierta en un extremo, el superior, de la misma e incluye una sección superior 77 que tiene una dimensión interna que es sustancialmente la misma que la dimensión externa del vástago 7 de la válvula del bote 5 y una sección inferior 78 que tiene una menor dimensión, secciones 77, 78 que definen conjuntamente un asiento anular para el extremo distal del vástago 7 de la válvula.

20 En la presente realización, el bloque 8 del vástago incluye una cavidad lateral 80 que recibe, de forma deslizante, la salida 70 de tobera de la boquilla 14 y está conectada de forma fluida con la perforación tubular 76 del mismo. La salida 70 de tobera está configurada para tener un encaje ajustado por rozamiento en la cavidad lateral 80 en el bloque 8 del vástago. De forma deseable, el encaje ajustado por rozamiento proporciona una junta estanca a los gases. En otras realizaciones, se pueden emplear otros tipos de procedimientos de estanqueidad, también dispuestos, preferentemente, para proporcionar una junta estanca a los gases.

25 Con esta configuración del conjunto 3 de bloque del vástago, la salida 70 de tobera (o la boquilla 14) y el bloque 8 de la tobera (o la parte inferior 12 de alojamiento) pueden estar formados de distintos materiales y con distintas especificaciones que son específicamente aptas para sus fines.

30 La Figura 11 muestra una variación 101 del dispositivo distribuidor de fármaco de las Figuras 1 a 10, identificándose las características similares con números similares de referencia. El dispositivo 101 de la Figura 11 es idéntico a la realización de las Figuras 1 a 10 en todos los aspectos, salvo que se sustituyen los agujeros horizontales duales 66 de ventilación similares a ranuras visibles en la Figura 10 por una disposición de cuatro agujeros circulares 166 de ventilación (solo tres visibles en la Figura 11) en torno al orificio 172 de pulverización en la parte trasera (es decir, la base del "cubo") de la sección interna 117 de la boquilla 114. Puede verse que los cuatro agujeros 166 de ventilación están dispuestos en una disposición generalmente circular en torno al orificio 172 de pulverización, en la presente 35 realización tienen un desplazamiento angular mutuo de 90°. El orificio 172 de pulverización puede estar ubicado centralmente en la disposición circular de los agujeros 166 de ventilación. Como puede verse en la Figura 11, cuando se aspira aire externo 160a a través de estos múltiples agujeros separados 166 de ventilación se define una pluralidad de flujos 162 de aire en la boquilla 114. Esto permite un flujo esencialmente anular de aire en la superficie periférica interna de la boquilla 114, que esencialmente envuelve la pulverización 164 en forma de aerosol según es administrada desde el orificio 172 de pulverización de la salida 170 de la tobera, arrastrando, de ese modo, la pulverización en forma de aerosol y reduciendo la deposición en la superficie interna de la boquilla 114.

45 Las Figuras 30a a 30n muestran otras formas 514a a 514n de boquilla, que pueden emplearse en el dispositivo distribuidor de fármaco de las Figuras 1 y 11 como alternativa a las boquillas 14, 114 del mismo. Estas formas alternativas 514a a 514n de la boquilla únicamente difieren en el tamaño, la forma y el número de agujeros respectivos 566a a 566n de aire proporcionados en la parte trasera de la sección interna 517a a 517n de estas formas alternativas 514a a 514n de la boquilla, agujeros 566a a 566n de aire que están dispuestos, como antes, en torno a un orificio 572a a 572n de pulverización.

50 Por lo tanto, las Figuras 30a a 30d y 30i muestran distintas disposiciones de cuatro agujeros circulares 566a a 566d y 566i de aire; las Figuras 30e y 30f muestran distintas disposiciones de tres agujeros 566e, 566f de aire similares a ranuras; las Figuras 30g y 30h muestran distintas disposiciones de seis agujeros 566g, 566h de aire similares a ranuras; la Figura 30j muestra una disposición de muchos agujeros circulares 566j de aire; la Figura 30k muestran una disposición de seis agujeros 566k de aire de ranura curvada dispuestos en dos anillos concéntricos; las Figuras 30l a 30n muestran distintas disposiciones de tres agujeros 566l a 566n de aire de ranura curvada dispuestos en un patrón anular.

Son posibles otros pasos de flujo de aire a través del dispositivo distribuidor de fármaco, por ejemplo tales como los descritos en la solicitud provisional U.S. nº 60/823.146 presentada el 22 de agosto de 2006 y en la solicitud de patente

internacional (PCT) presentada simultáneamente con la presente memoria que reivindica la prioridad del documento USSN 60/823.146 y circunscrita a los Estados Unidos de América (expediente de agente n° PB62088).

La parte frontal superior 10a del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco de las Figuras 1 y 11 está dispuesta para la recepción y el alojamiento de un contador de accionamientos. Las Figuras 12 a 18b proporcionan detalles del funcionamiento de un contador adecuado de accionamientos. Las Figuras 19 a 21 muestran más detalles de la interacción del contador de accionamientos con el mecanismo de accionamiento del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco.

Con referencia ahora a la Figura 12, esta muestra un contador 201 de accionamientos para su uso con el dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco de la presente memoria. Las Figuras 13a y 13b muestran, respectivamente, vistas del lado inferior y desde arriba del contador 201 de accionamientos.

El contador 201 de accionamientos está comprendido en la parte frontal superior 10a del dispositivo distribuidor 1 (o 101) de fármaco dotado de bases primera 212 y segunda 214 de montaje de husillo, cada una con capacidad para definir un eje de rotación y una pared circunferencial 218 que define un elemento 219 de retención con forma de bisel. Se proporciona una ventana 216 de visualización al alojamiento para permitir la visualización del contador. Como se comprenderá mediante una comparación de la Figura 1 con la Figura 13b, la cara frontal 101 con forma ovalada de la parte frontal superior 10a está cubierta con una etiqueta 103 de forma correspondiente para cubrir las aberturas en la cara frontal 101 mostrada en la Figura 13b, pero no la ventana 216 de visualización. En otras palabras, la etiqueta tiene una abertura 105 que se alinea con la ventana 216 de visualización. En una realización alternativa, la propia indicación 103 tiene una porción transparente en vez de la abertura 105 para permitir la observación de la ventana 216 de visualización.

Describiendo ahora el funcionamiento del contador de accionamientos con más detalle: en primer lugar, la rueda contadora 220 con forma de disco tiene marcas 222 de recuento de "unidades" (es decir, números) proporcionadas a intervalos separados en una cara superior de la misma. La primera rueda contadora 220 está dotada de una abertura central 226 y una cavidad circular 223 que está dispuesta para una recepción dispuesta de la rueda 250 de trinquete. Los dientes 224 de recepción del accionamiento del trinquete están dispuestos en torno a la pared circunferencial interna 225 de la cavidad para una interacción de accionamiento del trinquete con la rueda 250 de trinquete. La propia rueda 250 de trinquete, está dimensionada y conformada para ser recibida por la cavidad circular 223 de la primera rueda contadora y está dotada de dos lengüetas 252a, 252b de accionamiento, situadas de manera opuesta, para una interacción de accionamiento del trinquete con los dientes 224 de recepción del accionamiento del trinquete. La rueda 250 de trinquete también está dotada de una proyección 254 de recepción del accionamiento dispuesta, en uso, para una rotación accionable de la rueda 250 de trinquete. Como se describirá con más detalle de aquí en adelante con referencia a las Figuras 19 a 21, la proyección 254 de recepción del accionamiento recibe impulso en respuesta a una interacción de accionamiento con la ranura descendente 82 de accionamiento proporcionada a la placa frontal 80 en la que está ubicada la proyección 254 de recepción del accionamiento. La placa frontal 80 está fijada permanentemente al collar 30 del recipiente, de forma que se mueva en tándem con el mismo. En la presente realización, la placa frontal 80 está fijada permanentemente al collar 30 del recipiente mediante soldadura ultrasónica.

Observando que la placa frontal 80 se mueve en un recorrido lineal (a lo largo del eje L-L) tras el accionamiento del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco y que la rueda 250 de trinquete gira, la ranura 82 de accionamiento permite que la ranura 82 de accionamiento accione el componente transversal de movimiento de la proyección 254 que recibe el accionamiento en la misma, según gira la rueda 250 de trinquete sobre la proyección 254 que recibe el accionamiento.

En segundo lugar, la rueda contadora 230 con forma de anillo también tiene marcas 232 de recuento de "decenas de unidades" (es decir, decenas) proporcionados a intervalos separados en una cara superior 237 de la misma y un conjunto de dientes 234 proporcionados en una disposición anular en el lado inferior de la misma. Puede hacerse notar que en la posición 238 de tope, se ha retirado un par de dientes 234 y, además, que el borde circunferencial externo de la cara superior 237 está formado con una serie de entalladuras o hendiduras 236 separadas uniformemente. Las razones de estas características serán evidentes a partir de la siguiente descripción. La segunda rueda contadora 230 también está dotada de un obturador saliente 280, cuya función será descrita más adelante.

La rueda 240 de accionamiento esporádico tiene dientes 244 de accionamiento esporádico proporcionados en una disposición anular en torno a la circunferencia de la misma.

Como puede verse de forma óptima en la Figura 13a, cuando está montada, la segunda rueda contadora 230 es recibida para su rotación en el elemento 219 de retención con forma de bisel del alojamiento; y la primera rueda contadora 220 es recibida en el espacio anular interno 235 definido por la segunda rueda contadora 230 con forma de anillo y su abertura central 226 por un primer husillo 212, de forma que exista una separación entre las ruedas contadoras primera 220 y segunda 230. Por lo tanto, las ruedas contadoras primera 220 y segunda 230 se encuentran en una relación concéntrica, pero el nivel de la segunda rueda contadora 230 está ligeramente elevado con respecto al de la primera rueda contadora 220 para permitir que el obturador 280 se proyecte sobre la primera rueda contadora 220, y por encima de la misma. La rueda 250 de trinquete es recibida en la cavidad circular 223 de la primera rueda contadora 220, de forma que las lengüetas 252a, 252b de accionamiento se acoplen con los dientes 224 de recepción

del accionamiento del trinquete. Ambas ruedas 220, 230 y la rueda 250 de trinquete son giratorias en torno a un primer eje común de rotación F-F definido en combinación por el eje del primer husillo 212 y la forma circular del elemento 219 de retención de bisel. La proyección 254 de recepción del accionamiento está desplazada del primer eje F-F, al igual que la ranura 82 de accionamiento. Además, tanto la proyección 254 como la ranura 82 de accionamiento están desplazadas con respecto al eje longitudinal L-L.

La rueda 240 de accionamiento esporádico es recibida por el segundo husillo 214 para su rotación en torno a un segundo eje de rotación S-S definido por el segundo husillo 214 y, por lo tanto, desplazado del primer eje de rotación F-F. Se apreciará que el segundo eje de rotación S-S está separado del primer eje de rotación F-F para estar fuera del recorrido de rotación definido por los dientes 234 orientados hacia fuera de la segunda rueda contadora 230. Además, los ejes primero y segundo F-F, S-S son paralelos, o sustancialmente paralelos, entre sí.

El conjunto de dientes 244 de accionamiento esporádico de la rueda 240 de accionamiento esporádico se encuentra en una relación engranada con el conjunto de dientes 234 de la segunda rueda contadora 230, de forma que el movimiento giratorio de la rueda 240 de accionamiento esporádico tenga como resultado un movimiento giratorio de la segunda rueda contadora 230. A su vez, las lengüetas 252a, 252b de accionamiento del trinquete de la rueda 250 de trinquete se engranan con los dientes 224 de recepción del accionamiento del trinquete de la primera rueda contadora 220 para una rotación accionable de la primera rueda contadora 220.

Como se describirá con más detalle de aquí en adelante, cuando se dispone el contador 201 de accionamientos en el distribuidor 1, 101 de fármaco, la rueda 250 de trinquete es giratoria de forma accionable, a su vez, en torno al primer eje F-F por la interacción de recepción del accionamiento de la proyección 254 con la ranura descendente 82 de accionamiento proporcionada a la placa frontal 80. La placa frontal 80 se fija al collar 30 del recipiente, que es accionable él mismo hacia abajo en respuesta a un accionamiento eficaz por parte del usuario del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco.

También puede verse que la primera rueda contadora 220 está dotada, en su periferia, de un par de dientes fijos 228a, 228b de indexación (como puede verse de forma óptima en la Figura 15a) dispuestos para un engranaje intermitente con los dientes 244 de accionamiento esporádico de la rueda 240 de accionamiento esporádico, de forma que el movimiento giratorio de la rueda 240 de accionamiento esporádico sea el resultado del movimiento giratorio de la primera rueda contadora 220 únicamente cuando se produce dicho engranaje intermitente.

En un aspecto sutil, puede verse que el perfil de todos los dientes 234, 228a, 228b, 244 tiene una forma de reborde, que se selecciona para optimizar los diversos acoplamientos dentados necesarios para un engranaje y un interoperabilidad eficaces de las partes del contador.

En un aspecto sutil adicional, el contador 201 está dispuesto para contar descendentemente desde "120" hasta una "posición obturada". La segunda rueda contadora 230 está dispuesta, por lo tanto, para definir catorce separaciones idénticas unidas a veintiséis dientes (calculado como $(2 \times 14) - 2$) 234 más dos dientes ausentes en la posición 238 de tope. El número de separaciones está definido como $x + 2$, siendo x el mayor número en la segunda rueda contadora (es decir, las decenas), que a su vez se corresponde con un recuento máximo de 10 veces x (es decir, $10 \times 12 = 120$, en la presente realización). La parte "+ 2" de la suma que determina el número de separaciones está relacionada con una porción coloreada 282 y una porción 280 de obturador, como se describe con más detalle más adelante.

En general, puede hacerse notar que el contador 201 de accionamientos tiene una forma relativamente compacta para contribuir a su recepción en la parte frontal superior 10a de alojamiento del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco. En particular, el contador 201 se extiende hacia arriba en la dirección de los ejes F-F, S-S únicamente una distancia pequeña.

La operación del contador 201 de accionamientos se describe ahora con referencia adicional a las Figuras 14a a 16b, en las que solo se marcan las características más relevantes a la operación descrita. El contador 201 de accionamientos está dispuesto para contar regresivamente y, por lo tanto, para ilustrar una operación de recuento, las Figuras 14a, 15a y 16a muestran el contador 201 de accionamientos en una posición de "recuento 120" y las Figuras 14b, 15b, 16b muestran el contador 201 de accionamientos en una posición de "recuento 119" (es decir, inmediatamente después de contar descendentemente desde 120).

Se apreciará que el "recuento" del contador 201 de dosis al que se hace referencia en la presente memoria es el número de recuento presentado colectivamente por las ruedas contadoras 220, 230 en la ventana 216.

Para iniciar una operación general de recuento, se hace girar la rueda 250 de trinquete en respuesta a un accionamiento eficaz por parte del usuario del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco comprimiendo las palancas 20a, 20b entre sí, según se describe con referencia a las anteriores Figuras 1 a 7. Esto tiene como resultado que la ranura 82 de accionamiento accione la proyección 254 de la rueda de trinquete haga girar la rueda 250 de trinquete en un primer sentido de rotación (en el sentido de las agujas del reloj en las Figuras 12 y 13a). Esto, a su vez, tiene como resultado la rotación de la primera rueda contadora 220 en el primer sentido de rotación mediante la interacción engranada de lengüetas 252a, 252b de accionamiento con dientes 224 de recepción del accionamiento del trinquete.

La rueda 250 de trinquete y la primera rueda contadora 220 están configuradas y dispuestas de forma que cuando la primera rueda contadora indexada 220 gire 36° , de forma que avance una única marca 222 en la misma (es decir, que el recuento de “unidades” se mueva hacia abajo una unidad).

5 Cuando el recuento visible de la operación previa al recuento es $x0$ (por ejemplo, 120, siendo “ $x = 12$ ”, según se muestra en las Figuras 14a, 15a y 16a), la acción de recuento resultante de la operación de uso es sutilmente distinta. Una vez más, se hace girar la rueda 250 de trinquete en respuesta a un accionamiento eficaz por parte del usuario del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco que provoca la rotación de la primera rueda contadora 220 en 36° , de forma que la marca 222 de “unidad” se mueva de “0” a “9” (según se muestra en las Figuras 14b y 15b). Sin embargo, esta rotación de la primera rueda contadora 220 también lleva el par de dientes 228a, 228b de indexación hasta una
10 relación engranada con los dientes 244 de accionamiento esporádico de la rueda 240 de accionamiento esporádico, de forma que gire la rueda 240 de accionamiento esporádico y, a su vez, provoca que la segunda rueda contadora 230 gire mediante el engranaje de sus dientes respectivos 234, 244. Las ruedas 220, 230, 240 están configuradas y dispuestas de forma que la rotación resultante de la segunda rueda contadora 230 sea en $360/14^\circ$ (es decir, $360/n^\circ$, siendo n el número de separaciones numéricas, siendo en este caso $n = 14$ debido a que hay doce marcas 232 de
15 decenas; una porción 280 de obturador y una porción coloreada 282), de forma que avance una única marca 232 en la misma (es decir, que el recuento de “decenas” se mueva descendentemente exactamente una unidad). En este caso, la marca 232 de decenas se mueve descendentemente de “12” a “11”, según se muestra en las Figuras 14a y 14b.

20 Cuando el anterior recuento visible era 10 (es decir, $x=1$), la acción resultante de recuento de la operación de uso vuelve a ser sutilmente distinta, porque la acción de la rueda 240 de accionamiento esporádico, según se ha descrito anteriormente, tiene como resultado que la porción coloreada 282 (por ejemplo, roja) de la segunda rueda contadora 230 avance a su sitio en la ventana 216, de forma que la siguiente representación visual sea “9 rojo” (es decir, la porción coloreada 282; y las marcas 222 de números sean el número 9).

25 Según se muestra en las Figuras 17a y 18a, cuando el anterior recuento visible era “0 rojo” (es decir, $x=0$), la acción resultante de recuento de la operación de uso vuelve a ser sutilmente distinta porque la acción de la rueda 240 de accionamiento esporádico, según se ha descrito anteriormente, tiene como resultado que la porción 280 de obturador de la segunda rueda contadora 230 avance a su sitio en la ventana 216, de forma que la siguiente representación visual sea completamente obturada (es decir, que no haya ninguna marca 222, 232 visible en absoluto, según se muestra en las Figuras 17b y 18b). Adicionalmente, la posición 238 de tope en el conjunto de dientes 234 de la segunda
30 rueda contadora es llevado a una relación opuesta con los dientes 244 de accionamiento esporádico, por lo que los dientes 244 de accionamiento esporádico y los dientes 234 ya no engranan. Por lo tanto, si la primera rueda contadora 220 continúa girando, por ejemplo en respuesta a una operación continuada por parte del usuario del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco en el que se incorpora el contador 201 de accionamientos, a pesar de que se han dispensado todas las dosis de fármaco en el régimen recetado de dosificación (aunque pueden quedar dosis sobrantes en el bote 5 para la administración por parte del paciente según requisitos normativos, como comprenderá el experto en la técnica), los dientes 228a, 228b de indexación de la primera rueda contadora 220 seguirán engranando
35 intermitentemente con los dientes 244 de accionamiento esporádico para provocar que gire la rueda 240 de accionamiento esporádico. Sin embargo, esta rotación de la rueda 240 de accionamiento esporádico no será transmitida a la segunda rueda contadora 230, debido a los dientes ausentes de la posición 238 de tope, y el obturador 280 permanece en la posición de obturación en la ventana 216, de forma que la marca subyacente 222 de “unidades” siga oculta.
40

En la presente realización, la segunda rueda contadora 230 está formada integralmente con la porción 280 de obturador.

45 Para ilustrar adicionalmente la representación visual del recuento regresivo del contador 201, se llama la atención del lector a la siguiente Tabla 1. La Tabla 1 muestra el recuento regresivo secuencial para cada una de las ruedas contadoras 220, 230 de unidades (primera) y de decenas (segunda) tras operaciones o accionamientos sucesivos de uso del contador 201, y también indica cuál de estas dos ruedas contadoras 220, 230 indexa para llevar al contador 201 hasta su nueva representación visual de recuento. Según se muestra en la Tabla 1, la primera rueda contadora 220 (de unidades) se indexa en cada accionamiento del contador, mientras que la segunda rueda contadora 230 (de decenas) solo se indexa (mediante la rueda 240 de accionamiento esporádico *supra*) cada vez que la marca 222 de
50 unidades de la primera rueda contadora 220 (de unidades) en la ventana 216 retrocede de “0” a “9”. Al final del recuento regresivo, cuando se obtura el medio de visualización, la primera rueda contadora 220 sigue estando libre para girar, debajo del obturador 280, de forma que no sea visible, y no se produce ninguna indexación adicional de la segunda rueda contadora 230 debido a que la posición 238 de tope permite el desacoplamiento de los dientes 234, 244 de la
55 segunda rueda contadora 230 y de la rueda 240 de accionamiento esporádico.

Tabla 1

Representación visual del recuento secuencial en la ventana	Recuento de la rueda de decenas en la ventana	Recuento de la rueda de unidades en la ventana	¿Se indexa la rueda con el recuento?	¿Se indexan las unidades de esta rueda de decenas con este recuento?
120	12	0	-	-
119	11	9	Sí	Sí
118-110	11	8 a 0	Sí	No
109	10	9	Sí	Sí
108-100	10	8 a 0	Sí	No
99	9	9	Sí	Sí
98-90	9	8 a 0	Sí	No
89	8	9	Sí	Sí
88-80	8	8 a 0	Sí	No
79	7	9	Sí	Sí
78-70	7	8 a 0	Sí	No
69	6	9	Sí	Sí
68-60	6	8 a 0	Sí	No
59	5	9	Sí	Sí
58-50	5	8 a 0	Sí	No
49	4	9	Sí	Sí
48-40	4	8 a 0	Sí	No
39	3	9	Sí	Sí
38-30	3	8 a 0	Sí	No
29	2	9	Sí	Sí
28-20	2	8 a 0	Sí	No
19	1	9	Sí	Sí
18-10	1	8 a 0	Sí	No
9	"Rojo"	9	Sí	Sí
8-0	"Rojo"	8 a 0	Sí	No
Obturada	Obturado	Obturado	Sí	Sí

Tras un accionamiento eficaz por parte del usuario del dispositivo distribuidor 1, 101 de fármaco y el alineamiento del recuento, se liberan las palancas 20a, 20b para que vuelvan a su posición de reposo hacia fuera y para permitir que el collar 30 del recipiente vuelva a su posición de reposo. Esto tiene como resultado que la rueda 250 de trinquete dé marcha atrás, para volver a colocarla en su posición de inicio para el siguiente evento de recuento, mediante la interacción de la ranura 82 de accionamiento con la proyección 254 de recepción del accionamiento.

Por lo tanto, la rueda 250 de trinquete está adaptada no solo para girar en la cavidad 223 de la primera rueda contadora 220 en el primer sentido de rotación (en el sentido de las agujas del reloj según se ve en las Figuras 12 y 13a), sino también para girar en un segundo sentido opuesto de rotación (en el sentido contrario al de las agujas del reloj según se ve en las Figuras 12 y 13a) en la cavidad 223 de la primera rueda contadora.

Sin embargo, aunque la rotación de la rueda 250 de trinquete en el primer sentido de rotación gira de forma accionable la primera rueda contadora 220 en el primer sentido de rotación para la indexación del contador 222 de unidades en la ventana 216, la rotación de la rueda 250 de trinquete en el segundo sentido opuesto de rotación es relativa a la primera rueda contadora 220; es decir, la primera rueda contadora 220 permanece estacionaria de forma que las marcas 222 de unidades en la ventana 216 permanecen inalteradas. Es decir, un acoplamiento por rozamiento entre las ruedas respectivas 220, 250 no tiene como resultado una rotación inversa de la primera rueda contadora 220, salvo ajustes de tolerancia según se expone a continuación.

Con este fin, la primera rueda contadora 220 está dotada de un par de uñas o lengüetas resilientes diametralmente opuestas 227 que cooperan con una superficie circunferencial aserrada 211 del primer husillo 212a. La superficie aserrada 211 comprende múltiples dientes 215 de trinquete con los que se acoplan los extremos libres 227a de las uñas 227. Como comprenderá el experto, dado que la primera rueda contadora 220 es accionada por la rueda 250 de trinquete para que gire en el primer sentido, los extremos libres 227a de las uñas 227 se montan sobre el diente respectivo 215 de trinquete actualmente acoplado con el siguiente diente adyacente 215 de trinquete, y caen sobre el mismo, en el primer sentido, existiendo un escalón entre dientes adyacentes 215. Entonces, esto indexa la primera rueda contadora 220 en su nueva posición, en la que las siguientes marcas 222 de unidades en la secuencia de recuento se alinea con la ventana 216. Sin embargo, el escalón entre los dientes adyacentes 215 de trinquete evita que la primera rueda contadora 220 gire hacia atrás en el segundo sentido opuesto dado que la rueda 250 de trinquete gira de tal modo que los extremos libres 227a de uña no pueden pasar sobre la misma.

Como también apreciará el experto, los dientes 215 de trinquete proporcionan tolerancias en la rotación de indexación de la primera rueda contadora 220 mediante la rueda 250 de trinquete. En otras palabras, la primera rueda contadora 220 puede ser girada ligeramente en exceso en el primer sentido, pero, dado que la rueda 250 de trinquete gira hacia

atrás en el segundo sentido opuesto, lleva a la primera rueda contadora 220 en el mismo sentido, mediante fuerzas de rozamiento, hasta que los extremos libres 227a de la uña se acoplan al escalón entre los dientes 215 de trinquete que luego evita una rotación inversa adicional de la primera rueda contadora 220 e indexa las marcas 222 de unidades en la ventana 216.

- 5 Según se muestra en las Figuras 12 y 13b, por ejemplo, la parte frontal superior 210 del dispositivo distribuidor 1, 201 de fármaco proporciona, además, una uña resiliente 217. La uña 217 tiene un extremo libre 217a que se acopla con las hendiduras 236 en la superficie circunferencial externa de la cara superior 237 de la segunda rueda contadora 230, según se muestra en las Figuras 14a y 14b, por ejemplo. Existe una hendidura 236 para cada posición de recuento o de indexación de la segunda rueda contadora 230, de forma que el extremo libre 217a de la uña 217 y las hendiduras 10 236 proporcionan una función de indexación que permite un alineamiento preciso de las marcas 234 de decenas en la ventana 216 e inhibe o evita la rotación inversa de la segunda rueda contadora 230.

- 15 Las hendiduras 236 en la presente realización tienen una forma simétrica, más en particular una forma generalmente de U. Sin embargo, se podrían utilizar otras formas. Además, también se podrían utilizar formas asimétricas. Por ejemplo, puede ser útil que los flancos de las hendiduras 236 presenten distintos ángulos, por ejemplo para los flancos de salida (traseros) de las hendiduras 236 (con respecto a la dirección de rotación de la segunda rueda contadora 230, por ejemplo en el sentido contrario al de las agujas del reloj en las Figuras 14a y 14b) para formar un mayor ángulo con una línea radial central que atraviesa las hendiduras 236 que los flancos de ataque (delanteros). Esto significa que hay menos resistencia a que la uña 217 se libere de las hendiduras 236 según se acciona la segunda rueda contadora 230 por medio de la rueda 240 de accionamiento esporádico.

- 20 Se apreciará que el anterior uso del contador de accionamientos ha sido descrito en términos de un conjunto 201 de contador dispuesto para contar regresivamente (es decir, para contar desde "n +1" hasta "n" al indexar), pero ese conjunto de contador puede ser modificado de forma sencilla para contar ascendentemente (es decir, contar, en vez de lo anterior, desde "n" hasta "n + 1" al indexar).

- 25 Los componentes del contador 201 de accionamientos y cualquier conjunto y subconjunto descritos anteriormente pueden estar hechos de cualquier material adecuado, tal como materiales plásticos de polímero (por ejemplo, acetal o ABS o polímeros de estireno).

- 30 En una modificación del contador 201 (no mostrada), se puede aumentar la resistencia de rozamiento entre la rueda 240 de accionamiento esporádico y su base 214 de montaje de husillo para proporcionar un efecto de arrastre o de freno que reduce la velocidad de rotación de la rueda 240 de accionamiento esporádico cuando es accionada por la primera rueda contadora 220. Una forma posible de lograr esto es mediante la provisión de estrías orientadas axialmente en torno a la periferia externa de la base 214 de montaje de husillo. Esto puede evitar o inhibir cualquier tendencia de que la segunda rueda contadora 230 se alinee indebidamente o se indexe en exceso por una rueda 240 de accionamiento esporádico que adelante.

- 35 Se describe ahora con más detalle la interrelación entre el contador 201 de accionamientos y el dispositivo distribuidor 1 de fármaco con referencia a las Figuras 19 a 21. En aras de la claridad y de la brevedad, solo se marcan partes relevantes de las Figuras 19 a 21.

La Figura 19 muestra el dispositivo distribuidor 1 de fármaco con la parte frontal superior 10a de cubierta y el contador 201 de accionamientos retirados. El dispositivo 1 se encuentra en la posición "en reposo" con las palancas 20a, 20b sin pulsar.

- 40 La Figura 20 muestra el dispositivo distribuidor 1 de fármaco con la parte frontal superior 10a de cubierta y el contador 201 de accionamientos dispuestos en el mismo mostrados separados del resto del dispositivo 1. El dispositivo distribuidor 1 de fármaco se encuentra, de nuevo, en la posición "en reposo" con las palancas 20a, 20b sin pulsar. La Figura 21 muestra detalles adicionales del contador 201 de accionamientos dispuesto en la parte frontal superior 10a de cubierta del dispositivo distribuidor 1 de fármaco.

- 45 La flecha A de la Figura 20 indica la dirección de movimiento del collar 30 del recipiente y la placa frontal 80 fijada al mismo resultante de un accionamiento eficaz por parte del usuario del dispositivo distribuidor de fármaco. La flecha B de la Figura 20 indica la interacción resultante entre la ranura descendente 82 de accionamiento de la placa frontal 80 y la proyección 254 de recepción del accionamiento de la rueda 250 de trinquete del contador 201 de accionamientos.

- 50 Los aspectos detallados del dispositivo distribuidor 1 de fármaco y del contador 201 de accionamientos de las Figuras 19 a 21 se corresponden con los ya descritos por referencia a las Figuras 1 a 11 y a las Figuras 12 a 18b, respectivamente y, en aras de la brevedad, estos no son descritos adicionalmente.

- 55 Se describe ahora el registro de un recuento. En uso, tras el accionamiento eficaz por parte del usuario del dispositivo distribuidor 1 de fármaco comprimiendo las palancas 20a, 20b entre sí, según se ha descrito anteriormente en el presente documento con referencia a las Figuras 1 a 7, el collar 30 del recipiente y la placa frontal 80 se mueven hacia abajo en tándem. La ranura descendente 82 de accionamiento en la placa frontal 80 se acopla de forma accionable con la proyección 254 de recepción del accionamiento para accionar la rueda 250 de trinquete del contador de

accionamientos, lo que tiene como resultado, de ese modo, el registro de un recuento. Según se ha descrito anteriormente, el accionamiento eficaz por parte del usuario que tiene como resultado el movimiento descendente del collar 30 del recipiente (y el accionamiento de la liberación de fármaco del bote 5) solo se produce una vez que se ha superado (por ese accionamiento eficaz por parte del usuario) la fuerza umbral de precarga ("inflexión"). Por lo tanto, también se apreciará que el contador 201 de accionamiento solo registra un recuento en respuesta a tal accionamiento eficaz por parte del usuario. Por lo tanto, el recuento registrado coincide completamente con el número de incidencias de liberación de fármaco.

Las Figuras 22 a 27c muestran distintos aspectos de partes clave de un mecanismo interno alternativo para ser utilizado con el dispositivo distribuidor 1 de fármaco y el bote 5 descritos anteriormente en la presente memoria. Puede apreciarse que este mecanismo alternativo es una ligera variación de lo descrito anteriormente, en particular con respecto a la Figura 5.

En las Figuras 22 y 23 se muestran detalles del collar 330 del recipiente del mecanismo interno alternativo. En las Figuras 24 y 25 se muestran detalles del collar 340 de extensión del mecanismo interno alternativo. En las Figuras 26a y 26c se ilustran etapas de montaje relacionadas con el mecanismo interno alternativo, y en las Figuras 27a a 27c se ilustran aspectos operativos clave.

Como antes, el collar 330 del recipiente se acopla permanentemente mediante el collar 333 de anillo partido con el cuello 305a del bote 305, de forma que las partes acopladas de esa manera sean amovibles conjuntamente con respecto al alojamiento en una dirección definida por el eje longitudinal L-L del bote 305 (es decir, generalmente hacia arriba y hacia abajo cuando el dispositivo 1 se encuentra vertical). El collar 333 de anillo partido acopla permanentemente el collar 330 del recipiente con el bote 305, según se describe en las solicitudes de patente US n^{os} 10/110.611 (WO-A-01/28887) y US-A-2006/0082039.

De nuevo, como antes, el collar 330 del recipiente se conecta mediante los resortes 350a de extensión de bobina cerrada (solo uno visible en la Figura 26c) y los puntos respectivos 331a, 331b y 341a, 341b de conexión de resorte con el collar 340 de extensión, que se proporciona en su extremo inferior con una rampa externa 344, y también con una rampa interna 343. Esta disposición de múltiples collares es tal que el collar 340 de extensión sea amovible con respecto al collar 330 del recipiente a lo largo del eje longitudinal L-L del dispositivo distribuidor de fármaco.

El collar 340 de extensión incluye una porción de accionamiento en forma de repisa 342, que está dispuesta para una interacción con los extremos inferiores 21a, 21b de las palancas opuestas 20a, 20b, de forma que cuando se comprimen entre sí (es decir, hacia dentro con respecto al alojamiento) las palancas 20a, 20b del dispositivo 1, la repisa 342 y, por lo tanto, el collar 340 de extensión son empujados hacia abajo. El collar 330 del recipiente está dotado, además, de patillas flexibles 334a, 334b, 334c de soporte que, como antes, actúan para proporcionar un mecanismo de precarga para evitar la transferencia de esa energía de empuje al collar 330 del recipiente para mover el bote 5 hacia abajo a lo largo del eje longitudinal L-L para accionar la válvula del mismo (y, por lo tanto, para disparar la dosis de fármaco pulverizado en forma de aerosol) hasta que se supere una fuerza umbral predeterminada. De nuevo, como antes, cada patilla flexible 334a, 334b, 334c de soporte está dispuesta para una interacción con un escalón respectivo 18a, 18b en el alojamiento. Sin embargo, en esta variación cada patilla flexible 334a, 334b, 334c de soporte está dotada de un pie interno saliente 335a, 335b, 335c y de un pie externo saliente 336a, 336b (solo dos visibles), cuyo fin será más claro a partir de la siguiente descripción.

En las Figuras 26a a 26c se ilustran etapas de montaje relacionadas con las partes clave del mecanismo interno alternativo. El collar 333 de anillo partido, que comprende, en general, un material plástico de polímero, se utiliza para fijar permanentemente el collar 330 del recipiente al cuello 305a del bote 305 mediante soldadura ultrasónica, según se describe, en general, en las solicitudes de patente US n^{os} 10/110.611 (WO-A-01/28887) y US-A-2006/0082039.

El procedimiento de soldadura puede utilizar dos sonotrodos (cabezales de soldadura ultrasónica), cada uno con tres prolongaciones cónicas pequeñas para concentrar la energía de soldadura. Durante el procedimiento de soldadura las prolongaciones cónicas son insertadas en la superficie externa del collar 330 del recipiente permitiendo que la energía ultrasónica cree un charco de material fundido para formar la unión (soldaduras) entre la superficie interior del collar 330 del recipiente y la superficie externa del collar 333 de anillo partido, que es introducido a modo de cuña entre el cuello 305a del recipiente 305 y la superficie interior del collar 330 del recipiente.

En una variación sutil de ese procedimiento de soldadura ultrasónica, la superficie interna del collar 330 del recipiente está dotada de múltiples (por ejemplo, dos conjuntos de tres) nervaduras longitudinales separadas (no visibles). Durante esta variación del procedimiento de soldadura hay dispuestos uno o más cabezales (no mostrados) de soldadura ultrasónica de múltiples púas (por ejemplo, tres púas) en torno al collar 330 del recipiente con sus púas alineadas una con cada nervadura (que hace contacto con el collar 333 de anillo partido que es introducido a modo de cuña entre el cuello 305a del recipiente y las nervaduras) y energía ultrasónica aplicada para formar soldaduras entre la superficie interior del collar 330 del recipiente y la superficie exterior del collar 333 de anillo partido utilizando el material de la nervadura.

Este procedimiento alternativo de soldadura, que es conocido como un procedimiento de "desviación de la energía", evita cualquier "salpicadura hacia atrás" de material particulado de soldadura que puede producirse, si no, cuando se

pueda desplazar parte del material fundido sobre la superficie exterior del collar 330 del recipiente para formar una “salpicadura” en el mismo que pueda desprenderse subsiguientemente. Tal “salpicadura hacia atrás” es desventajosa debido a que cualquier material particulado resultante de la misma puede acomodarse potencialmente en el distribuidor y, por lo tanto, ser inhalado posiblemente por el usuario. Dado que el procedimiento alternativo concentra la energía de soldadura en las nervaduras internas, el o los sonotrodos ya no tienen las prolongaciones cónicas y, dado que las nervaduras están intercaladas entre el collar 330 del recipiente y el collar 333 de anillo partido, la mayoría del material fundido extraño, si no todo, será encapsulado y, por lo tanto, incapaz (o menos capaz) de separarse.

Según se muestra en la Figura 26a, en una primera etapa del procedimiento de montaje, el bote 305 con el collar 333 de anillo partido ubicado en torno a su cuello 305a está alineado por encima del collar 330 del recipiente y el collar 340 de extensión. En una siguiente etapa, según se muestra en la Figura 26b, el bote 305 con el collar 333 de anillo cerrado se inserta en el collar 330 del recipiente, el collar 333 de anillo cerrado es ajustado para ser introducido a modo de cuña entre el cuello 305a y la superficie interior del collar 330 del recipiente y luego se unen permanentemente el collar 330 del recipiente y el collar 333 de anillo partido mediante uno de los procedimientos de soldadura descritos anteriormente para fijar permanentemente, de ese modo, el collar 330 del recipiente al bote 305. Las partes 305, 330, 333 acopladas de esta forma son amovibles conjuntamente con respecto al alojamiento en una dirección definida por el eje longitudinal L-L del bote 305 (es decir, generalmente hacia arriba y hacia abajo cuando el dispositivo 1 se encuentra vertical).

Entonces, se inserta el conjunto del bote 305 y del collar 330 del recipiente en el collar 340 de extensión. El collar 330 del recipiente está conectado mediante resortes 350a de extensión de bobina cerrada (solo uno visible) y puntos respectivos 331a, 331b y 341a, 341b de conexión de resorte al collar 340 de extensión, según se muestra en la Figura 26c. Cuando está conectado de tal forma, el collar 340 de extensión es amovible con respecto al collar 330 del recipiente a lo largo del eje longitudinal L-L del dispositivo distribuidor de fármaco.

Se apreciará que la forma general del mecanismo interno alternativo es muy similar a la descrita anteriormente con respecto a la Figura 5, salvo que la conformación de las patillas flexibles 334a, 334b, 334c de soporte difiere ligeramente de esas patillas 34a, 34b del mecanismo interno de la Figura 5, y que, en consecuencia, la rampa 44 del mismo es sustituida en el mecanismo interno alternativo tanto por una rampa interna 343 como por una externa 344. El efecto operativo de estas ligeras variaciones se describe con mayor detalle a continuación con respecto a las Figuras 27a a 27c. Aparte de estas ligeras variaciones, los principios generales de operación del dispositivo 1 con el mecanismo interno alternativo de las Figuras 22 a 27c se corresponden con los descritos anteriormente con referencia a las Figuras 3a a 4c.

Por lo tanto, en términos operativos generales, con referencia ahora también a las Figuras 27a a 27c, las palancas opuestas 20a, 20b del dispositivo 1 son amovibles transversalmente con respecto al eje longitudinal L-L del dispositivo de descarga de fármaco para aplicar una fuerza sobre la repisa 342 del collar 340 de extensión para mover el collar 340 de extensión hacia abajo a lo largo de ese eje longitudinal (es decir, hacia el bloque 8 del vástago y la boquilla 14 del dispositivo 1).

Los resortes 350a de extensión de bobina cerrada que conectan el collar 330 del recipiente mediante puntos 331a, 331b de conexión con el collar 340 de extensión actúan como un mecanismo de empuje para almacenar energía de empuje durante el movimiento del collar 340 de extensión hacia abajo a lo largo del eje longitudinal L-L en respuesta al comprimir de las palancas 20a, 20b. En realizaciones, hay presente una tensión inicial de empuje —inherente en la forma de bobina cerrada de los mismos— en los resortes 350a de extensión de bobina cerrada incluso cuando se encuentran en el estado “en reposo”.

Las patillas flexibles 334a, 334b, 334c de soporte actúan para proporcionar un mecanismo de precarga para evitar la transferencia de esa energía de empuje al collar 330 del recipiente para mover el bote 305 hacia abajo a lo largo del eje longitudinal L-L para accionar la válvula del mismo (y, por lo tanto, para disparar la dosis de fármaco pulverizado en forma de aerosol) hasta que se supere una fuerza umbral predeterminada.

Las Figuras 27a a 27c ilustran detalles de la relación entre una patilla flexible 334a de soporte del collar 330 del recipiente y una rampa interna 343 y una externa 344 del collar 340 de extensión durante la operación del dispositivo 1.

La Figura 27a muestra detalles de esta relación cuando el dispositivo 1 se encuentra en la posición “en reposo” (es decir, correspondiente a la anterior Figura 3a). Es decir, sin ninguna fuerza descendente aplicada por las palancas 20a, 20b a la repisa 342 del collar 340 de extensión. La patilla flexible 334a de soporte del collar 330 del recipiente sobresale hacia abajo entre las rampas interno 343 y externo 344 del collar 340 de extensión, e interactúa en su extremo inferior con un escalón respectivo 18a, 18b, 18c en el alojamiento.

La Figura 27b muestra detalles de esta relación cuando el dispositivo 1 se encuentra en una configuración “de punto de inflexión” (es decir, aproximadamente correspondiente a la anterior Figura 4c). En esta posición, se ha aplicado una fuerza descendente significativa por medio de las palancas 20a, 20b del dispositivo 1 a la repisa 342 del collar 340 de extensión. La rampa externa 344 del collar 340 de extensión ha sido bajada sobre el pie externo saliente 336a de la patilla flexible 334a de soporte, provocando, de ese modo, que la patilla flexible 334a de soporte flexione hacia

dentro y que se desplazada hacia el interior hacia la rampa externa 344. En consecuencia, el collar 330 del recipiente puede moverse ahora libremente hacia abajo y, ciertamente, lo hará como resultado de su experimentación de la energía de empuje almacenada en los resortes 350a de extensión. El collar 330 del recipiente y el bote 305 acoplado permanentemente con el mismo se mueven rápidamente hacia abajo impulsados por la energía almacenada de empuje de los resortes 350a. De ese modo, se activa la válvula 306 del bote 305 para liberar el fármaco pulverizado en forma de aerosol para su inhalación por parte del paciente.

Como antes, se apreciará que una vez se ha superado la fuerza umbral (es decir, inmediatamente después del “punto de inflexión” del dispositivo 1) el collar 330 del recipiente y el bote 305 experimentan una fuerza uniforme de accionamiento resultante de la energía almacenada en los resortes 350a con independencia de cuánta fuerza adicional sea aplicada por el paciente a las palancas 20a, 20b. De ese modo, se permite un accionamiento coherente de la válvula del bote 305.

Tras el accionamiento, los resortes 350a de extensión de bobina cerrada vuelven a su estado “en reposo” (es decir, sin ninguna energía de empuje aplicada externamente, pero solo cuando está presente cierta tensión inicial de empuje inherente en la forma de bobina cerrada de los resortes 350a de extensión). Como apreciará el lector experto en la técnica, el resorte (no mostrado) de retorno de la válvula 306 del bote dotado de válvula proporciona energía para mover el bote 305, el collar 330 del recipiente, el collar 340 de extensión y las palancas 20a, 20b de nuevo hasta la posición “en reposo”. Según se muestra en la Figura 27c, durante esta operación de retorno, el pie interno saliente 335a de la patilla flexible 334a interactúa con la rampa interna 343 del collar 340 de extensión, siendo el efecto de esta interacción empujar la patilla flexible 334a hacia fuera hasta el estado “en reposo” de la Figura 27a, en el que la patilla flexible 334a se encuentra no flexionada.

Cuando no se indique lo contrario, los componentes de los dispositivos distribuidores de fármaco de la presente memoria pueden estar fabricados de materiales convencionales de ingeniería, especialmente materiales plásticos convencionales de ingeniería, más especialmente los que permiten el moldeo del componente.

Los dispositivos distribuidores ilustrados de fármaco según la presente invención tienen, *inter alia*, las siguientes ventajas:

- una “fuerza reducida de disparo” mediante el uso de las palancas laterales;
- un seguro para evitar un disparo involuntario del dispositivo;
- una característica de disparo independiente del paciente mediante la provisión de la característica de determinación;
- un recorrido del flujo de aire de inhalación que envuelve el penacho de fármaco en la boquilla, reduciendo, de ese modo, la deposición de fármaco en la boquilla;
- una geometría interna cerrada de la boquilla que hace que sea más sencillo mantener limpia la boquilla; y
- un bloque del vástago de múltiples partes que permite que se utilicen geometrías complejas de moldeo para el canal de pulverización.

Se apreciará que la boquilla 14, en las realizaciones ejemplares, podría estar configurada en cambio como una tobera nasal para su inserción en una fosa nasal de un ser humano, de forma que la formulación de fármaco pueda ser administrada a la cavidad nasal del ser humano.

El dispositivo distribuidor de fármaco de la presente memoria es adecuado para una dispensación de una formulación de fármaco a un paciente. La formulación de fármaco puede adoptar cualquier forma adecuada e incluir otros ingredientes adecuados tales como diluyentes, disolventes, vehículos y propelentes.

Se puede indicar la administración del fármaco para el tratamiento de síntomas agudos o crónicos leves, moderados o graves o para el tratamiento profiláctico o el cuidado paliativo. Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y de la afección del paciente, del fármaco particular utilizado y de la frecuencia de administración y, en última instancia, quedará a criterio del médico encargado. Se conciben realizaciones en las que se emplean combinaciones de fármacos.

Por lo tanto, se pueden seleccionar fármacos apropiados, por ejemplo, de analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones para la angina, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como sal sódica), ketotifeno o nedocromilo (por ejemplo, como sal sódica); antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo, como éster de dipropionato), fluticasona (por ejemplo, como éster de propionato), flunisolida, budesónida, rofleponida, mometasona (por ejemplo, como éster de furoato), ciclesonida, triamcinolona (por ejemplo, como acetónida) o éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico; antitusígenos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, albuterol (por ejemplo, como base libre o sulfato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por ejemplo, como bromhidrato), salmefamol, carbuterol, mabuterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, flerbuterol, bambuterol, indacaterol, formoterol (por ejemplo, como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenileprina, fenilpropanolamina,

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 potásica), diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, como bromuro), tiotropio, atropina u 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, diagnósticos y terapias génicas. Será evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los fármacos pueden ser utilizados en forma de sales (por ejemplo, como sales metálicas alcalinas o de 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 fármaco.

En realizaciones, la formulación de fármaco puede ser un producto de monoterapia (es decir, que contiene un único fármaco activo) o puede ser un producto de terapia de combinación (es decir, que contiene múltiples fármacos activos).

Normalmente, se seleccionan fármacos o componentes de fármaco adecuados de un producto de terapia de combinación del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un corticosteroide o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista de receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas de adrenorreceptores β_2 , agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) y antihistaminas. Se conciben todas las combinaciones adecuadas.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y AINE. Los corticosteroides adecuados que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la invención son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen una actividad antiinflamatoria. Ejemplos incluyen metil prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -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-il) de ácido 6 α ,9 α -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), budesónida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónida 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 α ,9 α -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, éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-cianometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y furoato de 9 α , 21 dicloro-11 β , 17 α metil-1,4 pregnadieno 3, 20 diona-17-[2'] (furoato de mometasona).

En los documentos WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 y WO06/072600 se describen corticosteroides adicionales.

En los documentos WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277, WO06/000401, WO06/000398 y WO06/015870 se divulgan compuestos no esteroideos que tienen agonismo a los glucocorticoides que pueden tener selectividad para una transrepresión sobre transactivación y que puede ser útil.

Los AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mezclados de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, 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 citoquina (por ejemplo, antagonistas de quimioquinas), inhibidores de síntesis de citoquina o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Ejemplos de inhibidores de iNOS incluyen los divulgados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los divulgados en el documento WO02/26722.

Los broncodilatadores adecuados son agonistas del adrenorreceptor β_2 , incluyendo salmeterol (que puede ser un racemato o un único enantiómero, tal como el *R*-enantiómero), por ejemplo xinafoato de salmeterol, salbutamol (que puede ser un racemato o un único enantiómero, tal como el *R*-enantiómero), por ejemplo sulfato de salbutamol o como la base libre, formoterol (que puede ser un racemato o un único diastereómero, tal como el *R,R*-diastereómero), por ejemplo fumarato de formoterol o terbutalina y sales de los mismos. Otros agonistas adecuados del adrenorreceptor β_2 son 3-(4-[[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil) bencenosulfonamida, 3-(3-[[7-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]heptil]oxi]propil) bencenosulfonamida, 4-((1*R*)-2-[[6-[[2-((2, 6-diclorobencil)oxi]etoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol, 4-((1*R*)-2-[[6-[[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil]amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol, N-[2-hidroxil-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-

[[[2(R)-2- hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida, y N-2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina, y 5-[(*R*)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil- propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona. Preferentemente, el agonista de adrenorreceptor β_2 es un agonista de adrenorreceptor β_2 de larga duración (LABA), por ejemplo un compuesto que proporciona una broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

Otros agonistas del adrenorreceptor β_2 incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Los inhibidores preferentes de fosfodiesterasa 4 (PDE4) 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].

Otros compuestos adecuados de fármaco incluyen: ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) 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, Escocia) 1998, Abst P.98; referencia CAS nº 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de benzodiazepina PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxola divulgado por Kyowa Hakkō en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakkō; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra, Suiza) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (referencia CAS nº 162401-32-3) y una flalacinona (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 mezclado de PDE3/PDE4 que ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; aroflina desarrollada por Almirall-Prodesfarma; [0258] VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther., 1998, 284(1): 162), y T2585.

En los documentos WO04/024728, WO04/056823 y WO04/103998, todos de Glaxo Group Limited, se divulgan compuestos adicionales.

Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃ o panantagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas belladona, según se ilustra por compuestos como atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina: estos compuestos son administrados normalmente como una sal, siendo aminas terciarias.

Otros anticolinérgicos adecuados son los antagonistas muscarínicos, tales como yoduro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-*tien*iletetil)-8,8- dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1] octano, bromuro de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1] octano, bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azonia bicyclo[2.2.2] octano, bromuro de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1] octano, yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano, yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano, yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difeniletetil)- 8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano, yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano, y bromuro de (*endo*)-3-[2,2-difenil-3-[(1-fenil-methanoil)-amino]-propil]-8,8-dimetil-8- azonia-bicyclo[3.2.1] octano.

Los anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo, como bromuro), comercializado con el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS- 50-34-9), bromuro metílico 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), telencepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos divulgados en el documento WO01/04118. También son de interés el revatropato (por ejemplo, como bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se divulga en el documento WO01/04118, darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado con el nombre de Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre de Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre de Detrol), otilonio (por ejemplo, como bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre de Spasmomen), cloruro de tropio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre de Vesicare).

Otros agentes anticolinérgicos incluyen los compuestos divulgados en los documentos USSN 60/487.981 y USSN 60/511.009.

Las antihistaminas adecuadas (también denominadas antagonistas del receptor H_1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H_1 , y son seguros para su uso en seres humanos. Todos son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de histamina con receptores H_1 . Ejemplos incluyen etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otras antihistaminas de primera generación incluyen aquellas que pueden caracterizarse en función de la piperizina y de las fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, tienen una relación similar de estructura-actividad porque retienen el grupo central de etileno (las alquilaminas) o imitan el grupo amino terciario con piperizina o piperidina.

Ejemplos de antagonistas H_1 incluyen, sin limitación, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumasto, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, en particular cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina.

Ejemplos de antagonistas H_1 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 de maleato y acrivastina.
 Piperazinas: clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, clorhidrato de ciclizina, lactato de ciclizina, clorhidrato de meclizina y clorhidrato de cetirizina.
 Piperidinas: Astemizol, clorhidrato de levocabastina, loratadina o su análogo descarboetoxi, y terfenadina y clorhidrato de fexofenadina u otra sal farmacéuticamente aceptable.

El clorhidrato de azelastina es otro antagonista de receptor H_1 más que puede ser utilizado en combinación con un inhibidor de PDE4.

El fármaco, o uno de los fármacos, puede ser un antagonista H_3 (y/o agonista inverso). Ejemplos de los antagonistas H_3 incluyen, por ejemplo, aquellos compuestos divulgados en el documento WO2004/035556 y en el documento WO2006/045416.

Otros antagonistas del receptor de histamina que pueden ser utilizados incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H_4 , por ejemplo, los compuestos divulgados en Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003).

De forma adecuado, la formulación de fármaco incluye uno o más de un agonista del adrenorreceptor β_2 , un corticosteroide, un inhibidor de PDE-4 y un anticolinérgico.

En general, las partículas de fármaco en polvo adecuadas para ser administradas a la región bronquial o alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico inferior a 10 micrómetros, preferentemente de 1-6 micrómetros. Se pueden utilizar partículas de otros tamaños si se desea su administración a otras porciones del tracto respiratorio, tales como la cavidad nasal, la boca o la garganta.

La cantidad de cualquier fármaco particular o una sal, un solvato farmacéuticamente aceptables, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto que está siendo tratado, y el trastorno o la enfermedad particular que está siendo tratado. Los fármacos de la presente memoria para el tratamiento de trastornos respiratorios pueden ser administrados, por ejemplo, mediante inhalación a una dosis desde 0,0005 mg hasta 10 mg, preferentemente desde 0,005 mg hasta 0,5 mg. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es, generalmente, desde 0,0005 mg hasta 100 mg por día y, preferentemente, desde 0,01 mg hasta 1,5 mg por día.

En una realización, se formula el fármaco como cualquier formulación adecuada de aerosol, que contiene, opcionalmente, otros componentes aditivos farmacéuticamente aceptables. En realizaciones, la formulación de aerosol comprende una suspensión de un fármaco en un propelente. En realizaciones, el propelente es un fluorocarbono o propelente de clorofluorocarbono que contiene hidrógeno.

Los propelentes adecuados incluyen, por ejemplo, clorofluorocarbonos que contienen hidrocarburo C_{1-4} tales como CH_2ClF , $CClF_2CHClF$, CF_3CHClF , CHF_2CClF_2 , $CHClFCHF_2$, CF_3CH_2Cl y $CClF_2CH_3$; fluorocarbonos que contienen hidrocarburo C_{1-4} tales como CHF_2CHF_2 , CF_3CH_2F , CHF_2CH_3 y CF_3CHFCF_3 ; y perfluorocarbonos tales como CF_3CF_3 y $CF_3CF_2CF_3$.

Cuando se emplean mezclas de los fluorocarbonos o de clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno pueden ser mezclas de los compuestos identificados anteriormente o mezclas, preferentemente mezclas binarias, con otros fluorocarbonos o clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno, por ejemplo $CHClF_2$, CH_2F_2 y CF_3CH_3 . Preferentemente, se emplea como el propelente de un único fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno. Se prefieren, en particular, como propelentes los fluorocarbonos que contienen hidrocarburos C_{1-4} tales

como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ($\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$) o mezclas de los mismos.

Las formulaciones de fármaco son, preferentemente, sustancialmente libres de clorofluorocarbonos tales como CCl_3F , CCl_2F_2 y CF_3CCl_3 . Preferentemente, el propelente es HFA134a licuado o HFA-227 o mezclas de los mismos.

- 5 El propelente puede contener, adicionalmente, un adyuvante volátil tal como un hidrocarburo saturado, por ejemplo propano, n-butano, licuado, pentano e isopentano o un éter de dialquilo, por ejemplo éter de dimetilo. En general, hasta un 50% p/p del propelente puede comprender un hidrocarburo volátil, por ejemplo 1 hasta 30% p/p. Sin embargo, se prefieren las formulaciones, que están libres o sustancialmente libres de adyuvantes volátiles. En ciertos casos, puede ser deseable incluir cantidades apropiadas de agua, lo que puede ser ventajoso para modificar las propiedades dieléctricas del propelente.

- 10 Se puede incluir un cosolvente polar tales como alcoholes y polioles alifáticos C_{2-6} , por ejemplo etanol, isopropanol y propilenglicol, preferentemente etanol, en la formulación de fármaco en la cantidad deseada para mejorar la dispersión de la formulación, bien como el único excipiente o además de otros excipientes tales como tensioactivos. En realizaciones, la formulación de fármaco puede contener un 0,01 hasta un 5% de p/p en función del propelente de un cosolvente polar, por ejemplo etanol, preferentemente desde 0,1 hasta 5% de p/p, por ejemplo aproximadamente desde 0,1 hasta 1% de p/p. En realizaciones de la presente memoria, se añade el disolvente en suficientes cantidades para solubilizar parte del componente farmacológico, o todo él, siendo denominadas habitualmente tales formulaciones como formulaciones de fármaco de aerosol en "solución".

- 20 También se puede emplear un tensioactivo en la formulación de aerosol. En el documento EP-A-372.777 se dan a conocer ejemplos de tensioactivos convencionales. La cantidad de tensioactivo empleada se encuentra deseablemente en el intervalo de una relación desde 0,0001 % hasta un 50% de peso a peso con respecto al fármaco, en particular, una relación de peso a peso desde el 0,05 hasta el 10%.

La formulación de fármaco de aerosol contiene, de forma deseable, un 0,005-10% de p/p, preferentemente 0,005 hasta 5% de p/p, especialmente 0,01 hasta 2% de p/p, de fármaco con respecto al peso total de la formulación.

- 25 En otra realización, el fármaco se formula como cualquier formulación fluida adecuada, en particular una formulación de solución (por ejemplo, acuosa) o una formulación de suspensión, que contiene, opcionalmente, otros componentes aditivos farmacéuticamente aceptables.

- 30 Las formulaciones adecuadas (por ejemplo, solución o suspensión) pueden estabilizarse (por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico o hidróxido de sodio) mediante una selección apropiada de pH. Normalmente, se regulará el pH entre 4,5 y 7,5, preferentemente entre 5,0 y 7,0, especialmente aproximadamente 6 hasta 6,5.

- 35 Las formulaciones adecuadas (por ejemplo, solución o suspensión) pueden comprender uno o más excipientes. Por el término "excipiente", en la presente memoria, se quiere decir sustancialmente materiales inertes que son no tóxicos y no interactúan con otros componentes de una composición de una forma nociva incluyendo, sin limitación, calidades farmacéuticas de hidratos de carbono, de sales orgánicas e inorgánicas, de polímeros, de aminoácidos, de fosfolípidos, de agentes humectantes, de emulsionantes, de tensioactivos, de poloxámeros, de pluronics y de resinas de intercambio iónico, y combinaciones de los mismos.

- 40 Los hidratos de carbono adecuados incluyen monosacáridos, incluyendo fructosa; disacáridos, tales como, sin limitación, lactosa, y combinaciones y derivados de la misma; polisacáridos, tales como, sin limitación, celulosa y combinaciones y derivados de la misma; oligosacáridos, tales como, sin limitación, dextrinas, y combinaciones y derivados de las mismas; polioles, tales como, sin limitación, sorbitol, y combinaciones y derivados del mismo.

Las sales orgánicas e inorgánicas adecuadas incluyen fosfato sódico o cálcico, estearato de magnesio y combinaciones y derivados de los mismos.

- 45 Los polímeros adecuados incluyen polímeros biodegradables naturales de proteína, incluyendo, sin limitación, gelatina y combinaciones y derivados de los mismos; polímeros biodegradables naturales de polisacáridos, incluyendo, sin limitación, quitina y almidón, almidón reticulado y combinaciones y derivados de los mismos; polímeros biodegradables semisintéticos, incluyendo, sin limitación, derivados de quitosano; y polímeros biodegradables sintéticos, incluyendo, sin limitación, polietilenglicoles (PEG), ácido poliláctico (PLA), polímeros sintéticos incluyendo, sin limitación alcohol de polivinilo y combinaciones y derivados de los mismos.

- 50 Los aminoácidos adecuados incluyen aminoácidos no polares, tales como leucina y combinaciones y derivados de la misma. Los fosfolípidos adecuados incluyen lecitinas y combinaciones y derivados de las mismas.

Los agentes humectantes, tensioactivos y/o emulsionantes adecuados incluyen goma arábiga, colesterol, ácidos grasos incluyendo combinaciones y derivados de los mismos. Los poloxámeros y/o pluronics adecuados incluyen poloxámero 188, Pluronic® F-108, y combinaciones y derivados de los mismos. Las resinas de intercambio iónico adecuadas incluyen amberlite IR120 y combinaciones y derivados de la misma.

- Las formulaciones de solución adecuadas pueden comprender un agente solubilizante tal como un tensioactivo. Los tensioactivos adecuados incluyen polímeros α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiil) incluyendo los de la serie Triton, por ejemplo Triton X-100, Triton X-114 y Triton X-305, siendo el número X aproximadamente indicativo del número medio de unidades de repetición de etoxi en el polímero (normalmente aproximadamente 7-70, en particular aproximadamente 7-30, especialmente aproximadamente 7-10) y polímeros 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano como los que tienen un peso molecular relativo de 3500-5000, especialmente 4000-4700, en particular tiloxapol. Normalmente, el tensioactivo se emplea en una concentración de aproximadamente 0,5-10%, preferentemente aproximadamente 2-5% p/p en función del peso de la formulación.
- Las formulaciones adecuadas de solución también pueden comprender agentes orgánicos cosolventes que contienen hidroxilo que incluyen glicoles tales como polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 200) y propilenglicol; azúcares tales como la dextrosa; y etanol. La dextrosa y el polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200) son preferentes, en particular la dextrosa. Preferentemente, el propilenglicol se utiliza en una cantidad no superior al 20%, especialmente no más de un 10% y, lo más preferente, es que se evite completamente. Preferentemente se evita el etanol. Los agentes orgánicos cosolventes que contienen hidroxilo se emplean, normalmente, con una concentración de 0,1-20%, por ejemplo 0,5-10%, por ejemplo aproximadamente 1-5% p/p en función del peso de la formulación.
- Las formulaciones adecuadas de solución también pueden comprender agentes solubilizantes tales como polisorbato, glicerina, alcohol de bencilo, derivados de aceites de ricino polioxietileno, polietilenglicol y éteres alquílicos de polioxietileno (por ejemplo, Cremophors, Brij).
- Las formulaciones adecuadas de solución también pueden comprender uno o más de los siguientes componentes: agentes potenciadores de la viscosidad; conservantes; y agentes de regulación de la isotonicidad.
- Los agentes potenciadores adecuados de la viscosidad incluyen carboximetilcelulosa, veegum, tragacanto, bentonita, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 407), polietilenglicoles, alginatos de goma xantana, carragenanos y carbopoles.
- Los conservantes adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida y cloruro de cetilpiridinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol de feniletilo y alcohol de bencilo), ésteres antibacteriano (por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico), agentes quelantes tales como edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales y polimixina.
- Los agentes adecuados de regulación de la isotonicidad actúan de forma que se logre la isotonicidad con líquidos corporales (por ejemplo, líquidos de la cavidad nasal), lo que tiene como resultado menores niveles de irritación asociados con muchas formulaciones nasales. Ejemplos de agentes adecuados de regulación de la isotonicidad son cloruro sódico, dextrosa y cloruro cálcico.
- Las formulaciones adecuadas de suspensión comprenden una suspensión acuosa de fármaco particulado y, opcionalmente, agentes de suspensión, conservantes, agentes humectantes o agentes de regulación de la isotonicidad.
- Los agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa y polietilenglicoles.
- Los agentes humectantes adecuados funcionan para humectar las partículas de fármaco para facilitar la dispersión de las mismas en la fase acuosa de la composición. Ejemplos de agentes humectantes que pueden ser utilizados son alcoholes, ésteres y éteres grasos. Preferentemente, el agente humectante es un tensioactivo no iónico hidrófilo, más preferentemente monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (suministrado como el producto de marca Polysorbate 80).
- Los conservantes y los agentes de regulación de la isotonicidad adecuados son según se ha descrito anteriormente con respecto a las formulaciones de solución.
- El dispositivo distribuidor de fármaco de la presente memoria es una realización adecuada para dispensar un fármaco pulverizado en forma de aerosol (por ejemplo, para una inhalación por la boca) para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como trastornos de los pulmones y de los tractos bronquiales incluyendo asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En otra realización, la invención es adecuada para dispensar fármaco pulverizado en forma de aerosol (por ejemplo, para una inhalación por la boca) para el tratamiento de una afección que requiere un tratamiento mediante la circulación sistémica de fármaco, por ejemplo migrañas, diabetes, alivio del dolor, por ejemplo, morfina inhalada.
- La administración de fármaco en forma pulverizada en forma de aerosol puede estar indicada para el tratamiento de síntomas agudos o crónicos leves, moderados o graves o para un tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y de la afección del paciente, del fármaco particulado particular utilizado y de la frecuencia de administración y en último término quedará a criterio del médico encargado. Cuando se emplean

combinaciones de fármacos, la dosis de cada componente de la combinación será, en general, la empleada para cada componente cuando se utiliza por sí solo. Normalmente, la administración puede ser una o más veces, por ejemplo de 1 a 8 veces por día, proporcionando, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 caladas de aerosol cada vez. Cada accionamiento de la válvula, por ejemplo, puede administrar 5 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg o 250 µg de un fármaco. Normalmente, cada bote lleno para ser utilizado en un inhalador de dosis medida contiene 60, 100, 120 o 200 dosis medidas o caladas de fármaco; la dosis de cada fármaco es bien conocida o fácilmente verificable por los expertos en la técnica.

En otra realización, el dispositivo distribuidor de fármaco de la presente memoria es adecuado para dispensar formulaciones de fármaco fluido para el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o alérgicas de los pasos nasales tales como rinitis, por ejemplo rinitis estacional o perenne al igual que otras afecciones inflamatorias locales tales como asma, EPOC y dermatitis. Un régimen adecuado de dosificación sería que el paciente inhalase lentamente a través de la nariz subsiguientemente a que se despeje la cavidad nasal. Durante la inhalación se aplicaría la formulación a una fosa nasal mientras que se comprime manualmente la otra. Entonces, se repetiría este procedimiento para la otra fosa nasal. Normalmente, se administrarían una o dos inhalaciones por fosa nasal mediante el anterior procedimiento hasta tres veces cada día, idealmente una vez al día. Cada dosis, por ejemplo, puede administrar 5 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg o 250 µg de fármaco activo. La dosis precisa es bien conocida o bien fácilmente verificable por los expertos en la técnica.

Se comprenderá que la presente invención ha sido descrita anteriormente únicamente a modo de ejemplo y que la anterior descripción puede ser modificada de muchas formas distintas sin alejarse del alcance de la invención según se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Se debe hacer notar que, según se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas "un", "una", "el", "la" y "uno" incluyen referentes plurales, a no ser que el contenido dicte claramente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco que comprende

- (a) un alojamiento (10a, 10b, 12);
- (b) extendiéndose desde dicho alojamiento (10a, 10b, 12) una salida (14) para su inserción en una cavidad corporal de un paciente;
- (c) proporcionado al alojamiento (10a, 10b, 12), y amovible con respecto al mismo, un dispositivo (5) de descarga de fármaco, teniendo dicho dispositivo (5) de descarga de fármaco un eje longitudinal y comprendiendo un recipiente (6) para almacenar una formulación de fármaco que ha de ser dispensada, un mecanismo de descarga y un canal (7) de descarga de dicho recipiente para la descarga de dicha formulación de fármaco a dicha salida (14);
- (d) conectar al dispositivo (5) de descarga de fármaco un collar (30) del recipiente;
- (e) conectar a dicho collar (30) del recipiente y amovible con respecto al mismo a lo largo del eje longitudinal del dispositivo (5) de descarga de fármaco, un elemento (40) de transferencia, incluyendo dicho elemento de transferencia una porción de accionamiento;
- (f) proporcionado al alojamiento (10a, 10b, 12) al menos un miembro (20a, 20b) operable por un dedo amovible para aplicar una fuerza a dicha porción de accionamiento de dicho elemento (40) de transferencia para mover el elemento (40) de transferencia a lo largo del eje longitudinal en una primera dirección;
- (g) conectar el collar (30) del recipiente con el elemento (40) de transferencia, un mecanismo de empuje para almacenar energía de empuje durante el movimiento del elemento (40) de transferencia a lo largo del eje longitudinal en la primera dirección; y
- (h) proporcionado al collar (30) del recipiente, un mecanismo de precarga para evitar la transferencia de dicha energía de empuje al collar (30) del recipiente para mover dicho dispositivo (5) de descarga de fármaco a lo largo del eje longitudinal en la primera dirección para accionar el mecanismo de descarga hasta que se supere una fuerza umbral predeterminada

en el que el mecanismo de empuje comprende una disposición de dos resortes (50a, 50b) de extensión cada uno de los cuales está situado en un lado del collar (30) del recipiente.

2. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según la reivindicación 1, en el que el elemento (40) de transferencia comprende un collar de extensión que encaja en torno al collar (30) del recipiente.

3. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según la reivindicación 1 o 2, en el que la porción de accionamiento define una superficie de contacto y/o en el que el al menos un miembro (20a, 20b) operable por un dedo define una superficie de apoyo dispuesta para una interacción con la porción de accionamiento.

4. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el al menos un miembro (20a, 20b) operable por un dedo es amovible transversalmente con respecto al eje longitudinal.

5. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el al menos un miembro (20a, 20b) operable por un dedo comprende al menos una palanca conectada de forma pivotante con parte del alojamiento (10a, 10b, 12).

6. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según la reivindicación 5, en el que hay dos palancas opuestas (20a, 20b), cada una de las cuales se conecta de forma pivotante con parte del alojamiento (10a, 10b, 12) y dispuestas para actuar sobre el elemento (40) de transferencia, de manera que se empuje al elemento (40) de transferencia en la primera dirección cuando un usuario comprime entre sí las dos palancas opuestas (20a, 20b).

7. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende, adicionalmente, un mecanismo (17b, 38b) de bloqueo para bloquear de forma reversible el movimiento del collar (30) del recipiente, y en el que dicho mecanismo (17b, 38b) de bloqueo no impide el movimiento del al menos miembro (20a, 20b) operable por un dedo y/o del elemento (40) de transferencia.

8. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los dos resortes (50a, 50b) del mecanismo de empuje, cada uno de los cuales está situado en un lado del collar del recipiente, tienen una forma de bobina cerrada que define una tensión inicial de empuje en su estado "en reposo".

9. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el mecanismo de precarga está intercalado entre el collar (30) del recipiente y el alojamiento (10a, 10b, 12), en el que el mecanismo de precarga comprende uno o más retenes proporcionados (a) al collar del recipiente para un acoplamiento reversible con parte del alojamiento (10a, 10b, 12) o (b) al alojamiento para un acoplamiento reversible con parte del collar (30) del recipiente, en el que el retén, o cada uno de ellos, proporcionado al collar del recipiente comprende una patilla flexible (34a, 34b) de soporte, y en el que dicha patilla flexible (34a, 34b) de soporte está dispuesta para un acoplamiento reversible con un escalón o tope (18a, 18b) proporcionado al alojamiento.

10. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según la reivindicación 9, en el que se proporciona un mecanismo de guía al elemento (40) de transferencia para guiar el desacoplamiento de la patilla flexible (34a, 34b) de soporte, o de cada una de ellas.
- 5 11. Un dispositivo distribuidor de fármaco según la reivindicación 10, en el que dicho mecanismo de guía comprende una rampa de guía, que interactúa con una cabeza conformada de la patilla flexible de soporte, o de cada una de ellas.
- 10 12. Un dispositivo distribuidor de fármaco según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que se proporciona un mecanismo (44, 36a, 36b) de guía de reposicionamiento al elemento (40) de transferencia para guiar el reacoplamiento de la patilla flexible (34a, 34b) de soporte, o de cada una de ellas, y en el que dicho mecanismo de guía de reposicionamiento comprende una rampa de guía de reposicionamiento, que interactúa con una cabeza de reposicionamiento conformada de la patilla flexible (34a, 34b) de soporte, o de cada una de ellas.
13. Un dispositivo distribuidor de fármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el dispositivo (1) de descarga de fármaco es adecuado para descargar fármaco pulverizado en forma de aerosol y comprende un bote (5) de aerosol dotado de una válvula de descarga que tiene un vástago (7) de válvula.
- 15 14. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según cualquier reivindicación precedente, que es para administrar dosis medidas de aerosol o de formulación fluida de fármaco y adaptado para su uso como un inhalador oral o nasal.
- 15 15. Un dispositivo distribuidor (1) de fármaco según la reivindicación 14, configurado como un inhalador portátil, operable a mano, de dosis medida coordinado por la respiración.

20

FIG. 1

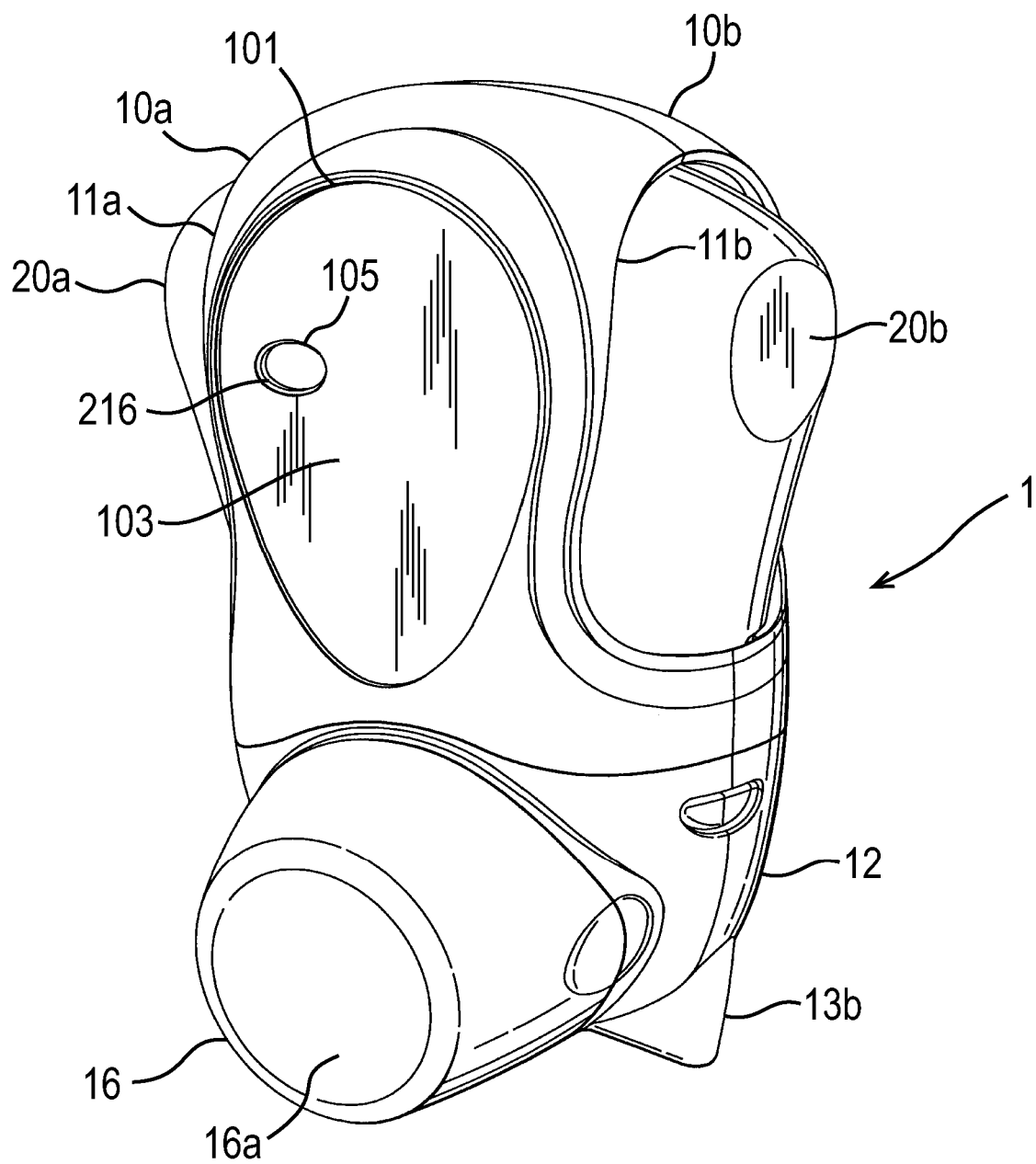


FIG. 2

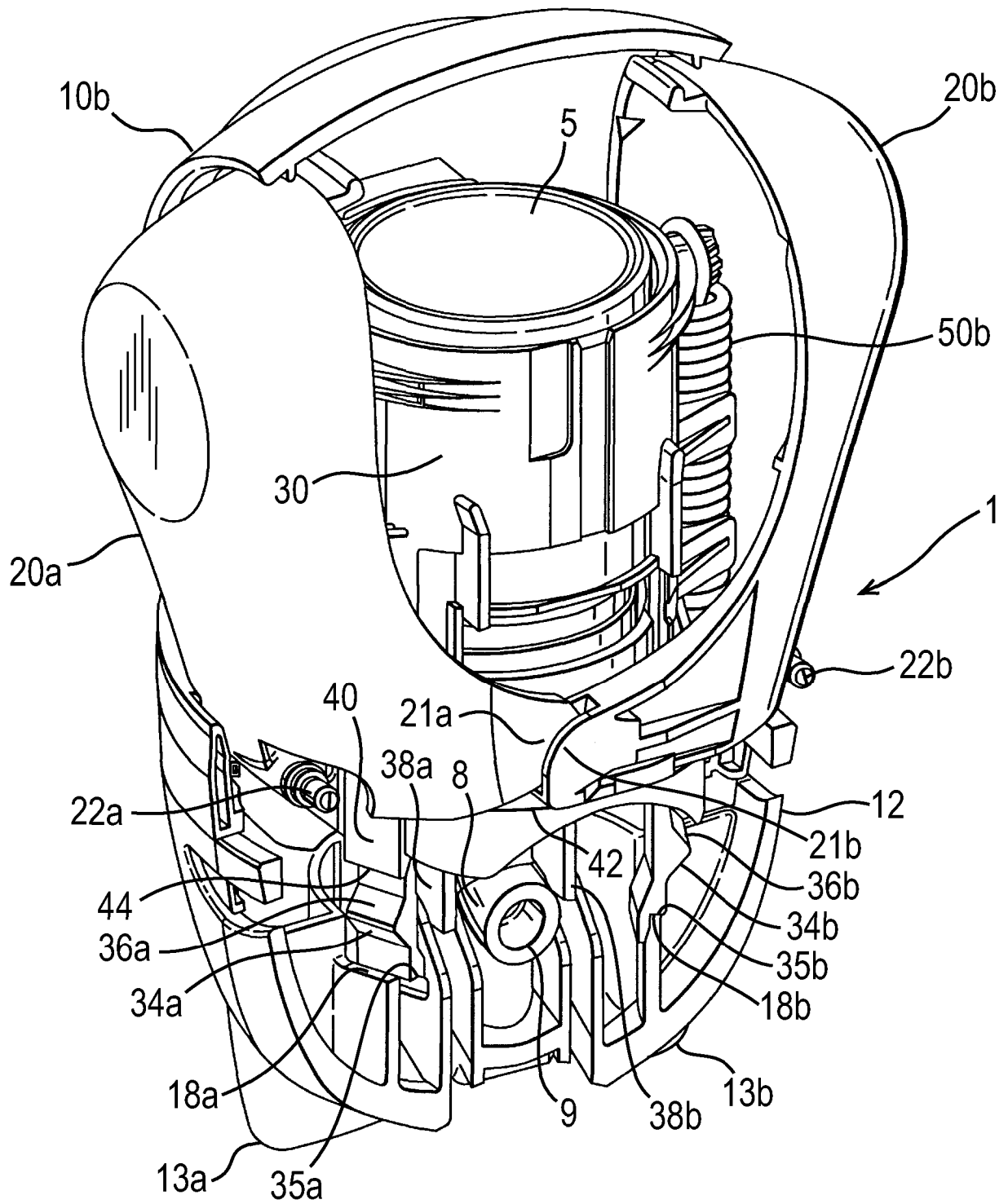


FIG. 3a

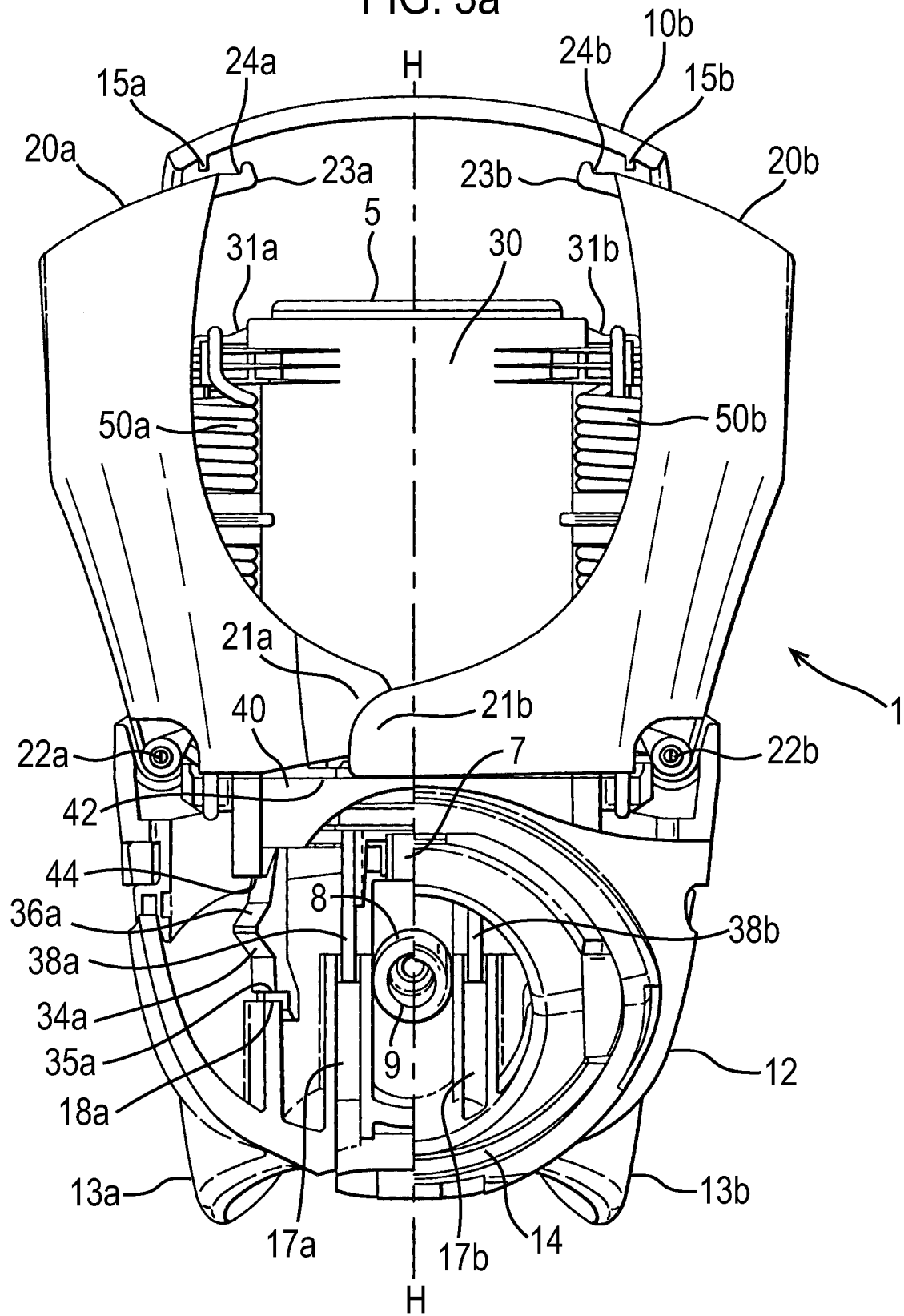


FIG. 3b

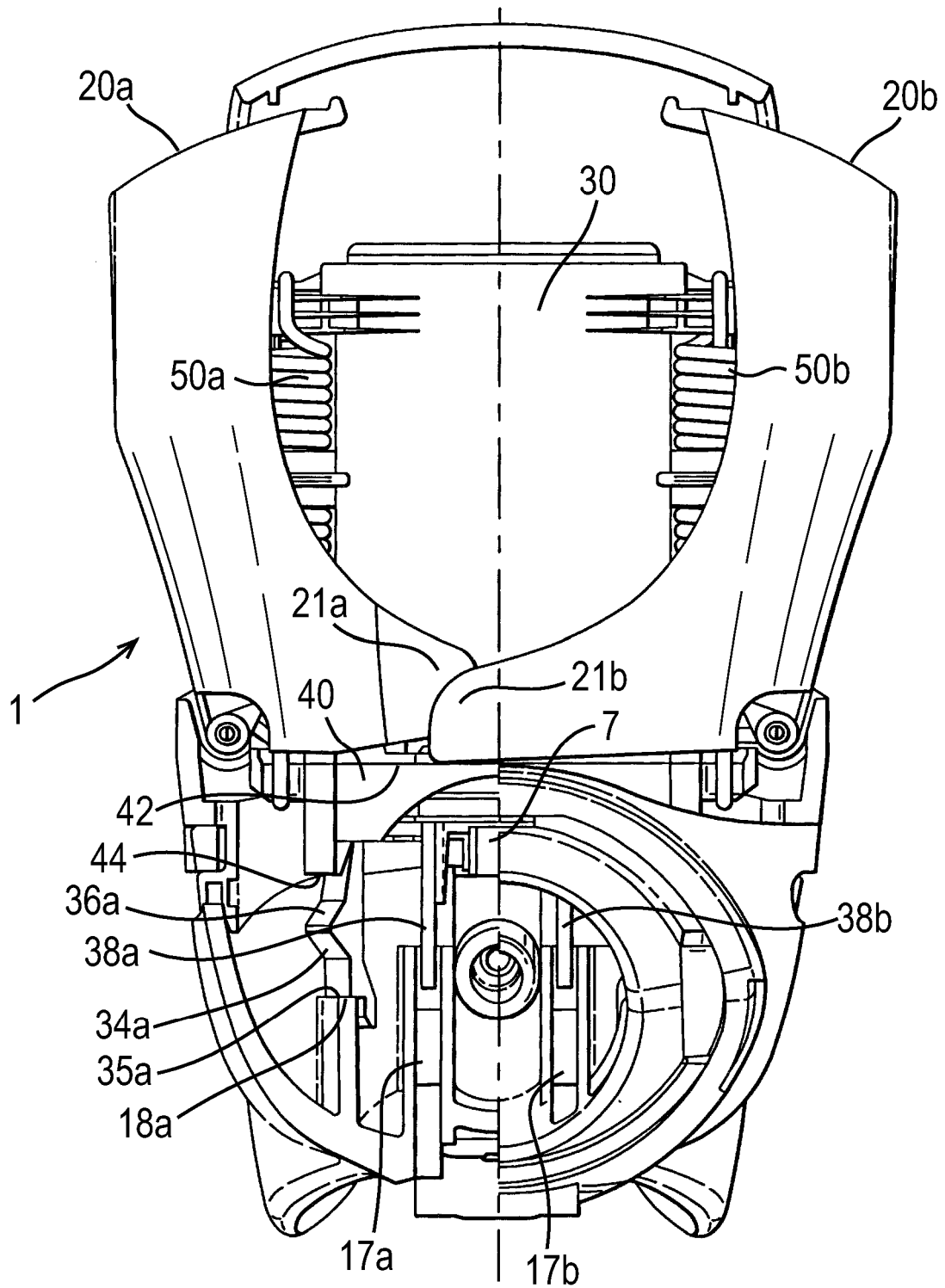


FIG. 4a

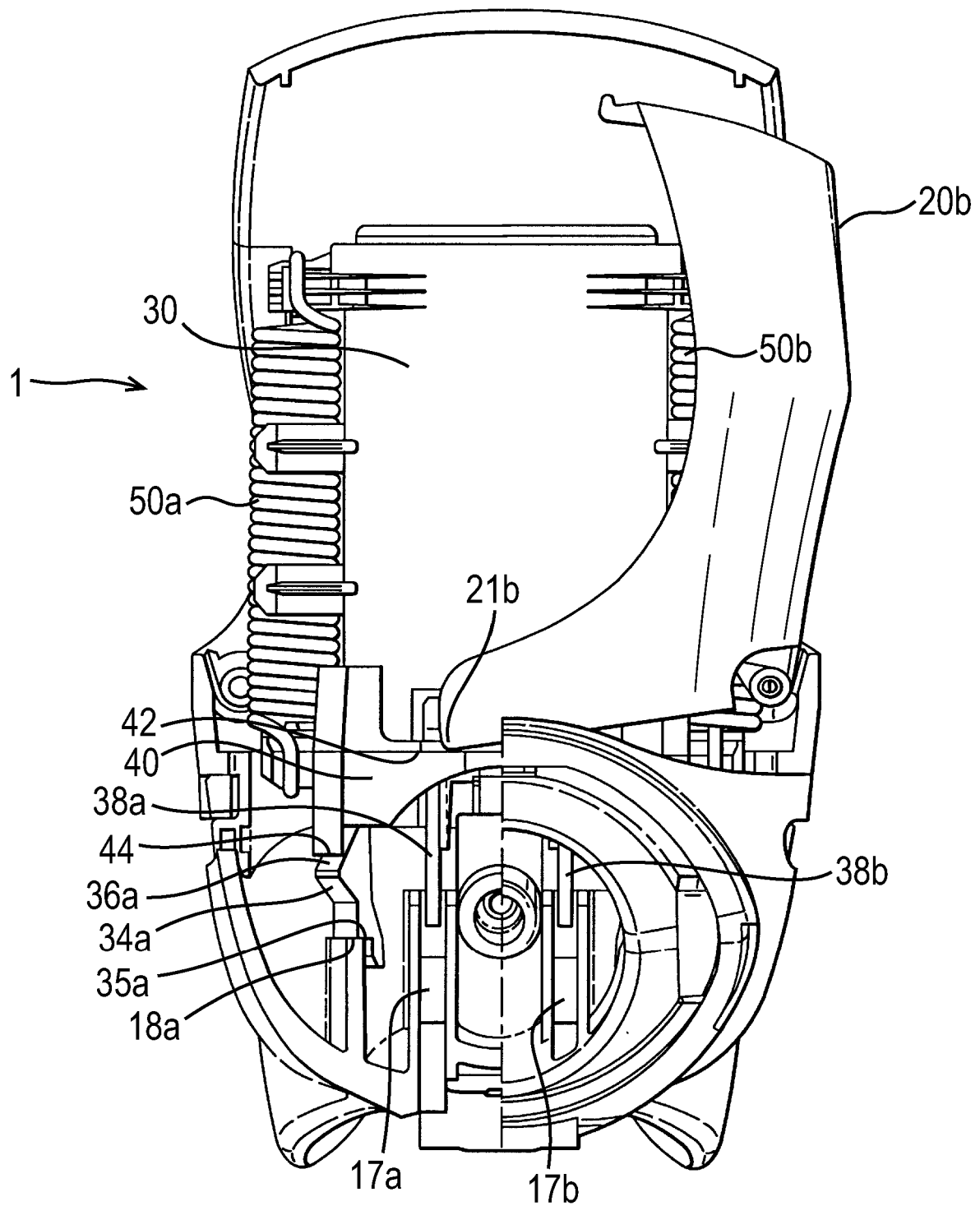


FIG. 4b

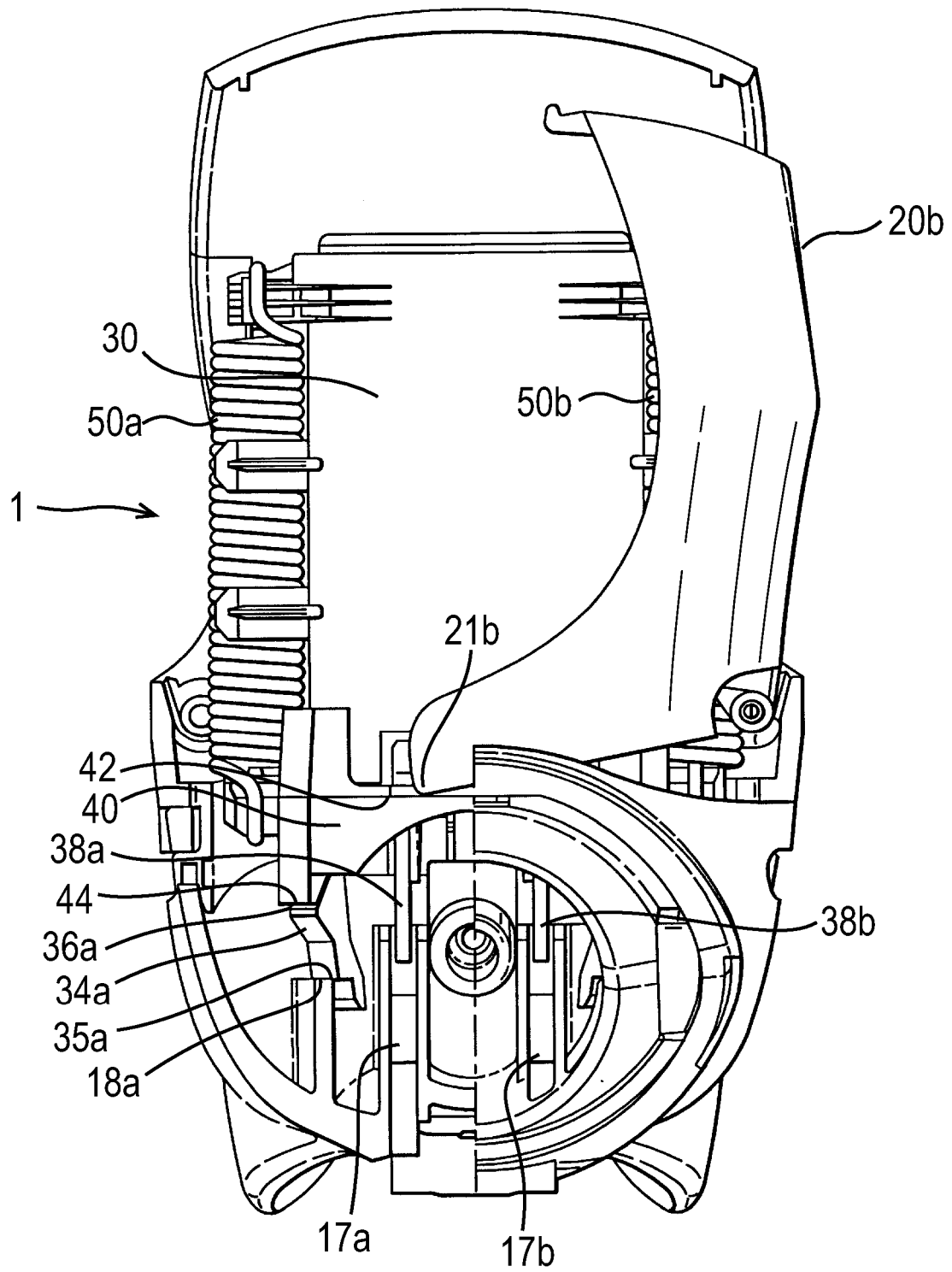


FIG. 4c

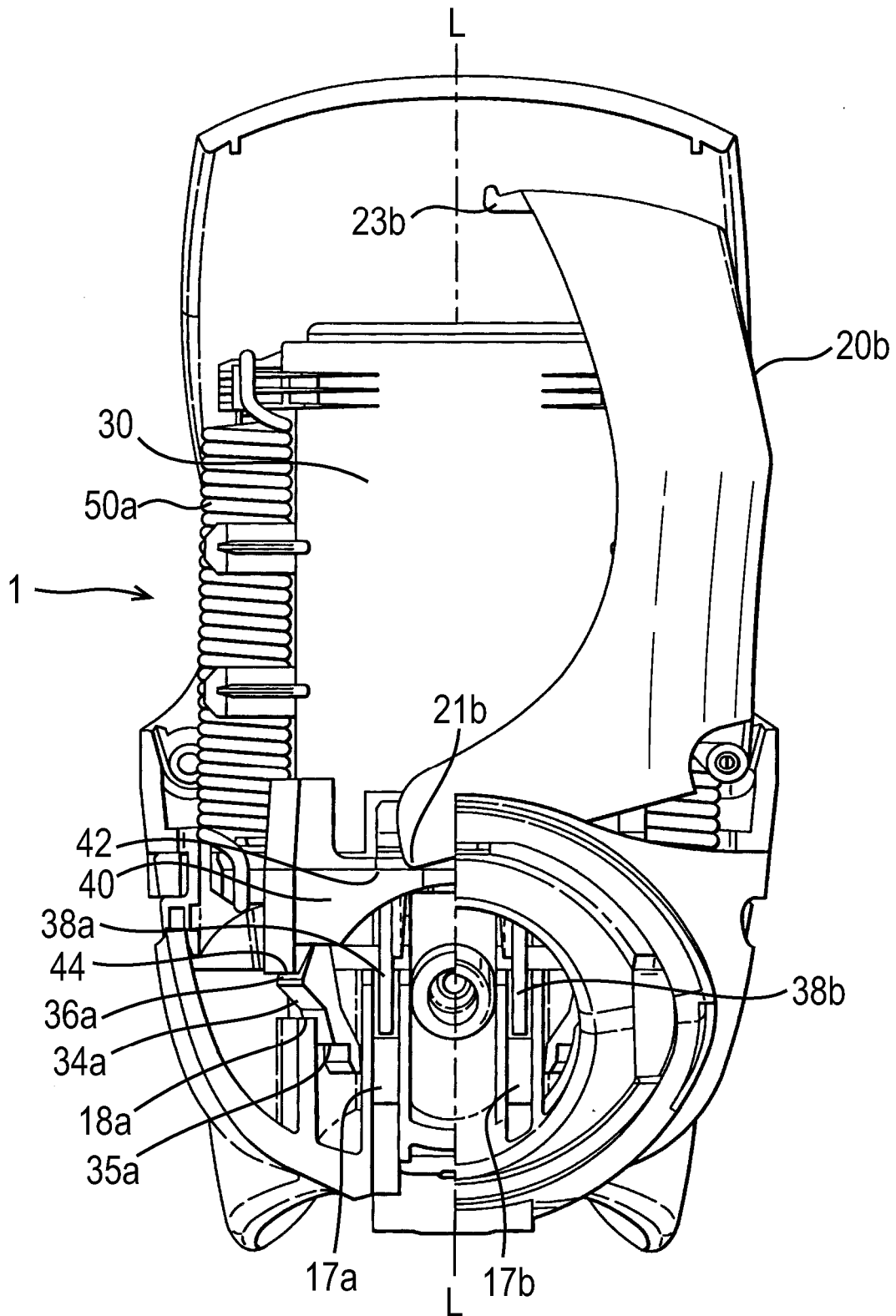


FIG. 5

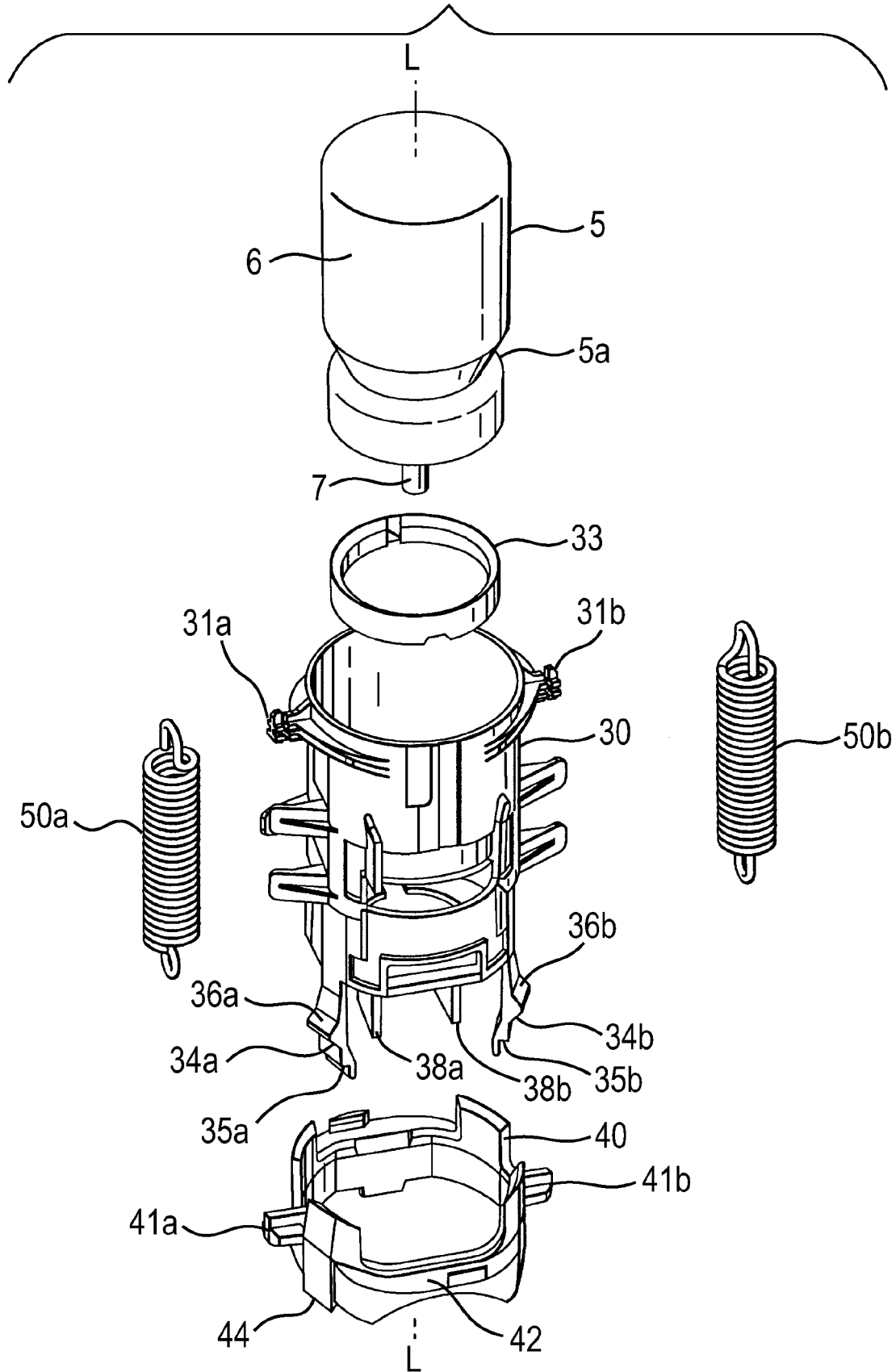


FIG. 6

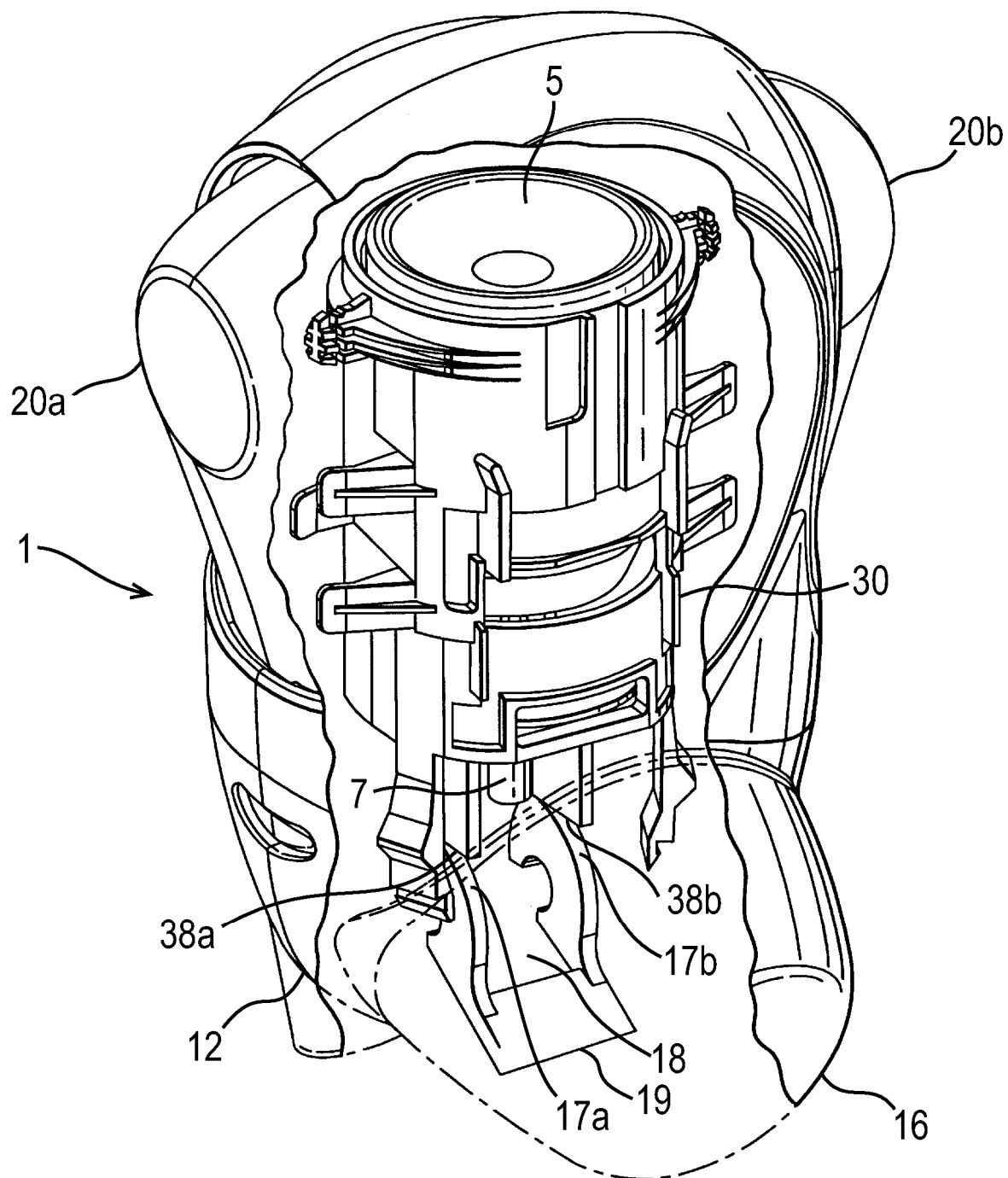


FIG. 7

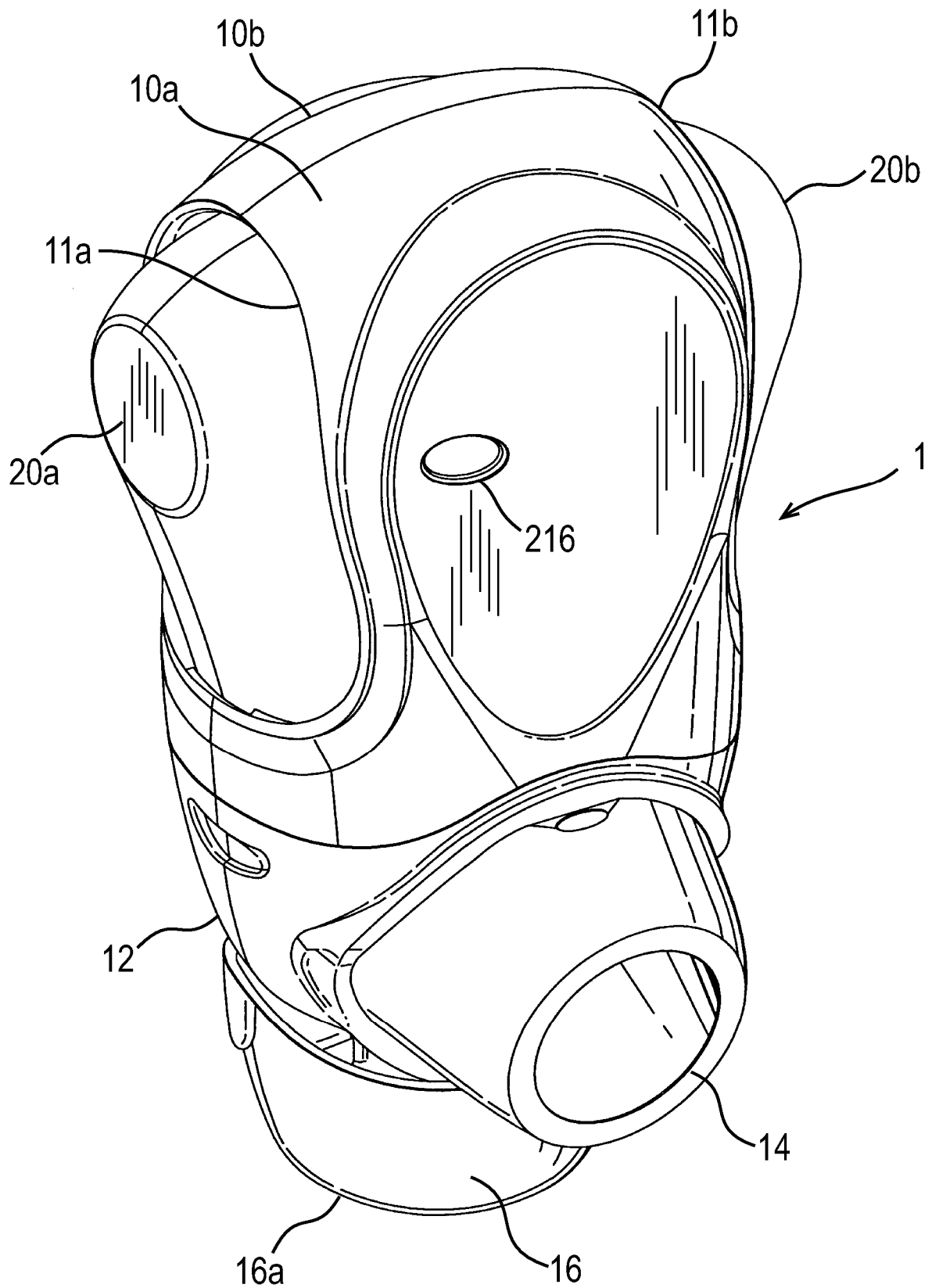


FIG. 8

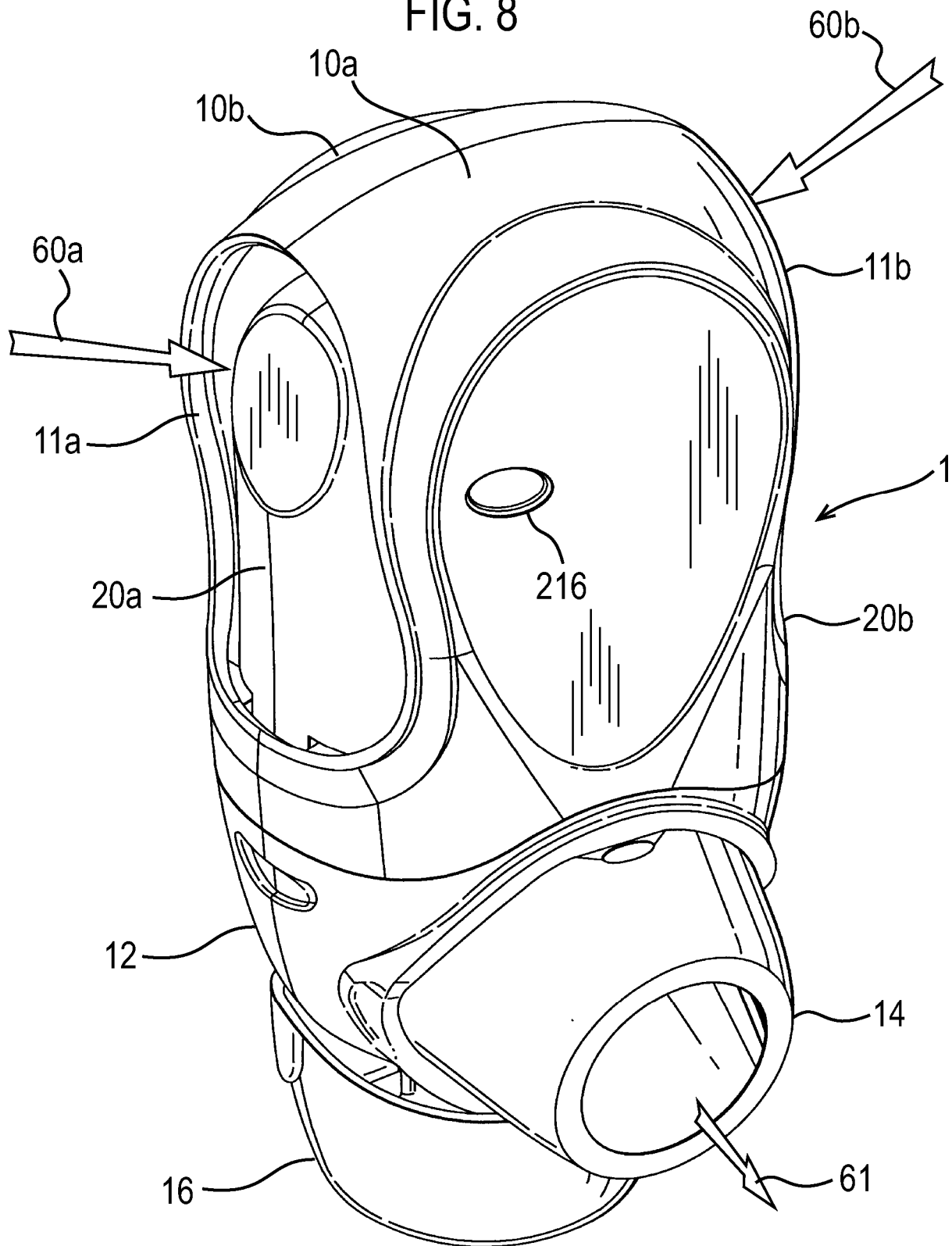


FIG. 9

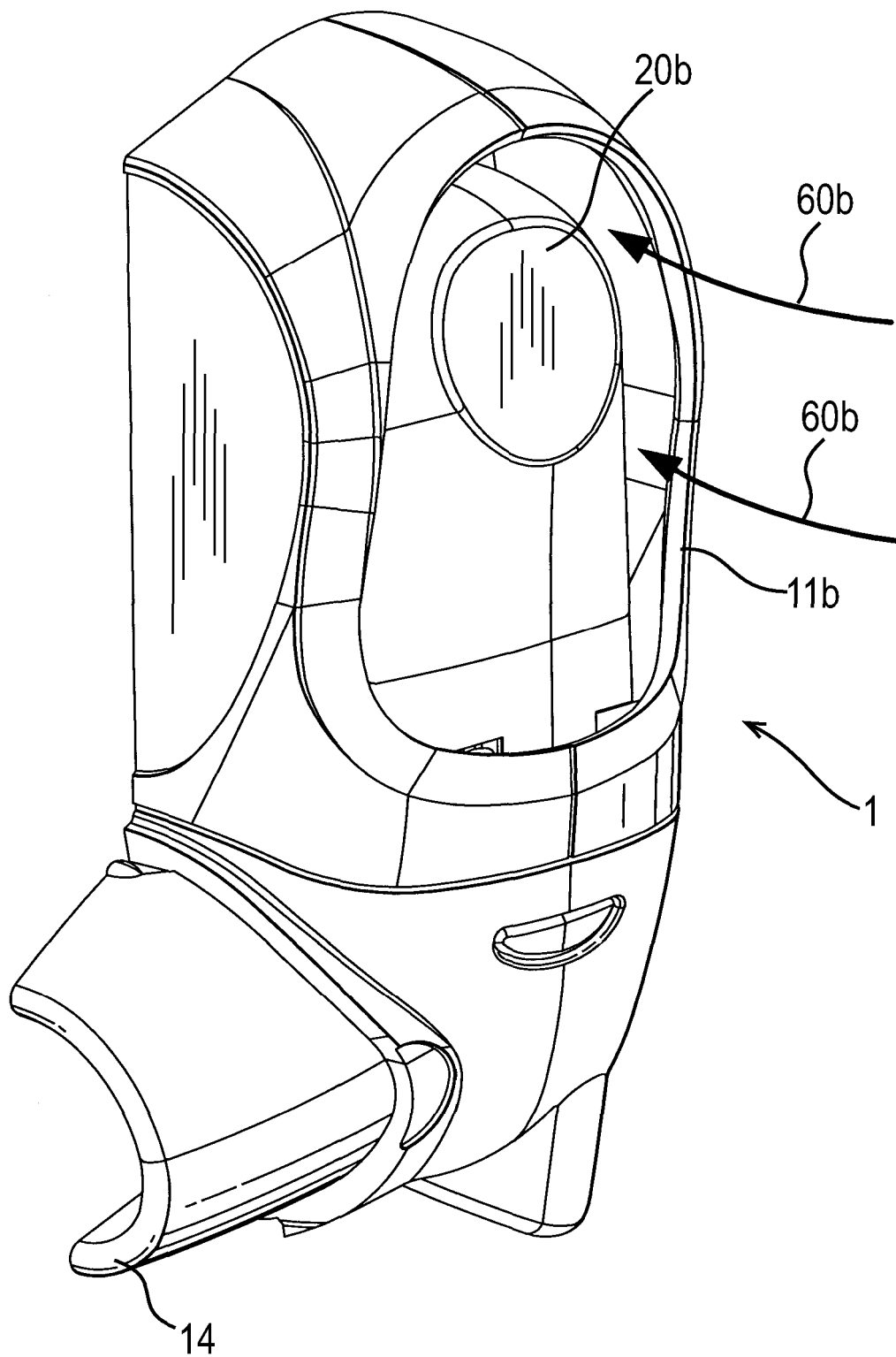


FIG. 10

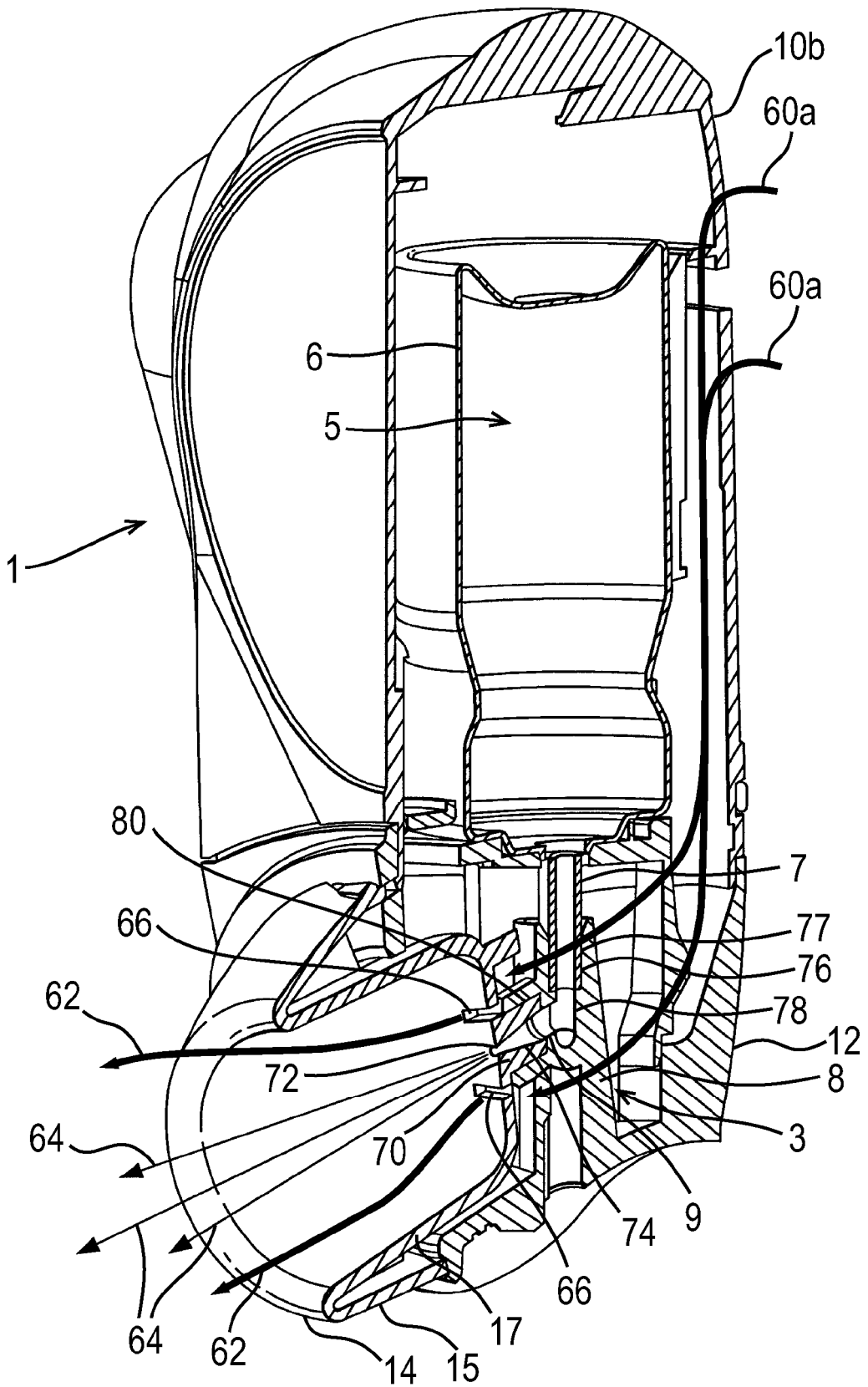


FIG. 11

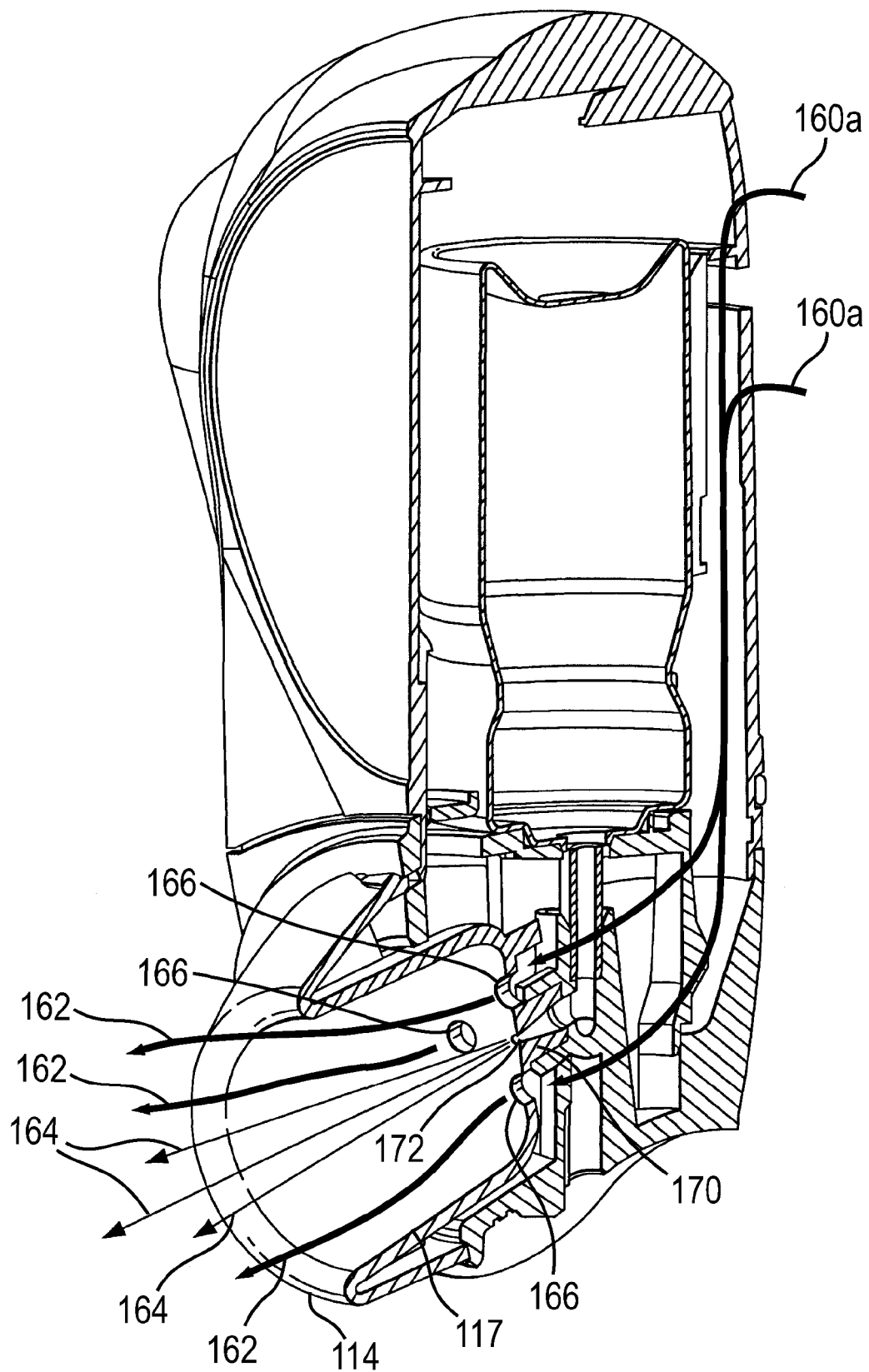
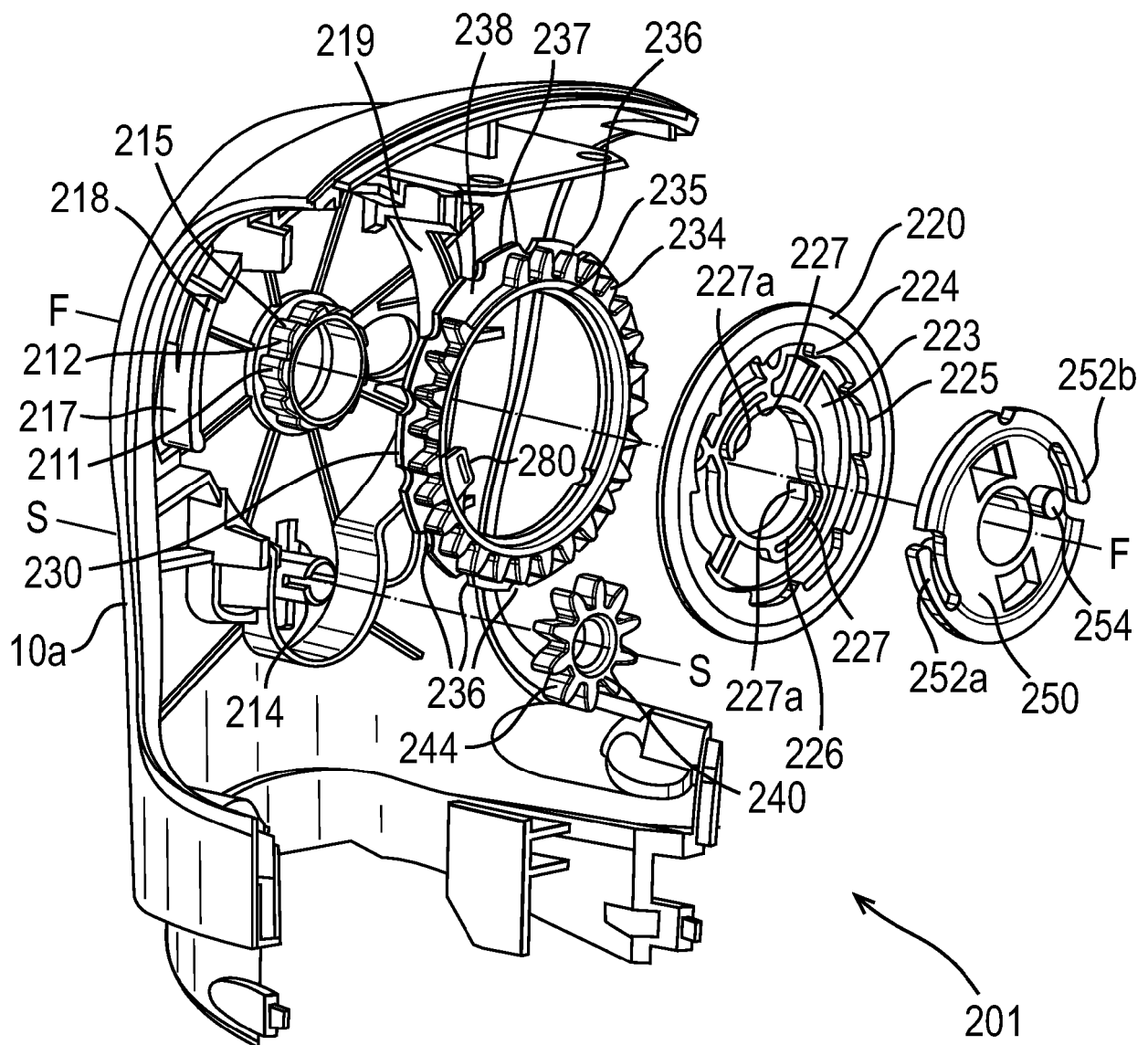


FIG. 12



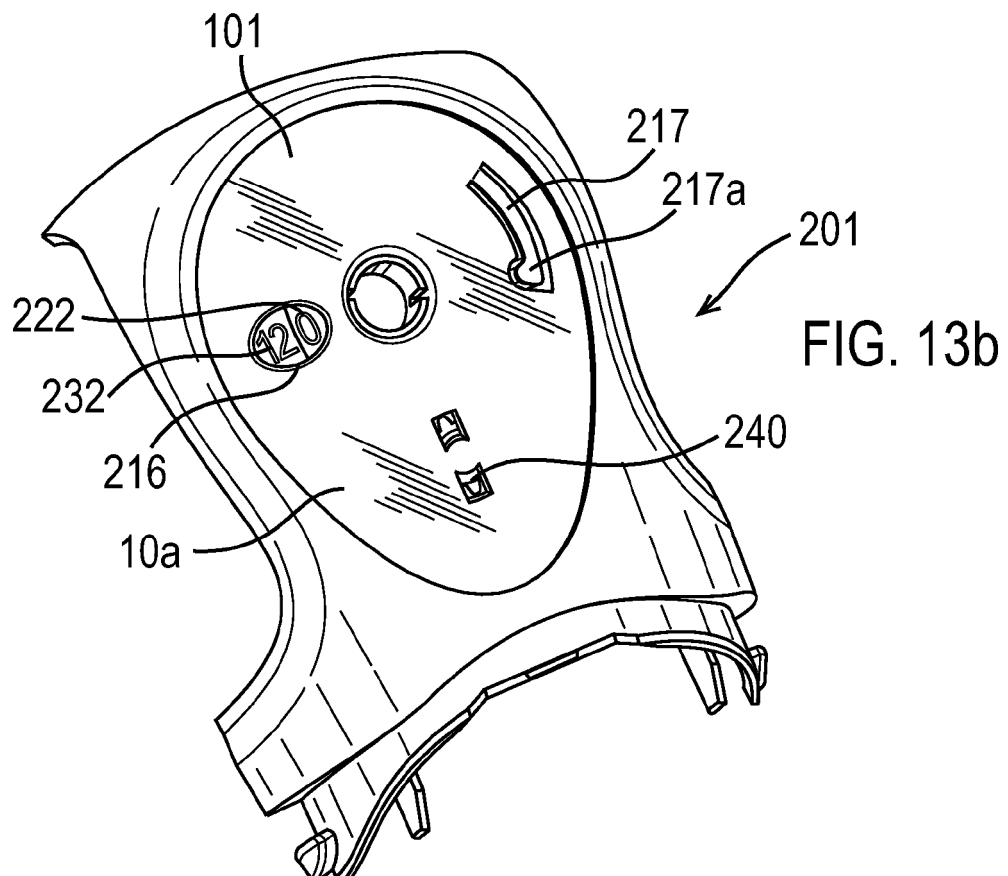
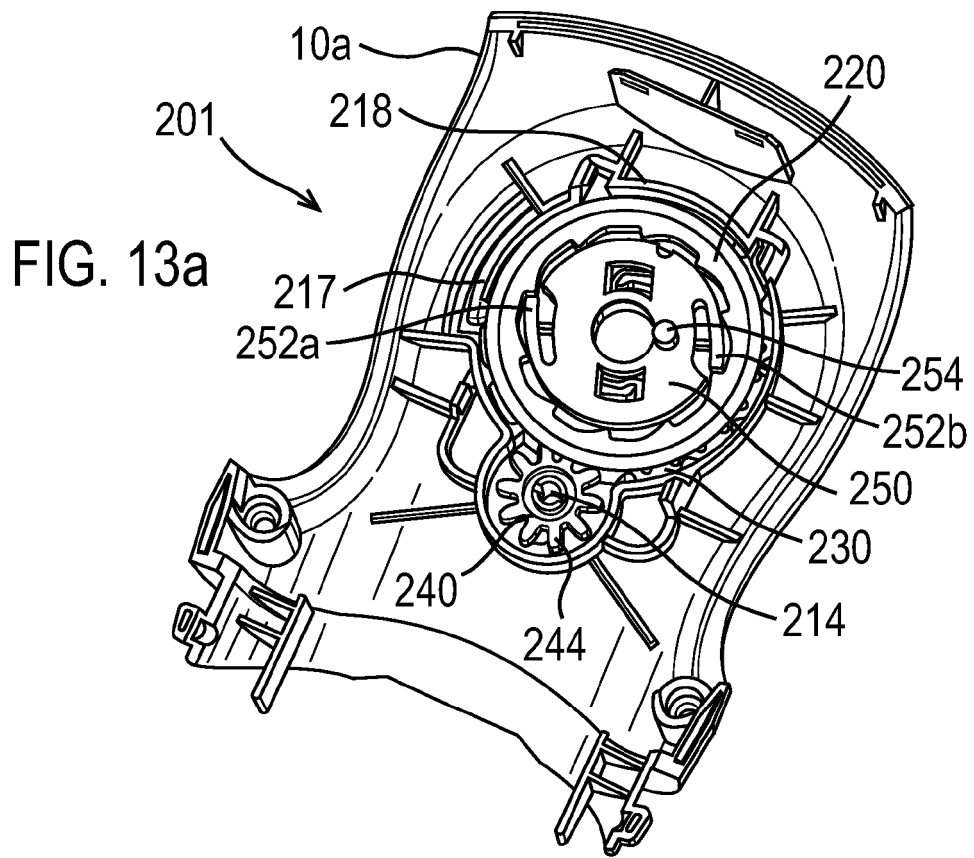


FIG. 14a

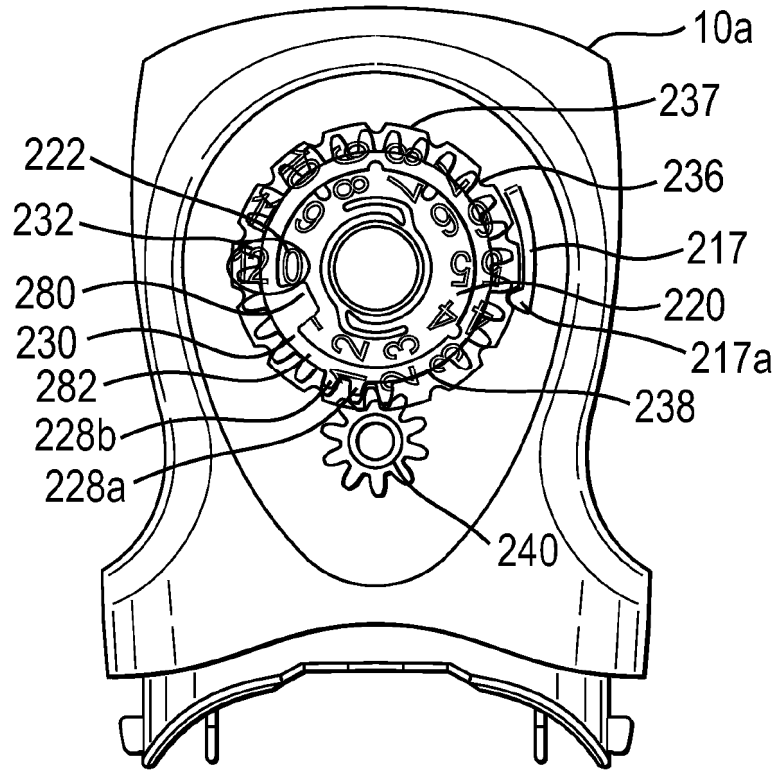


FIG. 14b

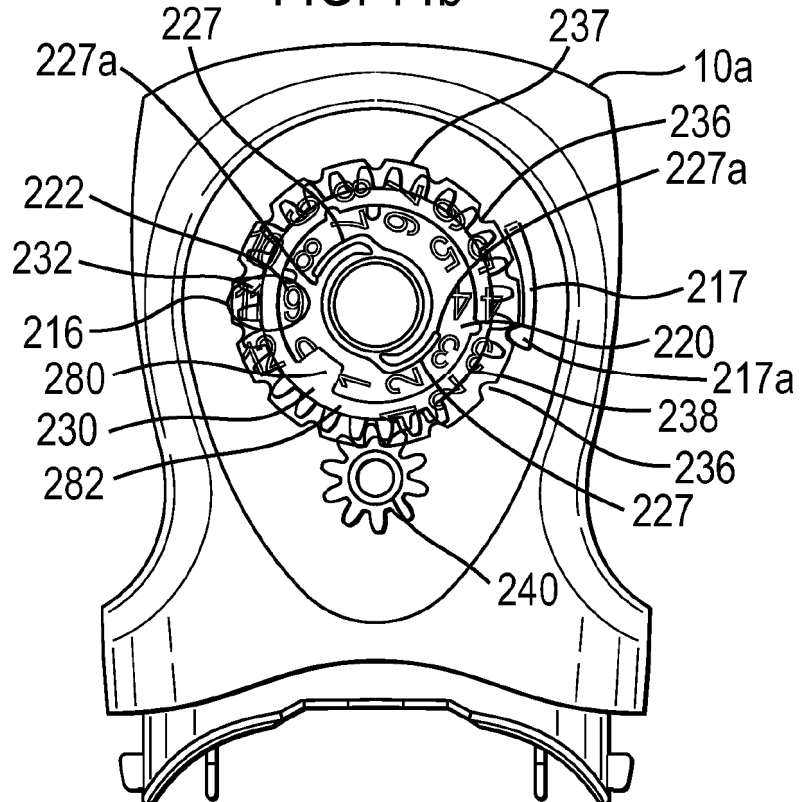


FIG. 15a

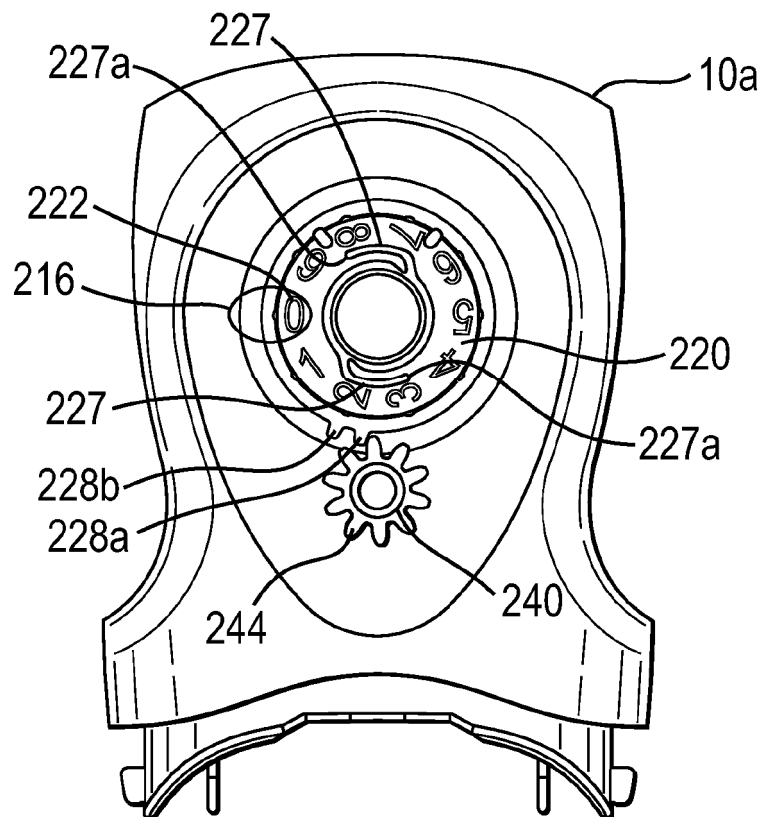


FIG. 15b

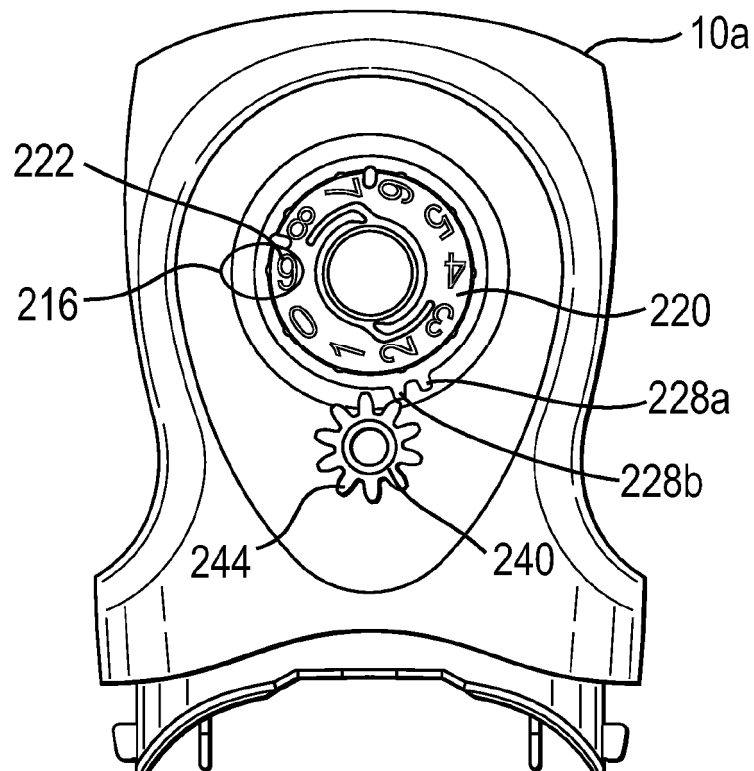


FIG. 16a

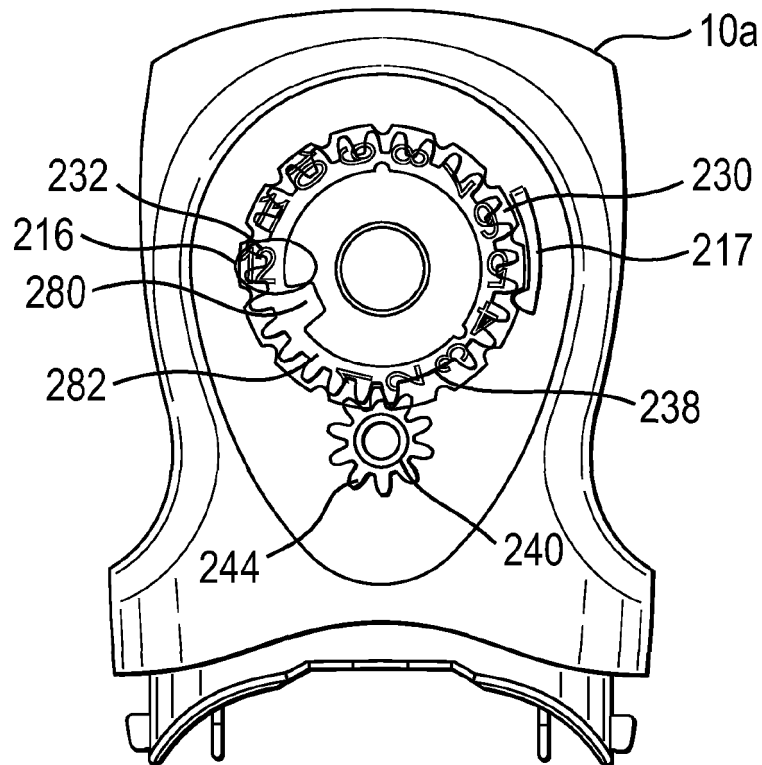


FIG. 16b

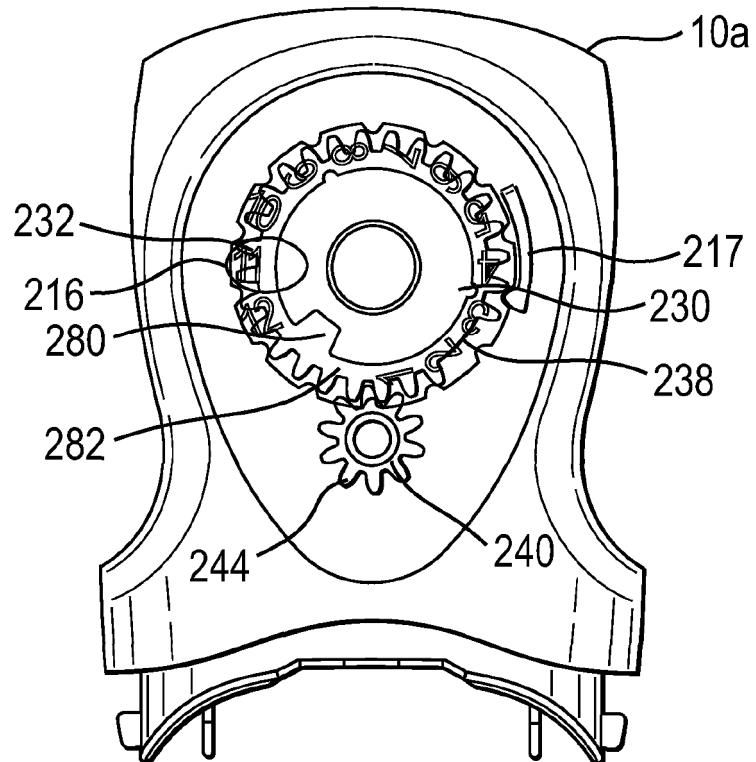


FIG. 17a

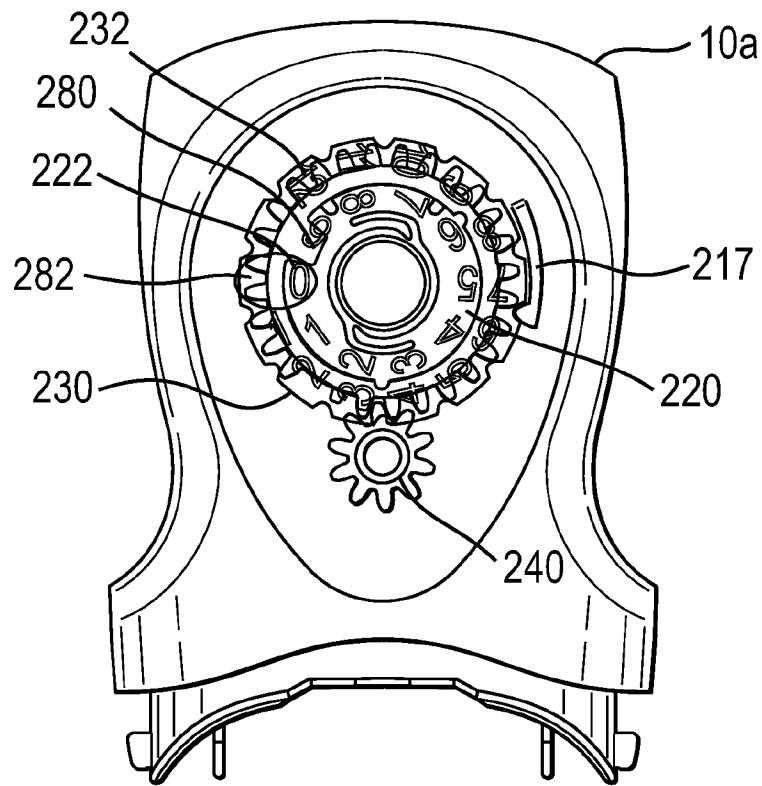


FIG. 17b

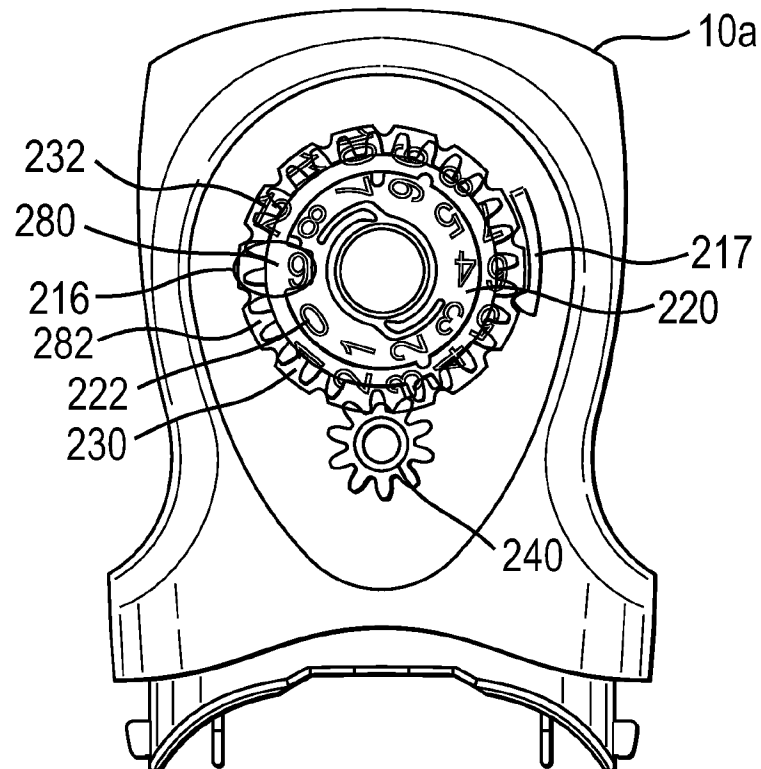


FIG. 18a

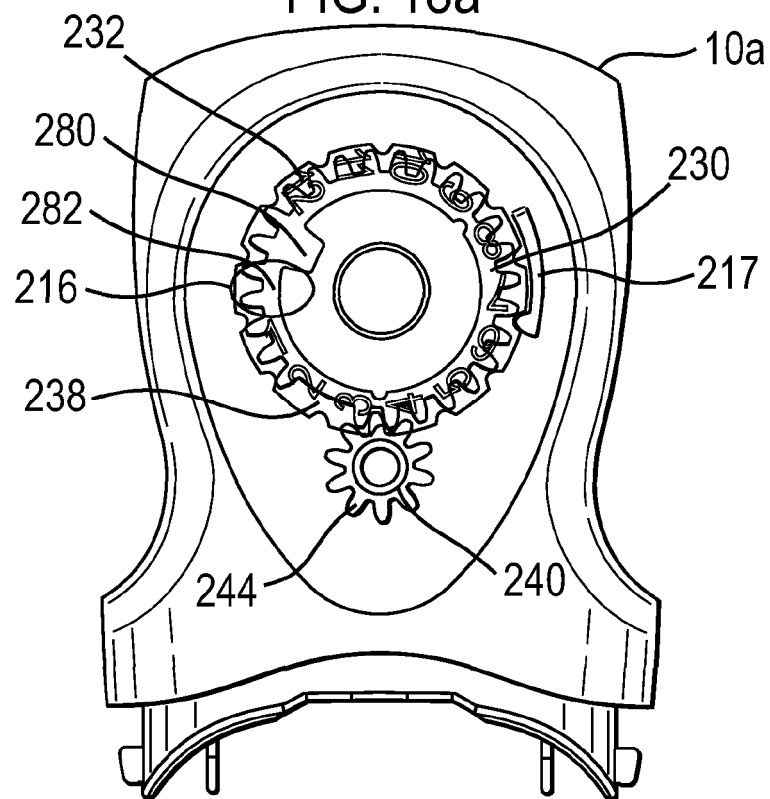


FIG. 18b

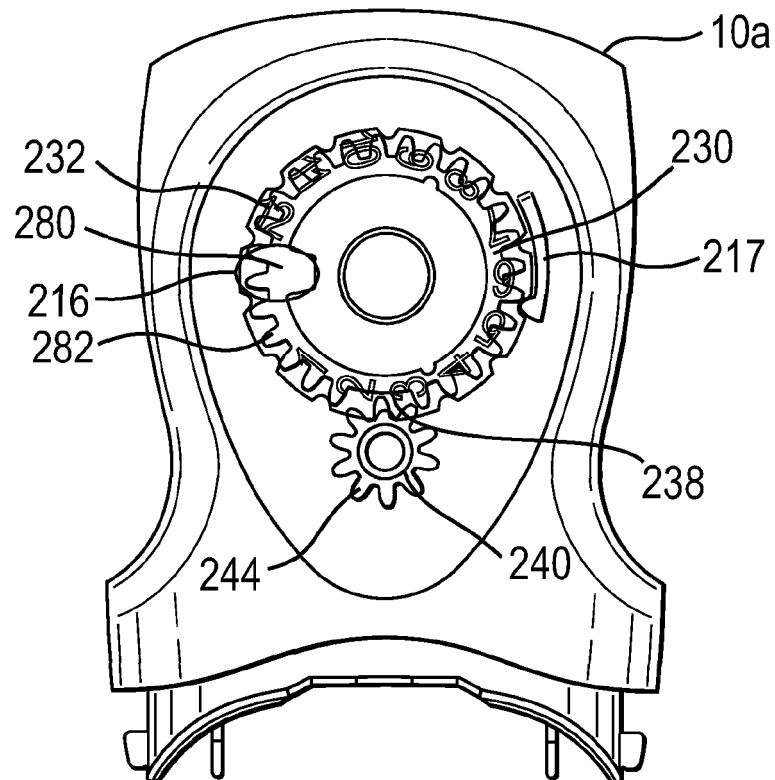


FIG. 19

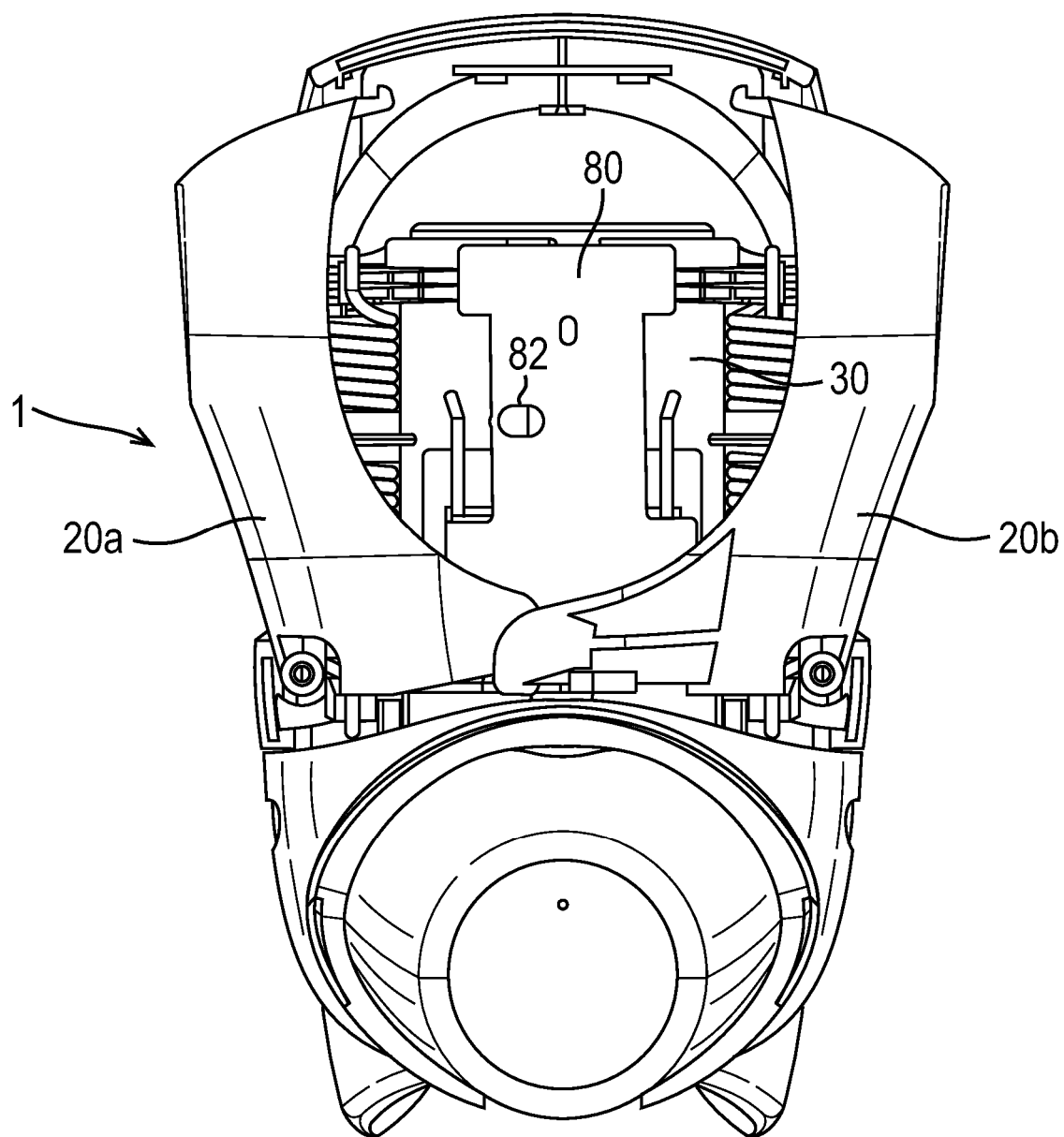


FIG. 20

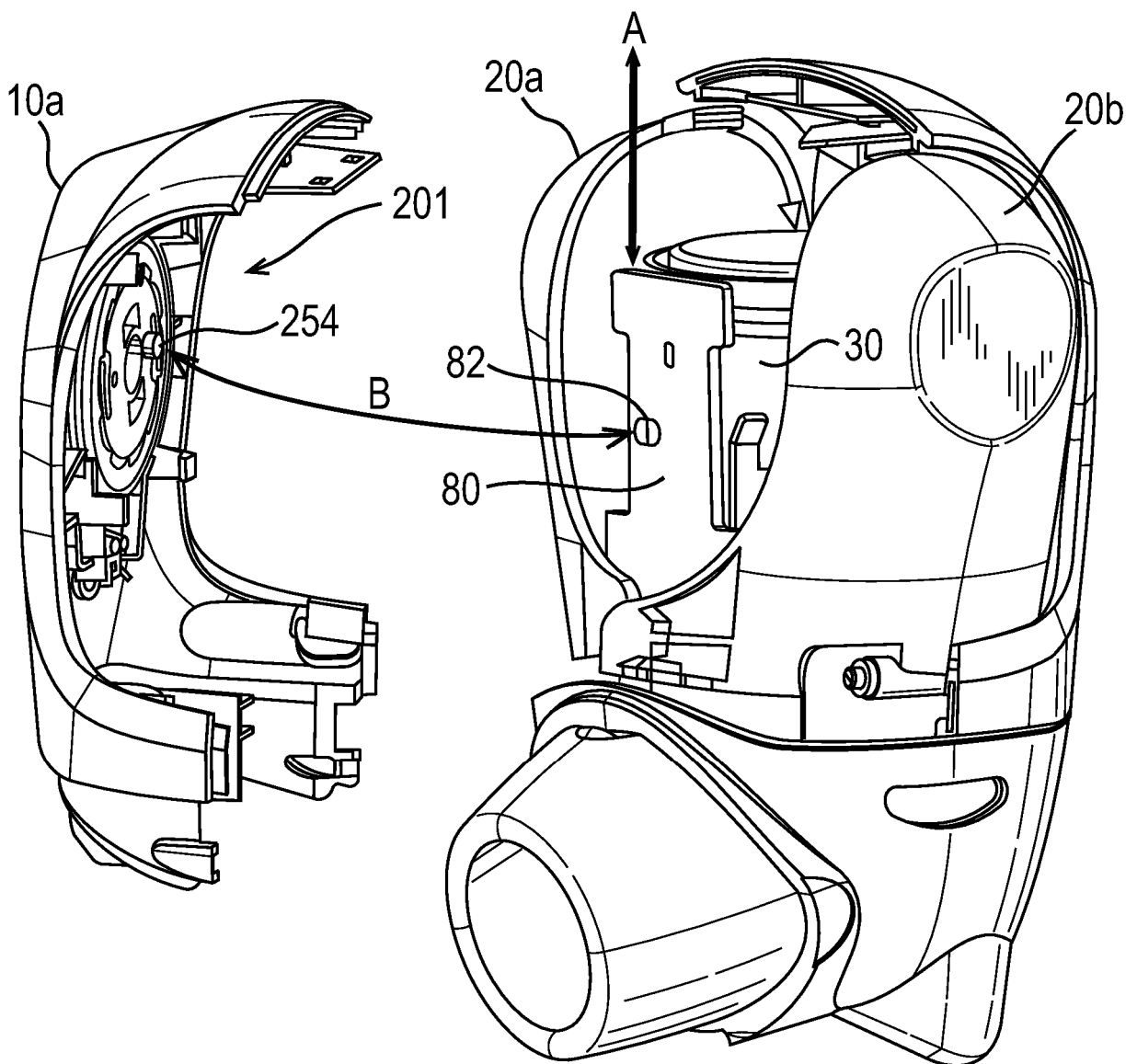
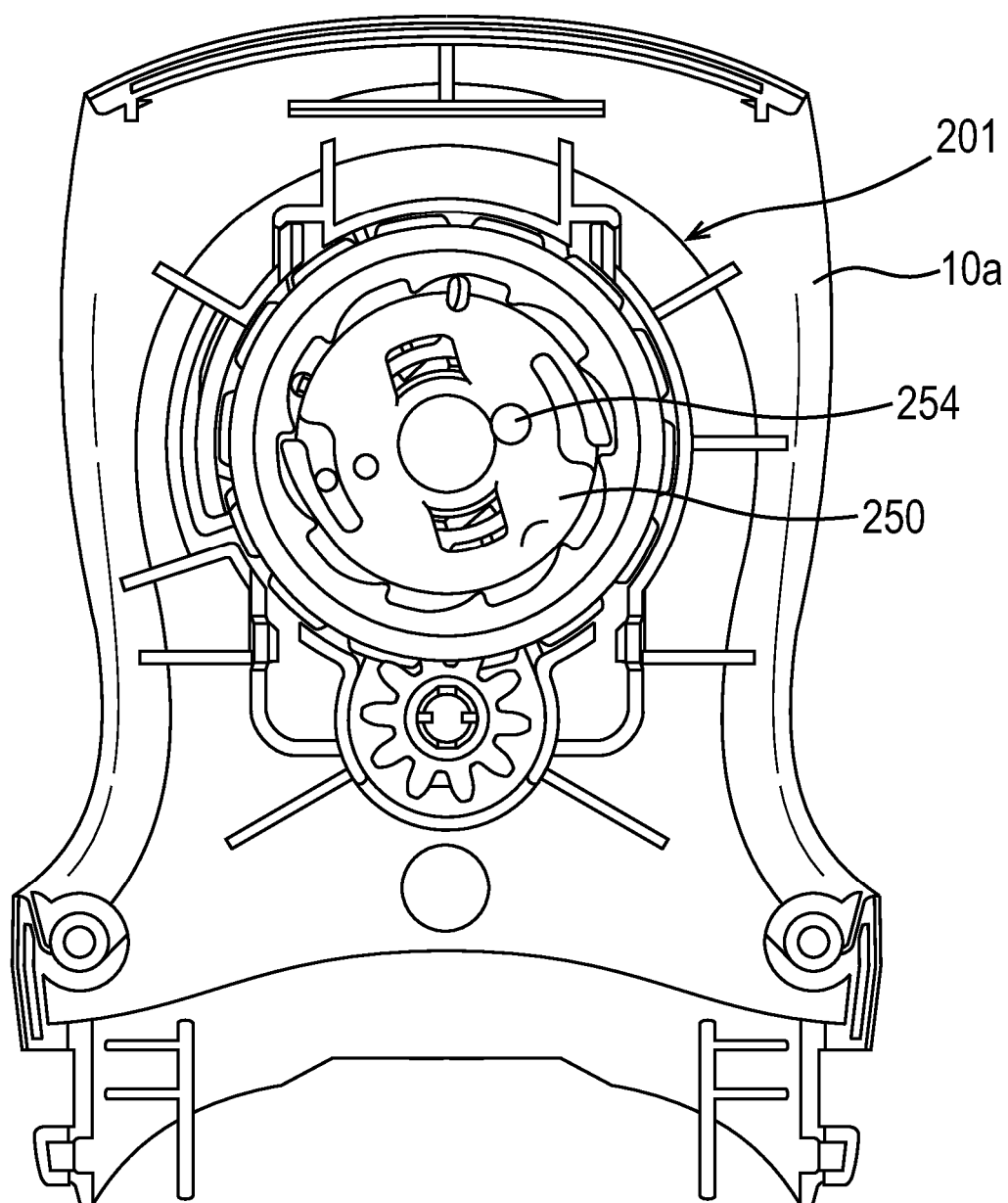
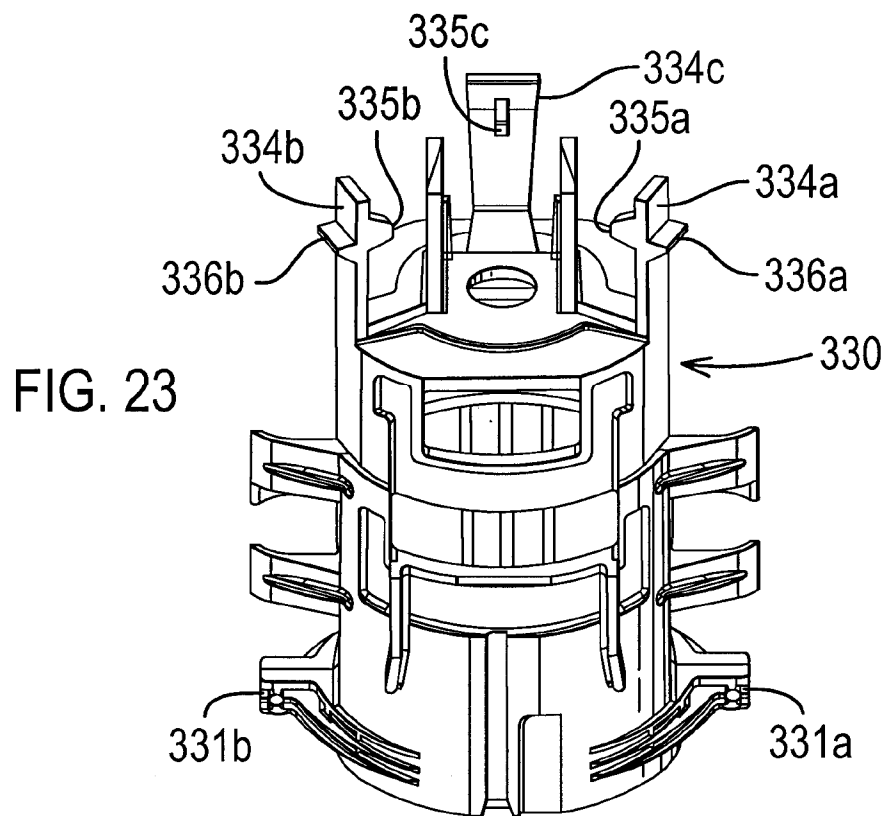
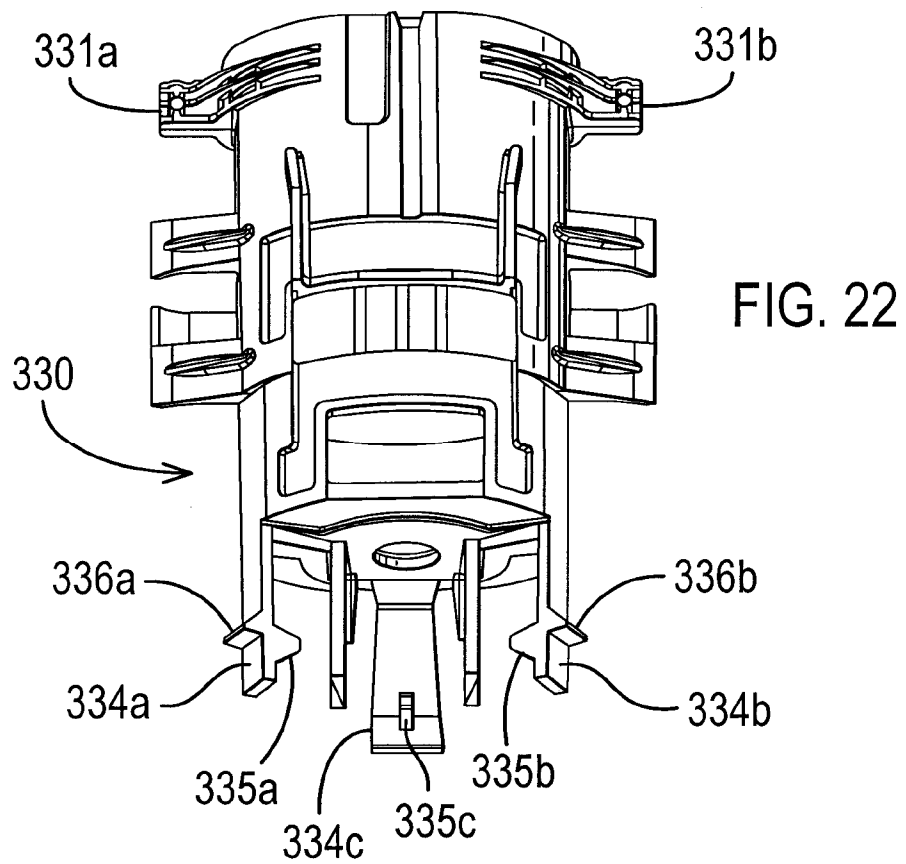
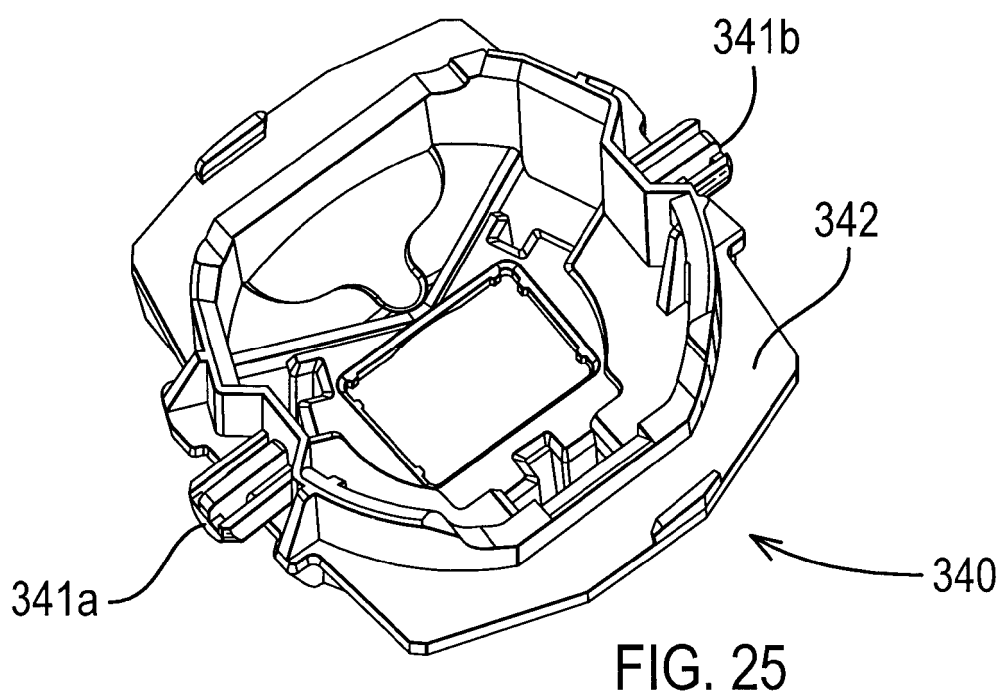
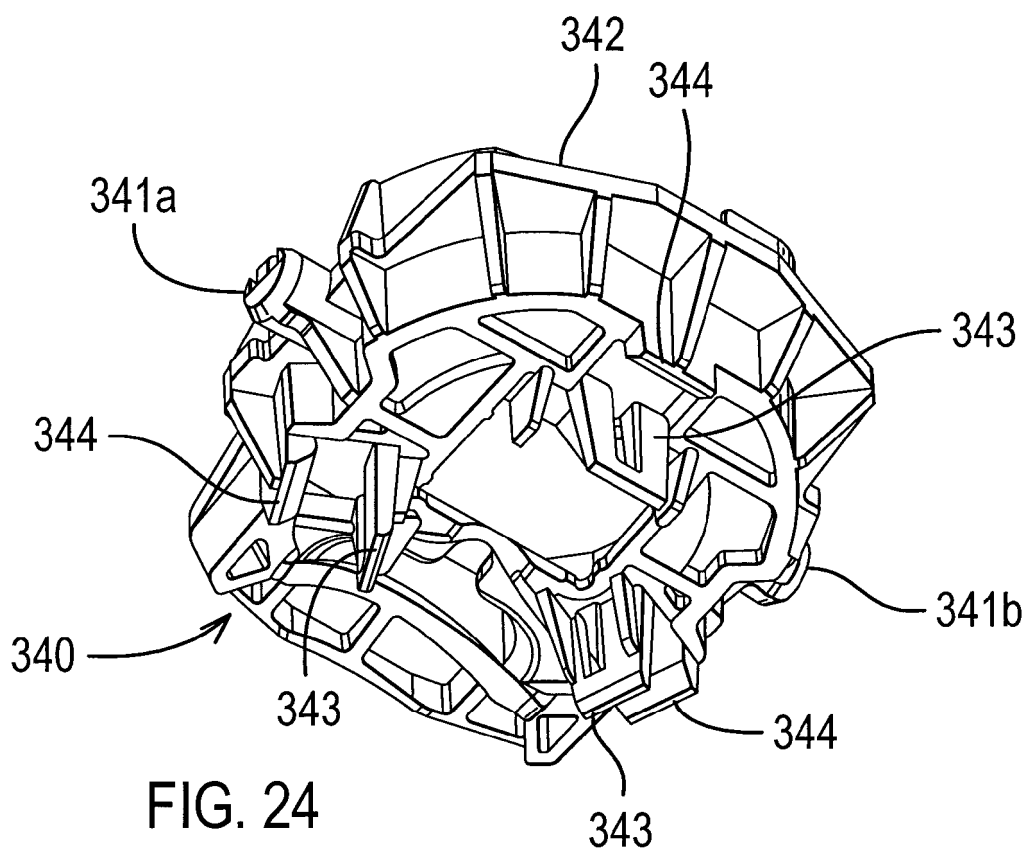
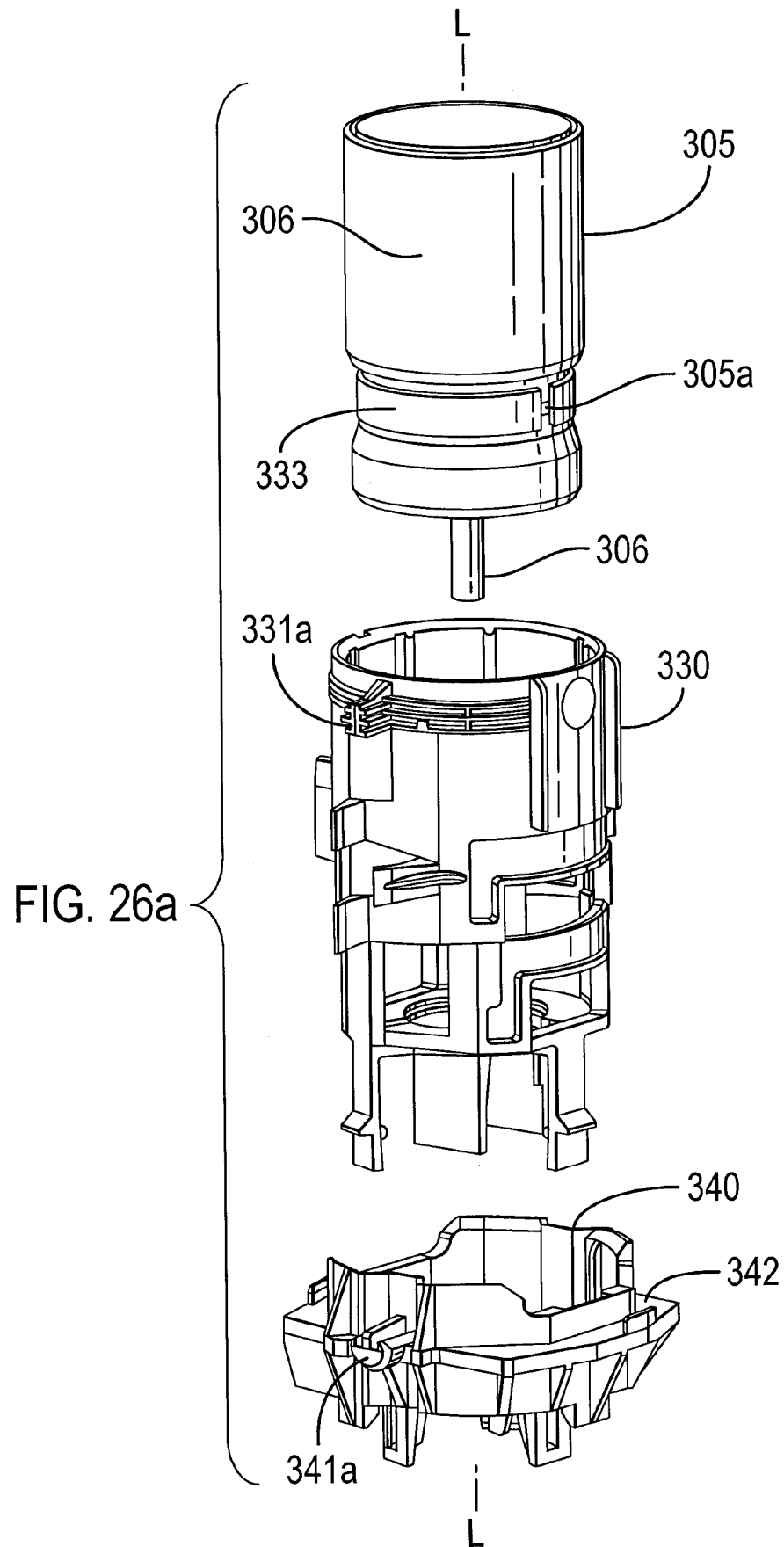


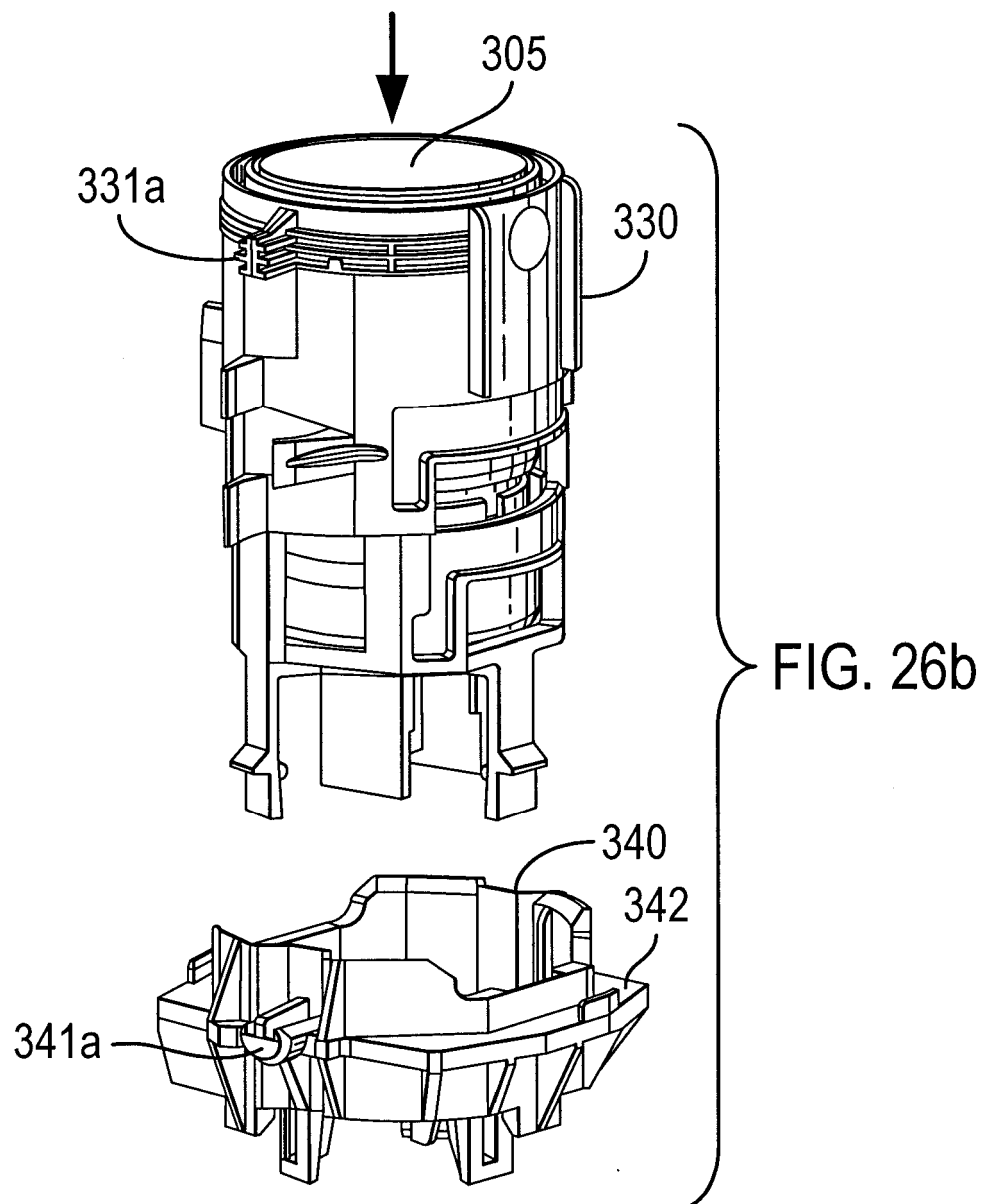
FIG. 21











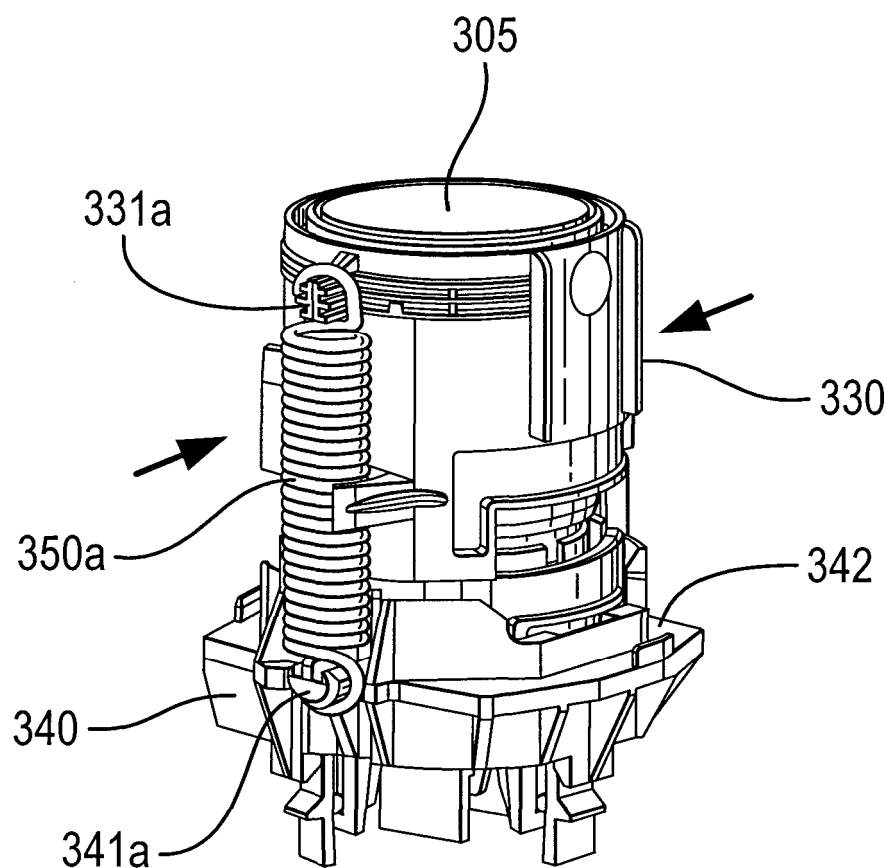


FIG. 26c

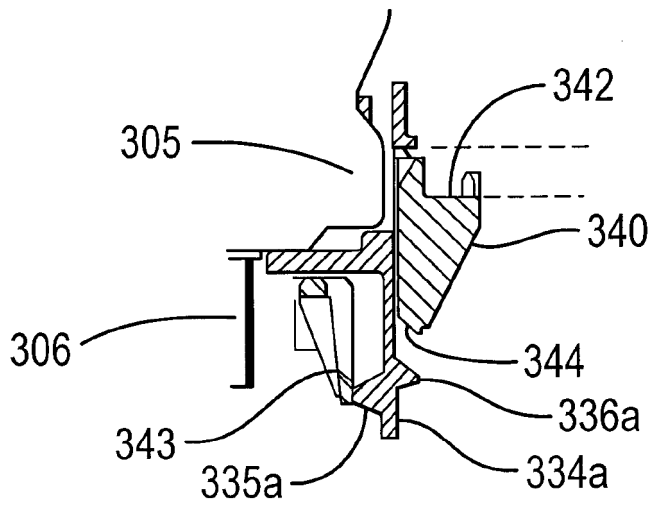


FIG. 27a

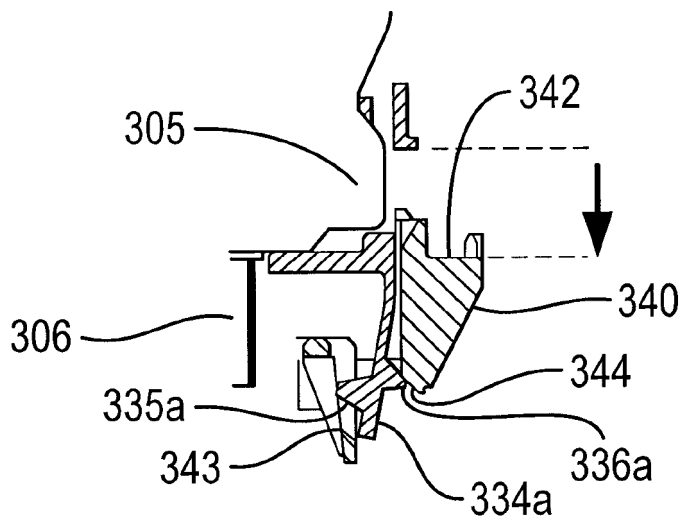


FIG. 27b

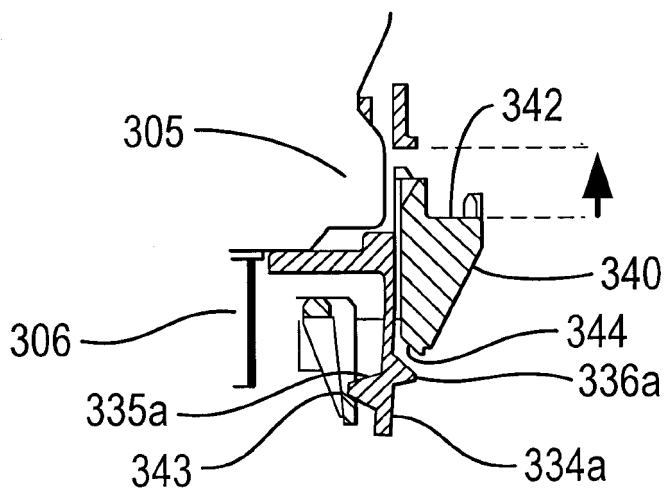


FIG. 27c

FIG. 28

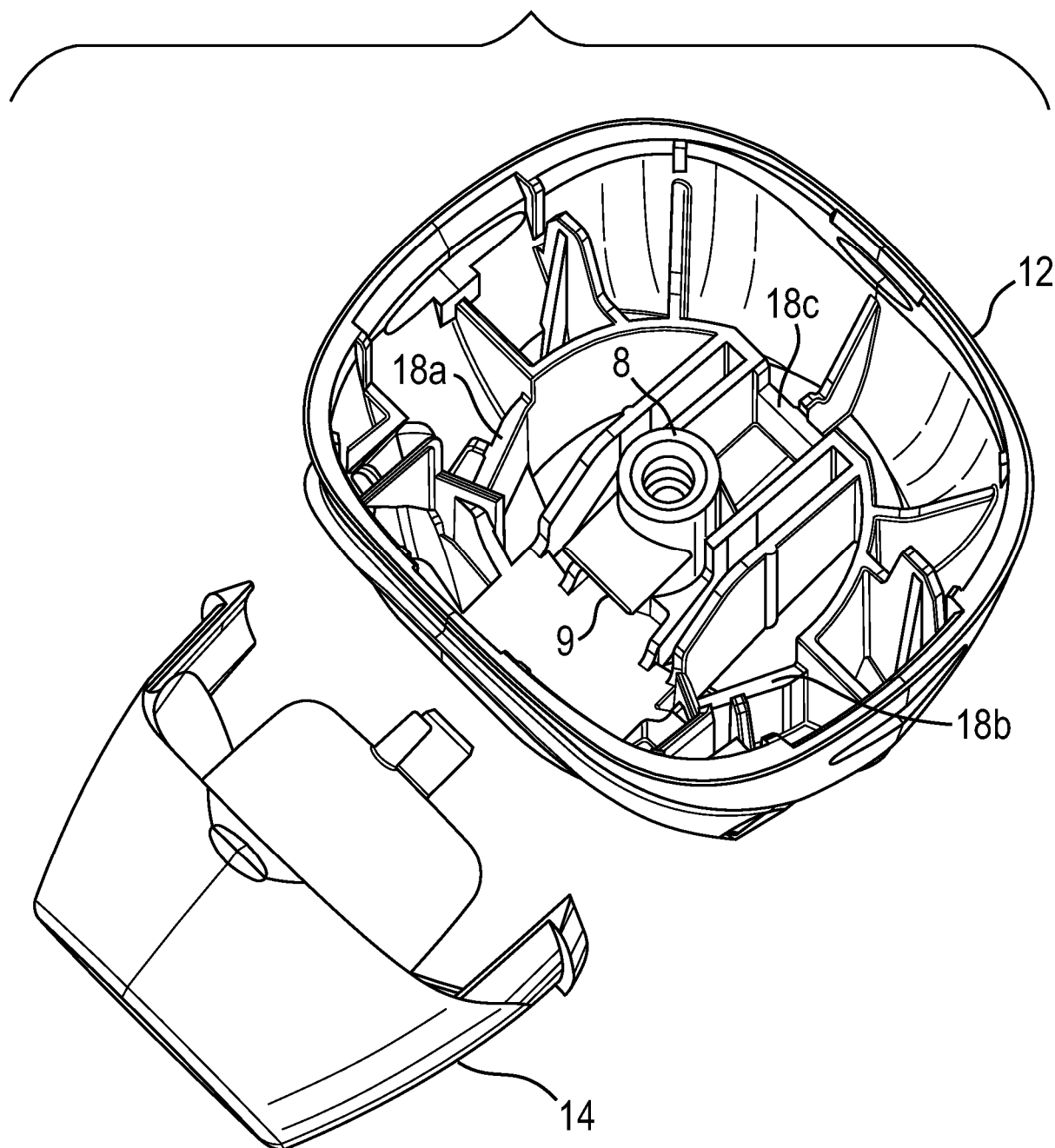


FIG. 29a

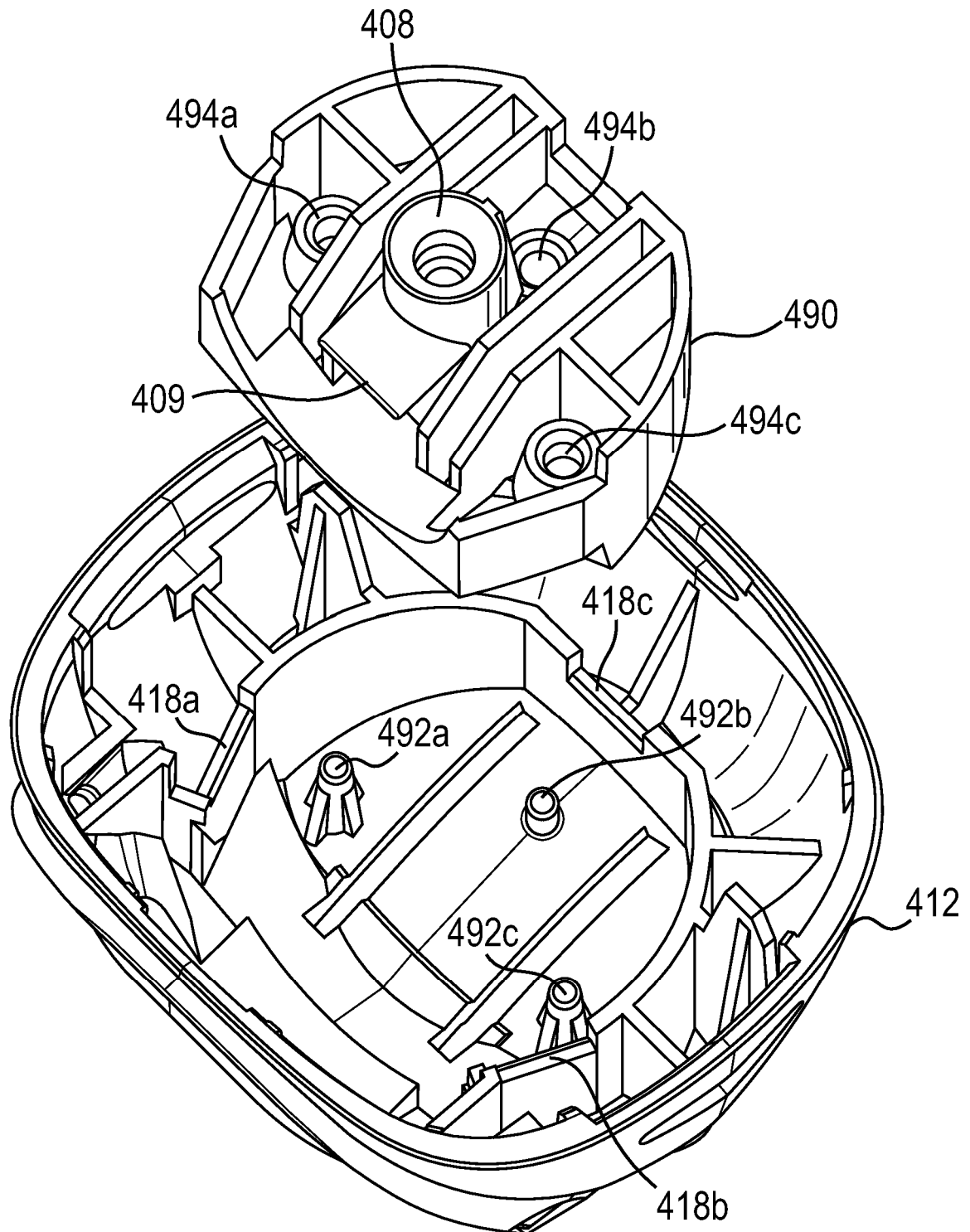


FIG. 29b

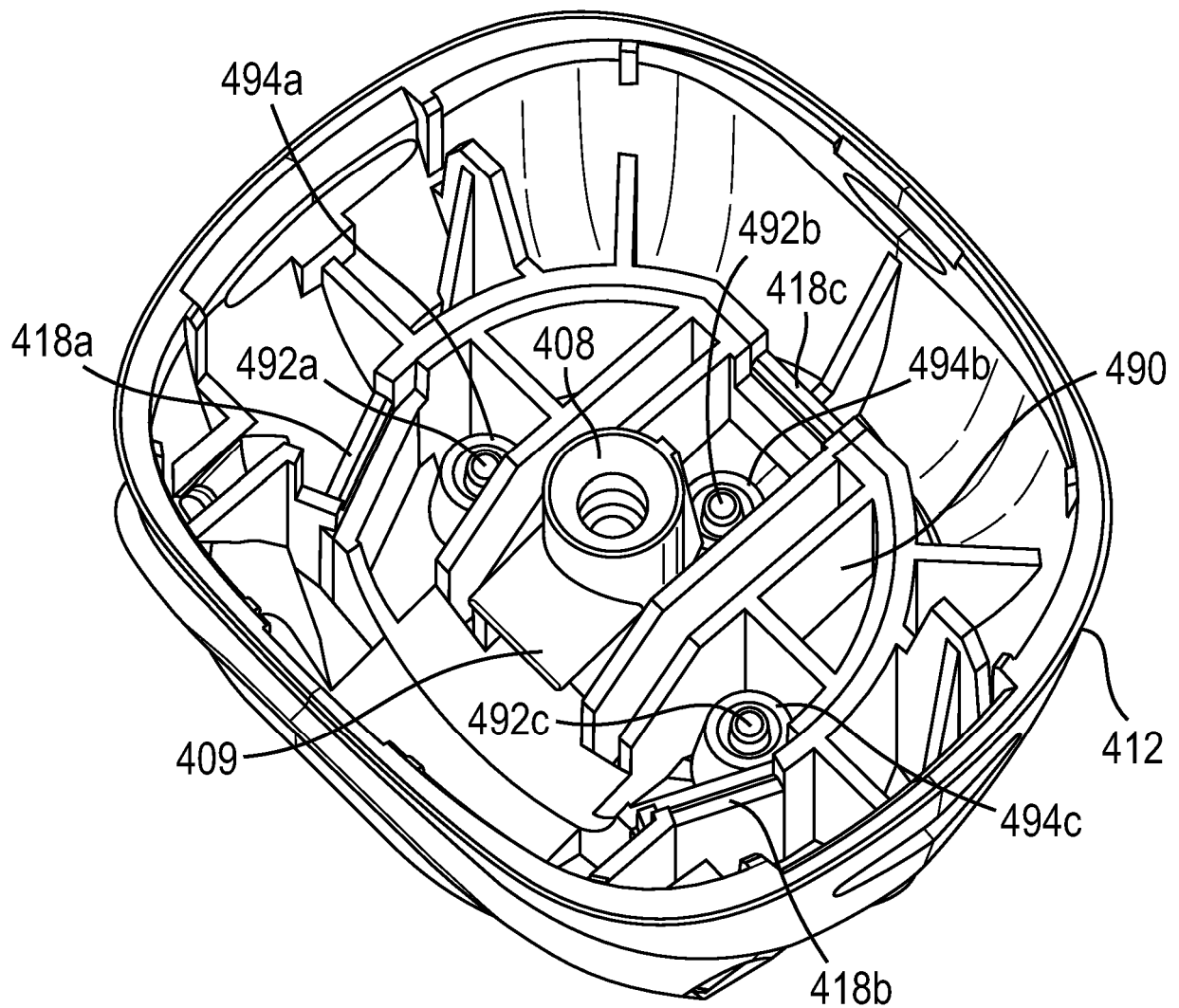


FIG. 30a

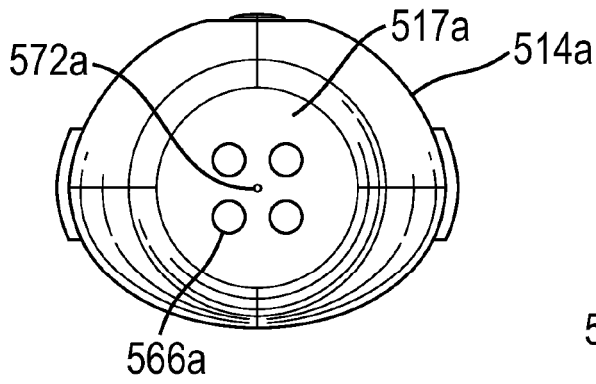


FIG. 30b

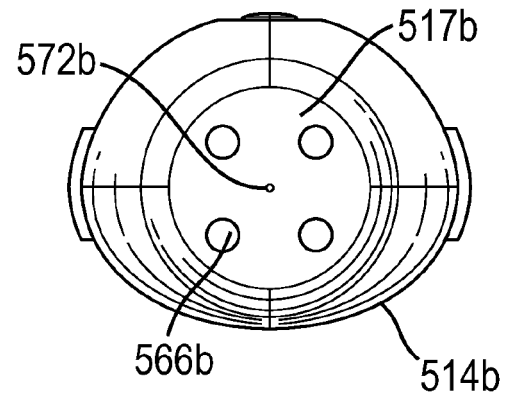


FIG. 30c

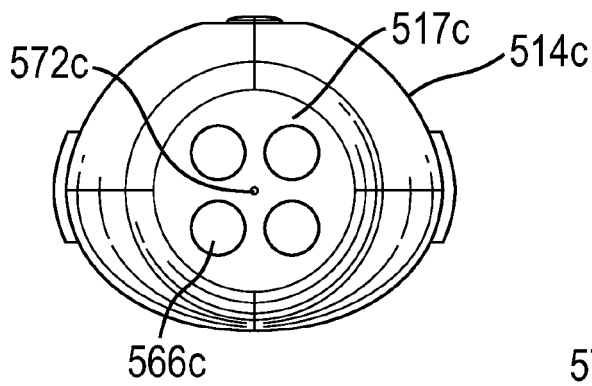


FIG. 30d

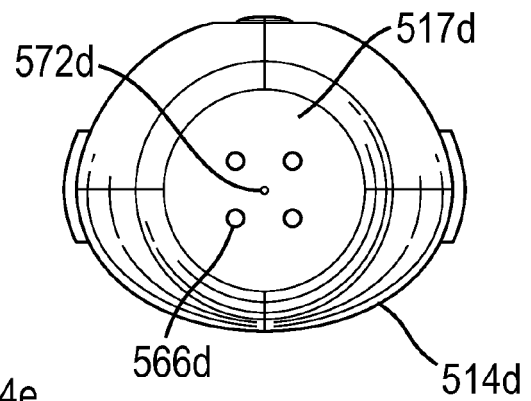


FIG. 30e

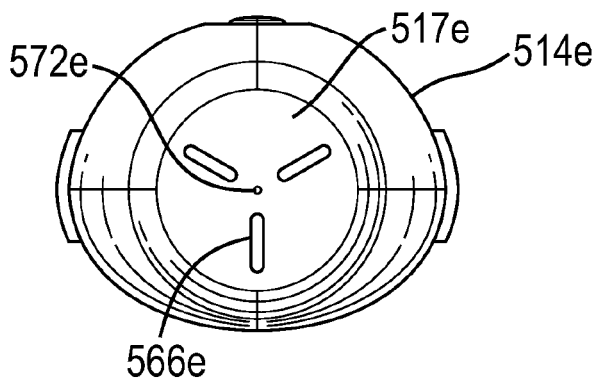


FIG. 30f

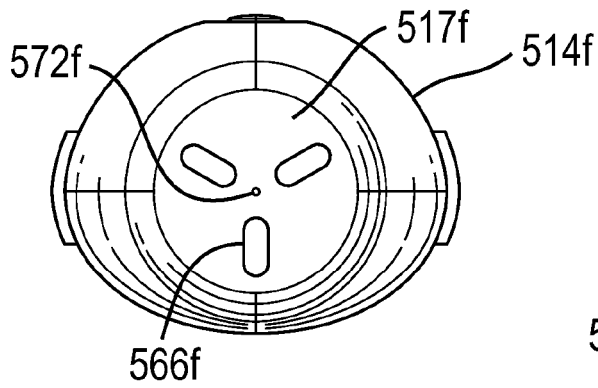


FIG. 30g

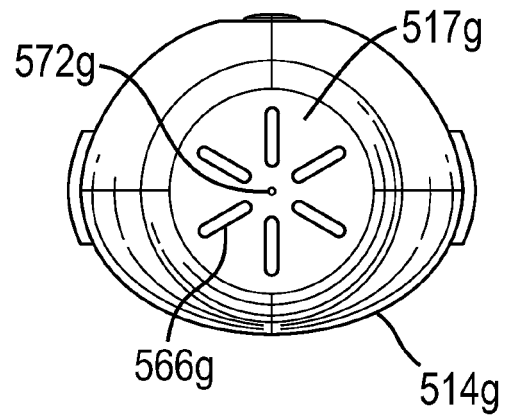


FIG. 30h

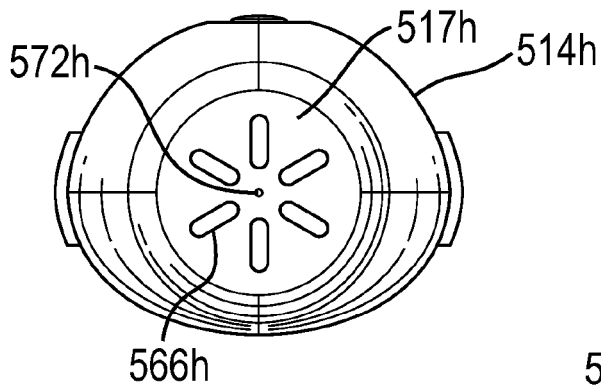


FIG. 30i

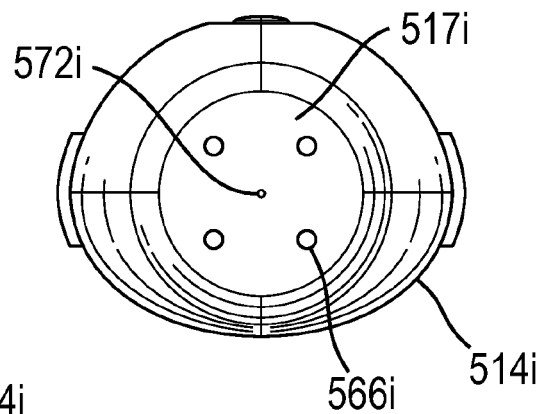


FIG. 30j

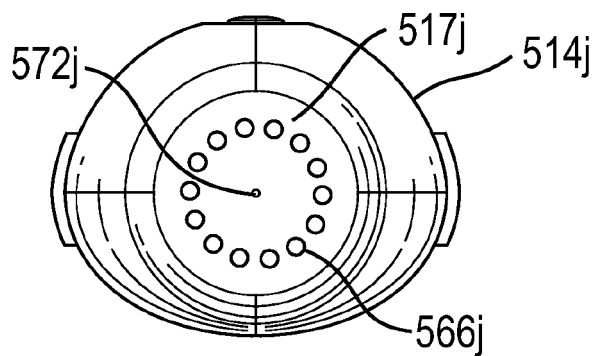


FIG. 30k

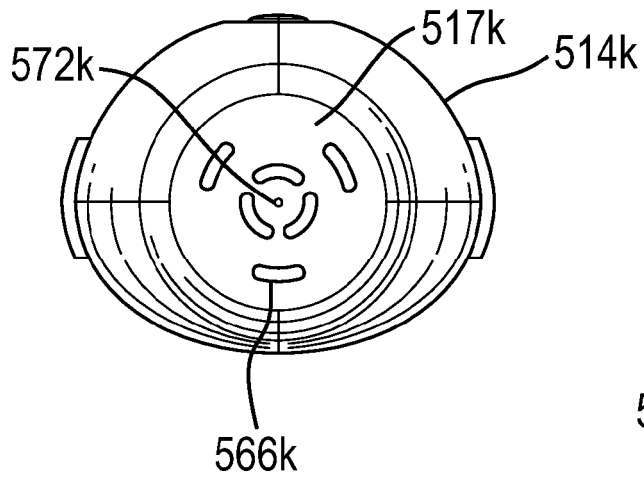


FIG. 30l

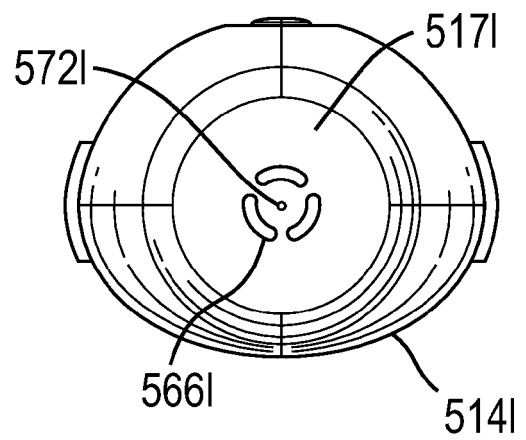


FIG. 30m

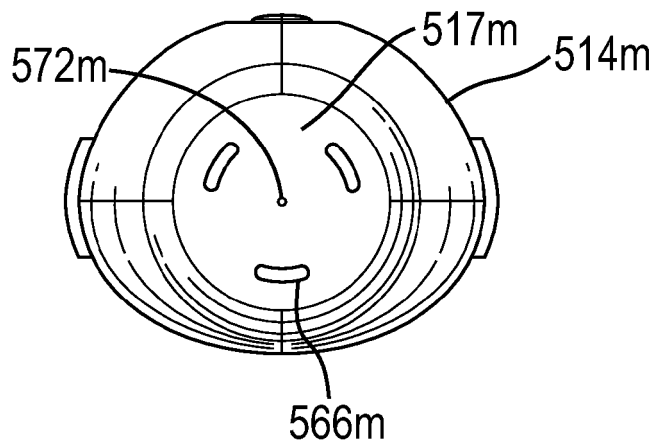


FIG. 30n

