

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 602**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2006 PCT/GB2006/002831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2007 WO07012871**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2006 E 06765149 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 1907037**

54 Título: **Distribuidor de medicamentos**

30 Prioridad:

28.07.2005 GB 0515584

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

02.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CONNELL, HUGH ALEXANDER;
HARVEY, STEPHEN JAMES y
TANSLEY, ROBERT W.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 745 602 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 medicamentos

5 Solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido N.º 0 515 584.1 presentada el 28 de julio de 2005.

10 Campo técnico

La presente invención se refiere a un distribuidor de medicamentos para distribuir medicamentos. La invención se refiere particularmente a un distribuidor para su uso en la distribución de medicamentos en forma de polvos o comprimidos.

15

Antecedentes de la invención

El uso de dispositivos de inhalación para la administración de medicamentos, por ejemplo, en terapia de broncodilatación es bien conocido. Tales dispositivos generalmente comprenden un cuerpo o carcasa dentro del cual se encuentra un portador de medicamentos. Los dispositivos de inhalación conocidos incluyen aquellos en los que el portador del medicamento es una tira blíster que contiene varias dosis individuales de medicamento en polvo. Tales dispositivos usualmente contienen un mecanismo para acceder a estas dosis, que generalmente comprenden medios de perforación o medios para desprender una lámina de tapa de una lámina base. Se puede entonces acceder al medicamento en polvo e inhalarlo. Tal mecanismo también se puede usar para distribuir medicamentos en forma de comprimidos en el que al desprender la lámina de tapa de la lámina base se revela un comprimido para su extracción y posterior consumo.

Con tales dispositivos, el acceso a cada dosis se habilita usualmente en serie haciendo avanzar la tira dentro del dispositivo para llevar secuencialmente cada dosis individual de medicamento llevada por la tira a una estación de apertura. Los dispositivos conocidos, incluido el que se vende bajo la marca comercial Diskus® de GlaxoSmithKline Plc., generalmente comprenden un mecanismo de palanca accionable por el usuario acoplado a un mecanismo de avance de tira (por ejemplo, a través de un tren de engranajes). Por lo tanto, el usuario acciona la palanca para avanzar la tira haciendo que la siguiente dosis individual de medicamento esté disponible en la estación de apertura. Tales dispositivos también comprenden usualmente una boquilla a través de la cual un usuario inhala para lograr la administración inhalada de la dosis individual de medicamento. Es deseable que se proporcione una cubierta protectora a la boquilla para evitar la contaminación por suciedad o partículas de polvo. En uso, el usuario desprende la cubierta de boquilla para revelar la boquilla antes de inhalar a través de la misma. Ciertos dispositivos, incluido el dispositivo de inhalación Diskus® de GlaxoSmithKline Plc., tienen una cubierta de boquilla que está unida a una carcasa del dispositivo y se puede mover reversiblemente (por ejemplo, mediante un movimiento pivotante) desde una posición en la que la boquilla está cubierta a una posición en la que la boquilla está descubierta.

El solicitante ha apreciado que es potencialmente deseable desde el punto de vista de minimizar el número de etapas necesarias para preparar el dispositivo para la acción para acoplar el movimiento de la cubierta de boquilla para revelar la boquilla con el accionamiento de la palanca para avanzar la tira dentro del dispositivo. Sin embargo, el solicitante también ha apreciado un problema potencial en el sentido de que el usuario puede desear abrir la tapa para revelar la boquilla para la limpieza, etc., pero no desea que esa acción también provoque un avance de la dosis. En solución a este problema, el solicitante ha ideado un dispositivo que tiene una cubierta de boquilla móvil que se puede mover secuencialmente desde una primera posición de 'boquilla cubierta' a una posición intermedia de 'boquilla descubierta', pero luego se puede mover aún más para enganchar un mecanismo de avance de la tira para causar avance de la tira dentro del dispositivo.

Cada uno de los documentos WO 2005/014089 A1 y WO 2005/037353 A1 divulga un distribuidor de medicamentos para su uso con al menos un portador de medicamentos que lleva múltiples porciones de medicamento distintas, comprendiendo dicho distribuidor de medicamentos (a) un mecanismo de distribución accionable para distribuir las porciones de medicamento distintas llevadas por dicho al menos un portador de medicamentos; (b) una boquilla; y (c) una cubierta para dicha boquilla, dicha cubierta está montada de forma móvil en el distribuidor para movimiento secuencial desde una primera posición, en la que dicha boquilla está cubierta, a una segunda posición, en la que dicha boquilla está parcialmente descubierta, a una tercera posición en la que dicha boquilla está descubierta. El documento WO 2005/014089 A1 además divulga que dicha cubierta está adaptada para acoplarse con dicho mecanismo de distribución de tal manera que solo el movimiento de la cubierta desde la segunda posición hasta la tercera posición resulta en el accionamiento del mecanismo de distribución, en el que el mecanismo de distribución comprende una primera parte para que la cubierta está conectada y que se mueve con la cubierta y una segunda parte accionable por la primera parte para operar en el al menos un portador de medicamentos para distribuir las distintas porciones de medicamento.

Cada uno de los documentos US 6102179 A y US 5469843 A divulga un distribuidor de medicamentos con cinta en polvo con un mecanismo de accionamiento accionado por una cubierta de boquilla y que implica un trinquete y un engranaje impulsor.

5 Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un distribuidor de medicamentos para su uso con al menos un portador de medicamentos como se establece en la reivindicación 1.

10 El distribuidor de medicamentos de la presente invención es preferentemente un distribuidor manual y operable.

El distribuidor de medicamentos de la presente invención es preferentemente un inhalador, en particular un inhalador de polvo seco (DPI). Usualmente, el DPI será del tipo accionado por la respiración; es decir, la inhalación del paciente en la boquilla crea una corriente de aire inspiratoria en/a través del DPI que arrastra el polvo del medicamento desde el (los) llevador(es) del medicamento al tracto respiratorio del paciente.

15 En una primera realización en la presente memoria descriptiva, el distribuidor de medicamentos está diseñado para recibir un único portador de medicamentos de forma opcionalmente alargada.

20 En una segunda realización en la presente memoria descriptiva, el distribuidor de medicamentos está diseñado para recibir múltiples portadores de medicamentos, opcionalmente alargados. Preferentemente, el distribuidor de medicamentos está diseñado para recibir de dos a cuatro de tales portadores de medicamentos, más preferentemente dos de tales portadores. De manera adecuada, dentro del contexto de esta segunda realización, las distintas porciones de dosis de medicamento liberables desde cada uno de los múltiples portadores de medicamentos en combinación comprenden una dosis definida de producto de combinación. Es decir, que cuando se combinan juntas (por ejemplo, durante la liberación), las distintas porciones de dosis de medicamento activo forman una dosis única de un tratamiento de medicamento 'multiactivo'.

30 Los portadores de medicamentos adecuados para su uso con el distribuidor de medicamentos en la presente memoria descriptiva tienen múltiples porciones de dosis distintas llevadas de ese modo. Las porciones de dosis distintas se disponen usualmente de manera separada, más preferentemente en disposición progresiva (por ejemplo, progresión en serie) en el portador de modo que cada porción de dosis sea accesible por separado.

35 El término portador de medicamentos en la presente memoria descriptiva se usa para definir cualquier forma adecuada de portador. De manera adecuada, cada portador de medicamentos de forma alargada tiene la forma de una tira o cinta. En un aspecto preferido, el portador tiene una forma de envase blíster, pero también podría, por ejemplo, comprender un portador sobre el que se haya aplicado el medicamento mediante cualquier proceso adecuado que incluye impresión, pintura y oclusión al vacío.

40 En un aspecto, el portador del medicamento comprende un envase blíster en forma laminada. De manera adecuada, el laminado comprende material seleccionado del grupo que consiste en una lámina metálica, material polimérico orgánico y papel. Las láminas metálicas adecuadas incluyen aluminio o papel de estaño que tienen un espesor de 5 a 100 μm , preferentemente de 10 a 50 μm , tal como 20 a 30 μm . Los materiales poliméricos orgánicos adecuados incluyen polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo y tereftalato de polietileno.

45 El acceso a las porciones de dosis de medicamento comprendidas dentro de los compartimentos del portador en forma de tira alargada es por cualquier medio de acceso adecuado que incluye desgarrar, perforar o desprender los compartimentos relevantes.

50 Un portador de medicamentos en forma de envase blíster adecuado comprende una tira blíster desprendible. De manera adecuada, la tira blíster desprendible comprende una lámina base en la cual se forman los blísteres para definir compartimentos en los mismos para contener distintas porciones de dosis de medicamento y una lámina de tapa que está sellada herméticamente a la lámina base excepto en la región de los blísteres de tal manera que la lámina de tapa y la lámina base se pueden desprender. Las láminas base y de tapa están usualmente selladas entre sí en toda su anchura, excepto por las porciones del extremo frontal en el que usualmente no están selladas entre sí. Por lo tanto, se presentan porciones separadas de la base y de la tapa del extremo frontal al final de la tira. Las láminas respectivas de tapa y base se pueden separar al desprenderse entre sí para (por ejemplo, por separado) liberar el contenido de cada compartimento.

60 De manera adecuada, la lámina de tapa comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) papel; unido adhesivamente a (b) poliéster; unido adhesivamente a (c) papel aluminio; que está recubierto con una laca de sellado térmico para unir a la lámina base. El espesor de cada capa se puede seleccionar de acuerdo con las propiedades deseadas, pero usualmente es del orden de 5 a 200 micrómetros, particularmente de 10 a 50 micrómetros.

65

De manera adecuada, la lámina base comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida adhesivamente a (b) papel aluminio; unido adhesivamente a (c) una tercera capa que comprende un material polimérico (por ejemplo, cloruro de polivinilo).

5 Se pueden emplear varias técnicas conocidas para unir la tapa y la lámina base y, por lo tanto, para sellar los blísteres de la tira blíster desprendible. Tales procedimientos incluyen unión adhesiva, unión de metal caliente, soldadura de metal caliente, soldadura de radiofrecuencia, soldadura láser, soldadura ultrasónica y sellado de barra caliente. La lámina de tapa y la lámina base de la tira blíster desprendible son particularmente sellables mediante procedimientos de sellado en "forma fría", que se realizan a temperaturas más bajas que los
10 procedimientos convencionales de sellado por calor. Tales procedimientos de sellado en 'forma fría' son de particular utilidad cuando el medicamento o la formulación del medicamento para la contención dentro del blíster es sensible al calor (por ejemplo, se degrada o desnaturaliza al calentarse). Los procedimientos de sellado de 'forma fría' adecuados se llevan a cabo a una temperatura en el intervalo de 150-250 °C, más preferentemente, 210-240 °C.

15 En un aspecto particular, un primer portador de medicamentos de forma alargada tiene múltiples porciones de dosis de medicamento monoactivas distintas llevadas de ese modo y un segundo portador de medicamentos de forma alargada tiene múltiples porciones de dosis activas múltiples distintas (particularmente, porciones de dosis biactivas, es decir, que comprenden dos componentes activos) porciones de dosis de medicamento llevadas de ese modo. En combinación, los componentes de medicamento monoactivo y activo múltiple comprenden un
20 producto de medicamento de combinación definido.

De manera adecuada, las múltiples porciones de dosis distintas se proporcionan a cada portador de medicamentos en series uniformes. En particular, la separación (es decir, el paso) entre cada porción de dosis es uniforme en
25 toda la serie. Sin embargo, en otros aspectos, la separación (es decir, el paso) puede variar a lo largo de la serie (es decir, no ser uniforme). En ejemplos específicos, el paso puede disminuir o aumentar progresivamente a lo largo de la serie.

30 Cuando se proporciona una pluralidad de portadores de medicamentos en forma alargada al distribuidor de medicamentos, estos se pueden disponer en cualquier configuración adecuada. Una configuración preferida es la configuración 'lado a lado', en la que, por ejemplo, dos portadores (por ejemplo, dos tiras blíster enrolladas) están dispuestos para alinearse uno al lado del otro en el distribuidor. Otra configuración preferida es la configuración de 'doble piso', en la que, por ejemplo, dos portadores (por ejemplo, dos tiras blíster enrolladas que comparten el mismo eje de enrollado) están dispuestos uno encima del otro en el distribuidor.

35 La carcasa puede adoptar cualquier forma o forma adecuada para acomodar las otras características del distribuidor de medicamentos. En un aspecto particular, la carcasa toma la forma de una carcasa que comprende dos mitades de carcasa que se unen para formar la carcasa en forma de carcasa, en su conjunto.

40 De manera adecuada, cuando el distribuidor de medicamentos es adecuado para acomodar varios portadores de medicamentos, algunos o todos los componentes del mecanismo de distribución son comunes para cada uno de los portadores de medicamentos. La ventaja de tener componentes comunes es que se puede minimizar el número de partes separadas en el distribuidor de medicamentos.

45 En otros aspectos, la acción de aquellos componentes que no son comunes puede estar, en algunos aspectos, adecuadamente acoplada. El acoplamiento se logra de cualquier manera adecuada, incluidos los enlaces mecánicos (por ejemplo, engranajes o mediante el uso de brazos/barras de acoplamiento) o controles de acoplamiento electromecánico. La ventaja del acoplamiento es que la indexación/avance de cada portador de medicamentos puede lograrse de manera acoplada.

50 En otros aspectos, la mayoría o incluso todos los componentes del mecanismo de distribución son distintos. En un aspecto particular, el distribuidor está dispuesto de tal manera que cada uno de los uno o más portadores de medicamentos se puede indexar/avanzar por separado, proporcionando así la oportunidad de patrones de dosificación complejos en los que se puede acceder a cualquier combinación, o de hecho cualquiera, de la pluralidad de tiras.

55 Se prevén realizaciones tanto en las que hay una única estación de recepción que es capaz de recibir múltiples portadores de medicamentos como también aquellas en las que cada portador de medicamentos es recibido por una estación de recepción distinta (es decir, individual). En el último caso, las estaciones de recepción individuales pueden estar acopladas o no.

60 La liberación puede tener cualquier forma adecuada. Cuando el portador de medicamentos alargado tiene la forma de una tira blíster, la liberación puede comprender, por ejemplo, medios para romper, perforar, rasgar o acceder de otro modo al blíster. En un aspecto preferido particular, en el que el portador del medicamento está en forma de una tira blíster desprendible, la liberación comprende medios para separar la tira blíster. En un aspecto de la
65

presente invención, cada tira blíster se desprende alrededor de una característica definida en forma de pico o cuña del distribuidor.

5 La salida puede tener cualquier forma adecuada, pero en particular toma la forma de un colector para guiar la dosis de medicamento liberada a la boquilla.

10 El término "boquilla" se usa en la presente memoria descriptiva para significar un elemento a través del cual el paciente puede inhalar. En un aspecto, esa inhalación es por vía oral con el paciente colocando la boquilla en su boca. En un aspecto alternativo, la boquilla comprende una boquilla para su inserción en la cavidad nasal de un paciente.

15 La salida es preferentemente una salida única, que se comunica con la una o más porciones de medicamento distintas en su liberación por dicha salida de liberación. La comunicación es, por ejemplo, a través de medios de canalización de aire comunes (por ejemplo, formada como un tubo de aire o colector) que se comunica con la boquilla. Por lo tanto, el paciente puede respirar a través de la boquilla, y luego la respiración se transfiere a través de los medios de canalización de aire comunes a la(s) porción(es) de medicamento liberado, permitiendo así la inhalación del medicamento.

20 La indexación por medio del indexador ocurre usualmente de manera secuencial, por ejemplo, accediendo a porciones dispuestas secuencialmente en serie a lo largo de la longitud del portador alargado. Cuando están presentes varios portadores de medicamentos, la indexación de cada portador puede disponerse de manera acoplada, es decir, cada uno se indexa simultáneamente.

25 En un aspecto preferido, el portador del medicamento comprende una tira blíster desprendible. En este aspecto, la liberación comprende adecuadamente un pelador para desprender una lámina base y una lámina de tapa de cada tira desprendible para abrir un compartimento. De manera adecuada, el pelador incluye un actuador de tapa para separar una lámina de tapa de una lámina base de un compartimento que se ha recibido en la estación de apertura.

30 Preferentemente, se proporciona un distribuidor de medicamentos en la presente memoria descriptiva, para su uso con uno o más portadores de medicamentos en forma de tiras blíster, cada uno con múltiples compartimentos distintos para contener porciones de dosis de medicamento, en el que dichos compartimentos están separados a lo largo de la longitud y definidos entre dos láminas desprendibles aseguradas entre sí, en las que el mecanismo de distribución comprende:

- 35
- a) una estación de apertura para recibir un compartimento de uno o más portadores de medicamentos;
 - b) un pelador colocado para enganchar una lámina base y una lámina de tapa de un compartimento que se ha recibido en dicha estación de apertura para desprender dicha lámina base y lámina de tapa, para abrir
 - 40 dicho compartimento;
 - c) una salida, posicionada para estar en comunicación con un compartimento abierto a través del cual un usuario puede acceder a una porción de dosis de medicamento desde dicho compartimento abierto; y
 - 45 d) un indexador para indexar individualmente los compartimentos distintos de uno o más portadores de medicamentos.

50 De manera adecuada, cuando se alojan varios portadores de medicamentos alargados, se proporciona una estación de apertura común para recibir un compartimento de cada uno de los múltiples portadores de medicamentos. En otro aspecto, se proporcionan distintas estaciones de apertura para recibir un compartimento de cada portador de medicamentos. De manera adecuada, las distintas estaciones de apertura se unen mediante un conducto de comunicación u otros medios para permitir la unión de los medicamentos liberados por separado.

55 De manera adecuada, el uno o más portadores de medicamentos en forma de tira desprendible son accionados por un pelador (es decir, medios de desprendimiento). El pelador engancha una lámina base y una lámina de tapa de un compartimento que se ha recibido en la estación o estaciones de apertura para desprender la lámina base y la lámina de tapa para abrir un compartimento. En un aspecto, cada portador de medicamentos en forma de tira desprendible es actuado por un pelador común. En otros aspectos, cada tira desprendible actúa sobre su propio pelador (es decir, separado).

60 De manera adecuada, el pelador incluye un actuador de tapa para separar una lámina de tapa y una lámina base de un compartimento que se ha recibido en la estación de apertura.

65 En un aspecto, el actuador de tapa comprende una rueda sobre la cual se enrolla la lámina de tapa, teniendo dicha rueda una superficie de enrollado efectiva que permanece aproximadamente constante cuando aumenta la tensión

- 5 en la lámina de tapa. En un aspecto, esto se puede lograr moldeando el actuador de tapa en forma de 'rueda plegable' en la que la rueda se pliega (es decir, el diámetro de la rueda disminuye) a medida que la lámina de tapa se enrolla a su alrededor para darle un diámetro de enrollado efectivo total aproximadamente constante (según lo definido por el diámetro de la rueda y la tira enrollada a su alrededor). De manera adecuada, dicha "rueda plegable" comprende una pluralidad de brazos elásticamente flexibles que se extienden cada uno desde un ángulo con respecto a un radio. El extremo frontal de la lámina de tapa está enrollado sobre uno de dichos brazos elásticamente flexibles para asegurar inicialmente la lámina de tapa a la rueda.
- 10 De manera alternativa, el actuador de tapa comprende una rueda sobre la cual se enrolla la lámina de tapa, dicha rueda de la lámina de tapa tiene una superficie de enrollado efectiva, cuyo diámetro efectivo aumenta después de cada uso del distribuidor a medida que la lámina de tapa se enrolla alrededor de la rueda. Luego se proporcionan medios de compensación para compensar este aumento, que de otro modo conduciría a una variación en la tensión experimentada por la lámina de tapa a lo largo de su longitud y, por lo tanto, a una variación en su indexación a lo largo del tiempo.
- 15 En un aspecto, el distribuidor comprende medios de compensación colocados entre dicha estación de apertura y dicha rueda de lámina de tapa para reducir la longitud de dicha lámina de tapa entre ellos para compensar cualquier aumento en el diámetro de la superficie de enrollado efectiva de la rueda de lámina de tapa durante uso del distribuidor.
- 20 En un aspecto, los medios de compensación toman la forma de un muelle de torsión montado en el actuador de tapa que proporciona una fuerza de torsión de compensación al actuador de tapa de manera que la tensión proporcionada en la lámina de tapa permanezca aproximadamente constante a lo largo de la tira del blíster.
- 25 De manera adecuada, el distribuidor comprende una guía para guiar la lámina de tapa y la lámina base a lo largo de trayectorias separadas en la estación de apertura. La lámina de tapa se hace pasar alrededor de la porción de guía sobre el actuador de tapa. En un aspecto, la guía comprende un mecanismo de rodillo. La lámina de tapa se alimenta sobre los rodillos al actuador de tapa.
- 30 De manera adecuada, el indexador comprende una rueda de índice rotativa que tiene cavidades en la misma, dicha rueda de índice puede acoplarse con un portador de medicamentos en uso con dicho distribuidor de medicamento de modo que dichas cavidades reciban cada una un compartimento respectivo de la lámina base de una tira blíster en uso con dicho distribuidor de medicamentos.
- 35 De manera adecuada, la carcasa del distribuidor de medicamentos comprende adicionalmente una primera cámara en la que se aloja inicialmente al menos un portador de medicamentos y desde el cual se distribuye y una segunda cámara para recibir la porción usada de la lámina base después de que se haya indexado alrededor de la rueda de índice y separada de la lámina de tapa. De manera adecuada, dicha primera cámara y dicha segunda cámara son separables por una pared. En un aspecto, dicha pared es móvil para ajustar el tamaño de dichas primera y segunda cámaras. En otro aspecto, la pared es montable de forma pivotante. De manera alternativa, la pared se puede montar en forma deslizable.
- 40 De manera adecuada, la cubierta está montada en la carcasa mediante un montaje adecuado tal como un montaje pivotante.
- 45 El movimiento de la cubierta desde su primera posición a su segunda posición es reversible y permite el recubrimiento reversible y al menos el descubrimiento parcial de la boquilla. Además, dicho movimiento reversible de la primera a la segunda posición no resulta en ningún accionamiento del mecanismo de distribución.
- 50 Al mover la cubierta de la segunda a la tercera posición, la cubierta se acopla (por ejemplo, se engancha directa o indirectamente) al mecanismo de distribución, de modo que resulta en su accionamiento.
- 55 Preferentemente, el movimiento de la cubierta de la primera a la segunda a la tercera posición se realiza a lo largo de una trayectoria definida. La trayectoria puede ser, por ejemplo, lineal o arqueada (por ejemplo, alrededor de un eje de rotación).
- 60 De manera adecuada, la naturaleza y dirección de la trayectoria se define por la forma del montaje de la cubierta en la carcasa. En un aspecto, se define una pista dentro de la carcasa para recibir un seguidor de pista proporcionado a la cubierta, y al seguir la pista se define una trayectoria adecuada.
- 65 De manera alternativa, la cubierta está dispuesta para el movimiento de rotación alrededor de un eje. De acuerdo con la invención, la cubierta interactúa con un trinquete, que a su vez interactúa con un engranaje impulsor para accionar el mecanismo de distribución. De acuerdo con la invención, en la primera posición, el trinquete está separado del engranaje impulsor y en la segunda posición el trinquete engancha el engranaje impulsor de tal manera que un movimiento adicional del mismo a la tercera posición resulta en el movimiento del engranaje

impulsor y, por lo tanto, el avance del mecanismo de distribución.

De manera adecuada, el trinquete y/o el engranaje impulsor están provistos de una característica antirretorno para evitar la rotación de retorno (es decir, inversa) del mismo.

5

Opcionalmente, el distribuidor de medicamentos en la presente memoria descriptiva comprende un contador de accionamiento o dosis para contar el número de accionamientos del indexador o liberaciones de dosis desde el distribuidor de medicamento. El contador de dosis puede contar la cantidad de dosis que quedan por tomar o la cantidad de dosis tomadas. El contador de dosis puede ser de forma mecánica o electrónica.

10

Opcionalmente, el distribuidor de medicamentos comprende adicionalmente un sistema electrónico de gestión de datos. El sistema de gestión de datos electrónicos tiene capacidad de entrada/salida y comprende una memoria para el almacenamiento de datos; un microprocesador para realizar operaciones en dichos datos; y un transmisor para transmitir una señal relacionada con los datos o el resultado de una operación en los datos. El sistema electrónico de gestión de datos puede ser integral con el cuerpo del distribuidor. De manera alternativa, el sistema electrónico de gestión de datos forma parte de una unidad base que es reversiblemente asociable con el cuerpo.

15

En la presente memoria descriptiva, se describe el uso del distribuidor para distribuir un producto de medicamento.

20

Otros aspectos y características de las realizaciones de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones ejemplares y de las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

25

La invención se describirá ahora con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un portador de medicamentos adecuado para su uso de acuerdo con el distribuidor de medicamentos de la presente invención.

30

Las Figuras 2a a 2e muestran, en vista en perspectiva, etapas secuenciales para preparar un distribuidor de medicamentos.

Las Figuras 3a a 3c muestran, en vista en perspectiva, las etapas secuenciales para preparar un primer distribuidor de medicamentos de acuerdo con una realización de la presente invención para su uso.

35

Las Figuras 4a a 4c muestran, en una vista lateral, las etapas secuenciales correspondientes para preparar el primer distribuidor de medicamentos para su uso, en las que el distribuidor se muestra en ausencia de su carcasa externa.

40

La Figura 5 muestra, en una vista en perspectiva en despiece ordenado, el mecanismo de engranaje del primer distribuidor de medicamentos.

Las Figuras 6a a 6c muestran, en vista lateral, detalles del mecanismo de engranaje cuando se prepara para su uso en etapas secuenciales correspondientes a las de las Figuras 3a a 3c y 4a a 4c.

45

La Figura 7 muestra, en una vista lateral, un detalle del mecanismo de "antirretorno" de trinquete del primer distribuidor de medicamentos.

50

La Figura 8 muestra, en una vista lateral, el mecanismo de distribución y los portadores de medicamentos del primer distribuidor de medicamento.

La Figura 9 muestra una vista en despiece ordenado parcial del primer distribuidor de medicamentos en ausencia de su boquilla.

55

La Figura 10 muestra una vista en sección del primer distribuidor de medicamentos.

La Figura 11 muestra una vista en sección del conjunto de boquilla y colector del primer distribuidor de medicamentos.

60

La Figura 12 muestra una vista en planta de un primer colector para usar en la boquilla y el conjunto de colector.

La Figura 13 muestra una vista en planta de un segundo colector para usar en la boquilla y el conjunto de colector.

Descripción detallada de los dibujos

La Figura 1 muestra un portador de medicamentos 100 adecuado para su uso de acuerdo con la presente invención, cuyo portador 100 es del tipo usado en el inhalador DISKUS® ADVAIR® de GlaxoSmithKline.

5 El portador del medicamento comprende una tira flexible 102 que define una pluralidad de compartimentos 104, 106, 108, cada uno de los cuales contiene una porción de una dosis de medicamento de una forma adecuada para inhalación y en forma de polvo. De acuerdo con la presente invención, varias de estas tiras 102 se emplean usualmente en un único distribuidor de medicamentos, en el que cada tira proporciona las porciones de dosis de medicamento componente de un producto de medicamento combinado. Cada tira puede ser del mismo tamaño y/o contener la misma cantidad de dosis (por ejemplo, volumen o masa) o en realizaciones alternativas, se pueden emplear en combinación tiras de diferentes tamaños y/o que contengan diferentes cantidades de dosis.

15 La tira comprende una lámina base 110 en la cual se forman blísteres para definir los compartimentos 104, 106, 108 y una lámina de tapa 112 que está sellada herméticamente a la lámina base excepto en la región de los blísteres de tal manera que la lámina de tapa 112 y la lámina base 110 pueden separarse. Las láminas 110, 112 están selladas entre sí en toda su anchura, excepto por las porciones de extremo frontal 114, 116 en las que preferentemente no están selladas entre sí en absoluto.

20 Las láminas de tapa 112 y base 110 están formadas cada una de un laminado de plástico/aluminio y se adhieren adecuadamente entre sí mediante sellado térmico. La lámina de tapa 112 comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) papel; unido adhesivamente a (b) poliéster; unido adhesivamente a (c) papel aluminio; que está recubierto con una laca de sellado térmico para unir a la lámina base. La lámina base 110 comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida adhesivamente a (b) papel aluminio; unido adhesivamente a (c) una tercera capa que comprende un material polimérico (por ejemplo, cloruro de polivinilo).

30 Se muestra que la tira 102 tiene compartimentos alargados 104, 106, 108 que se extienden transversalmente con respecto a la longitud de la tira 102. Esto es conveniente porque permite que se pueda un gran número de compartimentos 104, 106, 108 provistos en disposición en serie a lo largo de una longitud dada de la tira 102. La tira 102 puede, por ejemplo, estar provista de sesenta o cien compartimentos, pero se entenderá que la tira 102 puede tener cualquier número adecuado de compartimentos.

35 En una realización preferente del primer distribuidor de medicamentos de acuerdo con la presente invención que se describirá más adelante con referencia a las Figuras 3 a 13, los distribuidores contienen dos tiras flexibles idénticas 102, los compartimentos 104, 106, 108 de las cuales las tiras tienen la misma forma y tamaño y equidistantes a lo largo de la longitud de la tira. Los compartimentos de cada tira contienen el mismo medicamento en polvo, la cantidad (porción de dosis) en cada compartimento de la tira es la misma que en los otros compartimentos de esa tira. Sin embargo, una tira tendrá al menos un ingrediente activo diferente en su medicamento en polvo que la otra tira. Por lo tanto, en uso, el paciente puede inhalar simultáneamente una porción de dosis de cada tira, las porciones de dosis combinadas constituyen una terapia de dosis fija multiactiva.

45 Las Figuras 2a a 2e muestran etapas secuenciales para preparar un distribuidor de medicamentos manual y operable para su uso, siendo el distribuidor un inhalador de polvo seco (DPI). Para simplificar, solo las partes a las que se hace referencia en la descripción correspondiente a continuación se etiquetan en cada Figura.

50 La Figura 2a muestra el distribuidor de medicamentos que comprende una carcasa 220, en la que la pista 222 está definida para recibir el seguidor (no visible) provisto a la cubierta de boquilla 230. En uso, la cubierta de boquilla 230 es móvil a lo largo de una trayectoria definida por la relación entre el seguidor y la pista 222. En la Figura 2a, la cubierta de boquilla 230 está en una primera posición en la que la boquilla no es visible. En otras palabras, la boquilla está cubierta y protegida por la cubierta 230. También se proporciona a la carcasa 220 la ventana 224 a través de la cual es visible una indicación de recuento de dosis 225, en este caso de '30'.

55 En la Figura 2b, la cubierta de boquilla 230 se ha movido a una segunda posición, en la que la boquilla 232 está descubierta. También ahora es visible parte del cierre de ajuste a presión 226, que interactúa con una característica similar (no visible) en la cubierta de boquilla 230 para bloquear la cubierta 230 en su lugar cuando está en la primera posición de la Figura 2a. El movimiento de la cubierta 230 desde la primera posición a la segunda posición no acciona un mecanismo de distribución (no mostrado) en el distribuidor ni el accionamiento del contador de dosis (mecanismo no mostrado).

60 En la Figura 2c, la cubierta de boquilla 230 se ha movido más a lo largo de la pista 222 a una tercera posición, en la que parte de la cubierta 230 se extiende más allá de la base 221 de la carcasa. Como resultado del movimiento adicional de la segunda a la tercera posición, el mecanismo de distribución (no visible) se acciona en el distribuidor para hacer que una dosis de medicamento esté disponible para inhalación. En otras palabras, el distribuidor de medicamentos ahora está preparado para su uso. El movimiento también ha dado como resultado la activación del

65

contador de dosis del distribuidor de medicamentos, como para disminuir las indicaciones de recuento de dosis 225 en una unidad, en este caso con una nueva lectura de '29'.

5 En la Figura 2d, el distribuidor de medicamentos se presenta al paciente para su inhalación a través de la boquilla 232.

Después de su uso, la cubierta de boquilla 230 se devuelve a la primera posición (es decir, como en la Figura 2a). Esto corresponde a la posición de almacenamiento ('boquilla protegida') del distribuidor.

10 Por lo tanto, se verá que el distribuidor de medicamentos proporciona el movimiento de la cubierta de boquilla 230 para accionar el distribuidor y también, en esta realización, la activación del contador de dosis. El distribuidor de medicamentos también proporciona el movimiento de la cubierta 230 a una posición parcialmente abierta (la primera posición) sin provocar la activación del distribuidor ni, en esta realización, la activación del contador de dosis. Esto permite que el paciente limpie la boquilla 232 y reduce la posibilidad de uso involuntario o accidental del distribuidor, por ejemplo, por un paciente que juega con la cubierta de boquilla 230.

15 Las Figuras 3a a 3c y las Figuras 4a a 4c muestran, cada una, las etapas secuenciales correspondientes para preparar un primer distribuidor de medicamentos manual y operable de acuerdo con una realización de la invención para su uso, el distribuidor en esta realización particular nuevamente es un DPI. Para simplificar, solo las partes a las que se hace referencia en la descripción correspondiente a continuación se etiquetan en cada Figura.

20 El primer distribuidor de medicamentos es del tipo descrito en el documento US-A-2005/0154491 (Anderson *et al*). Es decir, el primer distribuidor de medicamentos está provisto de dos portadores de medicamentos (tiras blíster) como se muestra en la Figura 1 (ver Figura 8, referencias 300a, 300b). Una primera de las tiras contiene el mismo medicamento en polvo en cada uno de sus compartimentos, y la cantidad de ingrediente(s) activo(s) también es la misma en cada compartimento de esa tira. La otra tira contiene de manera similar un polvo de medicamento común en cada uno de sus compartimentos, cada compartimento nuevamente tiene la misma cantidad de ingrediente(s) activo(s). El medicamento en polvo en cada tira puede contener un solo ingrediente activo o una mezcla de ingredientes activos. Sin embargo, el polvo de medicamento en una tira contiene al menos un ingrediente activo que no está en la otra tira. Como se detallará más adelante en la presente memoria descriptiva, al operar el primer distribuidor de medicamentos, se desprende un compartimento de cada tira blíster para exponer los diferentes polvos de medicamento en el mismo. Luego, el paciente inhala en la boquilla (Figura 3c, referencia 332) para inhalar simultáneamente los polvos en los compartimentos abiertos de las tiras 300a, 300b. De este modo, el paciente recibe una dosis medida fija de polvo de medicamento, de la cual los diferentes polvos de medicamento en cada compartimento forman porciones de dosis respectivas.

25 Las Figuras 3a y 4a muestran un distribuidor de medicamentos que comprende una carcasa 320 provista de una cubierta de boquilla 330. Como se puede apreciar en la Figura 4a, la cubierta de boquilla 330 tiene un brazo 334 provisto de una abertura de montaje 336 para el montaje para la interacción con un trinquete 346 de un complejo mecanismo de engranaje 340. En uso, la cubierta de boquilla 330 es rotativamente móvil alrededor de un eje definido por el eje de rotación del trinquete 346. En las Figuras 3a y 4a, la cubierta de boquilla 330 está en una primera posición en la que la boquilla queda cubierta de ese modo. También se proporciona al alojamiento 320 la ventana 324 a través de la cual se pueden ver las indicaciones de recuento de dosis 325 de un contador de dosis (no mostrado).

30 En las Figuras 3b y 4b, la cubierta de boquilla 330 se ha girado a una segunda posición, en la que la boquilla 332 está parcialmente descubierta, pero en el que el mecanismo de engranaje 340 y un mecanismo de distribución asociado, como se describe con más detalle a continuación, no se activa por lo que no se pone a disposición una dosis de medicamento para inhalación. Además, no se ha activado el contador de dosis (no mostrado), por lo que las indicaciones de recuento permanecen iguales.

35 En las Figuras 3c y 4c, la cubierta de boquilla 330 se ha girado más a una tercera posición para descubrir o abrir completamente la boquilla 332. Parte de la cubierta 330 se extiende casi hasta la base 321 de la carcasa 320 en esta posición. Como resultado del movimiento adicional de la segunda a la tercera posición, el mecanismo de engranaje (descrito con más detalle con referencia a las Figuras 5 y 6a a 6c a continuación) y el mecanismo de distribución (descrito con más detalle con referencia a la Figura 8 a continuación) han sido activados en el distribuidor para poner a disposición una dosis de medicamento para su inhalación. En otras palabras, el distribuidor de medicamentos ahora está preparado para su uso. El movimiento también ha dado como resultado la activación del contador de dosis (mecanismo no visible) del distribuidor de medicamentos, como para disminuir las indicaciones de recuento de dosis 325 en una unidad a una nueva lectura de '29'.

Después de su uso, la cubierta de boquilla 330 se devuelve a la primera posición (es decir, como en las Figuras 3a y 4a). Esto corresponde a la posición de almacenamiento ('boquilla protegida') del distribuidor.

65 Con referencia ahora a la Figura 5, se puede apreciar que la carcasa 320 está provisto de la boquilla 332, que

interactúa con un colector 450 que está dispuesto en uso, para dirigir el polvo de medicamento desde los compartimentos abiertos de cada portador de medicamentos 300a, 300b en una estación de apertura 327 (ver Figura 8) para inhalación por un paciente.

5 La Figura 5 también muestra aspectos del mecanismo de engranaje 340 del primer distribuidor de medicamentos de la presente memoria. Se puede apreciar que la carcasa 320 está provista de un chasis interno 328 para la recepción externa de las partes del mecanismo de engranaje 340. Dentro del chasis 328, y como se aprecia mejor con referencia a la Figura 8, se proporcionan imágenes en espejo (izquierda y derecha) de mecanismos distribuidores 350a, 350b para distribuir medicamentos. Se puede considerar que el mecanismo de engranaje 340
10 forma parte de los mecanismos de distribución 350a, 350b.

Con referencia a la Figura 8 con más detalle, la primera y segunda tiras blíster que contienen medicamento 300a, 300b se colocan dentro de las respectivas cámaras izquierda y derecha 303a, 303b del chasis 328. Cada tira blíster 300a, 300b se engancha en múltiples compartimentos respectivos rueda de índice 360a, 360b, del tipo utilizado en el inhalador DISKUS® de GlaxoSmithKline, como se describe y se muestra en US-A-2005/0126568 (Davies *et al*) —vea la Figura 16, rueda de índice 416— y en los dispositivos de inhalación de 'tira gemela' de US-A-2005/0154491 (Anderson *et al*), y los compartimentos sucesivos son guiados hacia una estación de apertura central 327. En la estación de apertura 327, las partes de la lámina de tapa 312a, 312b y la lámina base 314a, 314b de cada tira 300a, 300b se puede separar por desprendimiento de los picos 309a, 309b. La lámina base vacía resultante 314a, 314b se enrolla en las respectivas cámaras base de recogida 315a, 315b. El husillo base de recogida rotativo 313a, 313b ancla el extremo de cada lámina base respectiva 314a, 314b en su cámara 315a, 315b. La rotación progresiva de cada husillo base de recogida respectivo 313a, 313b resulta en que la lámina base de "desperdicio" 314a, 314b se enrolle alrededor de la misma en un rollo apretado. Usualmente, la rotación de cada husillo base 313a, 313b está acoplada a la de la rueda de índice respectiva 360a, 360b.
25

La lámina de tapa usada 312a, 312b se alimenta sobre su pico respectivo 309a, 309b y se enrolla alrededor de la rueda de recogida de tapa respectiva 317a, 317b, que también gira para enrollar la lámina de tapa 312a, 312b sobre la misma. Cada rueda de recogida de tapa 317a, 317b comprende un cubo central, al cual está unida la lámina de tapa 312a, 312b y alrededor de la cual está enrollada, un husillo central (no mostrado) sobre el cual el cubo puede girar y sobre el cual está montado un muelle de torsión (no visible). Esto se describe en detalle en el documento WO-A-2006/018261 (Glaxo Group Limited), en particular la realización descrita con referencia a las Figuras 1 a 4. La función del muelle de torsión es garantizar que se proporcione una tensión de accionamiento aproximadamente constante a cada tira 300a, 300b mediante su rueda de recogida de tapa 317a, 317b a lo largo de cada longitud de tira completa. En particular, cada muelle de torsión actúa para compensar la variación en la tensión de accionamiento asociada con el aumento del diámetro efectivo de enrollado de cada rueda de recogida de tapa 317a, 317b como la lámina de tapa usada 312a, 312b se enrolla gradualmente a su alrededor. Por lo tanto, la indexación uniforme de cada tira 300a, 300b puede mantenerse a lo largo de toda la tira.
30

En uso, el distribuidor se ceba como se muestra en las Figuras 3a a 3c y 4a a 4c moviendo la cubierta 330 desde la segunda posición (como se muestra en las Figuras 3b y 4b) a la tercera posición (como se muestra en las Figuras 3c y 4c) para rotar de manera accionable las ruedas de índice 360a, 360b y las ruedas de recogida de tapa 317a, 317b para hacer avanzar cada tira blíster 300a, 300b, haciendo que se desprenda su compartimento frontal. Para acceder al contenido de los compartimentos abiertos, el paciente respira por la boquilla 332. Esto resulta en una presión negativa que se transmite a través del colector 450 al compartimento frontal abierto de cada tira 300a, 300b en la estación de apertura 327. Esto a su vez, hace que el polvo del medicamento contenido dentro de cada uno de los compartimentos abiertos se extraiga simultáneamente a través del colector común 450 a la boquilla 332 y, por lo tanto, al paciente como una dosis de medicamento de combinación inhalada. Esto se describirá con más detalle más adelante con referencia a las Figuras 9 a 13.
40

Con referencia nuevamente a la Figura 5, se puede apreciar que el mecanismo de engranaje 340 comprende un engranaje de trinquete 342 montado en el husillo de accionamiento 331. El engranaje de trinquete 342, como los otros engranajes, es una forma de rueda que tiene caras internas y externas opuestas 341, 343 (en relación con el exterior del distribuidor) y una superficie circunferencial externa 345a entre las mismas. La cara externa 343 está rebajada para definir una superficie circunferencial interna 345b en relación opuesta a la superficie circunferencial externa 345a. Como se verá, las superficies circunferenciales externa e interna 345a, 345b están provistas de un perfil escalonado para proporcionar las características de trinquete exterior e interior respectivas 344a, 344b para la interacción con trinquete con un trinquete 346, cuya interacción se describirá con más detalle con referencia a Figuras 6a a 6c. Las características de trinquete 344a, 344b son dientes de trinquete separados equiangularmente; en esta realización hay 5 dientes en cada superficie circunferencial 345a, 345b. Los dientes 344a en la superficie circunferencial externa 345a (los 'dientes externos 344a') están desplazados de los dientes 344b en la superficie circunferencial interna 345b (los 'dientes internos 344b'). En otras palabras, ninguno de los dientes internos 344b se encuentra en el mismo radio desde el eje de rotación del engranaje 342 que los dientes externos 344a.
55

Como se aprecia en la Figura 6a, la superficie circunferencial interna 345b comprende segmentos de superficie 349 que conectan cada par adyacente de dientes internos 344b. Cada segmento de superficie 349 consta de una
60

primera y segunda secciones 349a, 349b que se extienden hacia adentro desde los extremos opuestos del segmento 349, la primera sección 349a se extiende hacia adentro a la segunda sección 349b desde un diente interno 344b y la segunda sección 349b se extiende hacia adentro hasta la primera sección 349a del siguiente diente interno adyacente 344b. El radio de curvatura de la primera sección 349a es mayor que la segunda sección 349b por lo que la segunda sección 349b forma una sección en rampa con respecto a la primera sección 349a.

Con referencia a la Figura 5, se apreciará que los husillos base de recogida 313a, 313b y los husillos (no mostrados) de las ruedas de recogida de tapa 317a, 317b están conectados respectivamente a los engranajes base de recogida 362a, 362b y engranajes de recogida de tapa 361a, 361b. Las ruedas de índice 360a, 360b también están provistas de engranajes. La cara interna 341 del engranaje de trinquete 342 está provista de dientes del engranaje impulsor 347 para la interacción (engrane) del accionamiento con (i) el engranaje de una primera de las ruedas de índice 360a, y (ii) un primer engranaje loco 364. El engranaje de la primera rueda de índice 360a engrana con un primer engranaje de la rueda de recogida de tapa 361a y el engranaje de la segunda rueda de índice 361b, que a su vez engrana con el segundo engranaje de recogida de tapa 361b. El primer engranaje loco 364 engrana con un primero de los engranajes de husillo base de recogida 362b y un segundo engranaje loco 365, que a su vez engrana con el segundo engranaje del husillo base de recogida 362a. Esta disposición de tren de engranajes proporciona la indexación de los soportes de medicamento 300a, 300b y el enrollamiento de las láminas base y de tapa 310a,b, 312a,b al mover la cubierta de boquilla 330 desde su segunda posición hasta su tercera posición.

En el documento WO-A-2005/079727 (Glaxo Group Limited), junto con la solicitud de patente de fase nacional de EE. UU. derivada del mismo, se proporciona una descripción más detallada de un mecanismo contador adecuado para su uso en el distribuidor.

El husillo base de recogida 313b se puede usar para accionar este mecanismo contador enganchando con la rueda de accionamiento/rueda de engranaje elevador del mismo.

Como se muestra en las Figuras 5 a 7, el trinquete 346 comprende un cubo central 346a desde la circunferencia exterior del cual dependen una pluralidad de patas elásticas 346b, orientadas circunferencialmente, separadas equiangularmente. El cubo de trinquete 346a comprende además un saliente 346c que, como se muestra en la Figura 4a, se ajusta en la abertura de montaje 336 del brazo de cubierta de boquilla 334 para establecer una conexión de accionamiento directo entre la cubierta de boquilla 330 y el trinquete 346 por el cual el movimiento rotacional de la cubierta de boquilla 330 entre sus posiciones primera a tercera provoca un movimiento rotacional del trinquete 346 en el engranaje de trinquete 342, como se describirá con más detalle poco más adelante. En esta realización particular, 5 patas de trinquete 346b dependen del cubo de trinquete 346a. En otras palabras, el número de patas de trinquete 346b se elige para que coincida con el número de dientes internos 344b del engranaje de trinquete 342.

La interacción del engranaje de trinquete 342 con el trinquete 346 puede entenderse mejor con referencia a las Figuras 6a a 6c, que muestran el movimiento de partes del mecanismo de engranaje 340 del primer distribuidor de medicamentos cuando se prepara para su uso en etapas secuenciales correspondientes a las de Figuras 3a a 3c.

En la posición de reposo de la Figura 6a (es decir, la cubierta de boquilla 330 cerrada), el trinquete 346 está dispuesto angularmente en el engranaje de trinquete 342 de modo que los dientes internos 344b del engranaje de trinquete 342 están separados circunferencialmente de los extremos libres de las patas de trinquete 346b. En la segunda posición de la Figura 6b (es decir, la cubierta de boquilla 330 parcialmente abierta), el trinquete 346 ha girado en el engranaje de trinquete 342 para deslizar las patas de trinquete 346b sobre los segmentos de superficie adyacentes 349 de la superficie circunferencial interior 345b para enganchar los dientes internos 344b. Por lo tanto, se apreciará que, en esta segunda posición, el engranaje de trinquete 342 está listo para el movimiento, pero aún no se ha movido y, por lo tanto, el mecanismo de engranaje global 340 y los mecanismos de distribución 350a, 350b no se han avanzado. En la tercera posición de la Figura 6c (es decir, la cubierta de boquilla 330 completamente abierta), tanto el trinquete 346 como el engranaje de trinquete 342 giran juntos (72° , como se muestra) a través del acoplamiento de las patas de trinquete 346b y los dientes internos 344b, con el fin de avanzar el mecanismo de engranaje global 340 y los mecanismos de distribución 350a, 350b tales como indexar y avanzar cada portador de medicamentos 300a, 330b para abrir un compartimento de cada uno y hacer que el polvo de medicamento contenido en cada compartimento abierto esté disponible en el colector 450 en la estación de apertura 327 para inhalación simultánea por parte del paciente a través de la boquilla abierta 332.

Con referencia a la Figura 7, el distribuidor comprende además una placa de retención interna 381 para cubrir el mecanismo de engranaje 340. La placa de retención 381 está provista de un estante arqueado 383 que se encuentra sobre el engranaje de trinquete 342 y el trinquete 346. Un extremo del estante 383 está configurado como un dedo elástico 384 en el que se proporciona una muesca 385. El trinquete 346 incluye un saliente 346d que se engancha en la muesca cuando el trinquete (y, por lo tanto, la cubierta de boquilla 330) está en su primera posición de reposo de la Figura 6a, como se muestra en la Figura 7. Este acoplamiento entre el saliente del trinquete 346d y la muesca de la placa de retención 385 actúa como un retén para detener la cubierta de boquilla 330 en la posición de 'boquilla cerrada' o de reposo de las Figuras 3a, 4a, 6a y 7.

- La placa de retención 381 comprende además una pata de trinquete fija y elástica 387 para la interacción con los dientes externos 344a del engranaje de trinquete 346 para formar una característica de 'antirretorno' para el engranaje de trinquete 346. Cuando la cubierta de boquilla 330 está abierta, para causar la rotación del trinquete 346 y luego el engranaje de trinquete 342 una vez que las patas de trinquete 346b engranan con los dientes internos 344b, la pata de trinquete 387 no es un impedimento para el movimiento rotacional del engranaje de trinquete 342 cuando la pata de trinquete 387 se desplaza los dientes externos 344a debido a su orientación y la resistencia de la pata de trinquete 387. Sin embargo, cuando la cubierta de boquilla 330 se devuelve a su posición cerrada, a su vez girando el trinquete 346 a su posición de reposo, el engranaje de trinquete 342 se mantiene contra la rotación de retorno por acoplamiento de la pata de trinquete 387 con uno de los dientes exteriores 344a. En consecuencia, la rotación inversa del trinquete 346 en el cierre de la cubierta de boquilla 330 no se transmite al mecanismo de engranaje 340. Por lo tanto, en cada ocasión la cubierta de boquilla 330 se abre y se cierra completamente, el engranaje de trinquete 342 se incrementa en una dirección rotativa solamente.
- 5
- 10
- 15 Cuando la cubierta de boquilla 330 se devuelve a su primera posición de cobertura (Figura 3a) para girar el trinquete 346 en el engranaje de trinquete 342 de nuevo a su posición de reposo (Figura 6a), las patas elásticas 346b se deslizan hacia atrás sobre la circunferencia interna la superficie 345b se separará detrás de diferentes dientes internos 344b listos para la próxima apertura de la cubierta de boquilla 330.
- 20 En la Figura 6a se muestra una vista ampliada de uno de los dientes de engranaje de la rueda de índice 360a que muestra su perfil. Los dientes del engranaje de todos los engranajes en el mecanismo de engranajes se proporcionan con este perfil.
- 25 Una descripción más detallada del colector 450 del primer distribuidor de medicamentos sigue ahora con referencia a las Figuras 9 a 13.
- 30 La Figura 9 muestra el primer distribuidor de medicamentos sin su boquilla 332 y la carcasa 320 comprende el acoplamiento de la primera 420a y segunda 420b partes de cubierta de carcasa. El colector 450 es recibido por la primera parte de cubierta de carcasa 420a de tal manera que un labio que define una entrada 453 a una chimenea de colector 452 se recibe dentro de una pared interna 472 de la primera parte de cubierta de carcasa 420a que define una rejilla de entrada de aire 470. El colector 450 es también recibido por la segunda parte de cubierta de carcasa 420b de modo que un pie sobresaliente 455 del colector 450 se asienta dentro de una cavidad receptora del colector (no mostrada).
- 35 Como se muestra en las Figuras 3a-c, la rejilla de entrada de aire 470 en la primera parte de la cubierta de la carcasa 420a está cubierta por la cubierta de boquilla 330 cuando está en su primera posición o cerrada (Figura 3a), parcialmente descubierta cuando la cubierta de boquilla 330 está en su segunda posición o parcialmente abierta (Figura 3b) y completamente revelada cuando la cubierta de boquilla 330 está en su tercera posición o abierta (Figura 3c).
- 40 En uso, la rejilla de entrada de aire 470 permite que el aire pase desde el exterior del distribuidor al colector 450 a través de la entrada de chimenea 453 a la chimenea 452 en respuesta a la inhalación del paciente en la boquilla 332. Notablemente, la rejilla de entrada de aire 470 proporciona el único punto de entrada de aire de inhalación desde el exterior del primer distribuidor de medicamentos en su colector 450.
- 45 Como también se puede apreciar con referencia a las Figuras 10 y 11, el colector 450 tiene una estructura interna particular en la que la chimenea 452 se ubica por encima de una cámara 460 y comparte parcialmente una pared común 459 con la misma, cuya pared común 459 forma el fondo (en relación con la orientación ilustrada) la pared de la chimenea 452 y parte de la pared superior (en relación con la orientación ilustrada) de la cámara 460.
- 50 La chimenea 452 tiene una entrada de chimenea 453 y un par de salidas de chimenea 454a, 454b. En uso, la chimenea 452 dirige el flujo de aire hacia adentro (como se recibe exclusivamente a través de la rejilla de entrada de aire 470 en la inhalación del paciente) desde la entrada de chimenea 453 al par de salidas de chimenea 454a, 454b. La cámara 460 tiene un par de entradas de cámara 462a, 462b (solo una visible) y una salida de cámara 464. El par de salidas de chimenea 454a, 454b y el par de entradas de cámara 462a, 462b están definidos por un par de orificios circulares, en esta realización particular de diámetro de aproximadamente 3 mm, y cada orificio está provisto de un respectivo cruciforme 451, 461. Cada salida de chimenea 454a, 454b está emparejada con una de las entradas de cámara 462a, 462b colocándolas adyacentes entre sí. La boquilla 332 se proporciona a la salida de la cámara 464 y se monta a presión mediante la característica de montaje a presión 465.
- 55
- 60 Como se detalla anteriormente, cuando la cubierta de boquilla 330 se abre completamente en su tercera posición, el engranaje y los mecanismos de distribución se activan para hacer que cada tira blíster 300a, 300b avance y desprenda un compartimento de cada tira. El compartimento del blíster abierto y desprendido (no mostrado) de cada tira 300a, 300b se encuentra adyacente a uno de los respectivos pares de salidas de chimenea 454a, 454b y entradas de cámara 462a, 462b. Cuando un paciente inhala por la boquilla 332, una corriente de aire fluye desde
- 65

el exterior del distribuidor hacia el colector 450 únicamente a través de la rejilla de entrada de aire 470 hacia la chimenea 452. Las primeras porciones de esta corriente de aire fluyen hacia el compartimento del blíster abierta de cada tira 300a, 300b a través de las salidas de chimenea respectivas 454a, 454b, arrastrando así el polvo de medicamento contenido en los compartimentos en la corriente de aire, y desde allí fuera de los compartimentos hacia la cámara 460 a través de las entradas de cámara 462a, 462b. La corriente de aire con polvo de medicamento incorporado fluye luego desde la boquilla 332 hacia el tracto respiratorio del paciente.

Como se muestra en la Figura 12, por ejemplo, se proporciona un único orificio de purga 480 en forma de D a la pared 459 que separa la chimenea 450 de la cámara 460. El orificio de purga 480 en forma de D se ubica adyacente a ambas salidas de chimenea 454a, 454b y las entradas de la cámara 462a, 462b. En uso, el orificio de purga 480 actúa de tal manera que dirige una segunda porción de la corriente de aire (la "porción de purga") desde la chimenea 452 a la cámara 460 para impactar de manera disruptiva las primeras porciones de la corriente de aire que transportan el polvo del medicamento arrastrado hacia el interior de la cámara 460 y, por lo tanto, rompen cualquier componente de aglomerado de polvo de la misma.

La Figura 13 muestra un segundo colector 550 que es una variación (y alternativa a) el colector 450 con el orificio de purga del tipo 'orificio en D' 480.

Se apreciará que la forma general y la forma de este segundo colector 550 corresponde a la del colector 550 de 'orificio en D' de tal manera que uno puede sustituirse fácilmente por el otro. Sin embargo, el segundo colector tiene dos orificios de purga en forma de ranura alargada 580a, 580b provistos a la pared 559, que separa la chimenea 552 de la cámara (no visible).

Con más detalle, el segundo colector 550 tiene una estructura interna en la cual la chimenea 552 se ubica por encima de la cámara (no visible) y comparte parcialmente una pared 559 con la misma, cuya pared 559 forma la pared inferior (como se muestra) de la chimenea 552 y parte de la pared superior de la cámara (no visible).

La chimenea 552 tiene una entrada de chimenea 553 y salidas de chimenea doble 554a, 554b. En uso, la chimenea 552 dirige el flujo de aire hacia adentro (como se recibe exclusivamente a través de la rejilla de entrada de aire 470) desde la entrada de la chimenea 553 a las salidas de la chimenea 554a, 554b. La cámara tiene entradas de doble cámara (no visibles) y una salida de cámara 564. La salida de chimenea 554a, 554b y las entradas de cámara son como en el primer colector 450.

Al igual que con el primer colector 450, las salidas de la chimenea 554a, 554b y las entradas de la cámara son adyacentes entre sí para formar pares contra los cuales descansa un compartimento de blíster abierto de cada tira blíster desprendible de modo que, en la inhalación del paciente, una corriente de aire fluya exclusivamente dentro de la chimenea múltiple 552 a través de la rejilla de entrada de aire 470 con las primeras porciones de la corriente de aire dirigidas a través de los compartimentos abiertos a través de las salidas de chimenea emparejadas 554a, 554b y las entradas de la cámara para arrastrar el polvo del medicamento desde los compartimentos abiertos a la cámara.

Se proporcionan orificios de purga en forma de ranura alargada 580a, 580b a la pared 559, que separa la chimenea 552 de la cámara (no visible). Los orificios de purga en forma de ranura alargada 580a, 580b están ubicados distalmente desde las salidas de chimenea 554a, 554b y las entradas de la cámara. En uso, los orificios de purga 580a, 580b actúan de tal manera que dirigen una porción de purga de la corriente de aire desde la chimenea 552 a la cámara para impactar de manera disruptiva el polvo de medicamento arrastrado a la cámara por las primeras porciones de corriente de aire y, por lo tanto, romper cualquier componente de aglomerado de polvo del mismo.

El colector 450, 550 puede estar comprendido total o parcialmente o alternativamente recubierto parcial o totalmente con materiales que reducen la tendencia del medicamento a adherirse al mismo. Dichos materiales pueden, por ejemplo, aumentar la tensión superficial de la superficie del colector relevante. Se pueden emplear materiales de fluoropolímero. El polietileno de alta densidad (HDPE) y/o los materiales de acetal modificado también son adecuados.

Por lo tanto, se podrá apreciar que el primer distribuidor de medicamentos proporciona el movimiento de la cubierta de boquilla 330 para accionar el distribuidor y también, en esta realización, el accionamiento del contador de dosis. El primer distribuidor de medicamentos también proporciona el movimiento de la cubierta 330 a una posición parcialmente abierta (la primera posición) sin provocar la activación del distribuidor ni, en esta realización, la activación del contador de dosis. Esto permite al paciente limpiar la boquilla 332 y reduce la posibilidad de uso involuntario o accidental del distribuidor, por ejemplo, por un paciente que juega con la cubierta de boquilla 330.

Mientras que el primer distribuidor de medicamentos de las Figuras 3 a 13 ha sido descrito en relación con un distribuidor que comprende dos portadores de medicamentos 300a, 300b, se apreciará que ese mismo distribuidor se puede usar con un único portador de medicamentos con uno de los mecanismos de distribución no actúa sobre ningún portador de medicamentos. De manera alternativa, cada portador de medicamentos podría contener el

mismo medicamento en polvo (es decir, el mismo activo o combinación de activos).

El experto en la técnica apreciará que la mayoría de los componentes del distribuidor de medicamentos de la invención pueden estar fabricados de materiales plásticos, por ejemplo, como componentes plásticos moldeados, usualmente por moldeo por inyección. En el primer distribuidor de medicamentos de las Figuras 3 a 13, todos los componentes que no sean el muelle de torsión (que puede estar hecho de acero inoxidable) pueden estar hechos (por ejemplo, moldeados por inyección) de un material plástico. En este caso, todos los componentes plásticos pueden ser de acetal (polioximetileno (POM)) que no sean los siguientes componentes plásticos:

Carcasas de alojamiento 420a, 420b	-	acrilonitrilo butadieno estireno (ABS)
Cubierta de boquilla 330	-	ABS
Ruedas de recuento (no mostradas)	-	ABS
Colector 450; 550	-	polietileno de alta densidad (HDPE)
Ventana de contador 324	-	policarbonato (PC)
Boquilla 332	-	polipropileno (PP)

El distribuidor de medicamentos de la presente invención es adecuado para distribuir medicamentos, particularmente para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis e infecciones de pecho.

Por lo tanto, los medicamentos apropiados pueden seleccionarse de, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal de sodio), ketotifeno o nedocromilo (por ejemplo, como la sal de sodio); antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo, como el éster dipropionato), fluticasona (por ejemplo, como el éster de propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona, por ejemplo como el éster de furoato), ciclesonida, triamcinolona (por ejemplo, como el acetónido) o ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il) éster; antitusivos, 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), formoterol (por ejemplo, como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por ejemplo, como acetato), reproterol (por ejemplo, como hidrocioruro), 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 la integrina $\alpha 4$ por ejemplo ácido (2S)-3-[4-({[4-(aminocarbonil)-1-piperidinil]carbonil}oxi)fenil]-2-{{(2S)-4-metil-2-[[2-(2-metilfenoxi) acetil]amino]pentanoil]amino]propanoico (por ejemplo, como ácido libre o sal de potasio), diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, como el bromuro), tiotropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, colina teofilinato, lisina teofilinato o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón; vacunas, diagnósticos y terapias génicas. Para una persona experta en la técnica, estará claro que, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácidos) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento.

El producto de medicamento formulado puede ser, en algunos aspectos, un producto de monoterapia (es decir, que contiene un medicamento activo único) o puede ser un producto de terapia de combinación (es decir, que contiene varios medicamentos activos).

Los medicamentos o componentes de medicamentos adecuados de un producto de terapia de combinación se seleccionan usualmente del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un corticosteroide o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista del receptor M₁, M₂, M₁/M₂ o M₃), otros agonistas de los receptores adrenérgicos $\beta 2$, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) y antihistamínicos. Todas las combinaciones adecuadas han sido contempladas.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y AINE. Los corticosteroides adecuados son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, 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 -carbotioico S-fluorometil éster, ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico S-(2-oxo-tetrahydrofurano-3S-il) éster, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, 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 S-fluorometil éster y 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 S-fluorometil éster, más preferentemente 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 S-fluorometil éster.

5 Los AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo de sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mixtos), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrinas y agonistas del receptores de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas) o inhibidores de la síntesis de citocinas. Otros agonistas de receptores adrenérgicos β 2 adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo, como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, como el fumarato), fenoterol o terbutalina y sus sales.

15 Los inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) adecuados incluyen compuestos que son conocidos por inhibir la enzima PDE4 o que se han descubierto que actúan como un inhibidor de PDE4, y que son solo inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben también a otros miembros de la familia PDE como PDE4. En general, se prefiere usar un inhibidor de PDE4 que tenga una relación de IC₅₀ de aproximadamente 0,1 o mayor con respecto a la IC₅₀ para la forma catalítica de PDE4 que une el rolipram con una alta afinidad dividida por la IC₅₀ para la forma que une el rolipram con una baja afinidad. Para los propósitos de esta descripción, el sitio catalítico de AMPc que une R y S rolipram con una baja afinidad se denomina sitio de unión de "baja afinidad" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que une rolipram con una alta afinidad es denominado el sitio de unión de "alta afinidad" (HPDE 4). Este término "HPDE4" no debe confundirse con el término "hPDE4" que se usa para denotar la PDE4 humana.

25 Un procedimiento para determinar las relaciones de IC₅₀ se establece en la patente US N.º 5,998,428 que se incorpora por referencia en su totalidad en la presente, como si estuviera descrita en la presente memoria descriptiva. Véase también la solicitud PCT WO 00/51599 para otra descripción de dicho ensayo.

30 Los inhibidores de PDE4 adecuados incluyen aquellos compuestos que tienen una relación terapéutica saludable, es decir, compuestos que inhiben preferentemente la actividad catalítica de AMPc donde la enzima se encuentra en la forma que une rolipram con una baja afinidad, reduciendo así los efectos secundarios que aparentemente están relacionados con la inhibición de la forma que une rolipram con una alta afinidad. Otra forma de afirmar esto es que los compuestos preferidos tendrán una relación IC₅₀ de aproximadamente 0,1 o mayor con respecto a la IC₅₀ para la forma catalítica PDE4 que une rolipram con una alta afinidad dividida por la IC₅₀ para la forma que une rolipram con una baja afinidad.

35 Un refinamiento adicional de este estándar es aquel en el que el inhibidor PDE4 tiene una relación IC₅₀ de aproximadamente 0,1 o mayor; dicha relación es la relación del valor IC₅₀ para competir con la unión de 1 nM de [³H]R-rolipram a una forma de PDE4 que une al rolipram con una alta afinidad sobre el valor IC₅₀ para inhibir la actividad catalítica PDE4 de una forma que une rolipram con una baja afinidad usando 1 μ M [³H]-AMPC como sustrato.

45 Los más adecuados son aquellos inhibidores de PDE4 que tienen una relación IC₅₀ mayor que 0,5, y particularmente aquellos compuestos que tienen una relación mayor de 1,0. Los compuestos preferidos son ácido *cis* 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Estos son ejemplos de compuestos que se unen preferentemente al sitio de unión de baja afinidad y que tienen una relación IC₅₀ de 0,1 o mayor.

50 Otros compuestos de medicamentos adecuados incluyen: ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) divulgado en la patente US N.º 5,552,438 y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas; AWD-12-281 de elbion (Hofgen, N. *et al.* 15^a EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 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 la benzodiazepina PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393]; roflumilast (número de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (WO99/47505) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)- p-[(4aR*, 10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1): 162) y T2585.

65 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 de M₁ y M₂. Los

compuestos a modo de ejemplo incluyen los alcaloides de las plantas de belladona como se ilustra por atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos normalmente se administran como una sal, siendo aminas terciarias.

5 Los anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro), vendido bajo el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), bromuro de metil 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 US N.º 2,918,408), cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4) y metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9).
10 Ver también clorhidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos descritos en el documento WO01/04118.

15 Los antihistamínicos adecuados (también denominados antagonistas de los receptores H₁) incluyen uno o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H₁ y son seguros para el uso humano. Todos son inhibidores reversibles y competitivos de la interacción de la histamina con los receptores H₁. Los ejemplos incluyen etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otros antihistamínicos de primera generación incluyen aquellos que pueden caracterizarse como basados en piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de
20 segunda generación, que no son sedantes, tienen una relación de estructura-actividad similar en el sentido de que retienen el grupo etileno central (las alquilaminas) o imitan el grupo de amina terciaria con piperizina o piperidina. Los antagonistas a modo de ejemplo son los siguientes:

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

Etilendiaminas: amilato de pirlamina, HCl de tripelenamina y citrato de tripelenamina.

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

Piperazinas: HCl de hidroxicina, pamoato de hidroxicina, HCl de ciclizina, lactato de ciclizina, HCl de meclizina y HCl de cetirizina.

30 Piperidinas: astemizol, HCl 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 del receptor H₁ que puede usarse en combinación con un inhibidor de PDE4.

35

Los antihistamínicos particularmente adecuados incluyen metapirileno y loratadina.

Con respecto a los productos combinados, la compatibilidad de la formulación conjunta se determina generalmente de forma experimental mediante procedimientos conocidos y puede depender del tipo elegido de acción del
40 distribuidor de medicamentos.

40

Los componentes del medicamento de un producto combinado se seleccionan adecuadamente del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un corticosteroide o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista del receptor M₁, M₂, M₁/M₂ o M₃), otros agonistas de los receptores adrenérgicos β₂,
45 agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) y antihistamínicos. Todas las combinaciones adecuadas han sido contempladas.

45

De manera adecuada, los componentes compatibles con la co-formulación comprenden un agonista de adrenoceptor β₂ y un corticosteroide; y el componente incompatible de coformulación comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico o una mezcla de los mismos. Los agonistas de los receptores adrenérgicos β₂ pueden ser, por ejemplo, salbutamol (por ejemplo, como la base libre o la sal de sulfato) o salmeterol (por ejemplo, como la sal de xinafoato) o formoterol (por ejemplo, como la sal de fumarato). El corticosteroide puede ser, por ejemplo, un éster de beclometasona (por ejemplo, el dipropionato) o un éster de fluticasona (por ejemplo, el propionato) o budesonida.
50

50

En un ejemplo, los componentes compatibles con la co-formulación comprenden propionato de fluticasona y salmeterol, o una sal del mismo (particularmente la sal de xinafoato) y el componente incompatible con la co-formulación comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio) o una mezcla de los mismos.
55

55

En otro ejemplo, los componentes compatibles con la coformulación comprenden budesonida y formoterol (por ejemplo, como la sal de fumarato) y el componente incompatible con la formulación conjunta comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio) o una mezcla de los mismos.
60

60

65

- En general, las partículas de medicamento en polvo adecuadas para la administración a la región bronquial o alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico de menos de 10 micrómetros, preferentemente de 1 a 6 micrómetros. Se pueden usar partículas de otros tamaños si se desea el suministro a otras partes del tracto respiratorio, como la cavidad nasal, la boca o la garganta. El medicamento puede administrarse como fármaco puro, pero más apropiadamente, se prefiere que los medicamentos se administren junto con excipientes (vehículos) que sean adecuados para inhalación. Los excipientes adecuados incluyen excipientes orgánicos tales como polisacáridos (es decir, almidón, celulosa y similares), lactosa, glucosa, manitol, aminoácidos y maltodextrinas, y excipientes inorgánicos tales como carbonato de calcio o cloruro de sodio. La lactosa es un excipiente preferido.
- Las partículas de medicamento y/o excipiente en polvo se pueden producir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, por micronización, molienda o tamizado. Además, los polvos de medicamentos y/o excipientes pueden diseñarse con densidades, intervalos de tamaño o características particulares. Las partículas pueden comprender agentes activos, tensioactivos, materiales formadores de paredes u otros componentes considerados deseables por los expertos en la técnica.
- El excipiente puede incluirse con el medicamento mediante procedimientos bien conocidos, tales como la mezcla, coprecipitación y similares. Las mezclas de excipientes y medicamentos se formulan usualmente para permitir la dosificación y dispersión precisa de la mezcla en dosis. Una mezcla estándar, por ejemplo, contiene 13000 microgramos de lactosa mezclada con 50 microgramos de fármaco, produciendo una proporción de excipiente a fármaco de 260:1. Se pueden usar mezclas de dosificación con relaciones de excipiente a fármaco de 100:1 a 1:1. Sin embargo, a relaciones muy bajas de excipiente a fármaco, la reproducibilidad de la dosis del fármaco puede volverse más variable. El distribuidor de medicamentos de la invención es, en un aspecto, adecuado para distribuir medicamentos para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como trastornos de los pulmones y del tracto bronquial, incluyendo asma y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC). En otro aspecto, el distribuidor de medicamentos de la invención es adecuado para distribuir medicamentos para el tratamiento de una afección que requiere tratamiento mediante la circulación sistémica del medicamento, por ejemplo, migraña, diabetes, alivio del dolor, por ejemplo, morfina inhalada.
- Por consiguiente, en la presente memoria descriptiva, se describe el uso del distribuidor de medicamentos en la presente memoria descriptiva para el tratamiento de un trastorno respiratorio, tal como asma y EPOC. De manera alternativa, en la presente memoria descriptiva se describe un procedimiento para tratar un trastorno respiratorio tal como, por ejemplo, asma y EPOC, que comprende la administración por inhalación de una cantidad eficaz de producto de medicamento como se describe en la presente memoria descriptiva de un distribuidor de medicamento en la presente memoria descriptiva.
- La cantidad de cualquier compuesto de medicamento particular o una sal, solvato o derivado funcional fisiológicamente farmacéuticamente aceptable del mismo que se requiera para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el compuesto particular, la trayectoria de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. Los medicamentos para el tratamiento de trastornos respiratorios en la presente memoria descriptiva pueden administrarse, por ejemplo, por inhalación a una dosis de 0,0005 mg a 10 mg, preferentemente de 0,005 mg a 0,5 mg. El intervalo de dosis para humanos adultos es generalmente de 0,0005 mg a 100 mg por día y preferentemente de 0,01 mg a 1 mg por día.
- Se entenderá que la presente descripción únicamente se proporciona con fines ilustrativos y la invención se extiende a modificaciones, variaciones y mejoras a la misma, siempre que el distribuidor de medicamentos resultante esté dentro del alcance según la reivindicación 1.

REIVINDICACIONES

1. Un distribuidor de medicamentos para su uso con al menos un portador de medicamentos (100, 300a, 300b) que lleva múltiples porciones de medicamento distintas, comprendiendo dicho distribuidor de medicamentos:
- 5 (a) un mecanismo de distribución (350a, 350b) que se puede accionar para distribuir las distintas porciones de medicamento llevadas por dicho al menos un portador de medicamentos;
- (b) una boquilla (332); y
- 10 (c) una cubierta (330) para dicha boquilla, estando dicha cubierta montada de forma móvil en el distribuidor para un movimiento secuencial desde una primera posición, en la que dicha boquilla está cubierta, hasta una segunda posición, en la que dicha boquilla está parcialmente descubierta, hasta una tercera posición en la que dicha boquilla está descubierta;
- 15 en el que dicha cubierta está adaptada para acoplarse con dicho mecanismo de distribución de tal manera que solo el movimiento de la cubierta desde la segunda posición hasta la tercera posición resulta en el accionamiento del mecanismo de distribución,
- en el que el mecanismo de distribución comprende una primera parte a la que está conectada la cubierta y que se mueve con la cubierta y una segunda parte accionable por la primera parte para operar en el al menos un portador de medicamentos para distribuir las distintas porciones de medicamento,
- 20 **caracterizado porque** el mecanismo de distribución comprende además una disposición de trinquete entre la primera y segunda partes, comprendiendo la disposición de trinquete un trinquete (346) y un engranaje impulsor (342), estando la disposición de trinquete adaptada de modo que la primera parte solo pueda accionar la segunda parte cuando la cubierta se mueve desde la segunda posición hasta la tercera posición,
- 25 en el que en la primera posición el trinquete está separado del engranaje impulsor y en la segunda posición el trinquete engancha el engranaje impulsor de modo que un movimiento adicional del mismo hasta la tercera posición resulta en el movimiento del engranaje impulsor y, por lo tanto, el avance del mecanismo de distribución.
- 30
2. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye una pluralidad de dichos portadores de medicamentos (100, 300a, 300b), cada uno con múltiples porciones de dosis de medicamento distintas.
- 35
3. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho al menos un portador de medicamentos (100, 300a, 300b) es un portador de medicamentos de forma alargada.
- 40
4. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que dicho mecanismo de distribución (350a, 350b) comprende:
- i) una estación de recepción (327) para recibir cada portador de medicamentos (100, 300a, 300b);
- 45 ii) un liberador (309a, 309b) para liberar una porción de medicamento distinta de cada portador de medicamentos tras la recepción de la misma por dicha estación de recepción;
- iii) una salida (450) para la comunicación con la boquilla (332) y con dicha porción de medicamento distinta de cada portador de medicamentos liberable por dicho liberador; y
- iv) un indexador (360a, 360b) para indexar individualmente las distintas porciones de medicamento de cada portador de medicamentos.
- 50
5. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende una carcasa (320), en el que el mecanismo de distribución (350a, 350b) está dentro de la carcasa y la cubierta (330) está en conexión móvil con la carcasa.
- 55
6. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cubierta (330) está dispuesta para moverse en una trayectoria de rotación.
7. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el mecanismo de distribución (350a, 350b) está provisto de una característica antirretorno (387, 344a) para evitar el movimiento de retorno del engranaje impulsor (342) en el movimiento de retorno de la cubierta (330) desde la tercera posición hasta la primera posición.
- 60
8. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 4 o cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 cuando dependen de la reivindicación 4, para su uso con uno o más portadores de medicamentos en forma de tiras blíster (100, 300a, 300b), teniendo cada uno múltiples compartimentos distintos (104, 106, 108) para contener porciones de dosis de medicamento, en el que dichos compartimentos están separados a lo largo
- 65

de y definidos entre dos láminas desprendibles (110, 112) aseguradas entre sí, y en las que la liberación comprende un pelador (309a, 309b) colocado para enganchar una lámina base (110) y una lámina de tapa (112) de un compartimento que se ha recibido en dicha estación de recepción (327) para desprender dicha lámina base y lámina de tapa para abrir dicho compartimento.

- 5
9. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el al menos un portador de medicamentos (100, 300, 300b) lleva porciones de medicamento distintas en forma de polvo.
- 10
10. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende un único portador de medicamentos (100, 300a, 300b) en el que cada porción de medicamento comprende tanto un broncodilatador como un antiinflamatorio como componentes activos de medicamento de la misma.
- 15
11. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 9 cuando depende de la reivindicación 2, que comprende dos portadores de medicamentos (100, 300a, 300b) en el que cada porción de dosis de medicamento de un primer portador de medicamentos comprende un broncodilatador como el componente activo de medicamento y cada porción de dosis de medicamento de un segundo portador de medicamentos comprende un antiinflamatorio como componente activo de medicamento.
- 20
12. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en el que dicho broncodilatador es un agonista beta y dicho antiinflamatorio es un corticosteroide.
- 25
13. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el trinquete (346) y el engranaje impulsor (342) están provistos respectivamente de al menos una primera y segunda características de trinquete (346b, 344b) para proporcionar un acoplamiento de accionamiento unidireccional del trinquete y el engranaje impulsor.
- 30
14. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 13, en el que las al menos una primera y segunda características de trinquete (346b, 344b) están construidas y dispuestas de tal manera que se desenganchan excepto cuando la cubierta (330) se coloca desde la segunda posición hasta la tercera posición después de mover la cubierta hacia la tercera posición.
- 35
15. Un distribuidor de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cubierta (330) está conectada al trinquete (346).
- 40
16. El distribuidor de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15 cuando dependen de la reivindicación 2, en el que el distribuidor es un dispositivo de inhalación, las porciones de dosis de medicamento de cada portador (100, 300a, 300b) están en forma de polvo y el distribuidor está adaptado para permitir que un usuario inhale en la boquilla (332) para la inhalación simultánea por parte del usuario de las porciones de dosis de medicamento distribuidas desde los portadores de medicamentos por el mecanismo de distribución (350a, 350b) tras el accionamiento del mismo por el movimiento de la cubierta (330) desde la segunda posición hasta la tercera posición.

45

FIG. 1

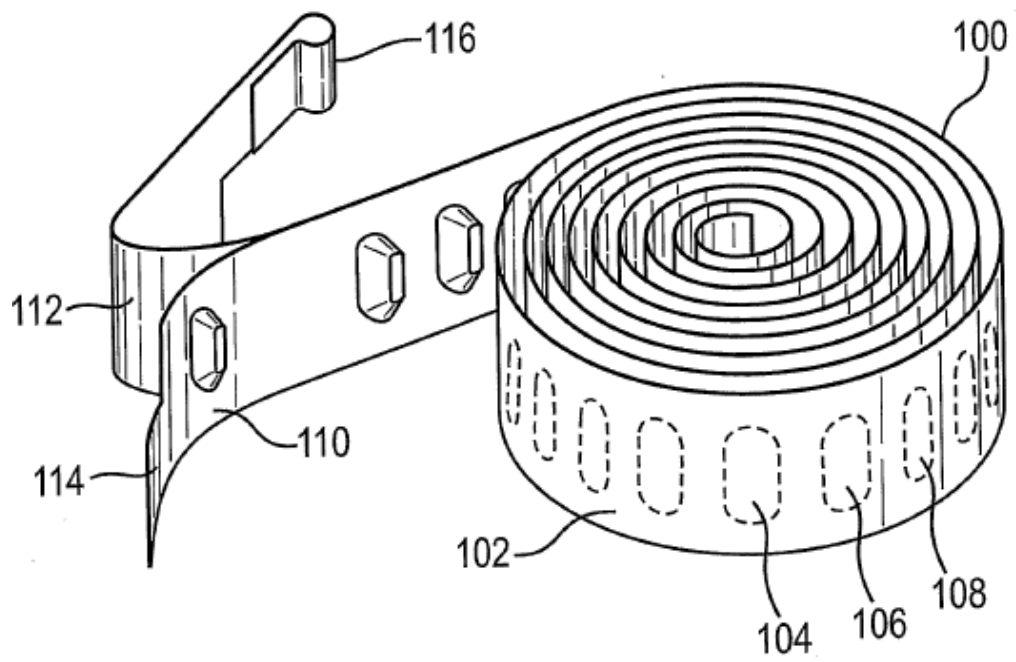


FIG. 2a

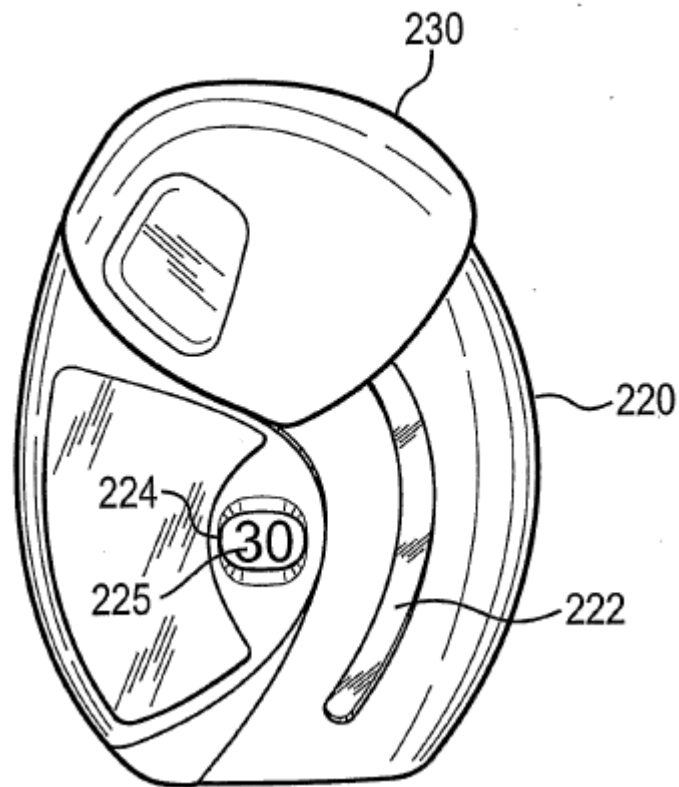


FIG. 2b

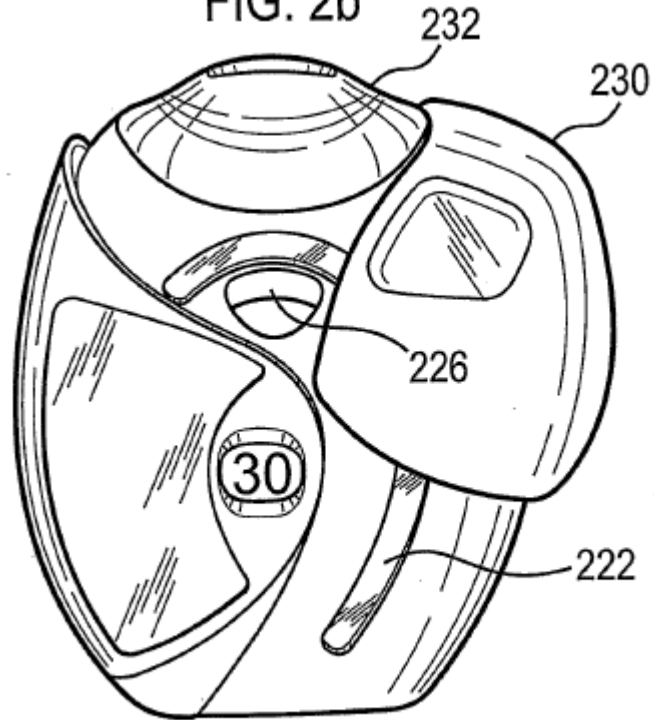


FIG. 2c

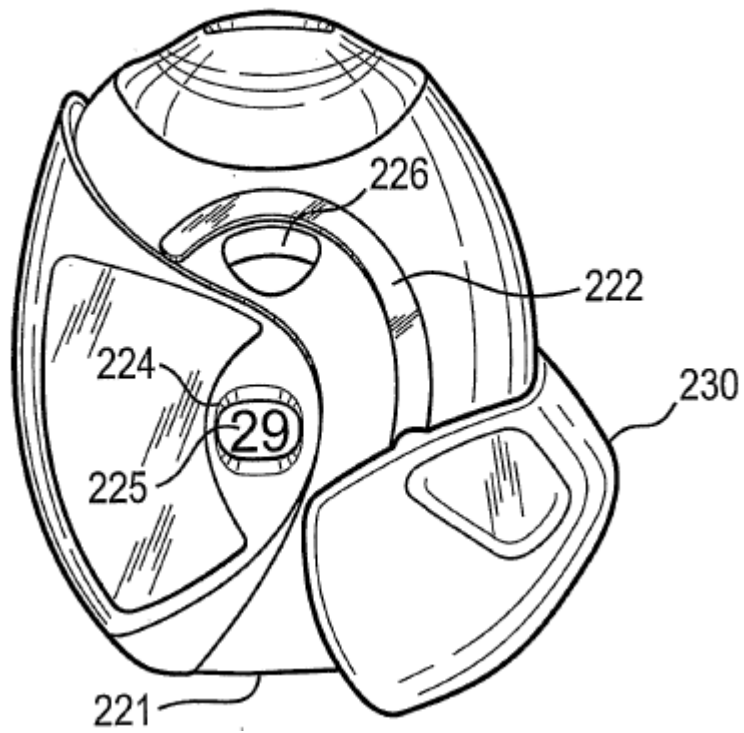


FIG. 2d

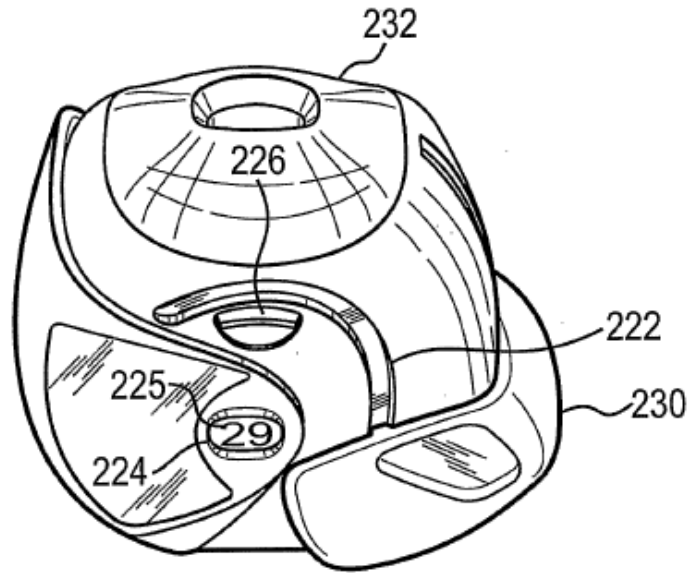
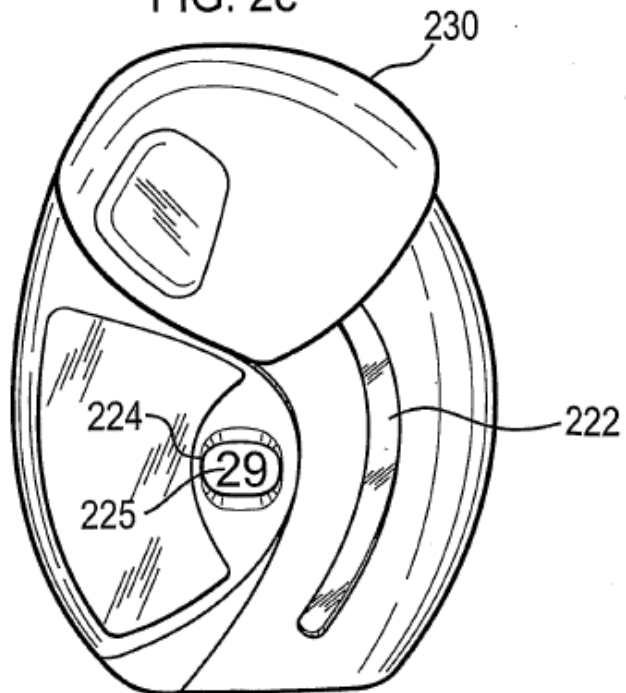


FIG. 2e



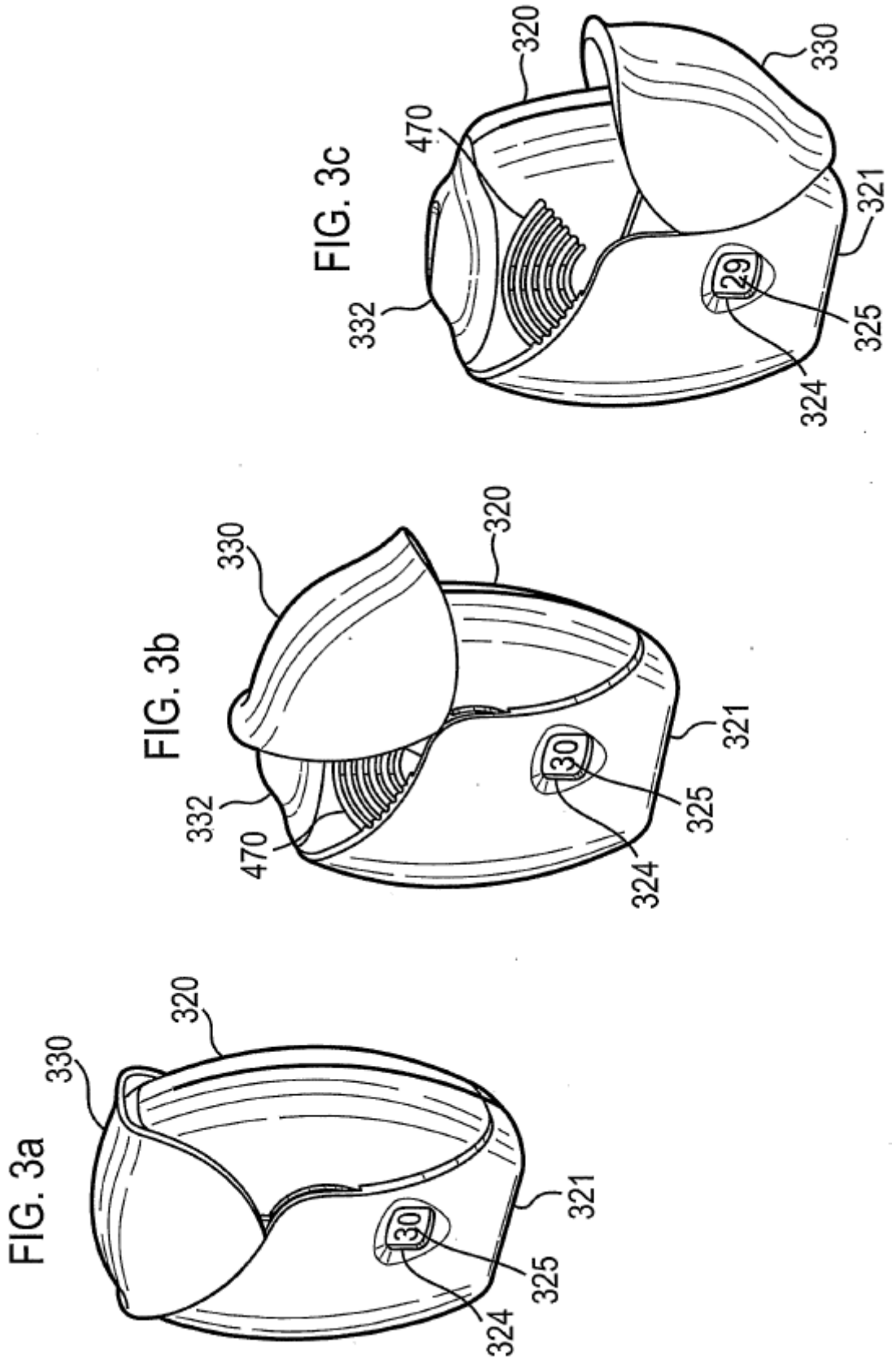


FIG. 4a

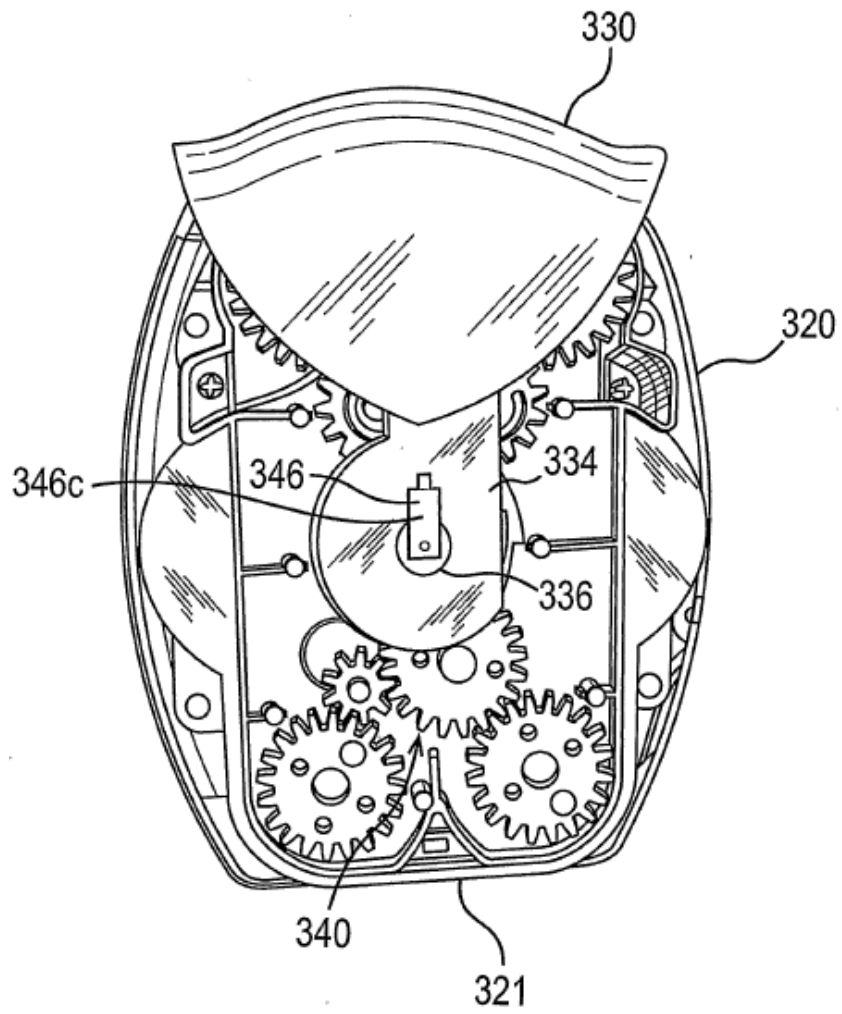


FIG. 4b

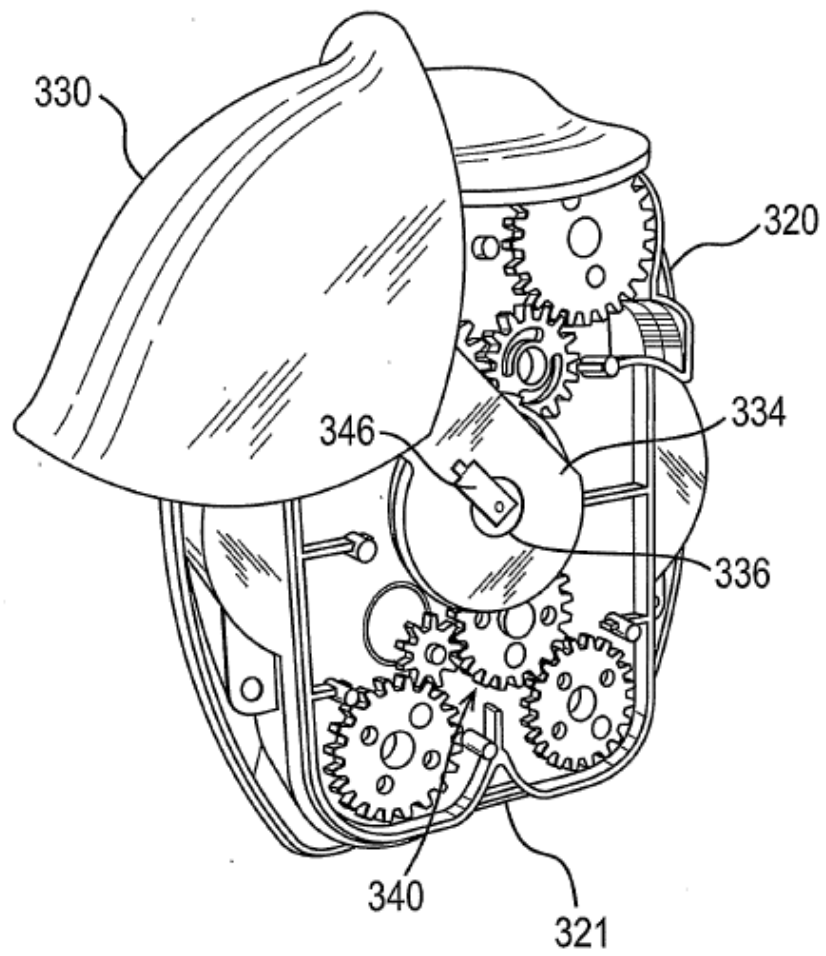


FIG. 4c

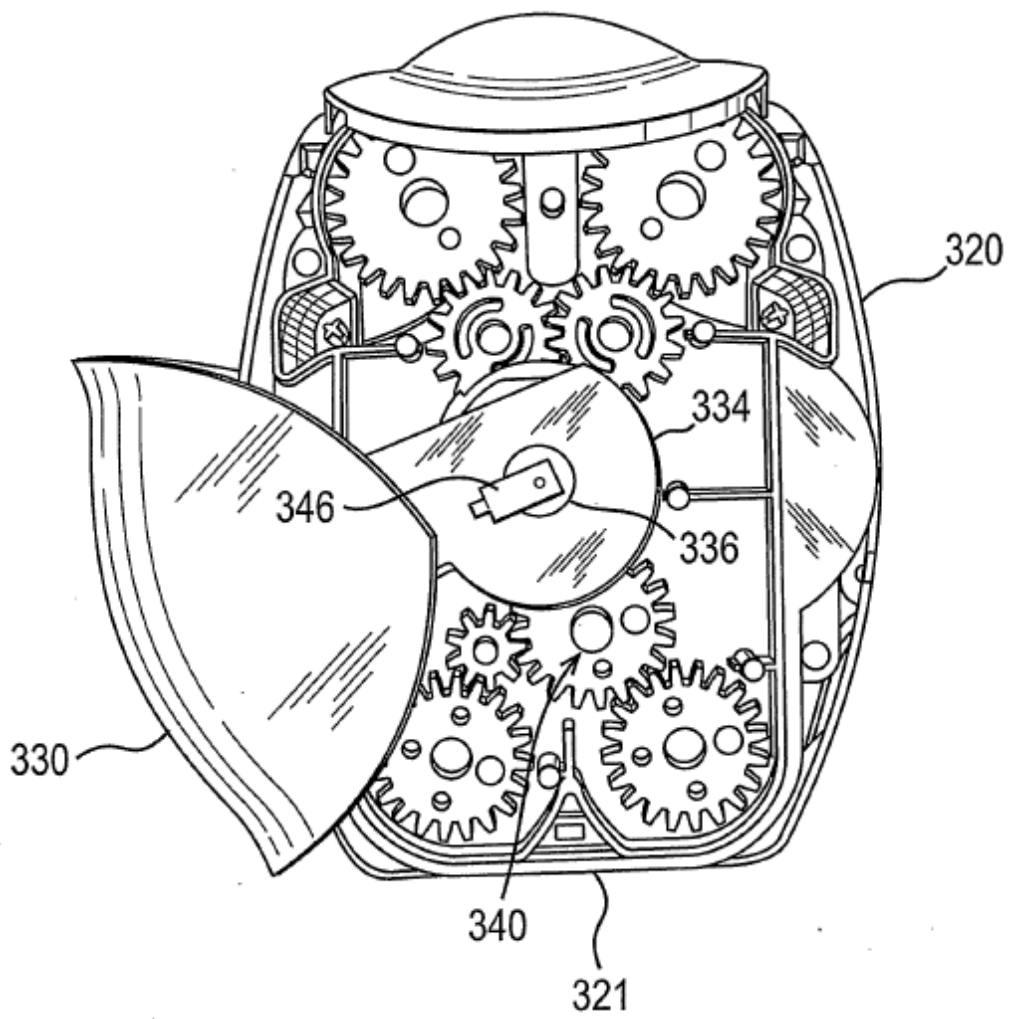
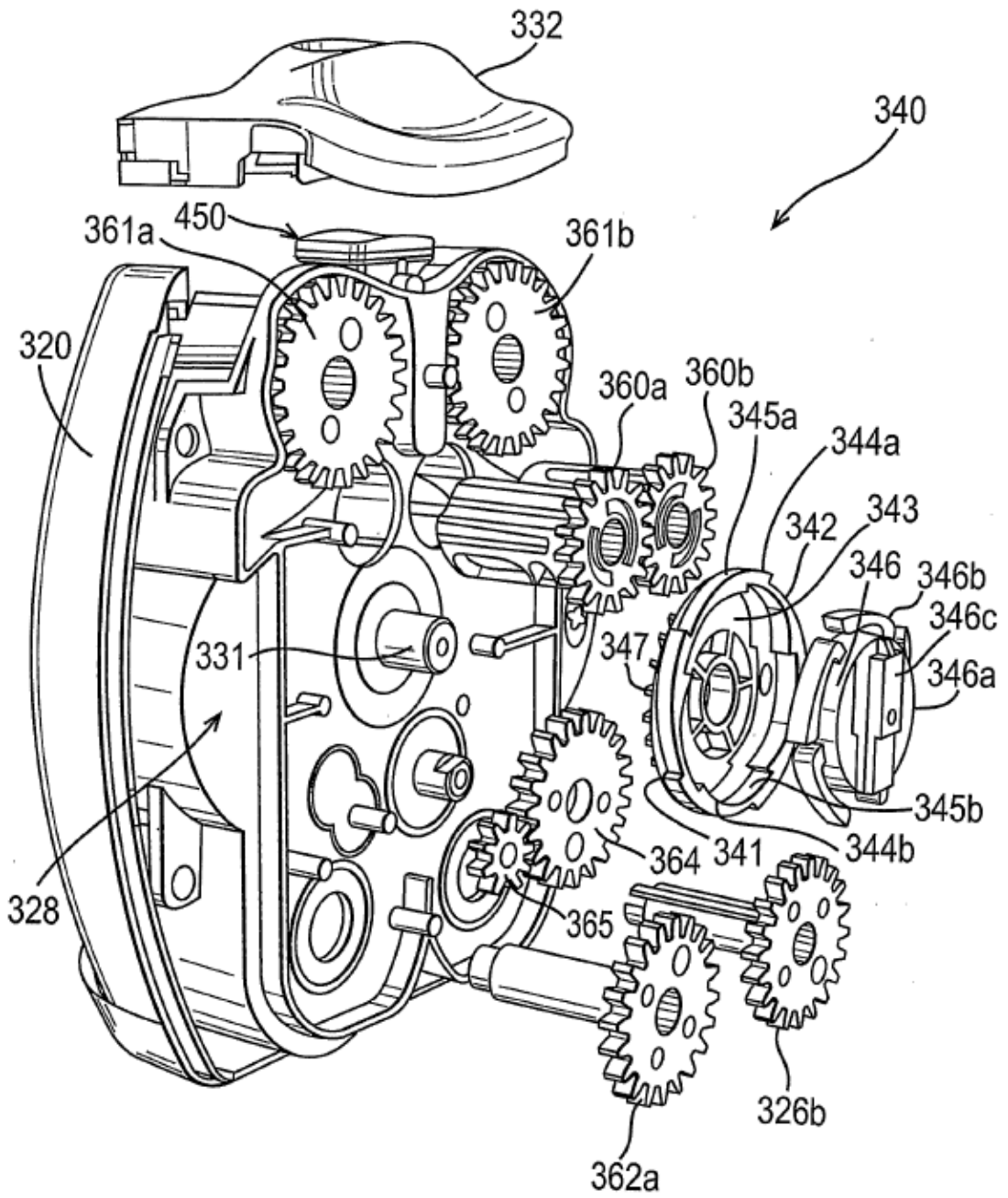


FIG. 5



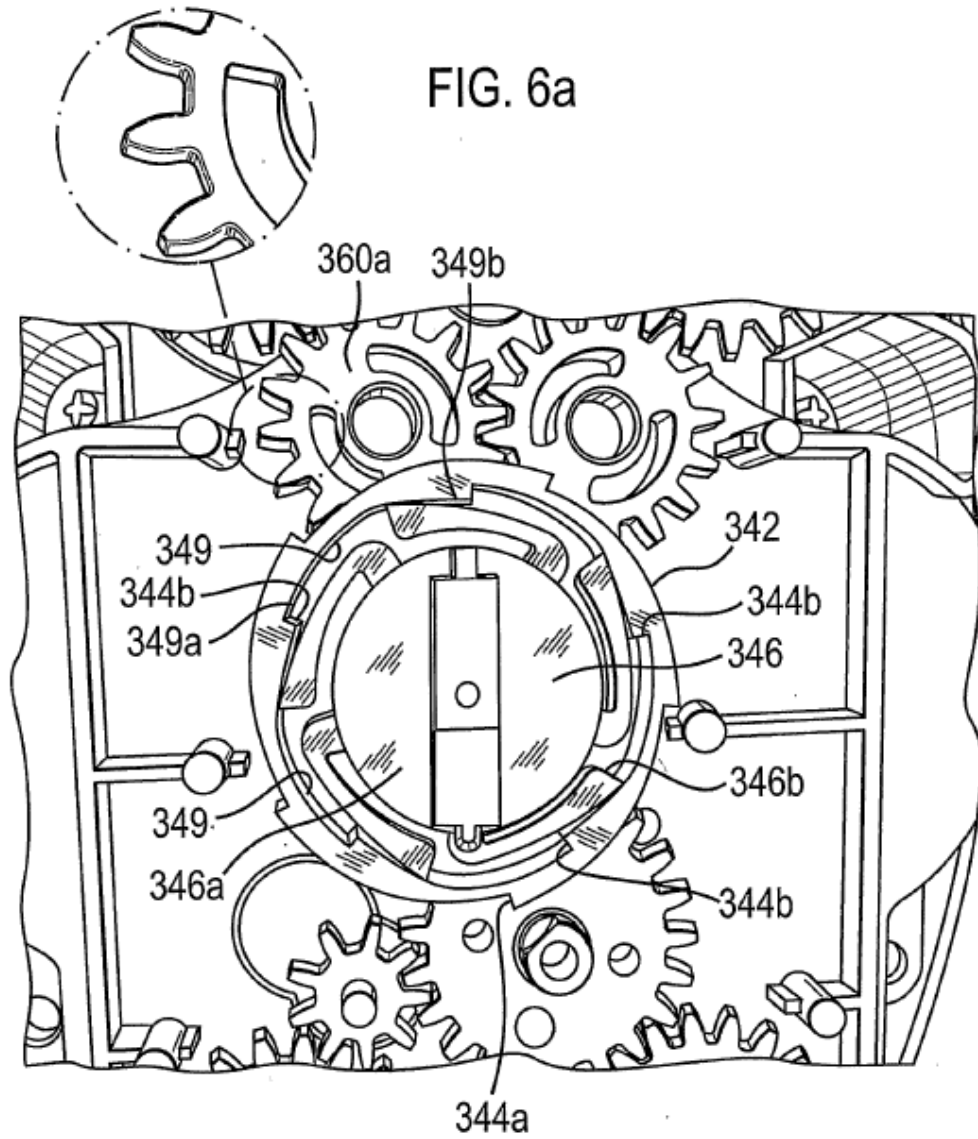


FIG. 6b

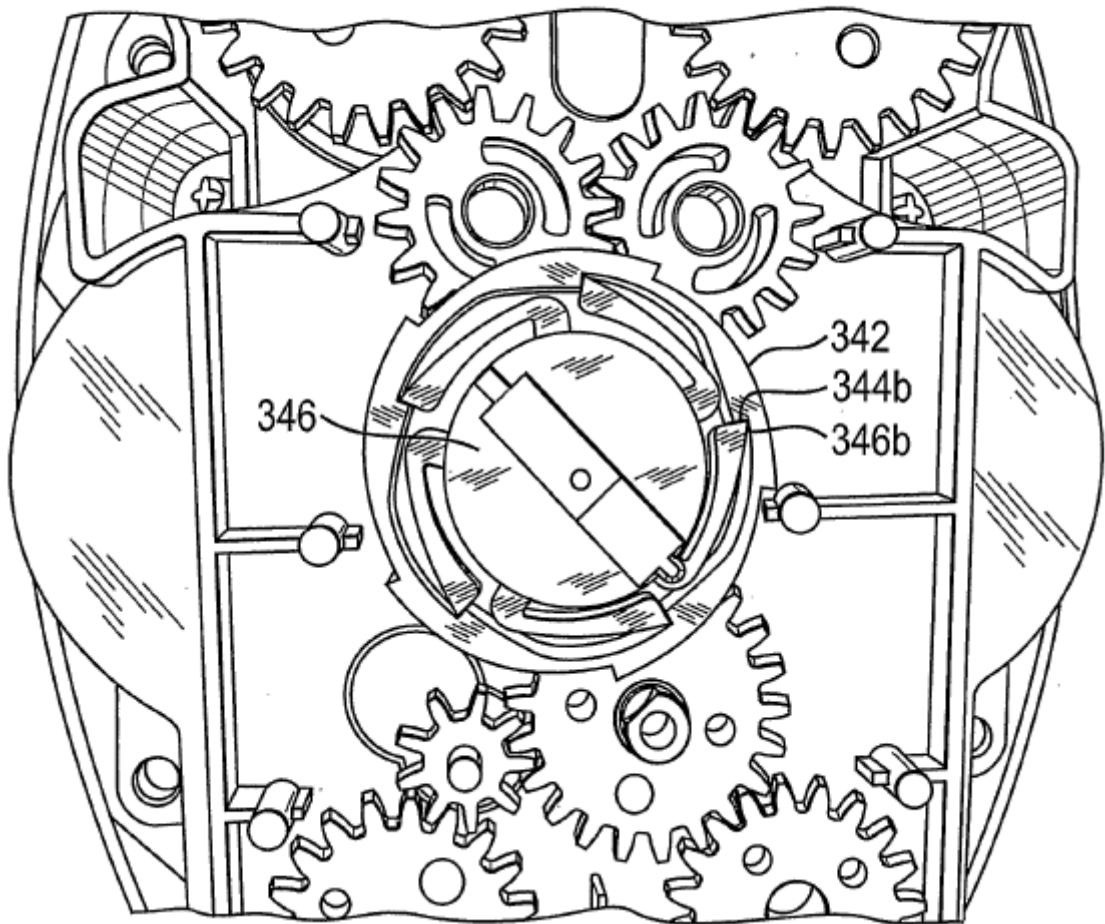


FIG. 6c

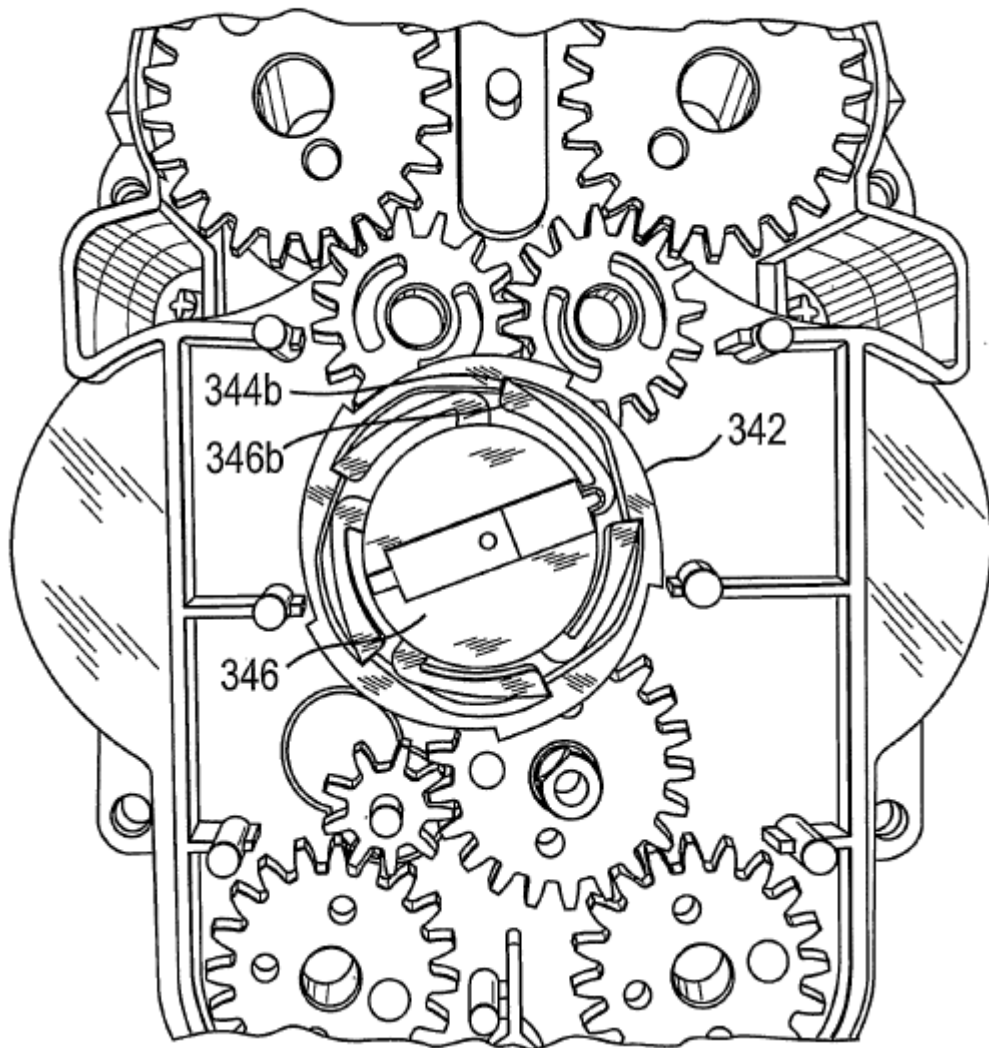


FIG. 7

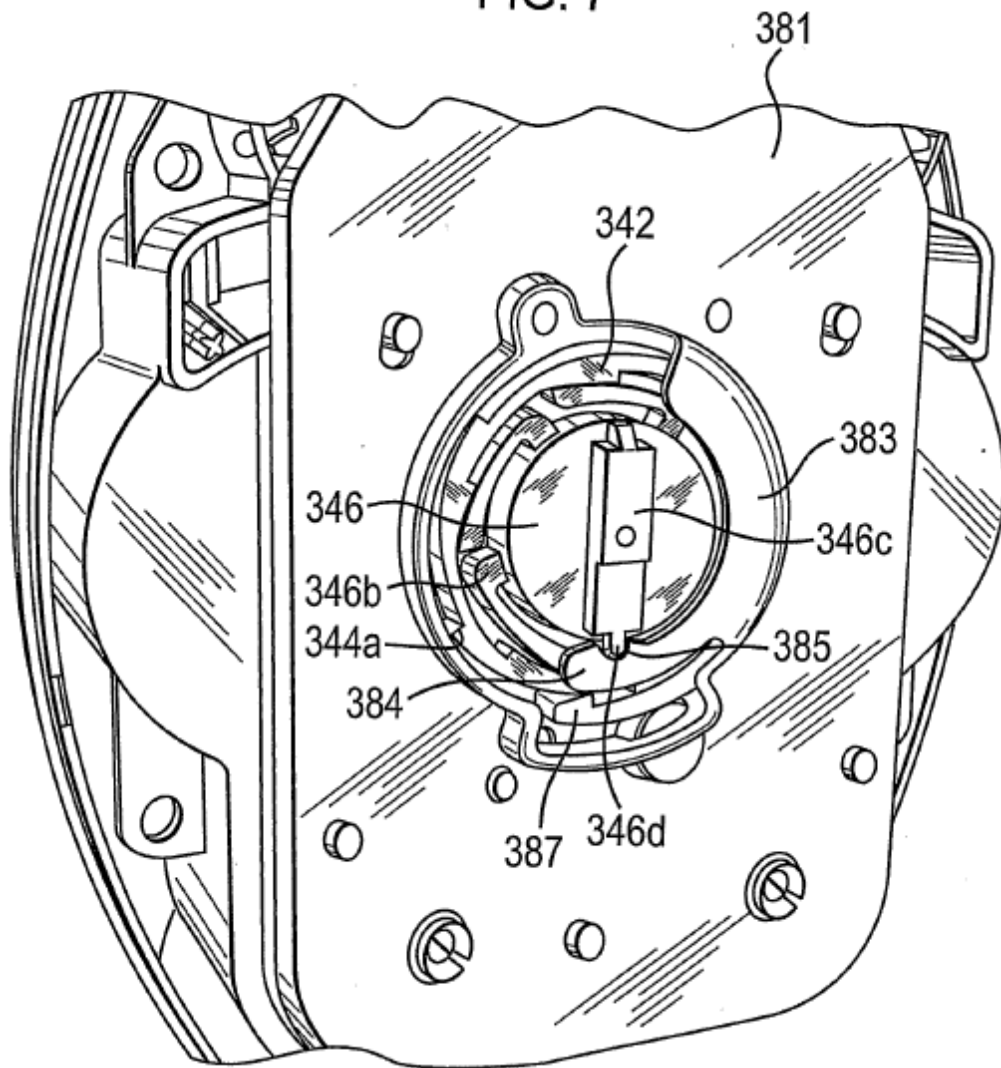


FIG. 8

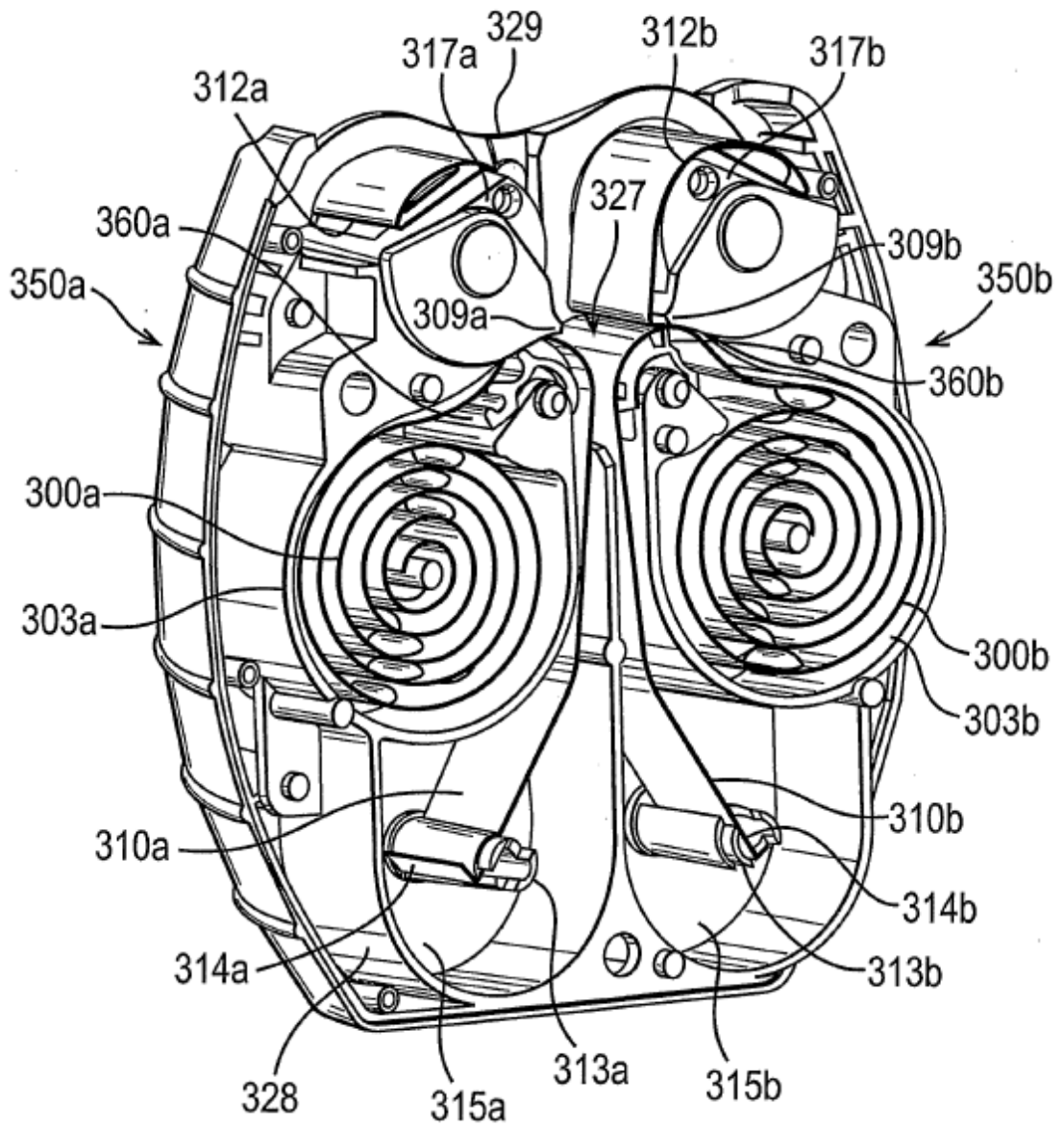


FIG. 9

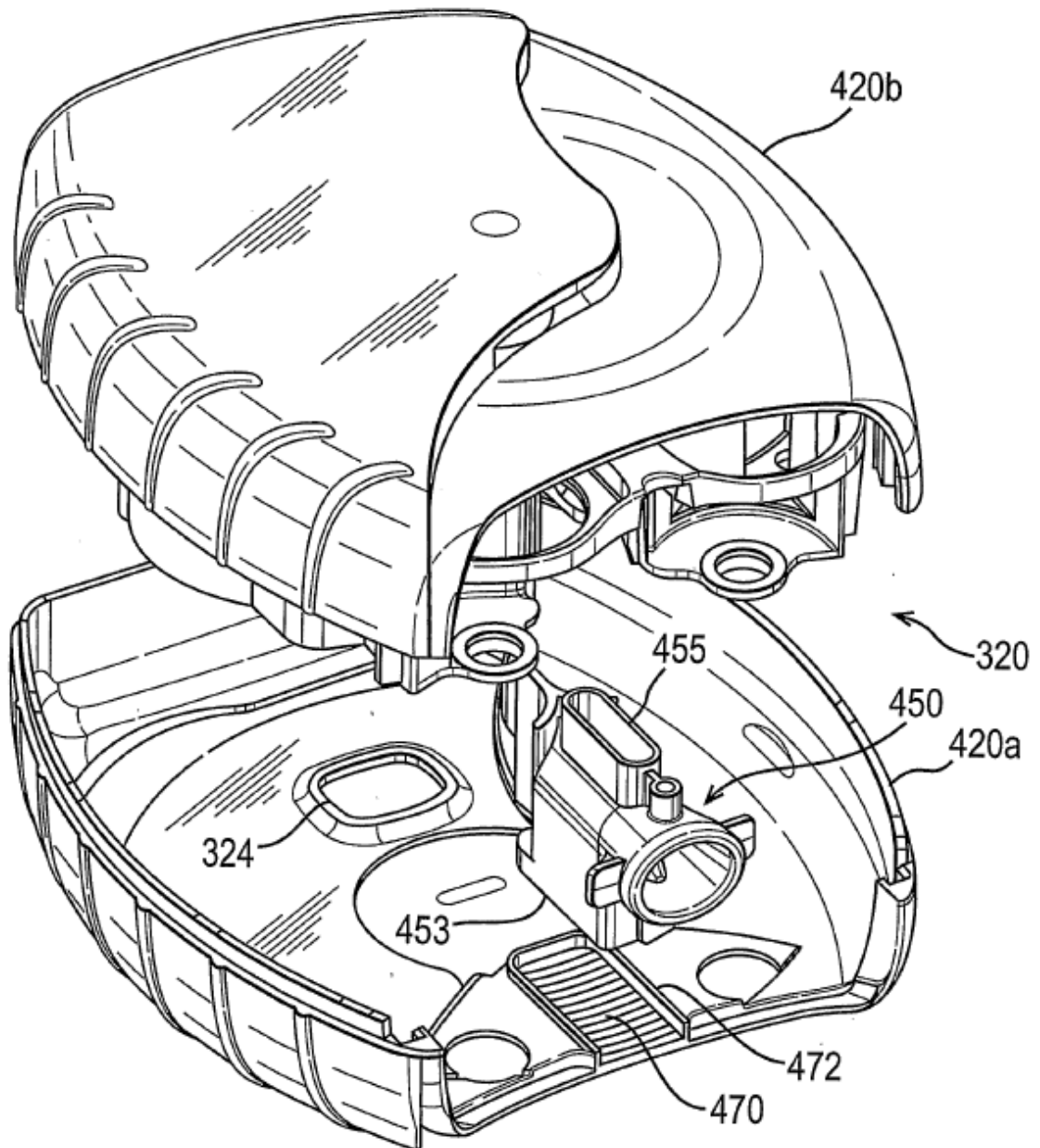


FIG. 10

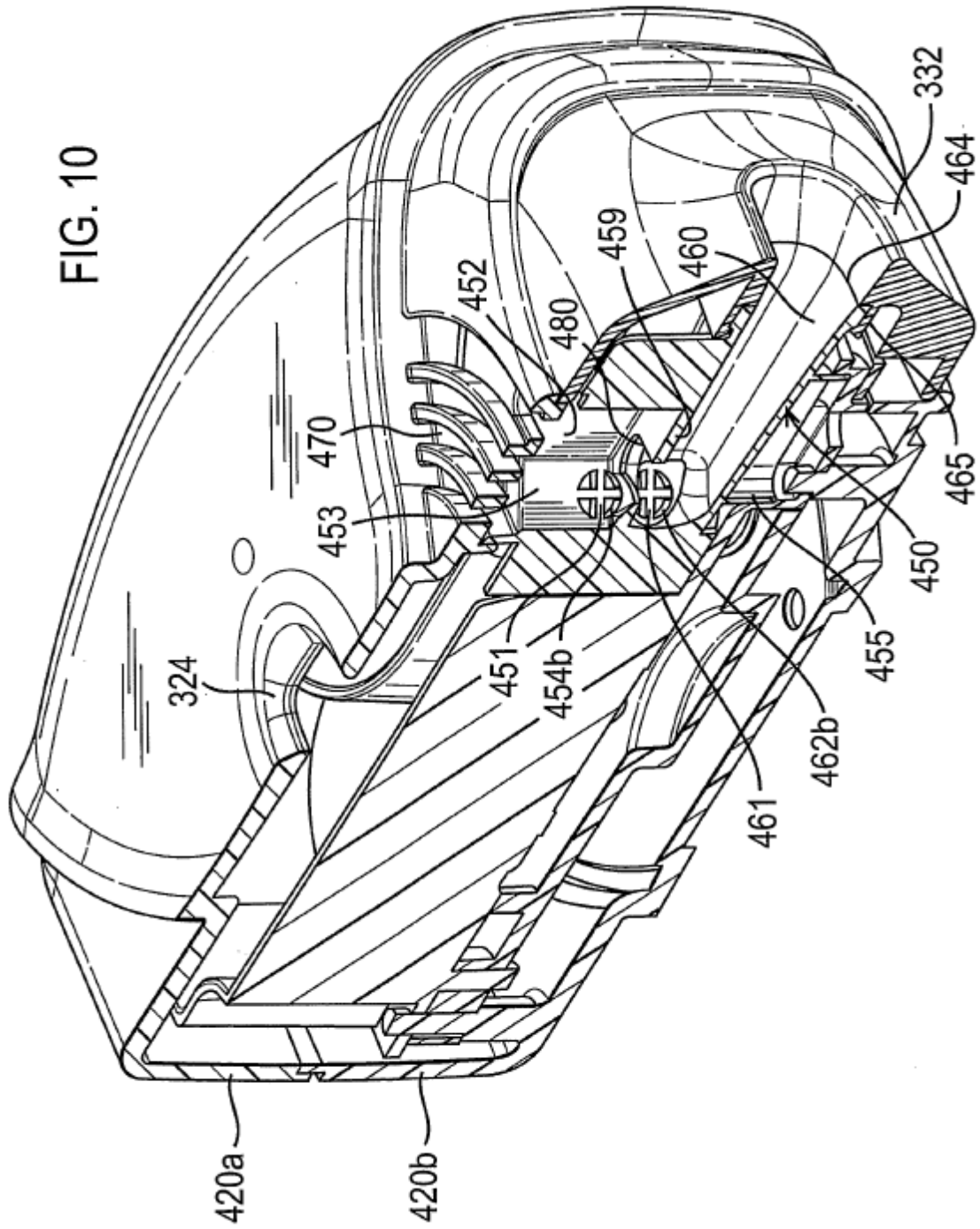


FIG. 11

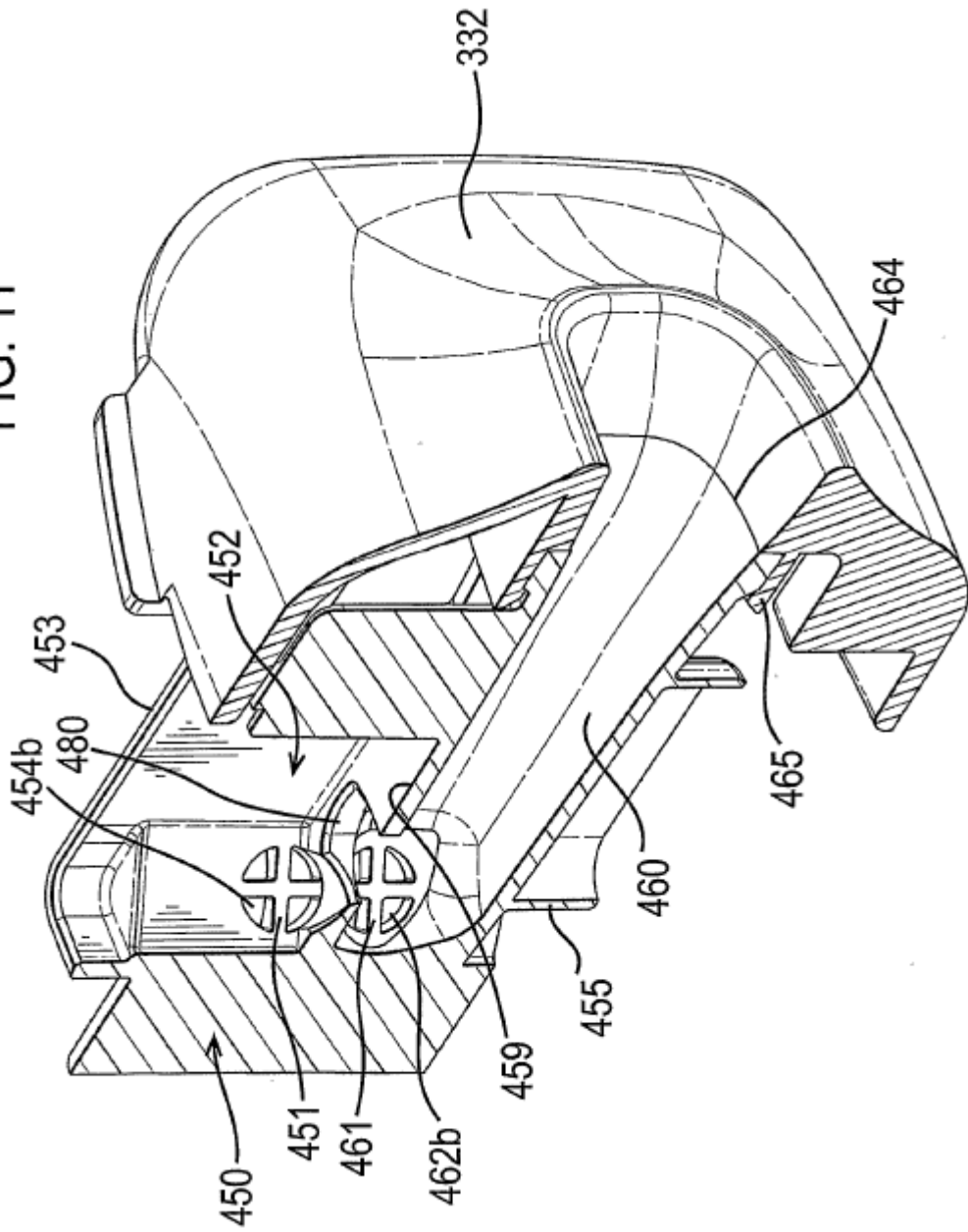


FIG. 12

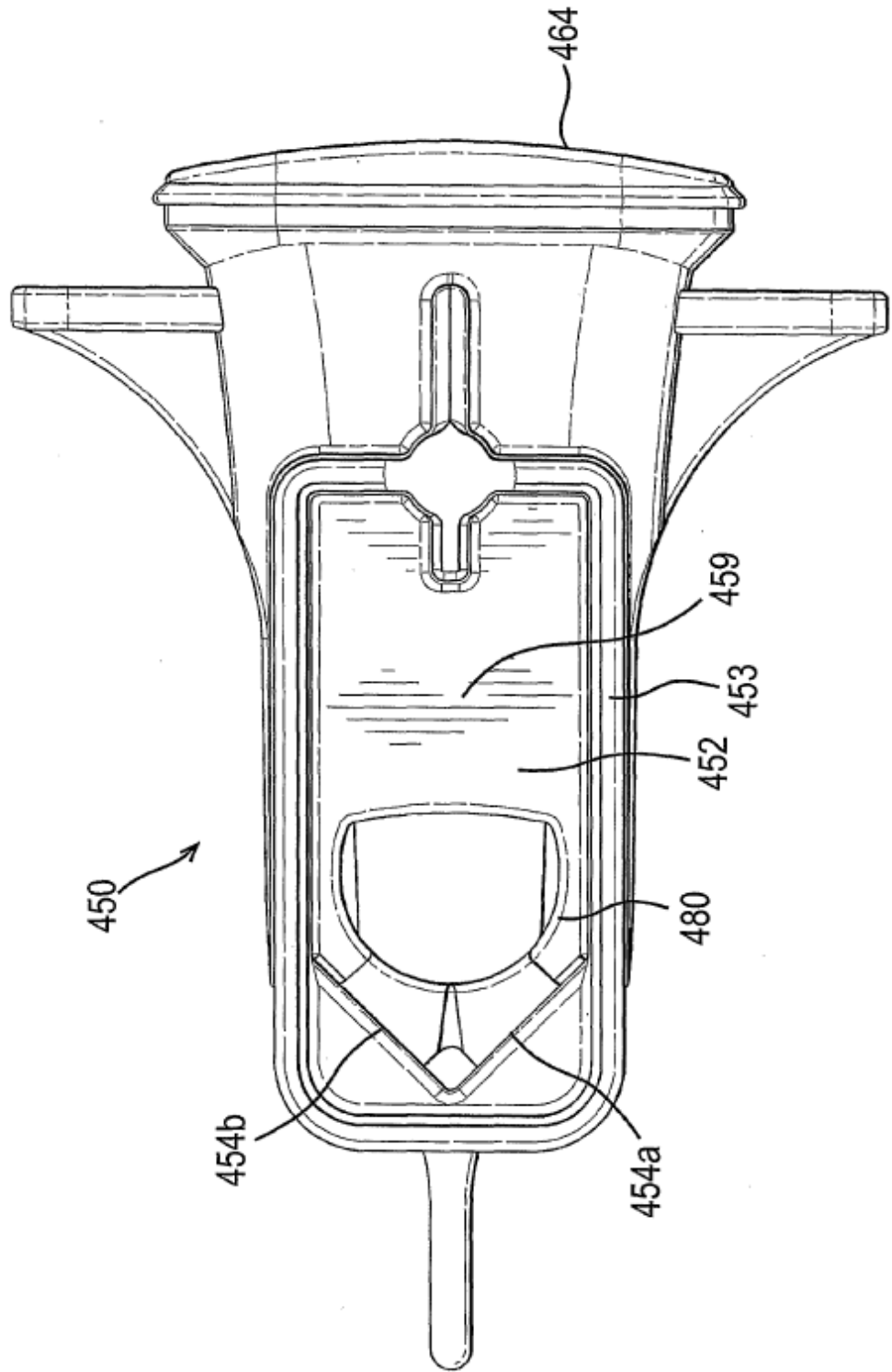


FIG. 13

