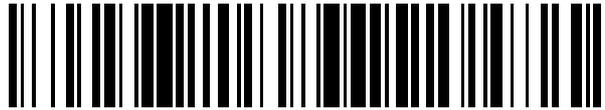


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 940**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2009 E 09703134 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2252352**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:

24.01.2008 EP 08100881

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

13.06.2016

73 Titular/es:

VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED (100.0%)

1 Prospect West

Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es:

GIBBINS, GRAHAM;

TYERS, BEN y

MELINIOTIS, ANDREAS MARK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 573 940 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

Inhalador

- El presente invento se refiere a un dispositivo de inhalación para entrega oral o nasal de medicamento en forma de polvo. Más específicamente, el invento se refiere a un inhalador que tiene un alojamiento para recibir una tira de blísteres que tiene una pluralidad de cavidades de blíster espaciadas a lo largo de la longitud de la tira, teniendo cada cavidad de blíster una tapa perforable y conteniendo una dosis de medicamento para inhalación por un usuario. El invento también se refiere a un inhalador que contiene una tira de blísteres cada uno de los cuales tiene una tapa perforable y que contiene una dosis de medicamento para inhalación por un usuario del dispositivo de acuerdo con el invento.
- La entrega oral o nasal de un medicamento utilizando un dispositivo de inhalación es un método particularmente atractivo de administración de fármacos ya que estos dispositivos son relativamente fáciles para que un paciente los utilice discretamente en público. Así como para la entrega de medicamento para tratar enfermedades locales de problemas de las vías aéreas y otros problemas respiratorios, han sido utilizados más recientemente también para entregar medicamentos a la vía del torrente sanguíneo a través de los pulmones, evitando por ello la necesidad de inyecciones hipodérmicas.
- Es corriente que las formulaciones en polvo seco sean envasadas previamente en dosis individuales, usualmente en forma de cápsulas o blísteres cada uno de los cuales contiene un única dosis del polvo que ha sido exacta y consistentemente medida. Un blíster es generalmente formado en frío a partir de un estratificado de lámina dúctil o de un material plástico e incluye una tapa perforable o que se puede despegar que es sellada por calor de manera permanente alrededor de la periferia del blíster durante la fabricación y después de que la dosis haya sido introducida en el blíster. Un blíster de lámina es preferido con respecto a las cápsulas ya que cada uno está protegido de la entrada de agua y de la penetración de gases tales como oxígeno además de estar protegido de la luz y de la radiación UV todas las cuales pueden tener un efecto perjudicial sobre las características de entrega del inhalador si una dosis resulta expuesta a ellas. Por ello, un blíster ofrece una excelente protección medioambiental a cada dosis de medicamento individual.
- Se conocen dispositivos de inhalación que reciben un paquete de blísteres que comprende un número de blísteres cada uno de los cuales contiene una dosis medida previamente e individualmente envasada del fármaco que ha de ser entregado. El accionamiento del dispositivo hace que un mecanismo atraviese o rompa un blíster, tal como perforándolo o despegando la tapa, de manera que cuando el paciente inhala, el aire es aspirado a través del blíster arrastrando la dosis en él contenida que es a continuación sacada del blíster a través del dispositivo y mediante las vías aéreas del paciente hacia abajo a los pulmones. Pueden también ser utilizados aire o gas a presión u otros propelentes para extraer la dosis del blíster. Alternativamente, el mecanismo que perfora o abre el blíster puede empujar o expulsar la dosis fuera del blíster a un receptáculo desde el que la dosis puede ser inhalada subsiguientemente.
- Es ventajoso que el inhalador sea capaz de contener un número de dosis para permitir que sean utilizadas repetidamente a lo largo de un periodo de tiempo sin la exigencia de abrir y/o insertar un blíster en el dispositivo cada vez que es utilizado. Por ello, muchos dispositivos convencionales incluyen medios para almacenar una tira de blísteres que tiene varias cavidades de blíster espaciadas a lo largo de la longitud de la tira, conteniendo cada cavidad de blíster una dosis individual de medicamento. Tales dispositivos incluyen también un mecanismo de indexación para accionar la actividad de modo que mueva una cavidad de blíster vaciadas lejos del mecanismo de apertura de manera que una nueva sea movida a alineación con el mecanismo de apertura de modo que esté en posición lista para ser abierta para inhalación de su contenido.
- Un inhalador del tipo descrito anteriormente es conocido por la solicitud internacional pendiente conjuntamente propiedad de la solicitante nº PCT/GB 2004/004416 presentada el 18 de octubre de 2004 y que reivindica prioridad del documento GB0324358.1 presentado el 17 de octubre de 2003. Esta solicitud internacional ha sido publicada como WO2005/037353 A1.
- De acuerdo con una realización descrita y reivindicada en el documento WO 2005/037353 A1, e ilustrada en las figs. 1a y 1b de los dibujos adjuntos, un inhalador 1 tiene un alojamiento 2 que contiene una tira 3 que tiene una pluralidad de blísteres 4 anti-humedad espaciados individualmente cada uno de los cuales contiene una dosis medida previamente de medicamento en polvo para inhalación enrollada dentro de la alojamiento 2. Cada blíster 4 de la tira 3 comprende una cavidad 5 que tiene una pared 5a y una tapa perforable plana 6 permanentemente sellada por calor a la cavidad 5 para sellar herméticamente la dosis en ella. La tira 3 es preferiblemente fabricada a partir de estratificado de lámina, tal como aluminio y material plástico. Aunque la pared 5a de las cavidades 5 puede ser de forma semiesférica, a menudo tiene la forma de la mitad de una cápsula que esencialmente tiene una parte central tubular con extremos de forma semiesférica. La "cápsula" está dividida por la mitad a lo largo de su eje principal de modo que proporcione la semi-cápsula o cavidad 5 de blíster en forma de "semi-cápsula" resultante con una parte superior plana, abierta, a la que se aplica el material 6 para la tapa perforable después de que haya sido depositada una dosis en la cavidad 5. Una parte de la tira 3 de blísteres que muestra una sección transversal a través de una cavidad 5 de blíster y una vista en planta que muestra dos cavidades de blíster que tienen la forma más alargada en lugar de la forma redondeada están mostradas en las figs. 4a y 4b.

El inhalador conocido a partir del documento WO 2005/037353 A1 comprende un mecanismo 7 de indexación o accionamiento de la tira de blísteres que tiene una palanca de accionamiento 8 que mueve la tira 3 a lo largo de un bastidor 9 de ubicación de blíster para alinear sucesivamente cada cavidad 5 de blíster con un elemento 10 de perforación de blíster, cuando el accionador 8 es hecho pivotar en una dirección indicada por la flecha "A" en la fig. 1b. La cavidad 5c de blíster (véase la fig. 2) que ha sido alineada con el elemento 10 de perforación de blíster es perforada en la carrera de retorno del accionador 8 (en la dirección indicada por la flecha "B" en la fig. 1b) por los elementos de perforación 10 sobre el accionador 8 de modo que, cuando un usuario inhala a través de una boquilla 12, se genera un flujo de aire dentro de la cavidad 5 del blíster para arrastrar la dosis contenida en ella y extraerla fuera de la cavidad 5 de blíster a través de la boquilla 12 y a las vías aéreas del usuario.

Se apreciará que el mecanismo de indexación 7 es requerido para proporcionar una exactitud posicional buena y repetible cuando la tira 3 de blíster es indexada a través del inhalador 1 de manera que cada cavidad 5 de blíster de la tira 3 esté alineada con el elemento de perforación 10 del blíster, una después de otra. El mecanismo de indexación 7 debe también ser capaz de transmitir fuerzas de accionamiento relativamente elevadas para accionar la tira 3 para superar la resistencia dentro del inhalador 1 que es causada, por ejemplo, moviendo o desenrollando una tira 3 enrollada fuertemente, posiblemente larga y a causa de la necesidad de superar las fuerzas de fricción que pueden aumentar como resultado de cualquier dosis de polvo residual dentro del inhalador 1 que no ha sido inhalada sino que ha escapado desde las cavidades 5 de blíster abiertas y que cubre la tira 3 o componentes del mecanismo de indexación 7.

En las realizaciones descritas en el documento WO 2005/037353 A1, el mecanismo de indexación 7 incluye una rueda de indexación 13 montada a rotación alrededor de un eje marcado "A" y que tiene cuatro radios 14 con partes de cabeza ampliada 15. Esta rueda de accionamiento convencional está ilustrada de forma más clara en la fig. 3. Cada parte de cabeza ampliada 15 tiene una cara anterior plana 16 y una cara posterior plana 17. La tira 3 de blísteres pasa alrededor de la rueda de indexación 13 y las cavidades de blíster individual 5 son mantenidas entre los radios adyacentes 14. Cuando la rueda de accionamiento 13 gira (en sentido contrario a las agujas del reloj como se ha mostrado en las figs. 1 y 2 sino en el sentido de las agujas del reloj en las figs. 3A y 3B), la tira 3 es indexada hacia adelante, en una dirección indicada por la flecha marcada como "C" cuando la cara anterior plana 16 de la parte de cabeza 12 contacta y empuja contra la superficie curvada 5a de la cavidad 5 de blíster que está posicionada entre los radios adyacentes 14. La interacción de la rueda de accionamiento y del blíster que es accionado controla por lo tanto la posición final del siguiente blíster que ha de ser perforado, es decir la exactitud de su posición real a su posición indexada nominal.

Se apreciará que la pared 5a de la cavidad 5 de blíster está formada de un material blando y flexible de pared relativamente delgada tal como lámina de aluminio estratificada con PVC y capas de nilón, y se ha encontrado que, a medida que aumentan las fuerzas de accionamiento, las cavidades 5 de blíster pueden deformarse o resultar dañadas como resultado de la presión aplicada a ellas por la cara anterior plana 16. Es también común que las cavidades 5 de blíster individual sobre la misma tira 3 exhiban alguna variación de tamaño y forma debido a las tolerancias de fabricación que pueden provocar también que la cavidad 5 de blíster aparezca fuera de aplicación con la rueda de indexación 13 o altere el punto de contacto del radio 14 contra la cavidad 5 de blíster lo que da como resultado una reducción en la capacidad para lograr una exactitud posicional repetible.

Es también conocido a partir de la técnica anterior proporcionar un dispositivo de inhalación con un mecanismo de indexación que incluye un tambor con concavidades o rebajes en forma de blíster en lugar de una rueda de radios. Sin embargo, el tambor debe estar hecho con tolerancias muy precisas para asegurar un buen ajuste entre el rebaje y la cavidad de blíster. Además, debido a la tolerancia inevitable en ambos, los puntos de contacto reales del rebaje con la cavidad de blíster no pueden ser determinados con ninguna certeza y pueden cambiar de cavidad de blíster a cavidad de blíster. Si hay pocos puntos de contacto para ciertos blísteres, las fuerzas pueden resultar muy concentradas sobre una pequeña área de una cavidad de blíster y puede ser suficiente para hacer que la cavidad de blíster se desvíe o se deforme. La exactitud posicional sigue siendo un problema a medida que aumentan las fuerzas de accionamiento.

Es también conocido a partir de la técnica anterior proporcionar un mecanismo de indexación que incluye una rueda dentada que está configurada para aplicarse con una serie de orificios o ranuras perforados que se extienden a lo largo de la longitud de la tira. Aunque esto permite que sean transmitidas fuerzas de accionamiento relativamente elevadas a la tira, la tira es más complicada de fabricar, ya que requiere que los orificios o ranuras sean perforados o cortados de otra manera de la tira. Si el material troquelado no es completamente retirado de la tira podría separarse durante la indexación y la subsiguiente inhalación lo que podría provocar un peligro de asfixia u otras complicaciones si es inhalado junto con una dosis. Además, como la característica de indexación controla la posición final del siguiente blíster que ha de ser perforado, la indexación de este modo sobre una característica distinta del blíster representa una tolerancia adicional en la posición del índice. Esto debe ser minimizado asegurando que las tolerancias entre el orificio y la cavidad de blíster son controladas de forma exacta, de lo contrario la tira puede resultar desalineada cuando es indexada a través del inhalador. Finalmente, es importante asegurarse de que los orificios de la rueda dentada están espaciados al menos una distancia mínima desde las cavidades de blíster de otra manera puede ser comprometida la capacidad de la tira para evitar la entrada de humedad a la cavidad de blíster.

El presente invento pretende superar o al menos aliviar sustancialmente los problemas descritos antes y proporcionar un mecanismo de indexación que accione directamente los blísteres sin colocar una carga indebida sobre la cavidad de blíster.

De acuerdo con el presente invento, se ha proporcionado un inhalador que comprende un alojamiento, una tira de blísteres dentro de dicho alojamiento, teniendo dicha tira de blísteres una superficie y una pluralidad de cavidades de blíster que cuelgan de dicha superficie, conteniendo cada cavidad de blíster una dosis de medicamento para inhalación por un usuario y, un mecanismo de accionamiento de la tira de blísteres que incluye una rueda de accionamiento que comprende una pluralidad de radios, formando cada radio un brazo del mecanismo de accionamiento de la tira de blísteres, y un miembro de accionamiento de la tira de blísteres, para accionar dicha tira, estando dispuesto el miembro de accionamiento de la tira de blísteres sobre un extremo de dicho brazo, teniendo el miembro de accionamiento de la tira de blísteres bordes de contacto anterior y posterior de la tira de blísteres sobre lados opuestos de un eje que se extiende en una dirección radial a través de dicho brazo y del miembro de accionamiento de la tira de blísteres de manera que el borde de contacto anterior de la tira de blísteres contacta con la tira a lo largo de una línea definida por el pliegue entre una cavidad de blíster y dicha superficie cuando el miembro de accionamiento de la tira de blísteres es hecho girar en una dirección y de manera que el borde de contacto posterior de la tira de blísteres hace contacto con la tira a lo largo de la línea definida por el pliegue entre una cavidad de blíster adyacente y dicha superficie, cuando el miembro de accionamiento de la tira de blísteres es hecho girar en sentido opuesto, en que el paso de la tira de blísteres es seleccionado de manera que sea menor que el paso de la rueda de accionamiento, caracterizado por que el miembro de accionamiento de la tira de blísteres está conformado para hacer contacto con la tira a lo largo de dicha línea definida por el pliegue entre dicha cavidad de blíster y dicha superficie, estando conformado el borde de contacto anterior de la tira de blíster para que coincida con el pliegue, y por que la distancia entre los pliegues de cuencos de blíster adyacentes es la misma que la distancia entre los bordes anterior y posterior del miembro de accionamiento de la tira de blísteres, siendo una anchura de punta de rueda nominal W2, igual a la distancia entre blísteres, B2.

En una realización más preferida, el miembro de accionamiento de la tira de blísteres está configurado para dirigir una componente de fuerza mayor en una dirección a lo largo de la superficie de la tira con relación a una componente de la fuerza dirigida contra una cavidad de blíster.

Cuando la fuerza es aplicada a la tira a lo largo de una línea definida por el pliegue entre una cavidad de blíster y la superficie de la tira, es decir a la "raíz" de la cavidad de blíster, una componente mucho mayor de la fuerza se extiende a lo largo de la longitud de la tira en vez de contra la superficie curvada de una cavidad de blíster adicional con la que hace contacto un miembro de accionamiento de la técnica anterior.

El borde puede tener un radio de hasta 0,2 mm, siendo preferido el menor radio posible.

En una realización, el miembro de accionamiento de la tira de blísteres comprende una cabeza agrandada sobre el extremo del brazo que se estrecha desde el brazo al borde de contacto de la tira de blísteres.

Ventajosamente, el miembro de accionamiento de la tira de blísteres y el brazo están configurados de manera que el contacto del mecanismo de accionamiento con la tira de blísteres es solamente con el borde de contacto de la tira de blísteres.

En una realización, la cabeza puede ser de forma arqueada de tal manera que el borde de contacto de la tira de blísteres haga contacto con una línea curvada definida por el pliegue entre una cavidad de blíster de forma semiesférica y la superficie de la tira. Se apreciará que si la cabeza es de forma arqueada, entonces el brazo puede tener también una forma similar también, aunque esto no es esencial.

Se apreciará también que las cavidades de blíster pueden tomar muchas formas diferentes. Lo que es importante es que el perfil de la cabeza sea tal que su borde de contacto con la tira de blísteres coincida con la forma del pliegue o raíz entre las cavidades de blíster y la superficie de la tira, independientemente de si ese pliegue es curvado, parcialmente curvado o recto o una combinación de estos.

El miembro de accionamiento de la tira de blísteres tiene bordes de contacto anterior y posterior con la tira de blísteres en lados opuestos de un eje que se extiende en una dirección radial a través de dicho brazo y del miembro de accionamiento de la tira de blísteres de manera que el borde de contacto anterior con la tira de blísteres hace contacto con la tira a lo largo de dicha línea definida por el pliegue entre una cavidad de blíster y dicha superficie cuando el miembro de accionamiento es hecho girar en un sentido y de manera que el borde de contacto posterior con la tira de blísteres hace contacto con la tira a lo largo de la línea definida por el pliegue entre una cavidad de blíster adyacente y dicha superficie, cuando el miembro de accionamiento es hecho girar en sentido opuesto. Esta capacidad de accionamiento inverso es útil, por ejemplo, si el dispositivo necesita ser capaz de recuperarse de la indexación parcial donde el usuario podría devolver la palanca solamente después de una operación incompleta, en cuyo caso la tira necesita ser devuelta a su posición de comienzo.

Una vista lateral del miembro de accionamiento de la tira de blísteres es de forma sustancialmente triangular o triangular en parte, apuntando el vértice del triángulo en una dirección radialmente hacia dentro a lo largo de la longitud del brazo.

El miembro de accionamiento de la tira de blísteres puede tener una cara de extremidad sustancialmente plana o cóncava que se extiende entre dichos bordes de contacto con la tira de blísteres. La cara de extremidad en forma sustancialmente plana o cóncava puede extenderse en un plano que se encuentra sustancialmente en ángulo recto con

un plano del brazo.

El mecanismo de accionamiento puede estar configurado para mover de forma secuencial un blíster a alineación con un miembro de apertura de blíster.

5 En una realización preferida, el inhalador comprende una boquilla y un capuchón para cubrir la boquilla, siendo operable el mecanismo de accionamiento en respuesta al movimiento del capuchón por un usuario.

El inhalador puede comprender alternativamente un accionador y el mecanismo de accionamiento puede ser operable en respuesta al movimiento del accionador por un usuario.

10 Cada cavidad de blíster puede tener una región central parcialmente cilíndrica y regiones de extremidad parcialmente semiesféricas. En este caso, el borde de contacto con la tira de blísteres puede estar formado de modo que tenga una sección recta central con secciones de extremidad curvada o, puede ser sólo recto, en cuyo caso hace contacto con la sección recta central formada a partir de la sección central parcialmente cilíndrica de la cavidad de blíster. Sin embargo, se apreciará que la cavidad de blíster puede tener cualquier forma y el borde de contacto con la tira de blísteres puede estar conformado para adaptarse.

15 Las realizaciones del invento serán descritas a continuación, a modo de ejemplo solamente, con referencia a las figs. 5 y 6 de los dibujos adjuntos, en los que: Las figs. 1 y 2 son vistas laterales de un dispositivo de inhalación convencional para mostrar cómo una tira es accionada para mover secuencialmente los blísteres en alineación con un elemento de perforación de blíster por el movimiento de un accionador desde la posición mostrada en la fig. 1 a la posición mostrada en la fig. 2 que acciona una rueda de indexación. Un elemento de perforación sobre el accionador perfora la tapa de un blíster alineado cuando el accionador es devuelto a su posición normal, como se ha mostrado en la fig.1;

20 La fig. 3a muestra una vista de la rueda de indexación convencional utilizada en el dispositivo de inhalación mostrado en las figs. 1 y 2;

La fig. 3b muestra una vista parcial, agrandada de la rueda de indexación mostrada en la fig. 3a;

25 La fig. 4a muestra una vista en planta inferior de una sección de la tira de blísteres que muestra dos cavidades de blíster y la fig. 4b muestra una sección transversal a través de una de las cavidades de blíster mostrada en la fig. 4a, tomada a lo largo de la línea X-X;

La fig. 5a muestra una vista parcial agrandada de una rueda de indexación de acuerdo con una realización del presente invento;

La fig. 5b muestra una vista parcial, agrandada de la rueda de indexación mostrada en la fig. 5a;

30 La fig. 6 muestra una curva de deformación de par/blíster cuando es utilizado tanto un mecanismo de accionamiento convencional como, un mecanismo de accionamiento modificado de acuerdo con el presente invento, para demostrar cómo un par de accionamiento mucho mayor y por lo tanto una fuerza mayor puede ser aplicado a la tira utilizando el miembro de accionamiento de blíster del presente invento antes de que ocurra la deformación de la cavidad de blíster.

35 La fig. 7 muestra una rueda de accionamiento con una tira de blísteres que se extiende alrededor de ella para enfatizar la importancia de la geometría relativa de la tira de blísteres y de la rueda de accionamiento, pasando la tira sobre la rueda que está girando en el sentido de las agujas del reloj;

La fig. 8 muestra una rueda de accionamiento con una tira de blísteres que se extiende alrededor de ella en que el paso de la rueda de accionamiento es igual al paso de blíster, girando la rueda de accionamiento en el sentido de las agujas del reloj;

40 La fig. 9 muestra una rueda de accionamiento con una tira de blísteres que se extiende alrededor de ella en que el paso de la rueda de accionamiento es mayor que el paso de blíster, girando la rueda de accionamiento en el sentido de las agujas del reloj; y

La fig. 10 es un gráfico para mostrar la relación entre los valores del paso de la rueda y del blíster y el par transmisible para distintos grosores de lámina de blíster.

45 El dispositivo de inhalación convencional mostrado en las figs. 1 y 2 ha sido ya descrito en detalle antes y así no se hará ninguna referencia adicional aquí.

Con referencia en primer lugar a las figs. 3a y 3b, se muestra una vista agrandada de la rueda de accionamiento de la tira 13 de blísteres que forma parte del mecanismo de indexación 7 del dispositivo mostrado en las figs. 1 y 2.

50 Como puede verse en las figs. 3a y 3b, la rueda de indexación 13 de blíster convencional tiene cuatro radios 14 con partes de cabeza agrandadas 15 que tienen una cara anterior plana 16 que contacta con la pared curvada 5a de una cavidad 5 de blíster para accionar la tira 3 y caras de extremidad 20 que se inclinan suavemente hacia arriba que

convergen en un vértice 21.

La tira 3 pasa alrededor de la rueda de accionamiento 13 y las cavidades 5 de blíster individual son mantenidas entre los radios 14 adyacentes. Cuando la rueda de accionamiento 13 gira, la tira 3 es indexada hacia delante, en una dirección indicada por la flecha marcada "B" cuando la cara anterior plana 16 de la parte de cabeza 15 de un radio 14 contacta y empuja contra la superficie curvada 5a de la cavidad 5 de blíster que está posicionada entre los radios 11 adyacentes. Por consiguiente, la carga es completamente aplicada a la pared curvada 5a de la cavidad 5 de blíster, sobre el área de contacto de la cara anterior plana 16 con la pared 5a de cavidad de blíster curvada, lo que puede dar como resultado una deformación o dobléz de la pared 5a de la cavidad de blíster, especialmente cuando se requieren cargas de accionamiento relativamente elevadas para superar la fricción u otra resistencia.

5 Con referencia ahora a las figs. 5a y 5b, se muestra una rueda de accionamiento 13, de acuerdo con una realización del presente invento. La rueda de accionamiento 13 tiene la misma forma general que la rueda de accionamiento 13 convencional antes descrita, excepto en que la parte de cabeza o miembro de accionamiento 27 de la tira de blísteres de cada radio 14 tiene una forma diferente de manera que contacta con una parte diferente de la tira 3.

15 El miembro de accionamiento 27 de la tira de blísteres tiene un borde anterior 29 con una cara 28 sin contacto que está inclinada de manera que no entra en contacto con la superficie 5a de pared curvada de la cavidad 5 de blíster. En su lugar, la región de contacto con la tira 3 de blísteres es a lo largo de una línea o borde 29 en la punta más exterior de la cara 28 sin contacto, la propia cara 28 sin contacto no contacta con la tira 3 o la cavidad 5. El borde 29 hace contacto con la tira 3 de blísteres en el pliegue 30 o unión entre la superficie inferior 3a de la tira 3 de blísteres y la cavidad 5 de blíster dependiendo de la superficie 3a, en vez de contactar con la superficie 5a de la pared curvada de la cavidad 5 de blíster lejos de la superficie 3a. La cara 28 sin contacto se estrecha de forma efectiva hacia el borde 29 debido al ángulo de la cara 28 sin contacto. El borde 29 puede tener un radio de menos de 0,2 mm para ajustarse al pliegue entre la cavidad 5 de blíster y la superficie 5a, aunque no tan afilado como para cortar el blíster. La carga para la tira es por lo tanto aplicada a través de la raíz de la cavidad de blíster entre la pared 5a de blíster y la superficie 3a de la tira, siendo ésta una parte mucho más fuerte de la tira 3 que la pared 5a.

25 Aunque la rueda de accionamiento 13 puede estar configurada para transportar la tira 3 en una sola dirección, en cuyo caso la cara 28 sin contacto y el borde 29 solamente necesitan estar formados de manera que el borde 29 haga contacto con una tira 3 de blísteres cuando la rueda de accionamiento 13 gira en un sentido, se apreciará que la rueda de accionamiento 13 puede ser utilizada también para accionar de forma intercambiable la tira en cualquier sentido, por ejemplo, para devolver la tira 3 a su posición original en un "abortar carrera" en el que una cavidad 5 de blíster no se ha abierto. Por lo tanto, además de la cara 28 sin contacto y del borde 29, puede haber también una cara 31 sin contacto posterior y el borde 32 asociado. El borde 32 se aplicará a continuación a la tira 3 en el pliegue 30 formado entre la cavidad 5 de blíster y la superficie 3a de la cavidad de blíster inmediatamente por detrás de la cavidad 5 de blíster que fue aplicada por el borde 29 de la cara 28 sin contacto durante la rotación en el sentido normal para indexar la tira 3, cuando la rueda de accionamiento 25 gira en sentido opuesto. Cada radio 14 de la rueda de accionamiento 13 puede ser simétrico alrededor de un eje que se extiende en una dirección radial a lo largo del radio 14 y a través del miembro 27 de accionamiento de la tira de blísteres.

40 El presente invento está destinado principalmente para utilizar con tiras 3 de blísteres en que las cavidades 5 de blíster son formadas de manera que el pliegue 30 entre la cavidad 5 de blíster y la superficie 3a de la tira 3 tiene una parte recta, generalmente indicada por "S" en la fig. 4a, que se extiende entre dos partes curvadas en cada extremidad. El miembro 27 de accionamiento de blíster puede contactar a continuación con la tira 3 de blísteres a lo largo de dicha parte recta del pliegue 30 entre los extremos curvados en la región marcada "S".

45 Sin embargo, se ha considerado también que el invento podría ser utilizado también con una tira 3 de blísteres en que las cavidades 5 de blíster son de forma semiesférica. En este caso, cada radio 26 y el miembro 27 de accionamiento de blíster pueden tener una forma curvada o arqueada de modo que coincida con la forma curvada del pliegue 30 entre la cavidad de blíster de forma semiesférica y la superficie de la tira 3. Como se ha mencionado antes, las cavidades 5 de blíster pueden tener diferentes formas y el radio 14 y/o el miembro de accionamiento 27 de la tira de blísteres pueden estar formados de forma correspondiente de modo que hagan un contacto lineal con la raíz o pliegue 30 entre la cavidad 5 de blíster y la superficie de la tira 3 de blísteres.

50 Aunque se ha hecho referencia a una rueda de accionamiento 13 que gira para accionar la tira 3 de blísteres, se apreciará que el mecanismo de accionamiento puede tener otras formas e incluir componentes de movimiento alternativo o deslizando, es decir lineal en lugar de mecanismo giratorio. Solamente la parte que realmente contacta con la tira 3 de blísteres o, más específicamente, el pliegue entre la cavidad 5 de blíster y la superficie 3a de la tira 3 de blísteres necesita tener la forma y/o configuración de modo que proporcione un contacto de borde del miembro de accionamiento de blíster con el pliegue.

55 Se ha encontrado experimentalmente que aplicando la carga a la tira 3 haciendo contacto lineal con el pliegue o unión 30 entre la cavidad 5 y la superficie 5a de la tira 3, la carga, o al menos un componente mayor de la carga, es distribuida a lo largo del plano de la tira 3 en contraposición a un componente mayor de la carga que está concentrado sobre un área de contacto en la pared 5a de la cavidad 5. Por lo tanto, la tira 3 puede resistir fuerzas de accionamiento mucho más

5 elevadas sin doblado, deformación o daño de la cavidad 5 de blíster. Esta mejora es demostrada con referencia a la fig. 6 de los dibujos que ilustra un gráfico para comparar el par de accionamiento contra la deformación cuando se aplica carga a una tira 3 utilizando un mecanismo de accionamiento convencional (línea "A"), en contraposición al mecanismo de accionamiento del presente invento (línea "B") en que se aplica la carga a la tira 3 en la unión 30 entre la cavidad 5 de blíster y la superficie 3a. Como puede verse en el gráfico, es evidente mucha más deformación de la cavidad 5 de blíster con el mecanismo convencional que con el nuevo mecanismo al mismo nivel del par. De hecho, el gráfico muestra más del doble de la deformación de blíster para el mecanismo convencional comparado en el nuevo mecanismo en un par en la región de 100 Nmm.

10 Se apreciará que el mecanismo de accionamiento de la tira de blísteres puede ser empleado con muchos tipos diferentes de dispositivo de inhalación que contienen una tira de blísteres que son accionados a través del dispositivo. En particular, puede ser utilizado con el dispositivo conocido por la solicitud anterior de la misma Solicitante publicada ahora como WO 2005/037353 A1. Una ventaja particular cuando es utilizado en un dispositivo tal como el descrito en este documento es que proporciona una mayor resistencia a "estirar a través de", es decir cuando el usuario intenta tirar de la tira que emerge desde el alojamiento. Es también aplicable a un tipo de dispositivo completamente integrado en el que los blísteres utilizados son retenidos y enrollados dentro del alojamiento, por ejemplo, en un elemento enrollado en espiral conocido por la solicitud de EP anterior de la misma Solicitante N° 07111998.6. En este caso, el mecanismo de accionamiento del invento proporciona un par de accionamiento adicional para accionar la tira al dispositivo o mecanismo de enrollamiento de tira utilizado.

20 Se ha establecido también que una selección cuidadosa de la geometría de la punta de la rueda, reduce la variabilidad en la posición final de la tira cuando es indexada la tira y se mejora la consistencia en la posición de la tira cuando es indexada hacia atrás durante una "carrera abortada". Además, la forma de la rueda de accionamiento puede ser controlada cuidadosamente de modo que se maximice el par de torsión disponible a la tira de blísteres.

25 Con referencia inicialmente a la fig. 7, se ha encontrado que reduciendo la holgura entre la punta de la rueda de accionamiento y las raíces de los blísteres, en el punto A y B en la fig. 7, los blísteres se enrollan alrededor de la punta de la rueda de accionamiento, minimizando por ello cualquier contragolpe (movimiento de la rueda de indexación mientras la tira permanece estacionaria) cuando es invertido el sentido de rotación de la rueda de accionamiento.

Un sistema sin contragolpe permite que los blísteres sean posicionados en el mismo lugar cuando son accionados hacia adelante o hacia atrás. Una anchura de punta de rueda nominal, $W2$ (véase fig. 7), igual a la distancia entre los blísteres, $B2$, se ha demostrado que funciona de manera efectiva.

30 Se ha determinado también que el paso de la rueda de accionamiento en particular, la longitud de la cuerda más la anchura de la punta ($W1 + W2$) con relación al paso de la tira de blísteres en particular, la anchura de blíster más la separación de blísteres ($B1 + B2$), es crítico al nivel de par de accionamiento disponible antes de que ocurra la deformación plástica del cuenco de blíster.

35 Cuando se considera un único cuenco de blíster, la fuerza requerida desde la rueda de accionamiento para deformar el cuenco de blíster aumenta cuando aumenta la desviación de la pared del blíster, hasta que tal desviación hace que la pared del cuenco de blíster alcance su límite de deformación plástica. Cuando los blísteres están siendo indexados por una rueda de accionamiento de igual paso a los blísteres, es decir $W1 = B1$ y $W2=B2$, una pequeña cantidad de desviación del blíster accionado (en el punto D en la fig. 8) conduce a una situación en la que ocurre la desviación de blíster, o la deformación plástica del blíster del siguiente blíster que ha de ser indexado, en el punto A, y por lo tanto esta desviación se propaga al siguiente blíster que ha de ser accionado por la rueda de accionamiento, conduciendo a hundimientos acumulativos y fallos eventuales del sistema de accionamiento.

40 Para evitar el problema antes mencionado, el paso de rueda ($W1 + W2$) es aumentado en relación con el paso de blíster ($B1 + B2$) y se consigue un sistema de accionamiento capaz de indexar una mayor carga sin propagación de los hundimientos al cuenco de blíster. Si ocurre una desviación del blíster en un punto D (véase la fig. 9), la punta de rueda anterior de la siguiente válvula, punto A, hará contacto con el blíster en un punto más próximo a la raíz del blíster, minimizando por ello el hundimiento o deformación del cuenco del blíster. Este efecto puede ser visto en el gráfico de la fig. 10 y que muestra que para una rueda de accionamiento que tiene un paso mayor que los blíster en 0,8 mm, una fuerza de accionamiento de 13N puede conseguirse con una lámina de aluminio de 45 μm , mientras que con una diferencia en paso de solamente 0,1 mm, una fuerza de accionamiento de tan sólo 2,5N puede ser conseguida con la misma lámina.

45 Se apreciará que las cavidades de blíster son el componente más débil en el sistema de accionamiento. Por lo tanto, el grosor de la capa de estratificado de aluminio, y por tanto la resistencia mecánica de los blísteres, tiene una relación directa con la resistencia mecánica del sistema de accionamiento, como se ha mostrado en la fig. 10. El gráfico muestra que aumentando el grosor de la lámina, se aumenta la capacidad del accionamiento para indexar una carga mayor.

55 Muchas modificaciones y variaciones del invento que caen dentro de los términos de las siguientes reivindicaciones serán evidentes para los expertos en la técnica y la descripción precedente debería considerarse solamente como una descripción de las realizaciones preferidas del invento.

Una variedad de medicamentos puede ser administrada solo utilizando inhaladores del invento. Agentes activos o fármacos específicos que pueden ser utilizados incluyen, pero no están limitados a, agentes de una o más de las siguientes clases recogidas a continuación.

- 5 1) Agonistas adrenérgicos tales como, por ejemplo, anfetamina, apralonidina, bitolterol, clonidina, colterol, dobutamina, dopamina, efedrina, epinefrina, etilnorepinefrina, fenoterol, formoterol, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, isoetarina, isoproterenol, isotarina, mefenterina, metaraminol, metanfetamina, metoxamina, mefentermina, metaraminol, metildopa, metilfenidato, metaproterenol, metaraminol, mitodrina, nafazolina, norepinefrina, oximetazolina, pemolina, fenilefrina, feiletilamina, fenilpropanolamina, pirbuterol, prenalterol, procaterol, propilhexedrina, pseudo-efedrina, ritodrina, salbutamol, salmeterol, terbutalina, tetrahidrozolina, tramazolina, tiramina y xilometazolina.
- 10 2) Antagonistas adrenérgicos tales como, por ejemplo, acebutolol, alfuzosina, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bucindolol, bunazosina, butirofenones, carteolol, carvedilol, celiprolol, clorpromazina, doxazosina, alcaloides del cornezuelo de centeno, esmolol, haloperidol, indoramina, ketanserina, labetalol, levobunolol, medroxalol, metilpranolol, metoprolol, revibolol, nadolol, naftopidil, oxprenolol, penbutolol, fenotiazinas, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina, propafenona, propranolol, sotalol, tamsulosina, terazosina, timolol, tolazolina, trimazosina, urapidil y yohimbina.
- 15 3) Bloqueadores adrenérgicos de neuronas tales como, por ejemplo, betanidina, debrisoquina, guabenzano, guanadrel, guanazodina, guanetidina, guanoclor y guanoxano;
- 4) Fármacos para el tratamiento de adicciones, tales como, por ejemplo, buprenorfina.
- 5) Fármacos para el tratamiento de alcoholismo, tales como, por ejemplo, disulfiram, naloxona y naltrexona.
- 20 6) Fármacos para gestionar la enfermedad de Alzheimer, incluyendo inhibidores de acetilcolinesterasa tales como, por ejemplo, donepezil, galantamina, rivastigmina, y tacrina.
- 7) Anestésicos tales como, por ejemplo, ametoína, benzocaina, bupivacaína, hidrocortisona, ketamina, lignocaína, metilprednisolona, prilocaína, proximetacaína, ropivacaína y tirotricina.
- 8) Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina tales como, por ejemplo, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, hidrocloruro de imidapril, lisinopril, hidrocloruro de moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.
- 25 9) Bloqueadores de receptor de angiotensina II, tales como candesartán, cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomil, telmisartán y valsartán.
- 10) Antiarrítmicos tales como, por ejemplo, adenosina, amidodarona, disopiramida, acetato de flecainida, hidrocloruro de lidocaína, mexiletina, procainamida, propafenona, y quinidina.
- 30 11) Agentes antibióticos y antibacterianos (incluyendo los beta-lactamos, fluoroquinolonas, ketolidos, macrólidos, sulfonamidas y tetraciclinas) tales como, por ejemplo aclarubicina, amoxicilina, anfotericina, azitromicina, clorhexidrina de aztreonam, claritromicina, clindamicina, colistimetato, dactinomicina, diritromicina, doripenem, eritromicina, fusafungina, gentamicina, metronidazol, mupirocina, natamicina, neomicina, nistatina, oleandomicina, pentamidina, pimarcina, probenecid, roxitromicina, sulfadiazina y triclocan.
- 35 12) Agentes anticoagulantes, tales como, por ejemplo, abciximab, acenocumarol, alteplasa, bemiparina, aspirina, bivalirrudina, bivalirrudina, certoparina, clopidogrel, dalteparina, danaparoid, dipiridamol, enoxaparina, epoprostenol, eptifibatida, fondaparina, heparina (incluyendo heparina de bajo peso molecular), heparina cálcica, lepirudina, fenindiona, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, tirofiban y warfarina.
- 40 13) Anticonvulsivos tales como, por ejemplo, análogos de GABA incluyendo tiagabina y vigabatrin, barbitúricos incluyendo pentobarbital, benzodiazepinas incluyendo alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam y zolazepam, hidantoínas incluyendo fenitoína; feniltiazinas, incluyendo lamotrigina, y anticonvulsivos misceláneos incluyendo acetazolamida, carbamazepina, etosuximida, fosfenitoína, gabapentin, levetiracetam, oxcarbazepina, piracetam, pregabalin, primidona, valproato sódico, topiramato, ácido valproico y zonisamida.
- 45 14) Antidepresivos tales como, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, incluyendo amineptina, amitriptilina (amitriptilina tricíclica y tetracíclica), amoxapina, butriptilina, cianopramina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dosulepina, dotiepina, doxepina, imipramina, iprindol, levoprotiina, lofepramina, maprotilina, melitraceno, metapramina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, opipramol, propicepina, protriptilina, quinupramina, setiptilina, tianeptina y trimipramina; doxepina, inhibidores selectivos de la readmisión de serotonina y noradrenalina (SNRI), incluyendo clovoxamina, duloxetina, milnaciprán y venlafaxina; inhibidores selectivos de la readmisión de serotonina (SSRI), incluyendo citalopram, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, milnaciprán, nomifensina, oxaprotilina, paroxetina, sertralina, sibutramina, venlafaxina, vicualina y cimeldina; inhibidores selectivos de la readmisión de noradrenalina (NARI), incluyendo demexiptilina, desipramina, oxaprotilina y reboxetina; inhibidores de la readmisión de noradrenalina y selectivos de la readmisión de serotonina (NASSA), incluyendo mirtazapina; inhibidores
- 50

- de monoamina oxidasa (MAOI), incluyendo amiflamina, brofaromina, clorgilina, α -etiltryptamina, etoperidona, iproclocida, iproniacida, isocarboxacida, mebanacina, medifoxamina, moclobemida, nialamida, pargilina, fenelcina, fenipracina, pirlindol, procarbacin, rasagilina, safracina, selegilina, toloxatona y tranilcipromina; antagonistas muscarínicos, incluyendo benacticina y dibencepina; azaespironas, incluyendo buspirona, gepirona, ipsapirona, tandospirona y tiaspirona; y otros antidepresivos, incluyendo acetafenacina, ademetionina, S-adenosilmetionina, adrafinil, amesergida, amineptina, amperocida, benacticina, benmoxina, binedalina, bupropion, carmacepina, caroxazona, cericlamina, cotinina, fezolamina, flupentixol, idazoxano, kitanserina, levoprotalina, sales de litio, maprotalina, medifoxamina, metilfenidato, metralindola, minaprina, nefazodona, nisoxetina, nomifensina, oxafozono, oxitriptano, fenihidrazina, rolipram, roxindola, sibutramina, teniloxacina, tianeptina, tofenacina, trazadona, triptófano, viloxacina, y zalospirona.
- 5 15) Agentes anticolinérgicos tales como, por ejemplo, atropina, benztropina, biperideno, ciclopentolato, glicopirrolato, hioscina, bromuro de ipratropio, hidrocloreto de orfenadina, bromuro de oxitropio, oxibutinina, pirenzepina, prociclidina, propantelina, propiverina, telencepina, tiotropio, trihexifenidilo, tropicamida, y tropio.
- 10 16) Agentes antidiabéticos tales como, por ejemplo, piroglitazona, rosiglitazona y troglitazona.
- 15 17) Antídotos tales como, por ejemplo, deferoxamina, cloruro de edrofonio, fiumazenil, nalmefeno, caloxona, y naltrexona.
- 18) Antieméticos tales como, por ejemplo, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bestahistina, bromopromida, buclicina, clorpromacina, cinaricina, cleboprido, ciclicina, dimenhidrinato, difenihidramina, difenidol, domperidona, dolasetrón, dronabinol, droperidol, granisetrón, hioscina, lorazepam, metoclopramida, metoprimazina, nabilona, ondansetrón, palonosetrón, perfenacina, proclorperacina, prometacina, escopolamina, trietilperacina, trifluoperacina, triflupromacina, trimetobenzamida y tropisetrón.
- 20 19) Antihistaminas tales como, por ejemplo, acrivastina, astemizol, azadatina, azelastina, bromefeniramina, carbinoxamina, cetiricina, clorfeniramina, cinaricina, clemastina, ciclicina, cirpoheptadina, desloratadina, dexmedetomidina, difenihidramina, doxilamina, fexofenadina, hidroxicina, quetotifeno, levocabastina, loratadina, mizolastina, prometacina, pirilamina, terfenadina y trimepracina.
- 25 20) Agentes anti-infecciosos, tales como, por ejemplo, antivirales (incluyendo inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídeos y no nucleosídeos e inhibidores de proteasa) incluyendo aciclovir, adefovir, amantadina, ciclofovir, efavirenz, famiciclovir, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, indinavir, inosina pranobex, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, oseltamivir, palimizubab, penciclovir, plenociril, ribavirina, rimantadina, ritonavir, rupintrivir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, zalcitabina, zanamivir, zidovudina e interferones; agentes adjuntos a AIDS incluyendo dapsona; aminoglucósidos
- 30 incluyendo tobramicina; antifúngicos incluyendo anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol; agentes anti-malaria incluyendo quinina; agentes antituberculosos incluyendo capreomicina, ciprofloxacina, etambutol, meropenem, piperacilina, rifampicina y vancomicina; betalactamasas incluyendo cefazolina, cefmetazol, cefoperazona, cefoxitina, cefacetil, cefalexina, cefaloglicina y cefaloridina; cefalosporinas, incluyendo cefalosporina C y cefalotina; cefamicinas tales como cefamicina A, cefamicina B, cefamicina C, y cefaprina, y cefradina; leprostáticos tales como clofacimina; penicilinas incluyendo amoxicilina, ampicilina, ampicilina, axidocilina, bencilpenicilina, carbenicilina, carfecilina, carindacilina, clometrocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, difenilicilina, heptilpenicilina, hetacilina, metampicilina, meticilina, nafcilina, 2-pentenilpenicilina, penicilina N, penicilina O, penicilina S, y penicilina V; quinolonas incluyendo ciprofloxacina, clinafloxacin, difloxacin, grepafloxacin, norfloxacin, ofloxacin, y temafloxacin; tetraciclinas, incluyendo doxiciclina y oxitetraciclina, anti-infecciosos misceláneos, incluyendo tenezolida, trimetoprim y sulfametoxazol.
- 35 40 21) Agentes anti-neoplásicos tales como, por ejemplo, droloxifeno, tamoxifeno y toremifeno.
- 22) Medicamentos anti-Parkinsonianos tales como, por ejemplo, amantidina, andropinirol, apomorfina, baclofen, benserazida, biperiden, benztropina, bromocriptina, budipina, cabergolina, carbidopa, eliprotil, entacopona, eptastigmina, ergolina, galantamina, lazabemida, levodopa, lisurida, mazindol, memantina, mofegilina, orfenadrina, trihexifenidil, pergolide, pinbedil, pramipexol, prociclidina, propentofina, rasagilina, remacemida, ropinerol, selegilina, esferamina, terguride y tolcapone.
- 45 23) Antipsicóticos tales como, por ejemplo, azetofenacina, alizapride, amisulpride, amoxapina, amperozide, aripiprazol, benperidol, benzquinamida, bromperidol, buramato, butaclamol, butaperazina, carfenazina, carpiramina, clopirazina, clotiapina, clozapina, ciamemazina, dorperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, halopendol, loxapina, melperona, mesoridazina, metofenazato, molindrona, olanzapina, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozide, pipamerona, piperacetazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, espiperona, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperidol, triflupromazina, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina, y zuclopentixol; fenotiazinas incluyendo compuestos alifáticos, piperidinas y piperazinas; tioxantenos, butirofenonas y benzamidas sustituidas.
- 50 24) Agentes antirreumáticos tales como, por ejemplo, diclofenac, heparinoide, hidroxicloroquina y metotrexato, leflunomida, y teriflunomida.
- 55

- 25) Ansiolíticos tales como, por ejemplo, adinazolam, alpidem, alprazolam, alseroxlon, amfenidona, azaciclónol, bromazepam, bromisovalum, buspirona, captodiamina, capuride, carbcloral, carbromal, cloral betaina, clordiacepóxido, clobenzepam, enciprazina, flesinoxan, flurazepam, hidroxizina, ipsapiraoona, lesopitron, loprazolam, lorazepam, loxapina, mecloqualona, medetomidina, metprilon, metomitado, midazolam, oxazepam, propranolol, tandospirona, trazadona, zolpidem y zopiclona.
- 26) Estimulantes del apetito tales como, por ejemplo, dronabinol.
- 27) Supresores del apetito tales como, por ejemplo, fenfluramina, pentermina y sibutramina; y tratamientos anti-obesidad tales como, por ejemplo, inhibidores de lipasa pancreática, inhibidores de readmisión de serotonina y norepinefrina, y agentes anti-anoréxicos.
- 28) Benzodiazepinas tales como, por ejemplo, alprazolam, bromazepam, brotizolam, clordiacepóxido, clobazam, clonazepam, cloracepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, quetazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, cuazepam, temazepam y triazolam.
- 29) Bisfosfonatos tales como alendronato sódico, clodronato sódico, etidronato disódico, ácido ibandrónico, pamidronato disódico, isedronato sódico, ácido tiludrónico y ácido zoledrónico.
- 30) Modificadores de la sangre tales como, por ejemplo, cilostazol y dipiridamol, y factores sanguíneos.
- 31) Agentes cardiovasculares tales como, por ejemplo, acebutalol, adenosina, amiloride, amiodarona, atenolol, benazepril, bisprolol, bumetanide, candesartan, aptopril, clonidina, diltiazem, disopiramida, dofetilide, doxazosina, enalapril, ácido etacrínico, flecainida, furosemida, gemfibrozilo, ibutilida, irbesartan, labetalol, losartan, lovastatina, metolazona, metoprolol, mexiletina, nadolol, nifedipina, pindolol, prazosina, porocainamida, propafenona, propranolol, quinaptil, quinidina, ramipril, sotalol, espirolactona, termisartan, tocainida, torsemida, triamtereno, valsartan y verapamil.
- 32) Bloqueadores del canal de calcio tales como, por ejemplo, amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina y verspamil.
- 33) Estimulantes del sistema nervioso central tales como, por ejemplo, anfetamina, brucina, cafeína, dexfenfluramina, dextroanfetamina, efedrina, fenfluramina, mazindol, metifenidato, modafinilo, pemolina, fentermina y sibutramina.
- 34) Medicamentos para reducir el colesterol tales como, por ejemplo, acipimox, atorvastina, ciprofibrato, colestipol, colestiramina, bezafibrato, ezetimiba, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozil, ispagula, ácido nicotínico, triglicéridos omega-3, pavastatina, rosuvastatina y simvastatina.
- 35) Fármacos para gestionar la fibrosis quística tales como, por ejemplo, Vacunas de infección aeruginosa de pseudomonas (por ejemplo Aerugen™), alfa 1-antitripsina, amikacina, cefradoxil, denufosol, duramicina, glutation, manitol, y tobramicina.
- 36) Agentes de diagnóstico tales como, por ejemplo, adenosina y ácido aminohipúrico.
- 37) Suplementos de dietas tales como, por ejemplo, melatonina y vitaminas, incluyendo la vitamina E.
- 38) Diuréticos tales como, por ejemplo, amilorida, bendroflumetiazida, bumetanida, clortalidona, ciclopentiazida, furosemida, indapamida, metolazona, espirolactona y torasemida.
- 39) Agonistas de dopamina tales como, por ejemplo, amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol y ropinerol.
- 40) Fármacos para tratar la disfunción eréctil tales como, por ejemplo, apomorfina, diacetato de apomorfina, moxisilato, fentolamina, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil y yohimbina.
- 41) Agentes gastrointestinales tales como, por ejemplo, atropina, hiosciamina, famotidina, lansoprazol, polderamida, omeprazol y rebepazol.
- 42) Hormonas y análogos tales como, por ejemplo, cortisona, epinefrina, estradiol, insulina, Ostabolina C, hormona paratiroidea y testosterona.
- 43) Fármacos hormonales tales como, por ejemplo, desmopresina, lanreotido, leuprolida, octreotida, pegvisomant, protirelina, salcotonina, somatropina, tetracosáctido, tiroxina y vasopresina.
- 44) Hipoglucémicos tales como, por ejemplo, sulfonilureas incluyendo glibenclamida, gliclacida, glimepirida, glipicida y gliquidona, biguanidas incluyendo metformina, tiazolidindionas, incluyendo pioglitazona, rosiglitazona, nateglínida, repaglinida y acarbose.

- 45) Inmunoglobulinas.
- 46) Inmunomoduladores tales como, por ejemplo, interferon (por ejemplo, interferon beta-1a e interferon beta-1b) y glatiramer.
- 5 47) Inmunosupresores tales como, por ejemplo, azatioprina, ciclosporina, ácido micofenólico, rapamicina, sirolimus y tacrolimus.
- 48) Estabilizadores de mastocitos tales como, por ejemplo, cromoglicato, iodoxamida, nedocromil, quetotifeno, inhibidores de triptasa y pemirolast.
- 10 49) Fármacos para el tratamiento de las jaquecas o migrañas tales como, por ejemplo, almotriptan, alperoprida, amitriptilina, amoxapina, atenolol, clonidina, codeína, coproxamol, ciproheptadina, dextropropoxipen, dihidroergotamina, diltiazem, doxepina, ergotamina, eletriptan, fluoxetina, frovatriptan, isometepto, lidocaína, lisinorpiil, lisuride, loxapina, metisergida, metoclopramida, metoprolol, nadolol, naratriptan, nortriptilina, oxicodona, paroxetina, pizotifeno, pizotilina, proclorperazina propanolol, propoxifeno, protriptilina, rizatriptan, sertralina, sumatriptan, timolol, ácido tolfenámico, tramadol, verapamil, zolmitriptan, y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.
- 15 50) Fármacos para el tratamiento de enfermedades del movimiento tales como, por ejemplo, difenhidramina, prometazina y escopolamina.
- 51) Agentes mucolíticos tales como N-acetilcisteína, ambroxol, amilorida, dextranos, heparina, heparina desulfatada, heparina de bajo peso molecular y ADNasa humana recombinatoria.
- 52) Fármacos para gestionar la esclerosis múltiple tales como, por ejemplo, benciclano, metilprednisolona, mitoxantrona y prednisolona.
- 20 53) Relajantes musculares tales como, por ejemplo, baclofeno, clozoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina, quinina y tizanidina.
- 54) Antagonistas receptores de NMDA tales como, por ejemplo mementina.
- 25 55) Agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como, por ejemplo, aceclofenac, acetaminofeno, alminoprofeno, amfenac, aminipropilon, amixetrina, aspirina, benoxaprofeno, bromfenac, bufexamac, carprofeno, celecoxib, colina, cincofeno, cinmetacin, clometacin, clopric, diclofenac, diclofenac sódico, diflunisal, etenzamida, erodolac, etoricoxib, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, maxipredona, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, rofecoxib, salicilato, sulindac, ácido tiaprofénico, tolfenamato, tolmerin y valdecocixib.
- 30 56) Medicinas ácido-nucleicas tales como, por ejemplo, oligonucleótidos, nucleótidos señuelo, nucleótidos antisentido y otras moléculas medicinales a base de genes.
- 35 57) Opiáceos y opioides tales como por ejemplo, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bexitramida, buprenorfina, butorfanol, carbifeno, cipramadol, clonitazeno, codeína, fosfato de codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, dihidromorfona, difenoxilato, dipipanona, fentanilo, hidromorfona, L-alfa acetil metadol, levorfanol, lofantano, loperamida, meperidina, meptazinol, metadona, metopon, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenazocina, forcodeína, remifentanilo, sulfentanilo, tramadol, y sus combinaciones con un antiemético.
- 58) Preparaciones oftálmicas tales como, por ejemplo, betaxolol y ketotifeno.
- 59) Preparaciones para osteoporosis tales como, por ejemplo, alendronato, estradiol, estropitato, raloxifeno y risedronato.
- 40 60) Otros analgésicos tales como, por ejemplo, apazona, benzpiperilon, benzidamina, cafeína, cannabinoides, clonixina, etoheptazina, flupirrina, nefopam, orfenadrina, pentazocina, propacetamol y propoxifeno.
- 61) Otros agentes antiinflamatorios tales como, por ejemplo, inhibidores de células B, inhibidores de quinasa p38 MAP e inhibidores de TNF.
- 45 62) Inhibidores de fosfodiesterasas tales como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas no específicas, incluyendo teofilina, teobromina, IBMX, pentoxifilina y papaverina; inhibidores de fosfodiesterasa tipo 3, incluyendo biperidinas tales como milrinona, amrinona y olprinona; imidazolonas tales como piroximona y enoximona; imidazolininas tales como imazodán y 5-metil-imazodán; imidazo-quinoxalinas; y dihidropiridacinas, tales como indolidano y LY181512 (5-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridacin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona); compuestos de dihidroquinolinona, tales como cilostamida, cilostazol, y vesnarinona; motapizona, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, tales como cilomilast, etazolato, rolipram, roflumilast ONO 6126, tolafentrina, y zardaverina, e incluyendo quinazolindionas, tales como nitracuzona y análogos de nitracuzona; derivados de xantina tales como denbufilina y arofilina; tetrahidropirimidonas tales como atizoram; y carbamatos de oximas, tales como filaminast; e inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, incluyendo sildenafil, zaprinast,

vardenafilo, tadalafilo, dipiridamol, y los compuestos descritos en el documento WO 01/19802, particularmente (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina, 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)carbamoil]-pirimidina, y (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]-pirimidina);

5 63) Moduladores del canal de potasio tales como, por ejemplo, cromacalim, diazoxide, glibenclamida, levromacalim, minoxidilo, nicorandilo y pinacidilo.

64) Postglandinas tales como, por ejemplo, alprostadilo, dinoprostona, epoprostanol y misoprostol.

10 65) Agentes respiratorios y agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias incluyendo broncodilatadores tales como, por ejemplo, agonistas- β 2, incluyendo bambuterol, bitolterol, broxaterol, carmoterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, levalbuterol, metaproterenol, orciprenalina, picumeterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina y similares; inhibidores de síntesis de óxido nítrico inducible (NOS), los antimuscarínicos ipratropio, bromuro de ipratropio, oxitropio, tiotropio, glicopirolato y similares; las xantinas aminofilina, teofilina y similares; antagonistas receptores de adenosina, citoquinas tales como, por ejemplo, interleuquinas e interferones; antagonistas de citoquina y antagonistas de quimioquina, incluyendo inhibidores de síntesis de citoquina, antagonistas receptores de endotelina, inhibidores de elastasa, inhibidores de integrina, antagonistas receptores de leucotrieno, análogos de protaciclina, y ablukast, efedrina, epinefrina, fenleuton, iloprost, iralukast, isoetarina, isoproterenol, montelukast, ontazolast, pranlukast, pseudoefedrina, sibenadet, tepoxalina, verlukast, zafirlukast y zileuton.

15 66) Sedantes e hipnóticos tales como, por ejemplo, alprazolam, butalbital, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, temazepam, traizolam, zaleplon, zolpidem y zopiclon.

20 67) Agonistas de serotonina tales como, por ejemplo, 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-aminopropano, buspirona, m-clorofenilpiperazina, cisaprida, alcaloides del comezuelo del centeno, gepirona, 8-hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina, ipsaperona, dietilamida del ácido lisérgico, 2-metilserotonina, mezacopride, sumatriptano, tiaspirona, trazodona y zacoprida.

25 68) Antagonistas de serotonina tales como, por ejemplo, amitriptilina, azatadina, clorpromacina, clozapina, ciproheptadina, dexfenfluramina, R(+)- α -(2,3-dimetoxifenil)-1 [2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidin-metanol, dolasetrona, fenclonina, fenfluramina, granisetrona, quetanserina, metisergida, metoclopramida, mianserina, ondansetrona, risperidona, ritanserina, trimetobenzamida y tropisetrona.

30 69) Fármacos esteroideos tales como, por ejemplo, alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, prednisolona, rimexolona, rofleponide, triamcinolona y acetónido de triamcinolona.

70) Fármacos simpatomiméticos tales como, por ejemplo, adrenalina, dexanfetamina, dipirefina, dobutamina, dopamina, dopexamina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina, pseudoefedrina, tramazolina y xilometazolina;

35 71) Nitratos tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida.

72) Agentes de la piel y de membrana mucosa tales como, por ejemplo bergapteno, isotretinoína y metoxsaleno.

73) Ayudas para dejar de fumar tales como, por ejemplo, bupropiona, nicotina y vareniclina.

74) Fármacos para el tratamiento del síndrome de Tourette tales como, por ejemplo, pimozide.

40 75) Fármacos para el tratamiento de infecciones del tracto urinario tales como, por ejemplo, darifenicina, oxibutinina, bromuro de propantelina y tolteridina.

76) Vacunas.

77) Fármacos para el tratamiento del vértigo tales como, por ejemplo, betahistina y meclizina.

45 78) Proteínas y péptidos terapéuticos tales como insulina acilata, glucagon, péptidos similares al glucagon, exendinas, indulina, análogos de insulina, aspart de insulina, detemir de insulina, insulina glargina, insulina glulisina, insulina lispro, insulina zinc, isofano insulinas, insulinas neutras, regulares e insolubles, e insulina de zinc protamina.

79) Agentes anticancerígenos tales como, por ejemplo, antraciclinas, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, metotrexato, taxanos, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, alcaloides vica, vincristina y 5-fluorouracilo.

80) Sales farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores.

Debería observarse que los fármacos enunciados anteriormente bajo una indicación o clase particular pueden también

encontrar utilidad en otras indicaciones. Puede emplearse una pluralidad de agentes activos en la práctica del presente invento. Un inhalador de acuerdo con el invento puede ser también utilizado para entregar combinaciones de dos o más agentes activos o fármacos diferentes. Combinaciones específicas de los medicamentos que pueden ser mencionadas incluyen combinaciones de esteroides y agonistas- β 2. Ejemplos de tales combinaciones son beclometasona y formoterol, beclometasona y salmeterol, fluricasona y formoterol; fluricasona y salmeterol; budesonida y formoterol; budesonida y salmeterol; flunisolida y formoterol; flunisonida y salmeterol; ciclesonida y formoterol; ciclesonida y salmeterol; mometasona y formoterol; y mometasona y salmeterol. Específicamente inhaladores de acuerdo con el invento puede también ser utilizados para entregar combinaciones de tres agentes activos o fármacos diferentes.

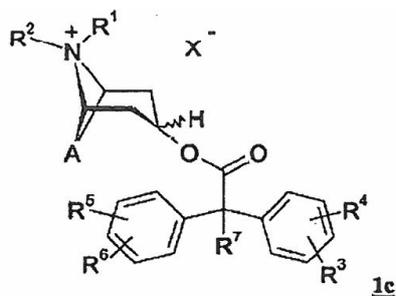
5 Le quedará claro a un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los agentes activos o fármacos pueden ser enlazados a una molécula o moléculas portadoras y/o utilizados en forma de pro-fármacos, sales, como ésteres, o como solvatos para optimizar la actividad y/o estabilidad del agente activo o fármaco.

Se ha hecho referencia anteriormente a Agentes anticolinérgicos (véase N° 15). Se ha considerado también que la composición farmacéutica puede comprender uno o más, preferiblemente uno, anticolinérgico 1, opcionalmente en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

15 El anticolinérgico 1 puede ser seleccionado del grupo que consiste de

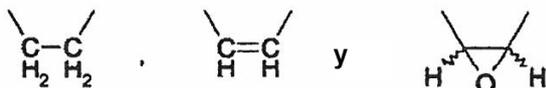
a) sales 1a de tiotropio,

b) compuestos de fórmula 1c



en que

20 A indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



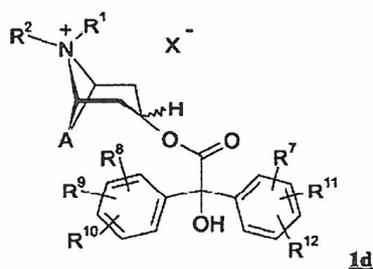
X⁻ indica un anión con una única carga negativa, preferiblemente un anión seleccionado del grupo que consiste de fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato,

25 R¹ y R² que pueden ser idénticos o diferentes indican un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, que puede ser opcionalmente sustituido por hidroxilo o flúor, preferiblemente metilo insustituido;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶, que pueden ser idénticos o diferentes, indican hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF₃ o NO₂;

30 R⁷ indica hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -Q-COCF₃, -Q-COCF₃, flúor, cloro o bromo;

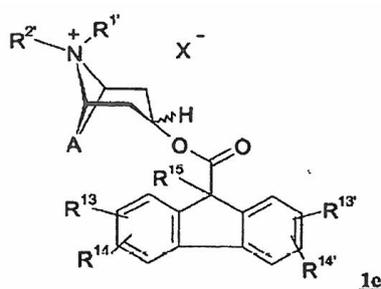
c) compuestos de fórmula 1d



en que

- 5 A, X⁻, R¹ y R² pueden tener los significados que se han mencionado anteriormente y en el que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², que pueden ser idénticos o diferentes, indican hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF₃ o NO₂, con la condición de que al menos uno de los grupos R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² no es hidrógeno,

d) compuestos de fórmula 1e



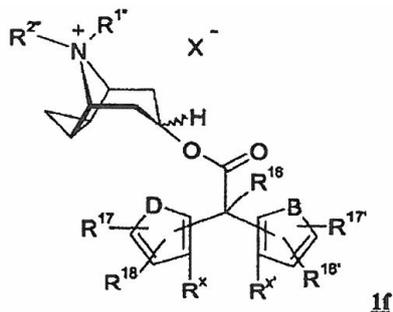
en que A y X⁻ pueden tener los significados que se han mencionado anteriormente y en el que R¹⁵, indica hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, -CF₃, CHF₂ o flúor;

- 10 R¹ y R² que pueden ser idénticos o diferentes indican C₁-C₅-alquilo que puede ser opcionalmente sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, hidroxilo o halógeno, o

R¹ y R² juntos indican un C₃-C₅-alquilenopuente;

R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'} que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquiloxi, hidroxilo, -CF₃, CHF₂, CN, NO₂ o halógeno,

- 15 e) compuestos de fórmula 1f



donde X⁻ puede tener los significados que se han mencionado anteriormente, y en el que

D y B que pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente idénticos, indican -O-, -S-, -NH-, CH₂-, -CH=CH-, o -N(C₁-C₄-alquilo)-;

- 20 R¹⁶ indica hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquiloxi, -C₁-C₄-alquilenohalógeno, -O-C₁-C₄-alquilenohalógeno, C₁-C₄-alquilenohalógeno-OH-CF₃, CHF₂, C₁-C₄-alquilenohalógeno-C₁-C₄-alquiloxi, -O-COC₁-C₄-alquilo, -O-COC₁-C₄-alquilenohalógeno, C₁-C₄-alquilenohalógeno-C₃-C₆-cicloalquilo, -O-COCF₃ o halógeno.

R^{1''} y R^{2''} que pueden ser idénticos o diferentes indican C₁-C₅-alquilo que puede ser opcionalmente sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, hidroxilo o halógeno, o

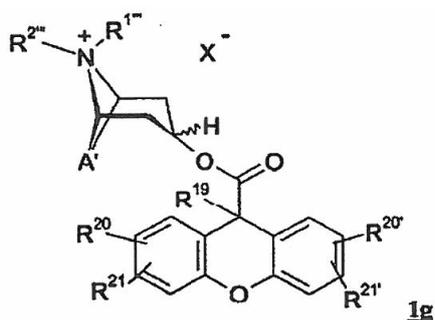
R^{1''} y R^{2''} juntos indican un C₃-C₅-alquilenopuente;

5 R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} y R^{18'} que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquiloxi, hidroxilo, -CF₃, CHF₂, CN, NO₂ o halógeno;

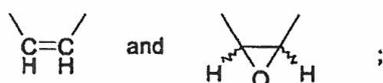
R^x, y R^x que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquiloxi, hidroxilo, -CF₃, CHF₂, CN, NO₂ o halógeno o

R^x, y R^x juntos indican un solo enlace o un grupo de puente seleccionado de entre los puentes -O, -S, -NH, CH₂, -CH₂-CH₂-, -N(C₁-C₄-alquilo)-, -CH(C₁-C₄-alquilo)- y -C(C₁-C₄-alquilo)₂, y

10 f) compuestos de fórmula 1g



en que X " puede tener los significados que se han mencionado anteriormente, y en que A' indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



15 R¹⁹ indica hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF₃, CHF₂ o flúor;

R^{1''} y R^{2''} que pueden ser idénticos o diferentes indican C₁-C₅-alquilo que puede ser opcionalmente sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, hidroxilo o halógeno, o

R^{1''} y R^{2''} juntos indican un C₃-C₅-alquilenopuente;

20 R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquiloxi, hidroxilo, -CF₃, CHF₂, CN, NO₂ o halógeno;

Los compuestos de fórmula 1c son conocidos en la técnica (WO 02/32899).

En un ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1c en que

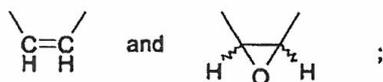
X " indica bromuro;

25 R¹, y R² que pueden ser idénticos o diferentes indican un grupo seleccionado a partir de metilo y etilo, preferiblemente metilo,

R³, R⁴, R⁵, y R⁶, que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o flúor;

R⁷ indica hidrógeno, metilo o flúor, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

De particular importancia son los compuestos de la fórmula general 1c, en los que A indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



30 Los compuestos de fórmula 1c, pueden ser administrados opcionalmente en forma de isómeros ópticos individuales,

mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

De particular importancia dentro de un método de acuerdo con el invento son los siguientes compuestos de fórmula 1c:

metobromuro del éster de tropenol del ácido 2,2-difenilpropiónico,

metobromuro del éster de escopina del ácido 2,2-difenilpropiónico,

5 metobromuro del éster de escopina del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético y

metobromuro del éster de tropenol del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,

Los compuestos de fórmula 1d son conocidos en la técnica (WO 02/32898).

En un ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1d en que

A indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



X " indica bromuro;

R¹, y R² que pueden ser idénticos o diferentes indican un grupo seleccionado a partir de metilo o etilo, preferiblemente metilo,

15 R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰, R¹¹ y R¹² que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, flúor, cloro bromo, preferiblemente flúor con la condición de que al menos uno de los grupos R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰, R¹¹ y R¹² no son hidrógeno, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

De particular importancia dentro del método de acuerdo con el invento son los siguientes compuestos de fórmula 1d:

metobromuro del éster de tropenol del ácido 3,3',4 4'-tetrafluorobencílico,

metobromuro del éster de escopina del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,

20 metobromuro del éster de escopina del ácido 4,4'-difluorobencílico,

metobromuro del éster de tropenol del ácido 4,4'-difluorobencílico,

metobromuro del éster de escopina del ácido 3,3'-difluorobencílico y

metobromuro del éster de tropenol del ácido 3,3'-difluorobencílico,

25 Las composiciones farmacéuticas pueden contener los compuestos de fórmula 1d opcionalmente en forma de los isómeros individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

Los compuestos de fórmula 1e son conocidos en la técnica (WO 03/064419).

En un ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1e en que

A indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



X " indica un anión seleccionado de entre cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

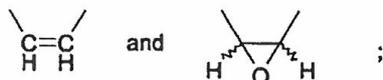
R¹⁵ indica hidroxilo, metilo, o flúor, preferiblemente metilo o hidroxilo;

R¹, y R² que pueden ser idénticos o diferentes representan metilo o etilo, preferiblemente metilo,

R¹³, R¹⁴, R^{13'}, y R^{14'} que pueden ser idénticos o diferentes representan hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o flúor, preferiblemente hidrógeno o flúor, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

35 En otro ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1e en que

A indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



X["] indica bromuro;

R¹⁵ indica hidroxilo o metilo, preferiblemente metilo;

5 R^{1'}, y R^{2'} que pueden ser idénticos o diferentes representan metilo o etilo, preferiblemente metilo,

R¹³, R¹⁴, R^{13'}, y R^{14'} que pueden ser idénticos o diferentes representan hidrógeno o flúor, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

De particular importancia dentro de un método de acuerdo con el invento son los siguientes compuestos de fórmula 1e:

metobromuro de tropenol 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato;

10 metobromuro de tropenol 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato;

metobromuro de escopina 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato;

metobromuro de escopina 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato;

metobromuro de tropenol 9-metil-fluoreno-9-carboxilato;

metobromuro de escopina 9-metil-fluoreno-9-carboxilato;

15 Las composiciones farmacéuticas pueden contener los compuestos de fórmula 1e opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

Los compuestos de fórmula 1f son conocidos en la técnica (WO 03/064418).

En otro ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1f en que

X["] indica cloruro, bromuro, o metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

20 D y B que pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente idénticos, indican -O-, -S-, -NH-, o -CH=CH-;

R¹⁶ indica hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquilo, -CF₃, CHF₂, flúor, cloro o bromo;

R^{1"} y R^{2"} que pueden ser idénticos o diferentes indican C₁-C₄-alquilo que puede ser opcionalmente sustituido por hidroxilo, flúor, cloro o bromo, o

R^{1"} y R^{2"} juntos indican un C₃-C₄-alquilenopuente;

25 R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} y R^{18'} que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquilo, hidroxilo, -CF₃, CHF₂, CN, NO₂ flúor, cloro o bromo;

R^x, y R^x que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -C₁-C₄-alquilo, -C₁-C₄-alquilo, hidroxilo, -CF₃, CHF₂, CN, NO₂ flúor, cloro o bromo o

30 R^x, y R^x juntos indican un solo enlace o un grupo de puente seleccionado de entre los puentes -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

En otro ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1f en que

X["] indica cloruro, bromuro, o metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

D y B que pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente idénticos, indican -S-, o -CH=CH-;

R¹⁶ indica hidrógeno, hidroxilo, o metilo;

35 R^{1"} y R^{2"} que pueden ser idénticos o diferentes indican metilo o etilo;

R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} y R^{18'} que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -CF₃, o flúor, preferiblemente hidrógeno;

R^x, y R^x que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, -CF₃, o flúor, preferiblemente hidrógeno o

R^x, y R^x juntos indican un solo enlace o un grupo de puente seleccionado de entre los puentes -O, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

En otro ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1f en que

X " indica bromuro;

5 D y B indican -CH=CH-;

R¹⁶ indica hidrógeno, hidroxilo, o metilo;

R¹⁷ y R¹⁷ indican metilo;

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁷ y R¹⁸ que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno;

R^x, y R^x que pueden ser idénticos o diferentes indican hidrógeno, o flúor, preferiblemente hidrógeno o

10 R^x, y R^x juntos indican un solo enlace o un grupo de puente seleccionado de entre los puentes -O, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

De particular importancia dentro del método son los siguientes compuestos de fórmula 1f:

metobromuro de ciclopropiltropina de benzilato;

metobromuro de ciclopropiltropina 2,2-difenilpropionato;

15 metobromuro de ciclopropiltropina 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato;

metobromuro de ciclopropiltropina 9-metil-fluoreno-9-carboxilato;

metobromuro de ciclopropiltropina 9-metil-xanteno-9-carboxilato;

metobromuro de ciclopropiltropina 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato;

metobromuro de ciclopropiltropina metil 4,4'-difluorobencilato;

20 Las composiciones farmacéuticas pueden contener los compuestos de fórmula 1f opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

Los compuestos de fórmula 1g son conocidos en la técnica (WO 03/064417).

En otro ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1g en que

A' indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



X " indica cloruro, bromuro, o metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

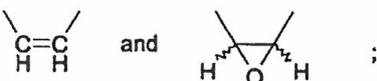
R¹⁹ indica hidroxilo, o metilo;

R¹⁹ y R¹⁹ que pueden ser idénticos o diferentes indican metilo o etilo, preferiblemente metilo;

30 R²⁰, R²¹, R²⁰ y R²¹ que pueden ser idénticos o diferentes representan hidrógeno, -CF₃, CHF₂ o flúor, preferiblemente hidrógeno o flúor, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

En otro ejemplo el método comprende administración de compuestos de fórmula 1g en que

A' indica un grupo de doble enlace seleccionado de entre



X " indica bromuro;

35 R¹⁹ indica hidroxilo, o metilo, preferiblemente metilo;

R^{1m} y R^{2m} que pueden ser idénticos o diferentes indican metilo o etilo, preferiblemente metilo;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} que pueden ser idénticos o diferentes representan hidrógeno o flúor, opcionalmente junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

De particular importancia dentro del método son los siguientes compuestos de fórmula 1g:

- 5 metobromuro de tropenol 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato;
 metobromuro de escopina 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato;
 metobromuro de tropenol 9-metil-xanteno-9-carboxilato;
 metobromuro de escopina 9-metil-fluoreno-9-carboxilato;
 metobromuro de tropenol 9-etil-xanteno-9-carboxilato;
- 10 metobromuro de tropenol 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato;
 metobromuro de escopina 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato;

Las composiciones farmacéuticas pueden contener los compuestos de fórmula 1g opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los anantiómeros individuales o racematos de los mismos.

- 15 Los grupos alquilo utilizados, a menos que se haya indicado de otro modo, son grupos alquilo ramificados y sin ramificar que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo o butilo. Los grupos metilo, etilo, propilo o butilo pueden también ser denominados por las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. A menos que se haya indicado de otro modo, las definiciones propilo y butilo también incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propilo incluye n-propilo e iso-propilo, butilo incluye iso-butilo, butilo secundario y butilo terciario, etc.

- 20 Los grupos cicloalquilo utilizados, a menos que se haya indicado de otro modo, son grupos alicíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. Estos son grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ciclopropilo es de particular importancia.

Los grupos alquileno utilizados, a menos que se haya indicado de otro modo, son puentes alquilo de doble enlace ramificados y sin ramificar con 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos incluyen metileno, etileno, propileno o butileno.

- 25 Los grupos alquileno-halógeno utilizados, a menos que se haya indicado de otro modo, son puentes alquilo de doble enlace ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser mono-, di- o trisustituídos, preferiblemente disustituídos, por un halógeno. Por consiguiente, a menos que se haya indicado de otro modo, el término grupos alquileno-OH indica puentes alquilo de doble enlace ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser mono-, di- o trisustituídos, preferiblemente monosustituídos, por un hidroxilo.

- 30 Los grupos alquiloxi utilizados, a menos que se haya indicado de otro modo, son grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 5 átomos de carbono que están enlazados mediante un átomo de oxígeno. Pueden ser mencionados los siguientes, por ejemplo, metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi pueden ser opcionalmente también denominados por las abreviaturas MeO, EtO, PropO, o BuO. A menos que se haya indicado de otro modo, las definiciones propiloxi y butiloxi también incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propiloxi incluye n-propiloxi, e iso-propiloxi, butiloxi incluye iso-butiloxi, butiloxi secundario y butiloxi terciario, etc. La palabra alcoxi puede ser también posiblemente utilizada dentro del marco del presente invento en lugar de la palabra alquiloxi. Los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi pueden ser también denominados como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

Los grupos alquileno-alquiloxi utilizados, a menos que se haya indicado de otro modo, son puentes alquilo de doble enlace ramificados y sin ramificar con 1 a 5 átomos de carbono que pueden ser mono-, di- o trisustituídos, preferiblemente monosustituídos, por un grupo alquiloxi.

- 40 Los grupos -O-CO-alquilo utilizados, a menos que se haya indicado de otro modo, son grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono que están enlazados por un grupo éster. Los grupos alquilo están enlazados directamente al carbonilcarbono del grupo éster. El termino grupo -O-CO-alquilo-halógeno debería ser comprendido análogamente. El grupo -O-CO-CF₃-alquilo indica trifluoroacetato.

- 45 Dentro de un ejemplo halógeno indica flúor, cloro, bromo, o yodo. A menos que se haya indicado de otro modo, flúor y bromo son los halógenos preferidos. El grupo CO indica un grupo carbonilo.

El dispositivo de inhalación comprende los compuestos de fórmula 1 preferiblemente en mezcla con un excipiente aceptable farmacéuticamente para formar una mezcla en polvo. Los siguientes excipientes aceptables farmacéuticamente pueden ser utilizados para preparar estas mezclas de polvo inhalables: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo

dextrano), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes con otros. Preferiblemente, se utilizan mono- o disacáridos, mientras que el uso de lactosa o glucosa es preferido, particular, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para el propósito del invento, la lactosa y la trehalosa son los excipientes particularmente preferidos, mientras que la lactosa, preferiblemente en forma de monohidrato es el más preferido particularmente.

Los compuestos de fórmula 1 pueden ser utilizados en forma de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los mismos. La separación de enantiómeros de los racematos puede ser llevada a cabo utilizando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo por cromatografía sobre fases quirales, etc.).

Opcionalmente, el dispositivo de inhalación contiene varias dosis de un medicamento en forma de polvo que contiene, además de un compuesto de fórmula 1, otro ingrediente activo.

Preferiblemente el ingrediente activo adicional es un beta₂ agonistas 2 que es seleccionado del grupo que consiste de albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefarnol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfoneamida, 5-[2-(5,6-Dietil-indano-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil} etil] -amino} etil] -2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-menzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazina-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-butilamino terciario]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(butilamino terciario]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diasterómeros, y opcionalmente las sales de ácidos de adición aceptables farmacológicamente de los mismos y los hidratos de los mismos.

De acuerdo con un ejemplo los beta₂ agonistas 2 preferidos son seleccionados del grupo que consiste de bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfoneamida, 5-[2-(5,6-Dietil-indano-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil} etil] amino} etil] -2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-menzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazina-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-butilamino terciario]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(butilamino terciario]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diasterómeros, y opcionalmente las sales de ácidos de adición aceptables farmacológicamente de los mismos y los hidratos de los mismos.

Más preferiblemente, los betamiméticos 2 utilizados como dentro de las composiciones de acuerdo con el invento son seleccionados de entre fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfoneamida, 5-[2-(5,6-Dietil-indano-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diasterómeros, y opcionalmente las sales de ácidos de adición aceptables farmacológicamente y los hidratos de los mismos. De los betamiméticos mencionados anteriormente los compuestos formoterol y salmeterol, 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfoneamida, y 5-[2-(5,6-Dietil-indano-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona son particularmente preferidos, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diasterómeros, y opcionalmente las sales de ácidos de adición aceptables farmacológicamente de los mismos y los hidratos de los mismos. De los betamiméticos mencionados anteriormente los compuestos formaterol y salmeterol son particularmente preferidos, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diasterómeros, y opcionalmente las sales de ácidos de adición aceptables farmacológicamente de los mismos y los hidratos de los mismos.

Ejemplos de sales de ácidos de adición de los betamiméticos 2 son las sales aceptables farmacéuticamente que son seleccionadas de entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-

hidroxi-2-naftalenocarboxílico, ácido 4-fenilcinnámico, ácido 5-(2,4-difluorofenil)salicílico o ácido maleico. Si se desea, también pueden ser usadas mezclas de los ácidos antes mencionados para preparar las sales 2.

Las sales de los betamiméticos 2 seleccionadas de entre hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato, 4-fenilcinnamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato, maleato y xinafoato son preferidas. Particularmente preferidas son las sales de 2 en caso de salmeterol seleccionadas de entre el hidrocloreuro, sulfato, 4-fenilcinnamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato, y xinafoato, de las que 4-fenilcinnamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato, y especialmente xinafoato son particularmente importantes. Particularmente preferidas son las sales de 2 en caso de formoterol seleccionado de los hidrocloreuros, sulfatos y fumarato, de los que hidrocloreuro y fumarato son particularmente preferidos, tales como fumarato de formoterol.

Sales de formoterol, 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfoneamida, 5-[2-(5,6-Dietil-indano-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, son preferiblemente utilizadas como los betamiméticos 2 de acuerdo con el invento. De particular importancia son las sales de salmeterol y formoterol. Cualquier referencia al término betamiméticos 2 incluye también una referencia a los enantiómeros relevantes o mezclas de los mismos. En las composiciones farmacéuticas, los compuestos 2 pueden estar presentes en forma de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los mismos. La separación de los enantiómeros de los racematos puede ser llevada a cabo utilizando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, por cromatografía o fases quirales, etc.). Si los compuestos 2 son utilizados en forma de sus enantiómeros, es particularmente preferible utilizar los enantiómeros en la configuración R del grupo C-OH.

Opcionalmente, los dispositivos de inhalación de acuerdo con el invento contienen varias dosis de un medicamento en forma de polvo que contiene además de un compuesto de fórmula 1 un esteroide 3 como otro ingrediente activo.

En tales combinaciones de medicamentos, el esteroide 3 es seleccionado preferiblemente de entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolide, beclometasona, triamcinolona, budesonide, fluticasona, mometasona, ciclosonide, rofleponide, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-11 β [(2-futanilcarbonil)oxi]-11[β]-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, (S)-(2-oxo-tetrahydro-furano-3S-il)6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, y de dicloroacetato de etiprednol (BNP-166), opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diasterómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados de los mismos, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

En combinaciones de medicamentos particularmente preferidos el esteroide 3 es seleccionado del grupo que comprende flunisolide, beclometasona, triamcinolona, budesonide, fluticasona, mometasona, ciclosonide, rofleponide, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-11 β [(2-futanilcarbonil)oxi]-11[β]-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, (S)-(2-oxo-tetrahydro-furano-3S-il)6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, y dicloroacetato de etiprednol, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diasterómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados de los mismos, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

En combinaciones de medicamentos particularmente preferidos el esteroide 3 es seleccionado del grupo que comprende budesonide, fluticasona, mometasona, ciclosonide, (S)-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-17 α [(2-futanilcarbonil)oxi]-11[β]-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, y dicloroacetato de etiprednol, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diasterómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados de los mismos, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Cualquier referencia a esteroides 3 incluye una referencia a cualesquiera sales o derivados, hidratos o solvatos de los mismos que puedan existir. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides 3 pueden ser: sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos dihidrogenados, palmitatos, pivalatos o furcatos.

Opcionalmente, el dispositivo de inhalación contiene varias dosis de un medicamento en forma de polvo que contiene un compuesto de fórmula 1 adicionalmente, tanto, uno de los betamiméticos 2 mencionado anteriormente como uno de los esteroides 3 mencionados anteriormente.

De acuerdo con un aspecto se ha proporcionado un dispositivo de inhalación en el que cada blíster contiene una composición farmacéutica en forma de polvo en la que la composición farmacéutica comprende uno o más, preferiblemente uno, compuestos de fórmula 1.

Dentro del marco de los polvos inhalables los excipientes tienen un tamaño máximo de partícula medio de hasta 250 μ m, preferiblemente de entre 10 y 150 μ m, más preferiblemente de entre 15 y 80 μ m. Puede a veces parecer apropiado añadir fracciones de excipiente más finas con un tamaño de partícula media de 1 a 9 μ m a los excipientes antes mencionados. Estos excipientes más finos son seleccionados del grupo de posibles excipientes enunciados anteriormente. Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con el invento, una sustancia activa micronizada 1- y opcionalmente 2 y/o 3, preferiblemente con un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 μ m, más preferiblemente de 1 a 6 μ m, es añadido a la mezcla de excipientes. Los procesos para producir los polvos inhalables de

acuerdo con el invento mediante molienda y micronizado y finalmente mezclado de los ingredientes juntos son conocidos de la técnica anterior.

Para los métodos de preparación de las composiciones farmacéuticas en forma de polvo puede hacerse referencia a la descripción de WO 02/30390, WO 03/017970, o WO 03/017979 por ejemplo.

5 Como ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden ser obtenidas por el método descrito a continuación.

En primer lugar, el excipiente y la sustancia activa son colocados en un recipiente de mezclado adecuado. La sustancia activa utilizada tiene un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a 6 μm , preferiblemente de 2 a 5 μm . El excipiente y la sustancia activa son añadidos preferiblemente utilizando un tamiz o un tamiz de granulación con un tamaño de malla de 0,1 a 2 mm, preferiblemente de 0,3 a 1 mm, más preferiblemente de 0,3 a 0,6 mm. Preferiblemente, el excipiente es puesto en primer lugar y a continuación es añadida la sustancia activa al recipiente de mezclado. Durante este proceso de mezclado los dos componentes son añadidos preferiblemente en lotes. Se prefiere particularmente tamizar o cribar los dos componentes en capas alternativas. El mezclado del excipiente con la sustancia activa puede tener lugar mientras los dos componentes están siendo aún añadidos. Preferiblemente, sin embargo, el mezclado es hecho solamente una vez que los dos componentes han sido tamizados capa por capa.

10
15 Si después de ser preparada químicamente la sustancia activa utilizada en el proceso descrito anteriormente ya no puede ser obtenida en la forma cristalina con los tamaños de partícula mencionados anteriormente, puede ser molida a los tamaños de partícula que concuerdan con los parámetros antes mencionados (así denominada micronización).

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (1) que comprende un alojamiento (2), una tira (3) de blísteres contenida dentro de dicho alojamiento (2), teniendo dicha tira de blísteres una superficie (6) y una pluralidad de cavidades (5) de blíster que cuelgan de dicha superficie (6), conteniendo cada cavidad (5) de blíster una dosis de medicamento para inhalación por un usuario, y, un mecanismo (7) de accionamiento de la tira de blísteres incluye una rueda de accionamiento (13) que comprende una pluralidad de radios (14), formando cada radio (14) un brazo del mecanismo (7) de accionamiento del blíster, y un miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres para accionar dicha tira, estando dicho miembro (27) de accionamiento dispuesto sobre un extremo de dicho brazo, teniendo el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres bordes anterior y posterior (29, 32) de contacto con la tira de blísteres en lados opuestos de un eje que se extiende en una dirección radial a través de dicho brazo y del miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres de manera que el borde de contacto anterior (29) de la tira de blísteres hace contacto con la tira (3) a lo largo de una línea definida por el pliegue (30) entre una cavidad (5) de blíster y dicha superficie (6) cuando el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres es hecho girar en un sentido y de modo que el borde de contacto posterior (32) de la tira de blísteres hace contacto con la tira (3) a lo largo de una línea definida por el pliegue (30) entre una cavidad (5) de blíster adyacente y dicha superficie (6), cuando el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres es hecho girar en sentido opuesto, en que el paso de la tira (3) de blísteres es seleccionado de modo que sea menor que el paso de la rueda de accionamiento (13), caracterizado por que el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres está conformado para hacer contacto con la tira (3) a lo largo de dicha línea definida por el pliegue (30) entre dicha cavidad (5) de blíster y dicha superficie (6), estando conformado el borde de contacto anterior (29) con la tira de blísteres para coincidir al del pliegue (30), y por que la distancia entre los pliegues (30) de cuencos de blíster adyacentes es la misma que la distancia entre los bordes anterior y posterior (29, 32) del miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres, siendo una anchura de la punta de rueda nominal W2, igual a la distancia entre blísteres, B2.
2. Un inhalador (1) según la reivindicación 1, en el que el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres está configurado para dirigir un componente de fuerza mayor en una dirección a lo largo de la superficie (6) de la tira (3) con relación a un componente de fuerza dirigido contra una cavidad (5) de blíster.
3. Un inhalador (1) según cualquier reivindicación precedente, en el que el borde (29, 32) de contacto con la tira de blísteres tiene un radio de hasta 0,2 mm.
4. Un inhalador (1) según la reivindicación 3, en el que el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres comprende una cabeza agrandada en el extremo del brazo que se estrecha desde el brazo al borde de contacto (29, 32) de la tira de blísteres.
5. Un inhalador (1) según cualquier reivindicación precedente, en el que el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres y el brazo están configurados de modo que el contacto con la tira 3 de blísteres está restringido al borde de contacto (29, 32) de la tira de blísteres.
6. Un inhalador (1) según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el brazo y/o el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres está conformado de tal modo que el borde de contacto (29, 32) con la tira de blísteres hace contacto con el pliegue (30) entre una cavidad (5) de blíster conformada y la superficie (6) de la tira (3).
7. Un inhalador (1) según la reivindicación 6, en el que el brazo y/o el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres es curvado al menos parcialmente de forma de tal modo que el borde de contacto (29, 32) con la tira de blísteres hace contacto al menos en una línea parcialmente curvada definida por el pliegue (30) entre una cavidad (5) de blíster conformada y la superficie (6) de la tira (3).
8. Un inhalador (1) según cualquier reivindicación precedente, en el que la vista de extremidad del miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres es sustancialmente triangular o parcialmente triangular de forma, apuntando el vértice del triángulo en una dirección radialmente hacia dentro a lo largo de la longitud del brazo.
9. Un inhalador (1) según cualquier reivindicación precedente, en el que el miembro (27) de accionamiento de la tira de blísteres tiene una cara de extremidad sustancialmente plana o cóncava que se extiende entre dichos bordes de contacto (29, 32) con la tira de blísteres.
10. Un inhalador (1) según la reivindicación 9, en el que dicha cara de extremidad se extiende en un plano que se encuentra sustancialmente en ángulo recto con un plano del brazo.
11. Un inhalador (1) según cualquier reivindicación precedente, en el que el mecanismo (7) de accionamiento está configurado para mover secuencialmente un blíster (5) a alineación con un miembro de apertura de blíster.
12. Un inhalador (1) según la reivindicación 11, en el que el inhalador (1) comprende una boquilla y un capuchón para cubrir la boquilla, siendo operable el mecanismo de accionamiento en respuesta al movimiento del capuchón por un usuario.
13. Un inhalador (1) según cualquier reivindicación precedente, en el que cada cavidad (5) de blíster tiene una región

central parcialmente cilíndrica y regiones de extremidad parcialmente semiesféricas.

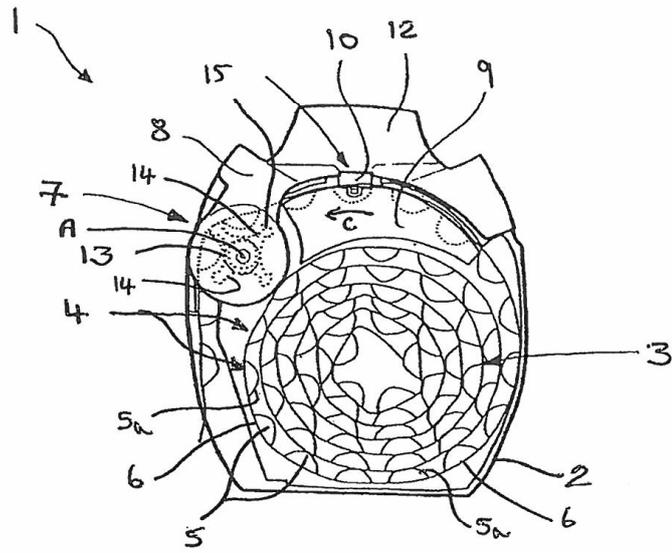


FIGURA 1
(TÉCNICA ANTERIOR)

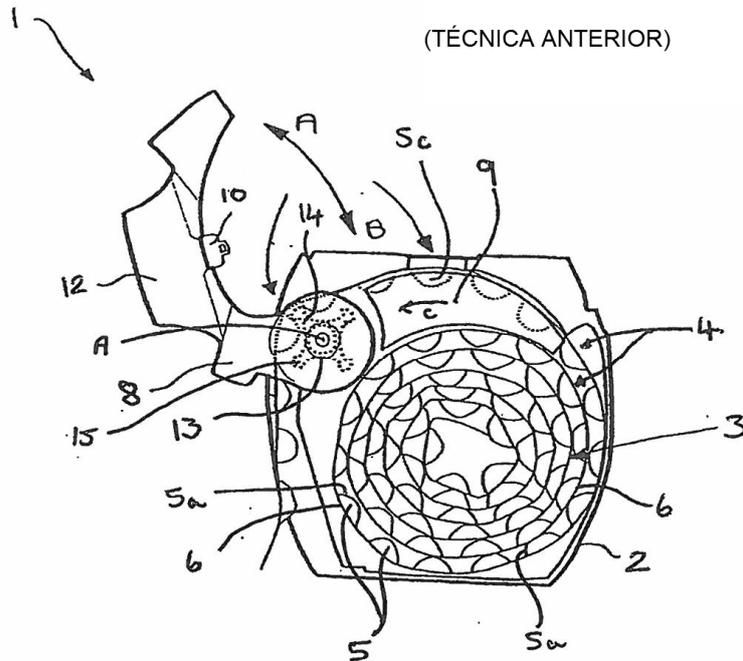


FIGURA 2

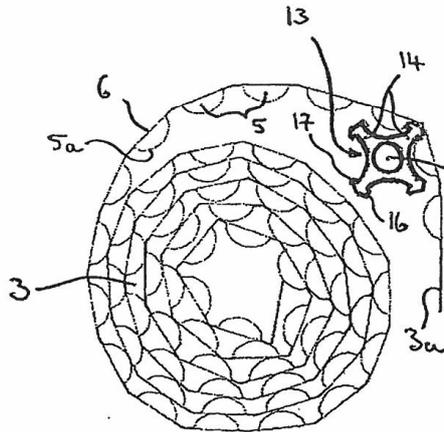


FIGURA 3a
(TÉCNICA ANTERIOR)

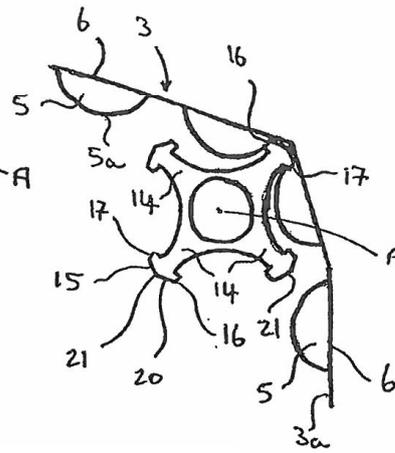


FIGURA 3b
(TÉCNICA ANTERIOR)

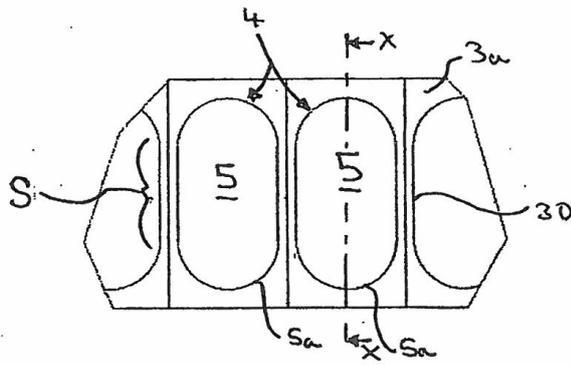


FIGURA 4a
(TÉCNICA ANTERIOR)

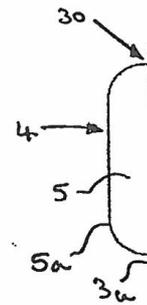


FIGURA 4b
(TÉCNICA ANTERIOR)

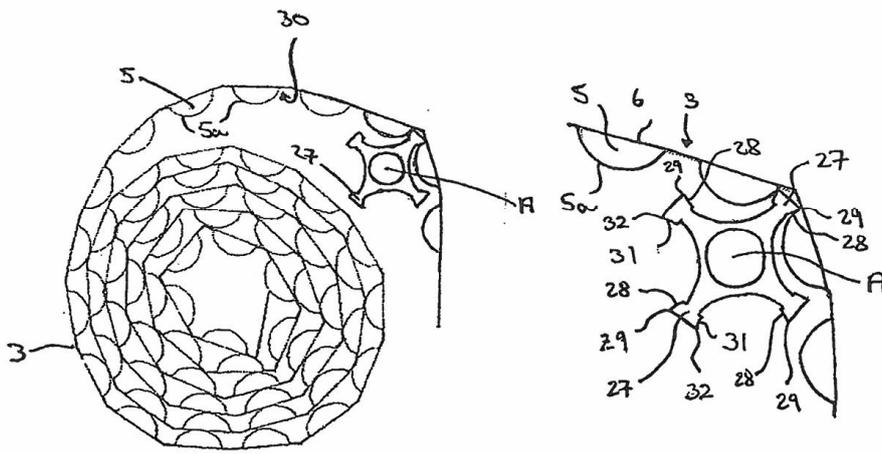


FIGURA 5a

FIGURA 5b

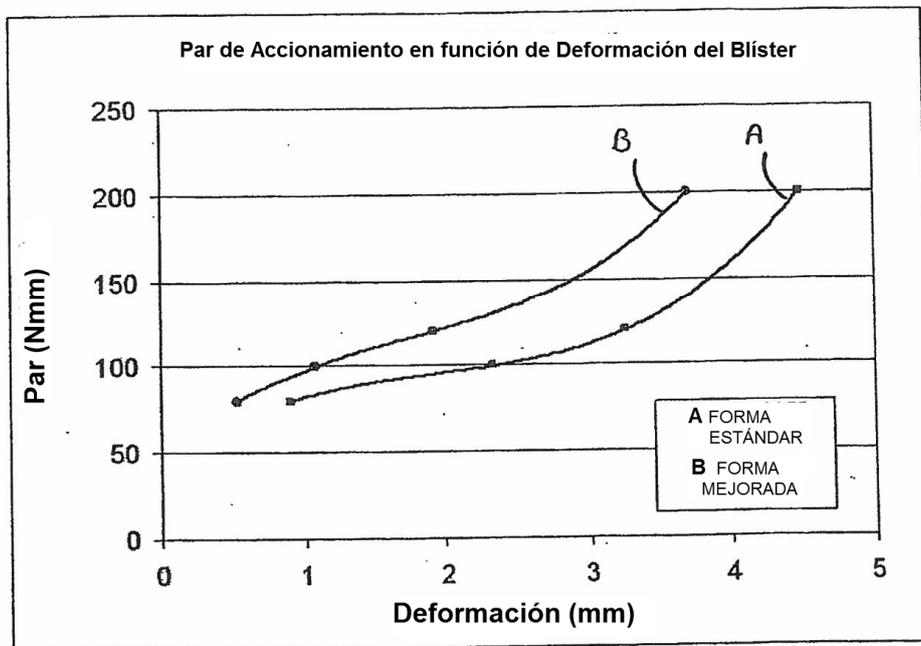


FIGURA 6

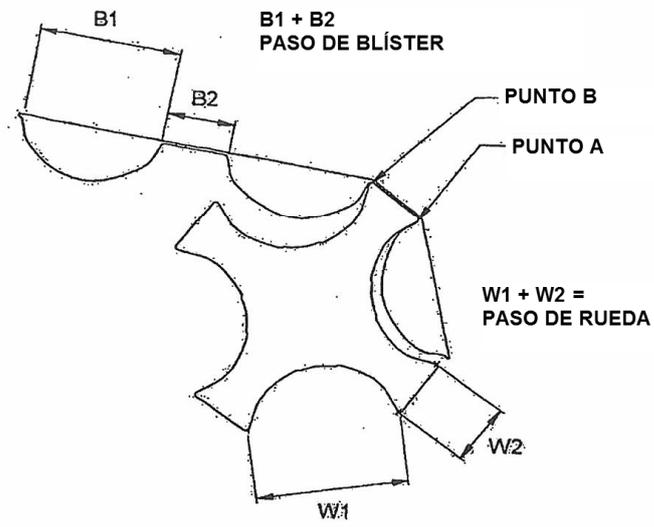


FIGURA 7

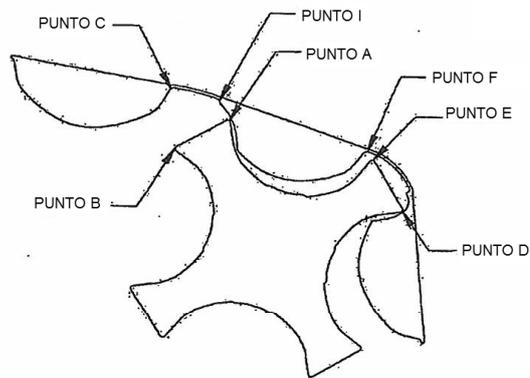


FIGURA 8

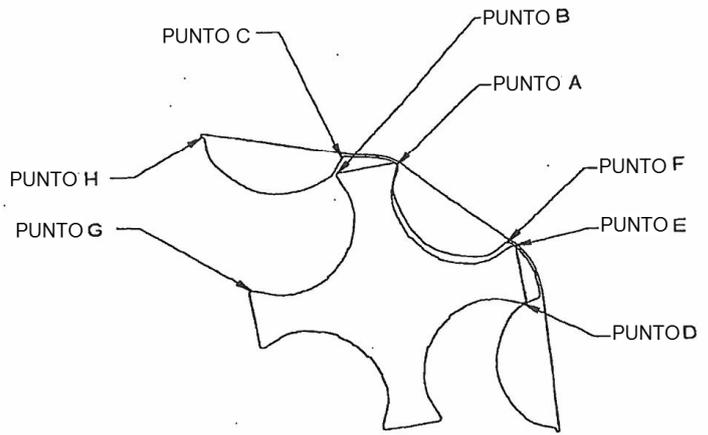


FIGURA 9

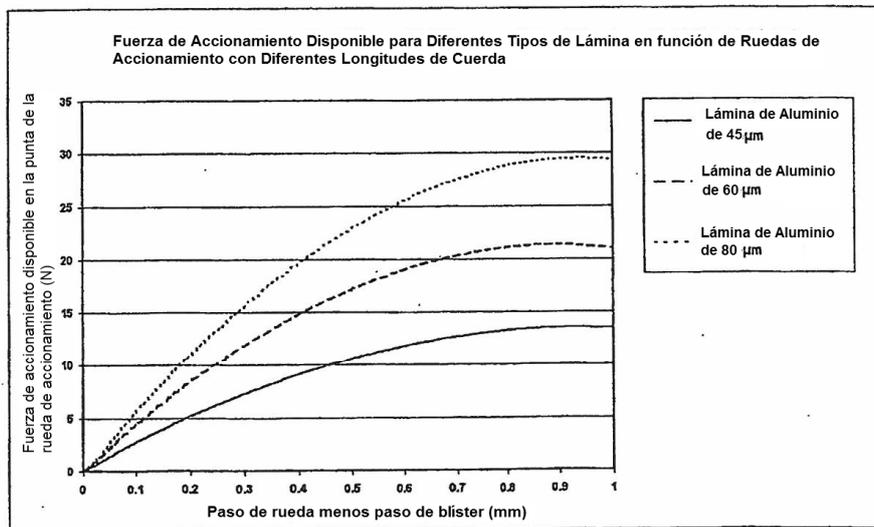


FIGURA 10