(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 122**

(51) Int. Cl.:
B65D 75/34 (2006.01)
B32B 15/08 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **03772284 .0**
(86) Fecha de presentación : **30.10.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1556292**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

(54) Título: **Envase en forma de blíster para medicamentos inhalables.**

(30) Prioridad: **02.11.2002 GB 0225621**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(72) Inventor/es: **Pasbrig, Erwin y**
Walker, Richard Ian

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Envase en forma de blíster para medicamentos inhalables.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un transportador de medicamentos en forma de envase en forma de blíster que puede desprenderse adecuado para contener medicamento para la administración mediante inhalación al pulmón.

Antecedentes de la invención

Es notorio el uso de dispensadores de medicamentos en la administración de medicamentos al pulmón. Tales dispensadores de forma general comprenden un cuerpo o alojamiento en cuyo interior se encuentra un transportador de medicamentos. Dispositivos de inhalación conocidos incluyen aquellos en los que el transportador de medicamentos está en forma de envase en forma de blíster (por ejemplo una tira alargada de blísteres) que contienen un número de dosis independientes de medicamento en polvo. Durante el uso, el envase en forma de blíster habitualmente está alojado en el interior del dispensador de modo que los blísteres puedan ser transportados a través del dispensador de forma indexada para permitir acceder a las dosis independientes de medicamento así transportadas. Tales dispositivos habitualmente contienen un mecanismo para acceder de forma individual a las dosis contenidas en el interior de los blísteres. Los mecanismos de acceso conocidos habitualmente comprenden o un medio para perforar el blíster o un medio para desprender una lámina cobertora de una lámina de base del envase en forma de blíster. Entonces puede accederse e inhalarse el medicamento en polvo.

Es deseable que los transportadores de medicamentos en forma de tira alargada de blísteres para contener el medicamento en forma de polvo seco tengan unas propiedades de transferencia de humedad adecuadas. Aunque en parte, el carácter óptimo de tales propiedades depende de la naturaleza de la formulación particular del medicamento a transportar en el interior del blíster, de forma general es beneficioso que el material de la tira y de cualesquiera sellos que se realicen sobre él eviten o al menos ralenticen significativamente la penetración de humedad al medicamento contenido en el interior del blíster para evitar su degradación o aglomeración inducidas por la humedad. La reducción de la penetración de la humedad al interior del envase de blísteres y así la mejora de la estabilidad del medicamento contenido en él son dianas particulares de interés. Por lo tanto siguen realizándose esfuerzos para desarrollar materiales de tiras, formas de envases y procedimientos de sellado.

Los envases en forma de blísters de alta protección convencionales para medicamentos habitualmente comprenden láminas de papel de aluminio tanto en los componentes de la lámina cobertora como de la lámina de base de los mismos. Las láminas de aluminio se seleccionan para que tengan un grosor suficiente para que estén sustancialmente libres de imperfecciones de “poros” haciéndolas así esencialmente impermeables a la transferencia de humedad. En su desarrollo, se usan láminas en forma laminada para una o las dos láminas de cobertura y de base, laminados que habitualmente comprenden una capa de papel de aluminio y una o más capas poliméricas. Dichos laminados se emplean habitualmente cuando se emplea un procedimiento de “conformado en frío” para dar forma a la lámina de base con los receptáculos de los blísteres. Convencionalmente se usa poli(cloruro de vinilo) (PVC) como material de la capa polimérica.

Los solicitantes de la patente han observado ahora que tales capas poliméricas actúan como el principal conducto para la penetración de humedad al medicamento contenido en el interior los blísteres. La velocidad absoluta de flujo de la humedad depende de diversos factores que incluyen las condiciones ambientales que prevalezcan, el material polimérico y las propiedades del medicamento en sí (por ejemplo propiedades higroscópicas o desecantes).

Los solicitantes de la patente han encontrado ahora que la penetración de la humedad al interior del blíster puede reducirse seleccionando materiales poliméricos particulares no convencionales para usar en las láminas laminadas de los envases en forma de blísters. Los solicitantes de la patente han encontrado también que la penetración de la humedad también puede reducirse mediante el uso de capas poliméricas en los laminados, que tienen un grosor menor que las capas poliméricas convencionales. Así pueden lograrse mejoras en la estabilidad durante el almacenamiento del medicamento en forma de polvo seco contenido en el interior los envases en forma de blísters.

Los solicitantes de la patente han encontrado además que algunos de los nuevos materiales poliméricos pueden actuar proporcionando una barrera mejorada contra el oxígeno. Es decir, la capa que comprende el material polimérico nuevo actúa reduciendo la penetración de oxígeno, y así también reduciendo la penetración del oxígeno al medicamento contenido en el interior del blíster. Esto puede ser importante cuando el medicamento sea susceptible a la degradación oxidativa.

Los solicitantes de la patente también han encontrado que algunos de los nuevos materiales poliméricos pueden actuar modificando las propiedades relacionadas con la electricidad estática de los laminados y del envase en forma de blíster. Esto puede ser importante cuando el medicamento en forma de polvo sea susceptible de adherirse al interior de un receptáculo de un blíster debido a los efectos de la electricidad estática que afectan así a la capacidad de liberar/administrar el polvo de un envase en forma de blíster abierto.

El documento US 6.337.113 B1 describe un envase de acondicionamiento que tiene una estructura en capas que contiene (a) una capa de película plástica que tiene un grosor de 10 a 250 micrómetros; (b) una capa que comprende una película polimérica estirada de forma biaxial o coaxial con un grosor de 10 a 100 micrómetros; (c) un papel metálico que tiene un grosor de 20 a 200 micrómetros; y (d) una película plástica que tiene un grosor de 10 a 250 micrómetros.

El documento US 6.270.869 B1 describe una película laminada conformable en frío que tiene una estructura en capas que comprende (a) una capa plástica en forma de una película plástica compuesta por un miembro que se selecciona del grupo constituido por un poli(cloruro de vinilo), poliéster, polipropileno, y copolímero de cicloolefinas o de una película fundida compuesta por un miembro que se selecciona del grupo constituido por poli(cloruro de vinilo) y polipropileno; (b) un papel metálico; y (c) una película de una poliamida orientada que tiene un grosor de 25 a 2 micrómetros.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con las reivindicaciones anexas 1 a 22 y un dispositivo dispensador de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 23.

La permeabilidad al vapor de agua se mide adecuadamente mediante el procedimiento de prueba de ASTM no. ASTM E96-635 (E).

De forma adecuada, el material polimérico comprende un material que se selecciona del grupo constituido por polipropileno (por ejemplo en forma orientada o fundida; estándar o metaloceno); polietileno (por ejemplo en forma de densidad alta, baja o intermedia); poli(cloruro de vinilideno) (PVDC); policlorotrifluoroetileno (PCTFE); copolímero de olefinas cíclicas (COC); y polímero de olefinas cíclicas (COP).

Cuando el material polimérico se selecciona del grupo constituido por polietileno (en su forma de alta densidad), polipropileno o poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), puede lograrse una menor penetración del oxígeno a través de la capa polimérica, y por lo tanto al interior del blíster. La penetración del oxígeno a través de la capa polimérica puede analizarse usando el procedimiento de prueba ASTM D3985-81, en la que se mide dicha transmisión de oxígeno a 25ºC y humedad relativa del 50%.

El transportador de medicamentos tiene una forma de envase en forma de blíster, en particular una tira blíster que tiene múltiples porciones de blísteres separados por toda su longitud. Los blísteres pueden tener cualquier forma adecuada que incluye los que tienen un perfil cuadrado, circular o rectangular.

El transportador de medicamentos de forma adecuada tiene múltiples dosis de medicamento independientes (es decir separadas) transportadas en él, y por ejemplo, puede estar en forma de una tira blíster que puede desprenderse, disco u otra forma adecuada de envase en forma de blíster.

El transportador de medicamentos es en forma de un envase en forma de blíster que puede desprenderse, en particular una tira blíster de forma alargada que puede desprenderse. El envase en forma de blíster que puede desprenderse comprende una lámina de base en la que se forman los blísteres definiendo cavidades en ellos para contener un medicamento inhalable y una lámina cobertora que se sella herméticamente sobre la lámina de base excepto en la región de los blísteres de tal forma que la lámina cobertora y la lámina de base pueda separarse desprendiendo para permitir liberar el medicamento inhalable de una o más sus cavidades. El término “medicamento inhalable” se usa en la presente memoria con el significado de un medicamento adecuado para la administración mediante inhalación al pulmón.

Las láminas de base y cobertora habitualmente se sellan una sobre la otra en toda su anchura excepto las porciones de los extremos frontales donde habitualmente no están selladas en absoluto. Así, al final de la tira se presentan unas porciones terminales frontales con las láminas de base y cobertora separadas.

La lámina cobertora y/o la lámina de base del transportador de medicamentos de la presente memoria son en forma de un laminado, que comprende múltiples capas de materiales diferentes.

La lámina de base y/o la lámina cobertora en la presente memoria comprenden (a) una primera capa de papel metálico, en particular de papel de aluminio; y (b) una segunda capa de material polimérico que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC.

La segunda capa comprende un material polimérico de baja permeabilidad al vapor de agua. La permeabilidad al vapor de agua es inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC, pero preferiblemente inferior a inferior a 0,3 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida de forma adecuada mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E) que define un procedimiento de prueba estándar para medir la permeabilidad al vapor de agua.

La segunda capa de la lámina de base y/o de la lámina cobertora es generalmente una capa interior del envase transportador de medicamentos global.

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

El material que se comercializa con el nombre comercial Aclar de Honeywell Inc. una corporación de los Estados Unidos es un material polimérico de policlorotrifluoroetileno (PCTFE) adecuado en la presente descripción. Un copolímero de olefinas cíclicas (COC) adecuado es el que comercializa Hoechst AG de Alemania, con el nombre comercial Topaz. Un polímero de olefinas cíclicas adecuado es el que comercializa Nippon Zeon Co. Ltd de Tokio, Japón con el nombre comercial Zenor.

De forma adecuada, el material polimérico de polipropileno se fabrica mediante un procedimiento en el que se emplea uno o más compuestos de metaloceno para modificar y/o controlar la naturaleza de cualesquiera grupos de sus cadenas laterales.

El grosor de la segunda capa de material polimérico es de 10 a 60 micrómetros. Preferiblemente, el grosor de la capa polimérica está optimizado para reducir la penetración de la humedad y en particular es de 20 a 30 micrómetros.

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

El papel de aluminio de acuerdo con la invención está recubierto con una capa de laca de sellado térmico; película o recubrimiento de extrusión, para unirse al material de la lámina de base.

El grosor de cada una de la capas de la lámina cobertora puede seleccionarse de acuerdo con las propiedades deseadas pero es habitualmente del orden de 5 a 200 micrómetros, en particular de 10 a 50 micrómetros.

La capa plástica, en un aspecto, se selecciona adecuadamente de poliéster (no orientado, orientado de forma monoaxial o biaxial), poliamida, polipropileno o PVC. En otro aspecto, la película plástica es una película plástica orientada, que de forma adecuada se selecciona de poliamida orientada (OPA); poliéster orientado (OPET); y polipropileno orientado (OPP). El grosor de la capa plástica es habitualmente de 5 a 40 μm, en particular de 12 a 30 μm.

El grosor de la capa de aluminio es habitualmente de 15 a 60 μm, en particular de 20 a 40 μm.

En aspectos, la capa de papel comprende una capa de papel/extrusión, óptimamente laminada sobre aluminio.

Preferiblemente, la lámina cobertora comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) papel; unido a (b) poliéster; unido a (c) papel de aluminio; que está recubierto con una laca de sellado térmico para unirse a la lámina de base. El grosor de cada capa puede seleccionarse de acuerdo con las propiedades deseadas pero es habitualmente del orden de 5 a 200 micrómetros, en particular de 10 a 50 micrómetros.

En unos aspectos, la unión puede proporcionarse en forma de un enlace adhesivo (por ejemplo adhesivo con base de disolvente en el que el disolvente es orgánico o de base acuosa); unión con adhesivo sin disolventes; unión laminada por extrusión; o termocalandria.

En otro aspecto particular, la lámina de base comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) una tercera capa de grosor de 10 a 60 micrómetros que comprende un material polimérico. El material polimérico tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC. La tercera capa se unirá a la lámina cobertora, que de forma general se trata con una laca de sellado térmico.

El grosor de cada capa no polimérica de la lámina de base puede seleccionarse de acuerdo con las propiedades deseadas pero es habitualmente del orden de 5 a 200 micrómetros, en particular de 40 a 60 micrómetros. De acuerdo con la invención, el grosor de la capa polimérica se selecciona para reducir la penetración de la humedad, y es de 10 a 60 micrómetros, de forma más particular de 20 a 30 micrómetros.

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

Una lámina de base particular comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) polipropileno orientado (OPP). El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 20 a 30 micrómetros.

Otra lámina de base particular comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) polipropileno fundido. El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 20 a 30 micrómetros.

Una lámina de base particular adicional comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) polietileno de alta densidad (HDPE). El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 35 a 45 micrómetros.

Una lámina de base particular adicional comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) polietileno de baja densidad (LDPE). El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 20 a 30 micrómetros.

Una lámina de base particular adicional comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) poli(cloruro de vinilideno) (PVDC). El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 20 a 30 micrómetros. La calidad del PVDC es de forma general de 8 a 95 g/m, en particular de 10 a 40 g/m.

Una lámina de base particular adicional comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) policlorotrifluoroetileno (PCTFE). El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 20 a 45 micrómetros.

Una lámina de base particular adicional comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) copolímero de olefinas cíclicas (COC). El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 20 a 30 micrómetros.

Una lámina de base particular adicional comprende las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio; unido mediante un adhesivo a (c) polímero de olefinas cíclicas (COP). El grosor de la capa polimérica es de 10 a 60 micrómetros, en particular de 20 a 30 micrómetros.

Pueden emplearse diversas técnicas conocidas para unir la lámina cobertora y la de base y así sellar los blísteres. Tales procedimientos incluyen unión con adhesivos, soldadura por radiofrecuencia, soldadura por ultrasonidos y sellado mediante barra caliente.

La lámina de base de la presente descripción es particularmente adecuada para ser conformada mediante procedimientos de "conformación en frío", que se realizan a temperaturas más bajas que los procedimientos convencionales (por ejemplo en torno a la temperatura ambiente). Tales procedimientos de "conformación en frío" son de utilidad particular cuando el medicamento o la formulación del medicamento a confinar en el interior el blíster es sensible al calor (por ejemplo se degrada o desnaturaliza con el calor).

Un procedimiento para conformar un transportador de medicamentos de la presente descripción comprende las etapas de (a) proporcionar una lámina de base que tiene una primera superficie de unión y una lámina cobertora que tiene una segunda superficie de unión, donde la lámina de base incluye al menos un blíster que tiene una región periférica, estando el blíster adaptado para recibir una composición de medicamento; (b) cargar el blíster con la composición farmacéutica; (c) unir la lámina de base a la lámina cobertora creando un sello primario entre ellas. El transportador de medicamentos puede ser de cualquier forma que permita un buen flujo de aire (por ejemplo para ayudar a la aerosolización del polvo contenido en él), preferiblemente, sustancialmente alargado o sustancialmente circular.

De forma adecuada, la lámina de base incluye al menos un primer material de unión dispuesto sobre la primera superficie de unión y la lámina cobertora incluye al menos un segundo material de unión dispuesto sobre la segunda superficie de unión. En una realización, uno o ambos de los materiales de unión primero o segundo comprende al menos un material polimérico. En una realización adicional, uno o ambos de los materiales de unión primero o segundo comprende una sustancia que puede separarse desprendiendo por ejemplo una laca de sellado térmico, película plástica o recubrimiento.

Un sistema de fabricación adecuado de la presente descripción comprende (a) un transportador de la base para transportar una lámina de base a una estación de carga, incluyendo la lámina de base al menos una cavidad de blíster adaptada para recibir una composición de medicamento inhalable, incluyendo la lámina de base además un primer material de unión; (b) un aparato de carga para cargar el blíster con la composición de medicamento inhalable; (c) un transportador de la cobertura para transportar una lámina cobertora proximal a la lámina de base cargada, incluyendo la lámina cobertora un segundo materiales de unión; (d) un mecanismo de unión para unir el primer y segundo materiales de unión creando un sello primario entre ellos.

Durante el uso, el transportador de medicamentos de forma adecuada puede recibirse mediante un dispensador de medicamentos que comprende un alojamiento para recibir el transportador de medicamentos. En un aspecto, el dispensador de medicamentos tiene forma unitaria y el alojamiento es parte integral del mismo. En otro aspecto, el dispensador de medicamentos está configurado para recibir un casete de recarga y el alojamiento forma parte de ese casete de recarga.

De forma adecuada, el interior del alojamiento tiene la forma, o de forma alternativa está provisto de elementos de guía específicos, para guiar el transportador de medicamentos de forma apropiada al interior del alojamiento. En particular, la guía debe asegurarse de que el transportador de medicamentos está localizado adecuadamente para interactuar con los mecanismos internos (por ejemplo mecanismos de indexado y de apertura) del alojamiento.

De forma adecuada, el dispensador tiene un mecanismo interno para dispensar las dosis definidas de medicamento inhalable transportadas mediante el transportador de medicamentos para la administración al paciente (por ejemplo mediante inhalación). De forma adecuada, el mecanismo comprende,

a) un medio receptor para recibir el transportador de medicamentos;

b) un medio de liberación para liberar una dosis definida de medicamento del transportador de medicamentos durante su recepción por dicho medio receptor;

c) una salida, posicionada para que esté comunicada con la dosis de medicamento que puede liberarse mediante dicho medio de liberación;

d) un medio de indexado para indexar individualmente la dosis definida de medicamento del transportador de medicamentos; y

El mecanismo comprende un medio receptor (por ejemplo una estación receptora) para recibir el transportador de medicamentos.

El mecanismo comprende además un medio de liberación para liberar una dosis definida de medicamento del transportador de medicamentos durante su recepción por la estación receptora. El medio de liberación habitualmente comprende un medio para separar desprendiendo mecánicamente la tira blíster.

Una salida se posiciona para que esté comunicada con la dosis definida de medicamento que puede liberarse mediante dicho medio de liberación. La salida puede tener cualquier forma adecuada. En un aspecto, tiene forma de boquilla y en otro, tiene forma de cánula para su inserción en el receptáculo nasal de un paciente.

La salida es preferiblemente una salida única, que comunica con la dosis definida de medicamento que puede liberarse mediante dicho medio de liberación por un medio común de canalización del aire (por ejemplo con forma de tubo de aire o de colector común). El paciente por lo tanto puede respirar a través de una única salida, y esa aspiración puede transferirse a través de un medio de canalización común a la dosis de medicamento liberada, permitiendo así su inhalación.

El mecanismo también comprende un medio de indexado para indexar individualmente las dosis de medicamento definidas del transportador de medicamentos. Dicho indexado habitualmente se realiza de forma secuencial, por ejemplo accediendo a porciones de dosis dispuestas secuencialmente a lo largo del transportador alargado.

Opcionalmente, el dispensador de medicamentos también incluye un medio de recuento para contar cada vez que dicho medio de indexado indexa una dosis definida de medicamento del transportador de medicamentos.

En un aspecto, se dispone un medio de recuento para contar cada vez que dicho medio de indexado indexa una dosis definida de medicamento del transportador de medicamentos. De forma adecuada, el medio de indexado y el medio de recuento están engranados directa o indirectamente (por ejemplo mediante un acoplador) el uno con el otro para permitir el recuento de cada indexación.

De forma adecuada, el medio de recuento está provisto de (o se comunica con) un visor para mostrar al paciente el número de dosis definidas que quedan por administrar o el número de dosis administrado.

En un aspecto preferido, el dispensador de medicamentos toma forma de un dispensador para usar con un transportador de medicamentos que tiene múltiples cavidades definidas para contener dosis de medicamento inhalable, en el que dichas cavidades están repartidas a lo largo de la longitud y están definidas entre dos láminas que pueden desprenderse unidas entre sí, teniendo dicho dispensador un mecanismo interno para dispensar las dosis de medicamento contenidas en el interior de dicho transportador de medicamentos, comprendiendo dicho mecanismo,

a) una estación de apertura para recibir una cavidad del transportador de medicamentos;

b) medios de desprendimiento posicionados para fijar con una lámina de base y una lámina cobertora de una cavidad que ha sido recibida en dicha estación de apertura para separar desprendiendo dichas lámina de base y lámina cobertora, para abrir dicha cavidad, incluyendo dichos medios de desprendimiento un medio de arrastre de la cobertura para separar una lámina cobertora y una lámina de base de una cavidad que ha sido recibida en dicha estación de apertura;

c) una salida, posicionada para estar comunicada con una cavidad abierta a través de la cual un usuario puede acceder a una dosis de medicamento de dicha cavidad abierta;

d) medio de indexado para indexar individualmente las cavidades definidas del transportador de medicamentos.

De forma adecuada, el medio de indexado comprende una rueda de indexado giratoria que tiene orificios en la misma, pudiendo engranarse dicha rueda de indexado con un transportador de medicamentos que se usa con dicho

dispensador de medicamentos de tal forma que dichos orificios reciban cada uno una cavidad respectiva de la lámina de base de una tira blíster en uso con dicho dispensador de medicamentos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un dispensador de medicamentos que comprende (por ejemplo cargado con) al menos un transportador de medicamentos de la presente descripción.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá a continuación haciendo referencia a los dibujos que se acompañan en los que:

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de la forma de un transportador de medicamentos de una forma adecuada para usar de acuerdo con la presente invención;

La Figura 2 muestra una vista desde arriba de la forma de un transportador de medicamentos de una forma adecuada para usar de acuerdo con la presente invención;

La Figura 3 muestra una vista desde arriba de la forma de otro transportador de medicamentos de una forma adecuada para usar de acuerdo con la presente invención; y

La Figura 4 muestra una vista en sección lateral de la forma de un transportador de medicamentos en forma laminada de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de los dibujos

La Figura 1 muestra un transportador de medicamentos 100 que puede construirse para que tenga una forma detallada de acuerdo con la presente invención. El transportador de medicamentos comprende una tira flexible 101 que define una pluralidad de cavidades 103, 105, 107 cada una de las cuales podría contener una porción de una dosis de medicamento que puede inhalarse, en forma de polvo.

La tira comprende una lámina de base 109 en la que se forman blísteres para definir las cavidades 103, 105, 107 y una lámina cobertora 111 que se sella herméticamente sobre la lámina de base excepto en la zona de los blísteres de tal forma que la lámina cobertora 111 y la lámina de base 109 pueden separarse desprendiendo. Las láminas 109, 111 se sellan una sobre la otra en toda su anchura, excepto por las porciones de los extremos frontales 113, 115 en los que preferiblemente no están selladas entre sí en absoluto. Las láminas de cobertura 111 y de base 109 están formadas de un laminado y preferiblemente se adhieren entre sí mediante termosellado.

Se muestra la tira 101 que tiene cavidades alargadas 103, 105, y 107 dispuestas transversalmente con respecto a la longitud de la tira 101. Esto es conveniente porque permite proporcionar un gran número de cavidades 103, 105, 107 en la longitud de una tira 101 dada. La tira 101, por ejemplo, puede proporcionarse con sesenta o cien cavidades pero se entenderá que la tira 101 puede tener cualquier número adecuado de cavidades.

Haciendo referencia ahora a la Figura 2, se muestra un transportador de medicamentos en forma de ensamblaje de laminados o tira blíster 200 vista desde abajo. La tira blíster tiene una forma sustancialmente alargada e incluye una pluralidad de blísteres 203, 205, 207 formados en su base 209 adaptados para recibir una composición farmacéutica 14, preferiblemente en forma un polvo seco. Cada blíster 203, 205, 207 tiene una longitud l_1 que es preferiblemente de 1,5 a 15,0 mm, más preferiblemente, de 1,5 a 8,0 mm, y en una realización real es igual a 7,5 mm, medido en su eje más largo, y una anchura l_2 que es preferiblemente de 1,5 a 10,0 mm, más preferiblemente, de 1,5 a 8,0 mm, y en una realización real es igual a 4,0 mm, medido en su eje más corto.

En el ejemplo ilustrado de la Figura 2, la tira blíster 200 tiene una una anchura de 12,5 mm. El grosor de la base 209 está en el intervalo de 75 a 200 micrómetros. El grosor de la cobertura está en el intervalo 40 a 100 micrómetros. El grosor combinado de la base 209 y la cobertura (no visible) es de aproximadamente 115 a 300 micrómetros. Los blísteres 203, 205, 207 habitualmente están espaciados 7,5 mm a lo largo de la tira blíster 200. Cada blíster 203, 205, 207 contiene una dosificación eficaz del polvo, preferiblemente menos de 30 mg de polvo, más preferiblemente, entre 5-25 mg de polvo, y lo más preferiblemente, aproximadamente 12,5 mg de polvo. El polvo es una composición de medicamento inhalable que comprende al menos un medicamento activo.

Se emplean materiales adecuados para construir la base 209 y cobertura (no puede verse). De acuerdo con la invención, la base 209 y/o cobertura comprenden estructuras laminadas que tienen al menos un material de unión en al menos una superficie de unión o de la base 209 o de la cobertura. El/los material(es) de unión preferiblemente comprende(n) al menos un material polimérico y una laca de sellado térmico (por ejemplo una laca vinílica de sellado térmico).

En referencia ahora a la Figura 4, la cobertura del envase en forma de blíster 400 tiene una estructura de capas múltiples y comprende las siguientes capas sucesivas: papel 425 unido mediante un adhesivo a poliéster 427 unido mediante un adhesivo a papel de aluminio 429 que está recubierto con una laca de sellado térmico 430. La base también tiene una estructura de capas múltiples y comprende al menos las siguientes capas sucesivas: poliamida orientada (OPA) 420 unida mediante un adhesivo a papel de aluminio 422 unido mediante un adhesivo a una tercera

capa polimérica 424. El envase en forma de blíster 400 está cargado de medicamento inhalable 414 en forma de polvo seco.

Se apreciará que en las variaciones del envase en forma de blíster de la Figura 4 pueden usarse diferentes polímeros para la tercera capa polimérica de la lámina de base con la condición de que se satisfaga el requisito de que el polímero tenga una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida según el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En una variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 45 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a poli(cloruro de vinilideno) (PVDC) de 30 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polipropileno orientado de 20 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polipropileno fundido de 25 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polipropileno orientado de 20 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polipropileno fundido de 25 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polipropileno de 25 micrómetros de grosor 424, en el que el polipropileno se fabrica mediante un procedimiento en el que se emplean uno o más compuestos de metaloceno para controlar las características de sus cadenas laterales, que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polietileno de baja densidad (LDPE) de 40 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polietileno de alta densidad (HDPE) de 40 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a policlorotrifluoroetileno (PCTFE) de 20 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E). En una realización particular, el PCTFE es el material polimérico con el nombre comercial Aclar que comercializa Honeywell Inc., una corporación de los Estados Unidos.

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de

aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a copolímero de olefinas cíclicas (COC) de 25 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E). En una realización particular, el copolímero de olefinas cíclicas (COC) es un material que comercializa Hoechst AG de Alemania, con el nombre comercial Topaz.

En otra variación particular, la lámina de base del envase en forma de blíster de la Figura 4 tiene la siguiente estructura: capa de poliamida orientada (OPA) de 25 micrómetros de grosor 420; unida mediante un adhesivo a papel de aluminio de 60 micrómetros de grosor 422; unido mediante un adhesivo a polímero de olefinas cíclicas (COP) de 25 micrómetros de grosor 424 que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/[645,16 cm^2 (100 $pulgadas^2$)] (24 horas) (mil) a 25ºC medida mediante el procedimiento ASTM E96-635 (E).

Como apreciará una persona de experiencia ordinaria en la técnica, pueden emplearse diversos adhesivos convencionales para unir las capas de laminado dentro del alcance de la invención. Tales adhesivos incluyen, pero sin limitación, cianoacrilatos, acrílicos y poliuretanos.

Durante un procedimiento típico de fabricación de tiras blíster, cada blíster 412 se carga con una composición farmacéutica 414 y posteriormente se sella. La temperatura de sellado y otros parámetros del procedimiento de sellado pueden variarse incluidos el herramental, el tiempo de reposo, la presión de sellado y la velocidad de sellado. La etapa de termosellado une las capas de unión (por ejemplo, PVC 424 y laca de sellado térmico 430) de la base y la cobertura para sellar cada blíster 412 y, así forma un envase seguro para la composición farmacéutica 414 contenida en ella. De forma ideal, la unión crea un sello hermético que se forma. Tal como se apreciará, el sellado hermético de cada blíster 412 para eliminar la posibilidad de contaminación del entorno externo puede ser un aspecto importante del procedimiento de fabricación.

Se han empleado diversos esquemas y patrones de unión para unir y sellar las tiras blíster. Son ilustrativos los esquemas y patrones de unión que se muestran en las Figuras 2 y 3.

Haciendo referencia ahora a la Figura 2, se muestra un esquema de unión que emplea calor distribuido de forma sustancialmente uniforme a través de al menos una superficie de la tira blíster 200 para crear zonas de unión independientes entre las superficies de unión de la base 209 y la cobertura. Aunque pueden formarse diversos patrones de unión mediante este esquema de unión (por ejemplo, zig-zag, puntos, a cuadros, etc.), en este ejemplo se emplea un patrón de rejilla a cuadros 216.

Tal como se ilustra en la Figura 2, la rejilla 216 proporciona un recorrido restringido y tortuoso (marcado de forma general mediante la Flecha M) para la penetración de contaminantes y/o humedad a los blísteres 203, 205, 207.

Haciendo referencia ahora a la Figura 3, se muestra un esquema de unión adicional que emplea calor distribuido de forma sustancialmente uniforme a través de al menos una superficie de la tira blíster 300 creando zonas de unión independientes entre las superficies de unión de la base 309 y la cobertura. En este ejemplo se emplea un patrón en forma de nudos 316. Los nudos 316 proporcionan un recorrido restringido y tortuoso (marcado de forma general mediante la Flecha M) para la penetración de contaminantes y/o humedad a los blísteres 303, 305, 307.

El envase del medicamento y el dispositivo dispensador de medicamentos relacionado de la invención son adecuados para dispensar productos medicamentosos en particular para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis e infecciones del pecho.

Los medicamentos apropiados por lo tanto pueden seleccionarse, por ejemplo, entre analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones contra la angina, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo en forma de la sal sódica), ketotifeno o nedocromil (por ejemplo en forma de la sal sódica); antiinfecciosos por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo en forma del éster de dipropionato), fluticasona (por ejemplo en forma del éster de propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona por ejemplo en forma del éster de furoato), ciclesonida, triamcinolona (por ejemplo en forma del acetonida) o éster S-(2-oxotetrahidrofuran-3-ílico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxiandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, albuterol (por ejemplo en forma de la base libre o sulfato), salmeterol (por ejemplo en forma del xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por ejemplo en forma del bromhidrato), formoterol (por ejemplo en forma del fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por ejemplo en forma del acetato), reproterol (por ejemplo en forma del clorhidrato), rimiterol, terbutalina (por ejemplo en forma del sulfato), isoetarina, tulobuterol o 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona; agonistas de adenosina 2α, por ejemplo (2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hidroximetil-2-feniletilamino)purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5il)tetrahidrofuran-3,4-diol (por ejemplo en forma del maleato); inhibidores de integrina α_4 por ejemplo ácido (2S)-3-[4-({[4-(aminocarbonil)-1-piperidinil]carbonil}oxi)fenil]-2-[((2S)-4-metil-2-{[2-(2-metilfenoxi)acetil]amino}pentanoil)amino]propanoico (por ejemplo en forma del ácido libre o sal potásica), diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo en forma del bromuro), tiotropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina, o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón;

vacunas, agentes de diagnóstico y genoterapias. Para una persona de experiencia en la técnica será obvio que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, en forma de las sales de metales alcalinos o de amina o en forma de las sales de adición de ácidos) o en forma de ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilos inferiores) o en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

El producto medicamentoso en algunos aspectos puede ser un producto monoterapia (es decir que contiene un único medicamento activo) o puede ser un producto politerapia (es decir que contiene varios medicamentos).

Medicamentos o componentes de medicamentos adecuados de un producto de politerapia se seleccionan habitualmente del grupo constituido por agentes antiinflamatorios (por ejemplo un corticosteroide o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista de los receptores M_1, M_2, M_1/M_2 o M_3), otros agonistas de los adrenorreceptores β_2, agentes antiinfecciosos (por ejemplo un antibiótico o un antivírico) y antihistaminas. Se prevén todas las combinaciones adecuadas.

Agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y AINE. Corticosteroides adecuados que pueden usarse combinados con los compuestos de la invención son los corticosteroides inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, fluticasona propionato, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico, éster S-(2-oxotetrahidrofuran-3-ílico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxiandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo el éster de furoato), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida, butixocort propionato, RPR-106541 y ST-126. Corticosteroides preferidos incluyen fluticasona propionato, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxy]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico, más preferiblemente éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico.

AINE adecuados incluyen cromoglicato sodio, nedocromil sodio, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) (por ejemplo teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina β_2 y agonistas o antagonistas de los receptores de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo antagonistas de quimioquinas) o inhibidores de la síntesis de citoquinas. Otros agonistas adecuados de los adrenorreceptores β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo en forma del xinafoato), salbutamol (por ejemplo en forma del sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo en forma del fumarato), fenoterol o terbutalina y sus sales.

Inhibidores adecuados de fosfodiesterasa 4 (PDE4) incluyen compuestos que se sabe que inhiben la enzima PDE4 o que se descubre que actúan como inhibidores de PDE4, y que son sólo inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de las PDE además de PDE4. De forma general se prefiere el uso de un inhibidor de PDE4 que tiene una relación de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o superior con respecto a la CI_{50} de la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una afinidad elevada, dividida entre la CI_{50} de la forma que se une a rolipram con una afinidad baja. Para los fines de esta descripción, el sitio catalítico de AMPc que se une a R y S rolipram con una afinidad baja se denomina el sitio de unión de afinidad baja (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une a rolipram con una afinidad elevada se denomina el sitio de unión de afinidad elevada (HPDE 4).

Este término "HPDE4" no debería confundirse con el término "hPDE4" que se usa para designar PDE4 humana.

Un procedimiento para determinar las relaciones entre las CI_{50} se describe en la patente de Estados Unidos 5.998.428 que se incorpora a la presente memoria en su totalidad por referencia como si se hubiera descrito completamente en la presente memoria. Véase también la solicitud de patente PCT WO 00/51599 para otra descripción de dicho ensayo.

Inhibidores de PDE4 adecuados incluyen los compuestos que tienen una relación terapéutica saludable es decir, los compuestos que, de forma preferencial, inhiben la actividad catalítica de AMPc en la que la enzima está en la forma que se une a rolipram con una afinidad baja, reduciendo así los efectos secundarios que aparentemente están ligados a la inhibición de la forma que se une a rolipram con una afinidad alta. Otra forma de expresar esto es que los compuestos preferidos tendrán una CI_{50} de aproximadamente 0,1 o superior con respecto a la CI_{50} de la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una afinidad alta dividida entre la CI_{50} para la forma que se une a rolipram con una afinidad baja.

Un refinamiento adicional de este estándar es la de que dicho inhibidor de PDE4 tiene una relación de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o superior, dicha relación es la relación entre el valor de CI_{50} para la competición con la unión de [^{3}H]R-rolipram 1 nM a una forma de PDE4 que se une a rolipram con una afinidad alta entre el valor de CI_{50} para la inhibición de la actividad catalítica de PDE4 de una forma que se une a rolipram con una afinidad baja usando [^{3}H]-AMPc 1 μM como substrato.

Los más adecuados son los inhibidores de PDE4 que tienen una relación de CI_{50} superior a 0,5, y en particular aquellos compuestos que tienen una relación superior a 1,0. Compuestos preferidos son ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclo-

pentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; estos son ejemplos de compuestos que se unen de forma preferencial al sitio de unión de baja afinidad y que tienen una relación de CI_{50} de 0,1 o superior.

Otros compuestos medicamentosos adecuados incluyen: ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) que se describe en la patente de Estados Unidos 5.552.438 y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas; AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y cols. 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Resumen P .98; referencia CAS n.º 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una inhibidor benzodiazepínico de PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol que describe Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V11294A de Napp (Landells, L.J. y cols. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Resumen P2393); roflumilast (referencia CAS n.º 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO 99/47505, cuya descripción se incorpora por la presente por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-yl]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina que está siendo desarrolada por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vemalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y cols. Pharmacol Exp Ther,1998, 284 (1): 162), y T2585.

Agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos, que son antagonistas de los receptores M_1 y M_2. Compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas de belladona según ilustran los similares de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos se administran normalmente en forma de una sal, siendo aminas terciarias.

Anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo en forma del bromuro), que se comercializa con el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo en forma del bromuro) y tiotropio (por ejemplo en forma del bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantelina (CAS-53-46-3), propantelina bromuro (CAS-50-34-9), anisotropina metilbromuro Valpin 50 (CAS-80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (patente de Estados Unidos n.º 2.918.468), cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4), y metilsulfato de hexociclio (Tral, CAS115-63-9). Véase también ciclopentolato clorhidrato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), trihexifenidilo clorhidrato (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos que se describen en el documento WO01/04118.

Antihistaminas adecuadas (también denominadas antagonistas de los receptores H_1) incluyen uno o más cualesquiera de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H_1, y son seguros para el uso humano. Todos son inhibidores reversibles, competitivos de la interacción de histamina con los receptores H_1. Ejemplos incluyen etanolaminas, etilenodiaminas, y alquilaminas. Además, otras antihistaminas de la primera generación incluyen las que pueden caracterizarse basándose en la piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, tienen una relación similar entre la estructura y la actividad porque mantienen el grupo etileno del núcleo (las alquilaminas) o imitan el grupo de la amina terciaria con piperizina o piperidina. Los siguientes son antagonistas ejemplares:

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

Etilendiaminas: pirilamina maleato, tripelennamina HCl, y tripelennamina citrato.

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

Piperazinas: hidroxizina HCl, hidroxizina pamoato, ciclizina HCl, ciclizina lactato, meclizina HCl, y cetirizina HCl.

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

Azelastina clorhidrato es todavía otro antagonista de los receptores H_1 que puede usarse combinado con un inhibidor de PDE4.

Antihistaminas particularmente adecuadas incluyen metapirileno y loratadina.

Con respecto a los productos combinados, la compatibilidad de las formulaciones conjuntas se determina de forma general en base a experimentos mediante procedimientos conocidos y pueden depender de la acción del tipo de dispensador de medicamentos elegido.

Los componentes medicamentosos de un producto combinado de forma adecuada se seleccionan del grupo constituido por agentes antiinflamatorios (por ejemplo un corticosteroide o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo,

un antagonista de los receptores M_1, M_2, M_1/M_2 o M_3), otros agonistas de los adrenorreceptores β_2, agentes antiinfecciosos (por ejemplo un antibiótico o un antivírico) y antihistaminas. Se prevén todas las combinaciones adecuadas.

De forma adecuada, los componentes compatibles de las formulaciones conjuntas comprenden un agonista de los adrenorreceptores β_2 y un corticosteroide; y el componente incompatible de las formulaciones conjuntas comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico o una mezcla de ambos. Los agonistas de los adrenorreceptores β_2 por ejemplo pueden ser salbutamol (por ejemplo, en forma de la base libre o de la sal sulfato) o salmeterol (por ejemplo, en forma de la sal xinafoato) o formoterol (por ejemplo en forma de la sal fumarato). El corticosteroide por ejemplo puede ser un éster de beclometasona (por ejemplo, el dipropionato) o un éster de fluticasona (por ejemplo, el propionato) o budesonida.

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

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

De forma general, las partículas de medicamento en polvo adecuadas para su administración a la región bronquial o alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico inferior a 10 micrómetros, preferiblemente inferior a 6 micrómetros. Pueden usarse otros tamaños de partículas si se desea la administración a otras partes del tubo respiratorio, como el receptáculo nasal, la boca o la garganta. El medicamento puede administrarse en forma del fármaco puro pero, de forma más apropiada, se prefiere que los medicamentos se administren junto con excipientes (vehículos) que son adecuados para la inhalación. Excipientes adecuados incluyen excipientes orgánicos tales como polisacáridos (es decir almidón, celulosa y similares), lactosa, glucosa, mannitol, aminoácidos y maltodextrinas, y excipientes inorgánicos tales como carbonato cálcico o cloruro sódico. La lactosa es un excipiente preferido.

Las partículas de medicamento y/o excipiente en polvo pueden producirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante micronización, molienda o tamizado. Además, el medicamento y/o excipiente en polvo pueden diseñarse con densidades, intervalos de tamaño o características particulares. Las partículas pueden comprender agentes activos, tensioactivos, materiales que forman paredes u otros componentes que son considerados deseables por una persona de experiencia ordinaria.

El excipiente puede incluirse con el medicamento mediante procedimientos notorios, tales como mediante mezclado, coprecipitación y similares. Las mezclas de excipientes y fármacos se formulan habitualmente para permitir la dosificación y dispersión precisas de la mezcla en dosis. Una mezcla estándar, por ejemplo, contiene 13000 microgramos de lactosa mezclados con 50 microgramos de fármaco, arrojando una relación entre el excipiente y el fármaco de 260:1. Pueden usarse mezclas de dosificación con relaciones entre excipiente y fármaco de 100:1 a 1:1. A relaciones muy bajas entre el excipiente y el fármaco, sin embargo, la reproducibilidad de las dosis de los fármacos puede volverse más variable.

El envase del medicamento y el dispositivo dispensador de la invención es, en un aspecto, adecuado para dispensar el medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como trastornos de los pulmones y tubos bronquiales incluidas asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En otro aspecto, la invención es adecuada para dispensar medicamento para el tratamiento de una afección que requiere tratamiento mediante la circulación sistémica del medicamento, por ejemplo migraña, diabetes, alivio del dolor por ejemplo morfina inhalada.

En consecuencia, se proporciona el uso de un envase de medicamento y dispositivo dispensador de acuerdo con la invención para el tratamiento de un trastorno respiratorio tal como asma y EPOC. De forma alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento de tratar un trastorno respiratorio tal como, por ejemplo, asma y EPOC, que comprende la administración mediante inhalación de una cantidad eficaz de producto medicamentoso como se describe en la presente memoria a partir de un envase de medicamento o dispositivo dispensador de la presente invención.

La cantidad de cualquier compuesto medicamentoso particular o de una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional y farmacéuticamente aceptable del mismo que sea necesaria para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará dependiendo del compuesto particular, la vía de administración, el sujeto que se esté tratando y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Los medicamentos para el tratamiento de trastornos respiratorios de la presente memoria, por ejemplo, pueden administrarse mediante inhalación a una dosis de 0,0005 mg a 10 mg, preferiblemente 0,005 mg a 0,5 mg. El intervalo de dosis para los seres humanos adultos es, de forma general, de 0,0005 mg a 100 mg al día y preferiblemente 0,01 mg a 1 mg al día.

Se entenderá que la presente descripción es con fines únicamente ilustrativos y la invención se extiende a modificaciones, variaciones y mejoras de la misma.

La solicitud de patente de la que forman parte esta descripción y reivindicaciones puede usarse como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud de patente posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud de patente posterior pueden referirse a cualquier característica o combinación de características que se describan en ella. Pueden tomar forma de reivindicaciones del producto, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, una o más de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un envase de medicamentos en forma de blíster (100, 400) que comprende:

(a) una lámina de base (109) en la que se forman blísteres definiendo cavidades (103, 105, 107) en ella para confinar un medicamento inhalable;

(b) una lámina cobertora (111) que puede sellarse sobre la lámina de base excepto en la región de los blísteres y que puede desprenderse mecánicamente de la lámina de base permitiendo liberar dicho medicamento inhalable,

en el que uno o más de los blísteres contienen un medicamento inhalable en forma de polvo seco, y

en el que dicha lámina de base tiene una estructura laminada que comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) poliamida orientada (OPA) (420); unida mediante un adhesivo a (b) papel de aluminio (422); unido mediante un adhesivo a (c) una capa interior de material polimérico (424) de 10 a 60 micrómetros de grosor, teniendo dicho material polimérico una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,6 g/(645,16 cm_2) (24 horas) (mil) a 25ºC, **caracterizada** porque dicha lámina cobertora tiene una estructura laminada que comprende al menos las siguientes capas sucesivas: (a) papel (425); unido a (b) película plástica (427); unida a (c) papel de aluminio (429),

en el que dicha lámina cobertora de la capa de papel de aluminio, tiene una capa de recubrimiento (430) para unirse a la lámina de base, capa de recubrimiento que se selecciona del grupo constituido por laca de sellado térmico, película o recubrimiento de extrusión.

2. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico se selecciona del grupo constituido por polipropileno; polietileno; poli(cloruro de vinilideno) (PVDC); policlorotrifluoroetileno (PCTFE); copolímero de olefinas cíclicas (COC); y polímero de olefinas cíclicas (COP).

3. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el material polimérico es polipropileno que tiene una forma que se selecciona del grupo constituido por forma orientada o fundida.

4. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el material polimérico comprende polipropileno orientado (OPP) y el grosor de la capa polimérica es de 20 a 30 micrómetros.

5. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el material polimérico comprende polipropileno fundido y el grosor de la capa polimérica es de 20 a 30 micrómetros.

6. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el material polimérico es polietileno que tiene una forma que se selecciona del grupo constituido por forma de densidad alta, baja o intermedia.

7. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el material polimérico comprende polietileno de alta densidad (HDPE) y el grosor de la capa polimérica es de 35 a 45 micrómetros.

8. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el material polimérico comprende polietileno de baja densidad (LDPE) y el grosor de la capa polimérica es de 20 a 30 micrómetros.

9. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el material polimérico comprende poli(cloruro de vinilideno) (PVDC) y el grosor de la capa polimérica es de 20 a 30 micrómetros.

10. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el material polimérico comprende policlorotrifluoroetileno (PCTFE) y el grosor de la capa polimérica es 20 a 45 micrómetros.

11. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el material polimérico comprende copolímero de olefinas cíclicas (COC) y el grosor de la capa polimérica es de 20 a 30 micrómetros.

12. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el material polimérico tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,3 g/(645,16 cm_2) (24 horas) (mil) a 25ºC.

13. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el grosor de la capa interior de material polimérico es de 20 a 30 micrómetros.

14. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha capa de película plástica de la lámina cobertora comprende un material que se selecciona del grupo constituido por poliéster, poliamida, polipropileno y PVC.

15. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la película plástica es una película plástica orientada que comprende un material que se selecciona del grupo constituido por poliamida orientada (OPA), poliéster orientado (OPET), y polipropileno orientado (OPP).

16. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la capa de película plástica de la lámina cobertora tiene un grosor de 5 a 40 μm.

17. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la capa de papel de aluminio de la lámina cobertora tiene un grosor de 15 a 60 μm.

18. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en forma de una tira blíster alargada que puede desprenderse que tiene múltiples porciones de blísteres independientes a lo largo de su longitud.

19. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que dicho medicamento inhalable comprende uno o más medicamentos activos que se seleccionan del grupo constituido por agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, otros agonistas de los adrenorreceptores β_2, agentes antiinfecciosos, antihistaminas y cualquiera de sus mezclas.

20. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dichos agentes antiinflamatorios se seleccionan del grupo constituido por corticosteroides, AINE y cualquiera de sus mezclas.

21. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dichos corticosteroides se seleccionan del grupo constituido por metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, fluticasona propionato, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico, éster S-(2-oxotetrahidrofuran-3-ílico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxiandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico, ésteres de beclometasona, flunisolida, ésteres de mometasona, triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida, butixocort propionato, RPR-106541 y ST-126 y cualquiera de sus mezclas.

22. Un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho AINE se selecciona del grupo constituido por cromoglicato sodio, nedocromil sodio, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina β_2 y agonistas o antagonistas de los receptores de adenosina, antagonistas de citoquinas, inhibidores de la síntesis de citoquinas y cualesquiera mezclas de los mismos.

23. Un dispositivo dispensador de medicamentos que comprende un alojamiento; y en el interior de dicho alojamiento un envase de medicamentos en forma de blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en el que el dispositivo dispensador incluye un mecanismo interno para dispensar el medicamento inhalable de los blísteres del envase de medicamentos, comprendiendo dicho mecanismo,

a) una estación de apertura para recibir una cavidad del transportador de medicamentos;

b) medios de desprendimiento posicionados para fijar con una lámina de base y una lámina cobertora de una cavidad que ha sido recibida en dicha estación de apertura para separar desprendiendo dichas lámina de base y lámina cobertora, para abrir dicha cavidad, incluyendo dichos medios de desprendimiento un medio de arrastre de la cobertura para separar una lámina cobertora y una lámina de base de una cavidad que ha sido recibida en dicha estación de apertura;

c) una salida, posicionada para estar comunicada con una cavidad abierta a través de la cual un usuario puede acceder a una dosis de medicamento de dicha cavidad abierta;

d) medio de indexado para indexar individualmente las cavidades definidas del envase de medicamentos.

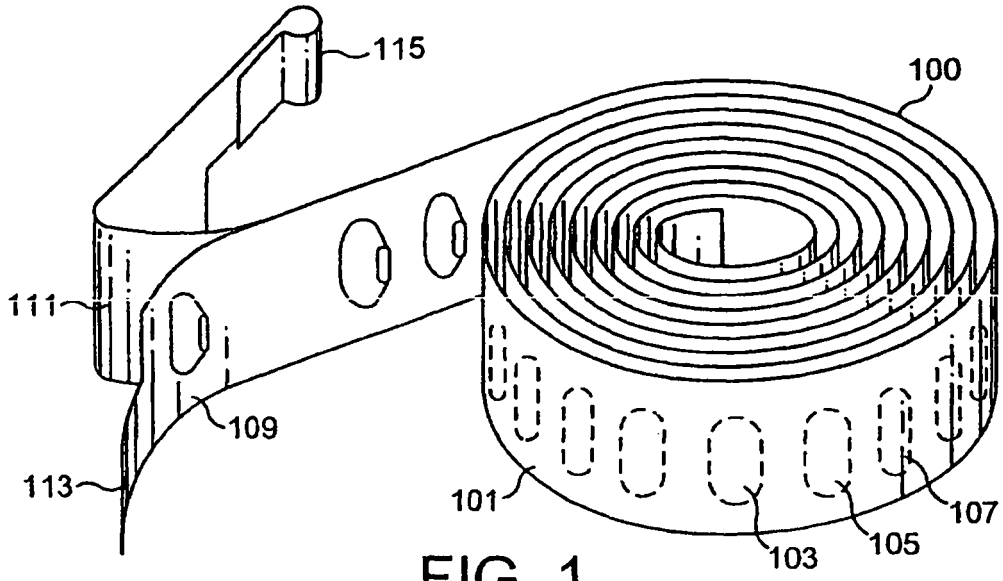
115
100
111
109
113
101
107
105
103

FIG. 1

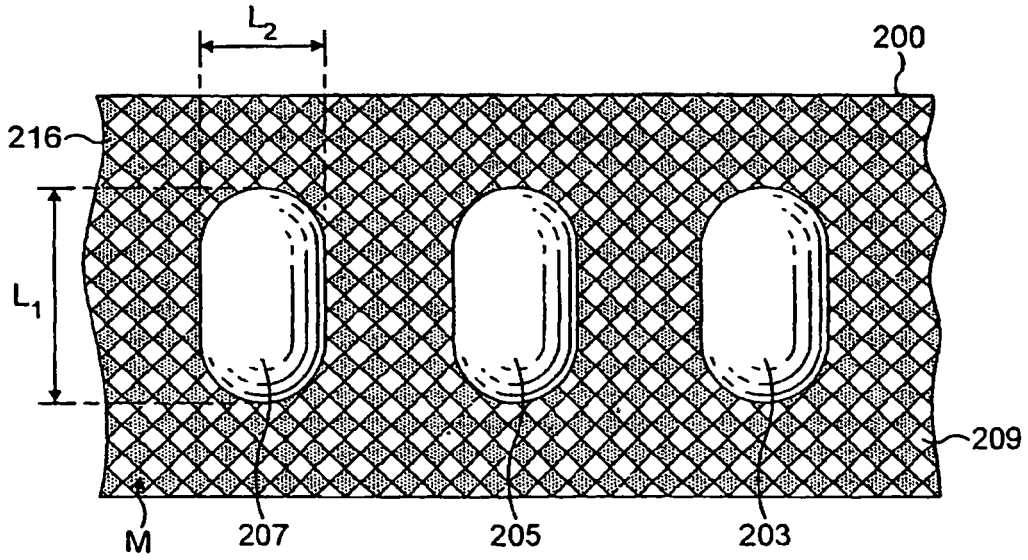
L2
200
216
L1
209
M
207
205
203

FIG. 2

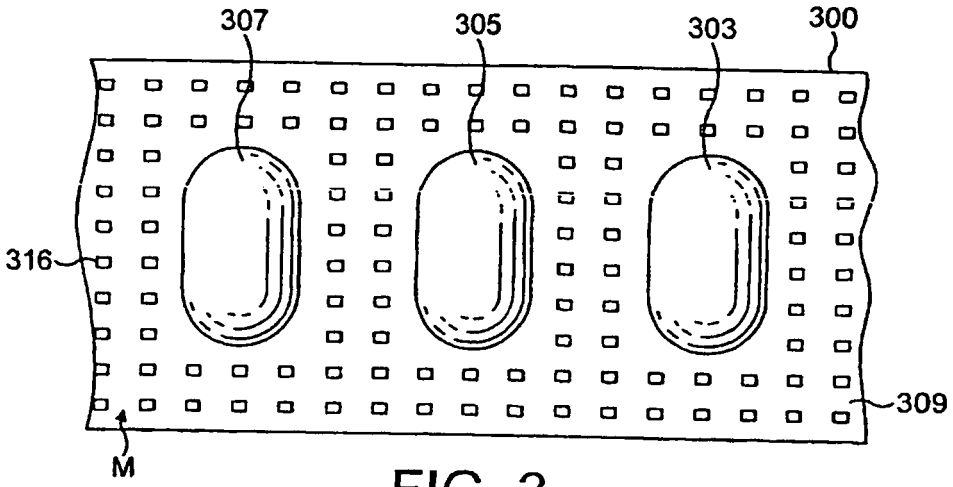

FIG. 3

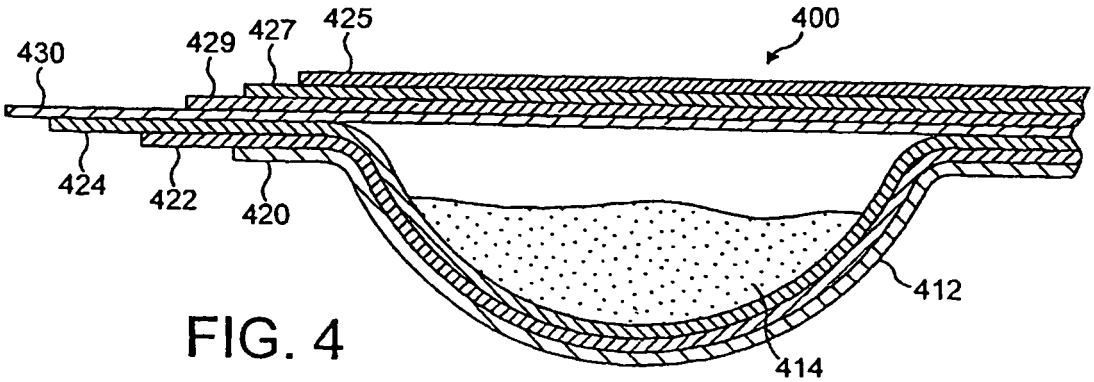

FIG. 4