

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 359**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007** **E 07111998 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016** **EP 2011538**

54 Título: **Inhalador**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2016

73 Titular/es:

**VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED (100.0%)
1 PROSPECT WEST
CHIPPENHAM, WILTSHIRE SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

**EASON, STEPHEN WILLIAM;
SARKAR, MATTHEW;
GIBBINS, GRAHAM;
CAMPLING, NICHOLAS JOHN;
BIDDLE, HOWARD WILLIAM;
THORNHILL, TRISTIAN ROGER y
BRADLEY, DUNCAN JAMES**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 569 359 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

La presente invención se refiere a un dispositivo de inhalación para la administración oral o nasal de medicamento en forma de polvo y a un inhalador que contiene una tira de blísteres, cada uno de los cuales tiene una tapa y/o base rompible que contiene una dosis de medicamento para la inhalación por parte de un usuario del dispositivo.

La administración 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 de utilizar por un paciente de forma discreta y en público. Además del suministro de medicamento para el tratamiento de enfermedades locales de las vías respiratorias y otros problemas respiratorios, se han utilizado también, más recientemente, para suministrar fármacos al torrente sanguíneo a través de los pulmones, evitando así la necesidad de inyecciones hipodérmicas.

Es común que las formulaciones de polvo seco para sean pre-envasadas en dosis individuales, habitualmente en forma de cápsulas o blísteres que contienen cada uno una sola dosis del polvo que ha sido medida con precisión y de forma consistente. Un blíster es generalmente conformado en frío a partir de un estratificado de película dúctil o un material plástico e incluye una tapa perforable o desprendible que es sellada por calor alrededor de la periferia del blíster durante la fabricación y después de la introducción de la dosis en el blíster. Se prefiere un blíster de película a un blíster polímero o cápsula de gelatina, ya que cada una de las dosis está protegida frente a la entrada de agua y la penetración de gases tales como oxígeno, además de estar protegido frente a la luz y la radiación UV, todos los cuales pueden tener un efecto perjudicial sobre las características de suministro del inhalador si una dosis queda expuesta a ellos. Por lo tanto, un blíster ofrece una excelente protección medioambiental a cada una de las dosis individuales de fármaco.

Son conocidos dispositivos de inhalación que reciben un envase blíster que comprende un cierto número de blísteres, cada uno de los cuales contiene una dosis pre-medida y envasada individualmente del fármaco a suministrar. El accionamiento del dispositivo provoca que un mecanismo rompa o quiebre un blíster tal como por punción o pelado de la tapa, de modo que cuando el paciente inhala, el aire es aspirado a través del blíster arrastrando la dosis en el mismo que es expulsada entonces del blíster a través del dispositivo y a través de las vías respiratorias del paciente hacia los pulmones. También se puede utilizar aire o gas a presión u otros propelentes para extraer la dosis del blíster. Alternativamente, el mecanismo que perfora o abre el blíster también puede empujar o expulsar la dosis del blíster en un receptáculo desde el que puede ser inhalada posteriormente la dosis.

Es ventajoso que el inhalador sea capaz de contener un cierto número de dosis a fin de que pueda ser utilizado repetidamente a lo largo de un período de tiempo sin la necesidad de abrir y/o insertar un blíster en el dispositivo cada vez que se utiliza. Por lo tanto, muchos dispositivos convencionales incluyen medios para almacenar un cierto número o tira de blísteres, cada uno de los cuales contiene una dosis individual de medicamento. Cuando se ha de inhalar una dosis, un mecanismo divisor mueve un blíster previamente vaciado fuera del mecanismo de apertura, de manera que uno nuevo se mueve a una posición lista para ser abierto para la inhalación de su contenido.

Un inhalador del tipo descrito anteriormente se conoce de la solicitud internacional co-pendiente nº PCT/GB2004/004416 presentada el 18 de octubre de 2004 de la propia solicitante y que reivindica la prioridad de la solicitud GB nº 0324358.1 presentada el 17 de octubre de 2003. Esta solicitud internacional ha sido publicada como WO 2005/037353 A1.

De acuerdo con una forma de realización descrita y reivindicada en el documento WO 2005/037353 A1, e ilustrada en las Figuras 1a y 1b de los dibujos adjuntos, un inhalador 1 tiene una carcasa 2 que contiene una tira en espiral de blísteres 3. Un mecanismo divisor 4 que comprende una única palanca de accionamiento 5 desenrolla el rollo 3 de un blíster a la vez de manera que pasan por encima de un chasis 6 localizador de blíster y sucesivamente a través de una estación 7 de perforación del blíster, cuando el accionador 5 se hace pivotar en una dirección indicada por la flecha "A" en la Figura 1b. El blíster 3a situado en la estación 7 de perforación del blíster en cada uno de los movimientos del accionador 5 es perforado en la carrera de retorno del dispositivo de accionamiento 5 (en la dirección indicada por la flecha "B" en la Figura 1b) por la perforación de los elementos 8 en el accionador 5 propiamente dicho, de modo que, cuando un usuario inhala a través de una boquilla 9, se genera un flujo de aire dentro del blíster 3a para arrastrar la dosis contenida en la misma y extraerla del blíster 3a a través de la boquilla 9 y en las vías respiratorias del usuario.

Aunque el dispositivo de inhalación mencionado anteriormente y descrito en la publicación antes mencionada se ha ocupado de muchos de los problemas conocidos asociados con estos tipos de dispositivos, que está diseñado con el fin de almacenar sólo un pequeño número de blísteres usados dentro del dispositivo de manera que, cuando se

supera ese número de blísteres, éstos se extienden fuera de la carcasa del dispositivo, de modo que el usuario debe separar esos blísteres usados de los blísteres no usados que permanecen dentro del dispositivo y desechar la parte desprendida de la tira. La dirección del movimiento de los blísteres usados se indica por la flecha "C" en las figuras 1a y 1b. La tira de blísteres 3 puede estar perforada o debilitada entre cada uno o un cierto número de blísteres para facilitar el rasgado de los blísteres usados de la tira 3.

Aunque los dispositivos que expulsan los blísteres usados tienen la ventaja de ser particularmente pequeños y ligeros, es deseable proporcionar un dispositivo totalmente integrado en el que todos los blísteres usados quedan retenidos dentro del dispositivo, de modo que ya no es necesaria la separación de blísteres usados de los que permanecen en el dispositivo. Esto no sólo haría que el dispositivo fuese más fácil de usar, ya que el usuario ya no tiene que preocuparse por el desprendimiento periódico y la eliminación de una parte usada de la tira de blísteres, pero cualquier contaminación potencial con los dedos por el fármaco residual que queda en los blísteres usados pueden ser evitada, ya que no hay necesidad de que el usuario entre en contacto con cualquiera de los blísteres usados. Por lo tanto, toda la tira se puede sellar de manera efectiva dentro de la carcasa del dispositivo.

Los blísteres usados pueden ser simplemente enrollados alrededor de un carrete de recogida dentro del dispositivo. Sin embargo, este tipo de dispositivos son grandes y requieren medios para hacer girar el carrete para enrollar los blísteres usados. El extremo delantero de la tira debe también ser pre-fijado al carrete de manera que la tira empieza a enrollarse alrededor del rollo a medida que el carrete se hace girar.

El documento WO 2005/037353 también describe una realización en la que todos los blísteres quedan retenidos dentro del dispositivo y en la que la tira de blísteres adopta la forma de un bucle sin fin que se envuelve alrededor de sí mismo. Un dispositivo 10 de este tipo se muestra en la Figura 2. Si se utilizan materiales de baja fricción adecuados, los dos carretes centrales 11,12 no necesitan ser accionados, siendo el accionamiento únicamente proporcionado por el mecanismo divisor 4 que es concéntrico con el pivote accionador y que gira en respuesta al movimiento pivotante del accionador 13 por el usuario tal como se describe con referencia al dispositivo mostrado en las Figuras 1a y 1b. Aunque este dispositivo proporciona una disposición compacta, si la tira 14 es demasiado larga, ésta tiende a atascarse en las paredes 15 que separan los elementos de la tira 14 a la manera de un embrague de muelles envolvente o una cuerda que pasa alrededor de un cilindro que impiden la división adecuada de la tira 14.

La presente invención trata de proporcionar un dispositivo de inhalación que retiene una tira usada de blísteres dentro de la carcasa del dispositivo mientras se mantiene la simplicidad y compacidad del dispositivo, así como la facilidad de uso.

A pesar de que el dispositivo puede ser desechable después de que se han agotado todos los blísteres contenidos en el mismo, se prevé que pueda ser posible abrir la carcasa para permitir que la tira vieja sea retirada y sea insertada una nueva. También se prevé que los blísteres puedan ser retenidos dentro de una parte de la carcasa del dispositivo que es desmontable del resto de la carcasa en la que se encuentra el mecanismo divisor y de perforación, formando de este modo un cartucho reemplazable. Esto permitiría una tira de blísteres agotada sea retirada sin contacto directo con el paciente.

Una complicación potencial con dispositivos de inhalación que retiene los blísteres usados es que una pequeña cantidad de la dosis en polvo, típicamente entre 1% - 5%, pueda permanecer en cada uno de los blísteres después de la inhalación. Además de ello, si un paciente divide la tira sin haber inhalado previamente la dosis en un blíster que haya sido perforado o roto, la cantidad de polvo residual será sustancial. Por lo tanto, es importante prevenir que los blísteres no usados se contaminen con polvo suelto, lo cual podría tener un efecto perjudicial sobre el funcionamiento del dispositivo y también resultara en el paciente superara una dosis prevista, ya que puede inhalar algo del polvo residual, así como el contenido de un blíster perforado. Además de ello, si el polvo residual ha sido expuesto a la atmósfera, puede también haber sido degradado, haciéndolo inadecuado para la inhalación.

A la vista de lo anterior, la presente invención también trata de abordar el problema de la contención de polvo residual para evitar que el polvo residual contamine los blísteres no usados restantes en el dispositivo y que sea inhalado por un usuario del dispositivo.

A partir del documento WO2005/037353 es conocido proporcionar un dispositivo de inhalación que tenga las características a las que se alude en el preámbulo de la reivindicación 1. Del documento WO2007/096111 se conoce también un dispositivo de inhalación, que es relevante bajo el Artículo 54(3) CPE.

Un inhalador de acuerdo con la presente invención se caracteriza por los rasgos recogidos en la parte caracterizante de la reivindicación 1.

La elasticidad del elemento enrollado en espiral se selecciona preferiblemente en función de la rigidez de una parte usada de una tira de blísteres de manera que un primer rollo cerrado de una parte usada de una tira de blísteres se

forma en el elemento enrollado en espiral antes de cualquier deformación o expansión sustancial del elemento enrollado en espiral. Alternativamente, la configuración de un elemento enrollado en espiral más resistente puede ser dispuesta de manera que se forme un primer rollo cerrado durante la deformación inicial del elemento.

- 5 La rigidez del elemento enrollado en espiral puede variar ventajosamente a lo largo de al menos una parte de su longitud. En particular, la rigidez del elemento enrollado en espiral puede disminuir hacia su extremo interior.

Un enfoque para lograr la reducción de la rigidez es que el espesor del elemento enrollado en espiral se reduzca gradualmente hacia su extremo interior y/o su anchura para reducirse gradualmente hacia su extremo interior.

En una realización, agujeros, ranuras u otras aberturas se forman en el elemento enrollado en espiral cerca de o en su extremo interior.

- 10 El elemento enrollado en espiral se puede formar, por ejemplo, de bronce fosforoso, acero inoxidable, titanio, acero para muelles, aleación con memoria de forma, nilón, acetal, PTFE o polipropileno.

- 15 El elemento enrollado en espiral también se puede recubrir con un material de baja fricción para ayudar a un arrollamiento suave de la tira de blísteres rota, por ejemplo, un recubrimiento de PTFE. Alternativamente, el acabado de la superficie o la textura del elemento enrollado en espiral se pueden seleccionar para proporcionar una superficie de baja fricción.

El elemento enrollado en espiral puede formarse a partir de material en forma de cinta plana, o material de sección cuadrada, circular o rectangular. Alternativamente, la espiral puede formarse a partir de uno o más elementos de alambre enrollados en espiral. Esto reduce el área de contacto con la tira y, por lo tanto, reduce la fricción.

- 20 Los materiales y los componentes se pueden utilizar por separado o en combinación para dar las características deseadas.

En una realización preferida, el elemento enrollado en espiral es un muelle helicoidal formado a partir de una lámina delgada de material.

- 25 En una realización, el inhalador puede comprender un segundo elemento enrollado en espiral dentro del cual una tira de blísteres no usados puede ser enrollada dentro de dicha carcasa, de manera que el segundo elemento enrollado en espiral se retrae a medida que se expande el primer elemento enrollado en espiral, a medida que aumenta el tamaño del rollo formado a partir de una parte usada de la tira y disminuye el tamaño del rollo que forma la parte no usada de la tira.

- 30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un inhalador que comprende un carcasa para recibir una tira de blísteres cada uno de los cuales que contiene una dosis de medicamento y medios para mover secuencialmente cada uno de los blíster en alineación con medios para abrir un blíster para permitir a un usuario inhalar dicha dosis, en donde el carcasa comprende una cámara común para recibir una tira de blísteres sin usar y, una parte usada de esa tira, separando una pared divisoria flexible y/o móvil la cámara en un compartimiento de blíster sin usar y en uno usado.

La pared divisoria flexible puede estar fijada a la carcasa en cada extremo.

- 35 En una realización, la pared divisoria es flexible y está configurada de manera que se extienda a través de dicho espacio entre las paredes laterales del inhalador para evitar el paso de la dosis de polvo entre los compartimientos de blísteres no usados y los usados.

- 40 Preferiblemente, la anchura de la pared divisoria es mayor que la distancia entre las paredes laterales, de manera que la pared divisoria flexible se mantiene en compresión entre las paredes laterales con el fin de impedir el paso de polvo entre las dos regiones de la cámara alrededor de los bordes de la pared divisoria y las paredes de la cámara.

La pared divisoria flexible comprende preferiblemente una tira de espuma.

- 45 En una realización, el dispositivo de inhalación comprende un segundo elemento enrollado en espiral para recibir una tira de blísteres sin usar antes de la inserción de la tira en la carcasa, de manera que el segundo elemento enrollado en espiral se retrae a medida que se expande el primer elemento enrollado en espiral, dado que aumenta el tamaño del rollo formado a partir de una parte usada de la tira y disminuye el tamaño del rollo formado a partir de una parte no usada de la tira.

Preferiblemente, el elemento enrollado en espiral está configurado de modo que sea parcialmente desenrollado o devanado por el borde delantero de una parte usada de una tira de blísteres tras el contacto inicial del borde delantero de la tira contra el elemento enrollado en espiral, antes de cualquier deformación sustancial de la tira provocada por el elemento enrollado en espiral.

- 5 De acuerdo con la invención, también se proporciona un método de control de una tira de blísteres que tiene un extremo delantero dentro de un dispositivo de inhalación.

Se apreciará que se pueden utilizar diferentes aspectos de la invención independientemente o en cualquier combinación con otros aspectos de la invención. Por ejemplo, el elemento enrollado en espiral se puede utilizar en conjunción con la pared flexible y/o un dispositivo para aplastar las blísteres usados.

- 10 Se apreciará que el inhalador de la invención puede ser un dispositivo pasivo o activo. En un dispositivo pasivo, la dosis es arrastrada en un flujo de aire provocado cuando el usuario inhala a través de la boquilla. Sin embargo, en un dispositivo activo, el inhalador incluiría medios para generar un flujo a presión de gas o aire a través del blíster para arrastrar la dosis y llevarla fuera del blíster a través de la boquilla y hacia las vías respiratorias del usuario. En una realización, el inhalador puede estar provisto de una fuente de gas o aire a presión dentro de la carcasa.

- 15 A continuación se describirán realizaciones de la invención, solamente a modo de ejemplo, con referencia a las Figuras 8 a 19 de los dibujos adjuntos, en los que:

Las FIGURAS 1a y 1b son vistas en sección lateral de un dispositivo de inhalación convencional para mostrar cómo las blísteres de una tira se mueven secuencialmente en alineación con una estación de perforación de blísteres por el movimiento de un accionador desde la posición mostrada en la Figura 1a a la posición mostrada en la Figura 1b que acciona una rueda divisoria. Un cabezal de perforación en el accionador perfora la tapa de un blíster alineado cuando el accionador es devuelto a su posición normal tal como se muestra en la Figura 1a.

La FIGURA 2 es una vista en sección de un dispositivo de inhalación en el que todos los blísteres están retenidos dentro del dispositivo y en el que la tira de blísteres adopta la forma de un bucle sin fin que se envuelve alrededor de sí mismo;

25 las FIGURAS 3a a 3d muestran una secuencia de dibujos para mostrar la forma en la que la parte usada de la tira de blísteres puede ser alimentada a un elemento enrollado en espiral rígido con el fin de provocar que la parte usada de la tira se enrolle a medida que es guiada por la superficie del elemento enrollado en espiral, y que se muestra para fines de información solamente y no forma parte de la invención;

las FIGURAS 4a a 4c muestran una secuencia de dibujos para mostrar la forma en la que la parte usada de la tira de blísteres puede ser alimentada a un elemento enrollado en espiral flexible que se expande a medida que la parte usada de la tira de blísteres enrollada crece dentro del mismo, de acuerdo con una realización de la invención;

30 la FIGURA 5 muestra una realización de un dispositivo de inhalación que incorpora un rollo tal como el mostrado en la Figura 4;

las FIGURAS 6a a 6d muestran una secuencia de dibujos para mostrar la forma en la que la parte no usada de una tira enrollada de blísteres se desenrolla gradualmente a medida que los blísteres pasan por la estación de perforación de blísteres y la parte usada de la tira de blísteres es enrollada dentro del elemento enrollado en espiral;

35 la FIGURA 7 muestra una realización similar a la mostrada en la FIGURA 8, pero en la que un elemento de bloqueo está fijado al extremo de la tira de blísteres;

la FIGURA 8 muestra una realización de un dispositivo de inhalación que tiene una carcasa que define una cámara interior que contiene una tira enrollada de blísteres, no usados, y un elemento enrollado en espiral para recibir una parte usada de esa tira de blísteres, la cámara está dividida en dos entre los blísteres no usados y el elemento enrollado en espiral por una pared divisoria flexible para formar un compartimento de blíster no usados y uno de usados;

40 la FIGURA 9 muestra una vista en sección lateral parcial a través de la carcasa para ilustrar la forma en la que la pared divisoria flexible se mantiene comprimida entre las paredes laterales de la carcasa;

45 las FIGURAS 10a a 10d muestran una secuencia de dibujos que muestran la forma en la que la pared divisoria flexible se mueve a medida que el elemento enrollado en espiral se expande a medida que se llena con la parte usada de la tira de blísteres;

las FIGURAS 11A y 11B muestran una versión modificada del dispositivo de inhalación ilustrado en la Figura 8a y en la que rodea a la pared divisoria flexible, y está unido, al menos parcialmente, a la superficie exterior del elemento enrollado en espiral. En la Figura 11a, ninguno de los blísteres se ha utilizado y, de esta forma, el elemento enrollado en espiral está vacío. Sin embargo, en la Figura 11b, se han utilizado todos los blísteres y el elemento enrollado en espiral se ha expandido a su máxima extensión junto con la pared divisoria flexible;

50 las FIGURAS 12a, 12b y 12c muestran tres vistas en perspectiva de un elemento enrollado en espiral que tiene muescas cerca de su extremo exterior para la fijación a la pared interna de la carcasa de un inhalador;

55 las FIGURAS 13a y 13b muestran dos vistas en perspectiva de un elemento enrollado en espiral moldeado;

las FIGURAS 14a y 14b muestran un elemento enrollado en espiral formado a partir de un alambre o de un material que tiene una sección rectangular, respectivamente;

60 las FIGURAS 15a y 15b muestran un elemento enrollado en espiral doble antes y después de la inserción en un dispositivo de inhalación, respectivamente;

las FIGURAS 16a a 16c muestran una secuencia de dibujos para ilustrar la forma en la que una tira nueva de blísteres no usados puede ser enrollada dentro de un elemento enrollado en espiral antes de la inserción en la carcasa de un dispositivo de inhalación;

las FIGURAS 17(a) a 17(j) son una secuencia de dibujos para mostrar el modo en el que se forma un rollo de una parte usada de una tira de blísteres en un elemento enrollado en espiral de acuerdo con otra realización;

las FIGURAS 18(a) a 18(f) muestran el modo en el que se forma un rollo de una parte usada de una tira de blísteres con el elemento enrollado en espiral de la Figura 18 cuando se encuentra en un dispositivo de inhalación, y

las FIGURAS 19(a) a 19(c) muestran una vista en perspectiva, una vista en planta desenrollada y una vista lateral del elemento enrollado en espiral más flexible mostrado en la Figura 18.

Se hace referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a blísteres tanto "no usados" como "usados". Se apreciará que los blísteres "no usados" se refieren a los blísteres que no han pasado la estación de perforación de blísteres y que permanecen intactos con la dosis contenida en los mismos. Blísteres "usados" se refieren a los blísteres que han pasado la estación de perforación de blísteres en respuesta al movimiento del accionador por un usuario y que han sido perforados para permitir el acceso a la dosis contenida en los mismos a obtener. Aunque, en general, un blíster "usado" se refiere a un blíster de la que ha sido inhalada una dosis, también se debe tomar que incluye blísteres que han pasado la estación de perforación de blísteres y han sido perforados, pero que todavía contienen algo o la totalidad de la dosis contenida en los mismos. Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando un usuario mueve el accionador para mover la tira de blísteres sin inhalar la dosis de un blíster previamente perforado.

En una realización no ilustrada, la parte que forma la rueda divisora del mecanismo divisor y que gira para sacar la tira de blísteres a través del dispositivo más allá de la estación de perforación puede ser utilizada por sí misma para estrujar las cavidades del blíster usado a medida que pasan alrededor de ella, aplastándolas con ello al menos parcialmente. Esto se logra mediante la ampliación del eje o cubo de la rueda divisora a fin de que la distancia entre el cubo y la carcasa del dispositivo, o un componente fijado a la carcasa, sea menor que la altura máxima de una cavidad blíster. Dado que las cavidades del blíster son arrastradas entre los radios de la rueda divisora, la rotación hacia adelante de la rueda hace que las cavidades sean al menos parcialmente aplastadas o emparedadas entre el cubo ampliado de la rueda divisora y la carcasa del dispositivo.

Con referencia ahora a la figura 3, se muestra un elemento enrollado en espiral 50 rígido, que no forma parte de la invención, y una parte usada de una tira de blísteres 51. A medida que la parte usada de la tira de blísteres 51 se mueve por el usuario secuencialmente a través del dispositivo en respuesta al accionamiento sucesivo de un mecanismo divisor, la parte usada de la tira 51 se mueve en la dirección de la flecha "D", a medida que aumenta gradualmente el tamaño de la parte usada de la tira de blísteres. Como se muestra en la Figura 3(a), el extremo delantero 51a de la parte usada de la tira está a punto de entrar en la boca 52 del elemento enrollado en espiral 50. En la Figura 3(b), la parte usada de la tira 51 ha entrado en la boca 52 y ha sido desviada por la superficie del elemento enrollado en espiral 50 de manera que comienza a seguir una trayectoria curva guiado por la superficie del elemento enrollado en espiral 50. En la Figura 3(c), la parte usada de la tira 51 se ha introducido adicionalmente en el elemento enrollado en espiral 50 a fin de formar un rollo completo. El movimiento adicional de la parte usada de la tira 51 en el elemento enrollado en espiral 50 da como resultado la formación de múltiples rollos de la parte usada de la tira de blísteres tal como se muestra en la Figura 3(d). Dado que el elemento enrollado en espiral 50 es rígido, no pueden ser alojados más blísteres dentro del elemento enrollado en espiral cuando el extremo delantero 51a de la parte usada de la tira de blísteres 51 alcanza el centro de la espiral tal como se muestra en la Figura 3(d).

Se apreciará que cuando el extremo delantero 51a de la parte usada de la tira 51 alcanza el centro de la espiral, no se puede insertar más dado que el elemento enrollado en espiral 50 mostrado en la Figura 3 es rígido. Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención, el elemento enrollado en espiral 60 se forma a partir de un material flexible y elástico, de modo que se expande a medida que aumenta el número de rollos de blísteres 61 usados tal como se muestra en la secuencia de dibujos de la Figura 4. Una vez que se ha formado un rollo de blísteres 61 dentro del elemento enrollado en espiral 60, el movimiento adicional de la parte usada de la tira 61 en el elemento enrollado en espiral 60 hace que se expanda a medida que crece la parte usada enrollada de la tira de blísteres 61 tal como se muestra en la Figura 4c. El tamaño inicial y la rigidez del elemento enrollado en espiral 60 se pueden seleccionar en función de la rigidez de la parte usada de la tira de blísteres 61 de tal manera que, a medida que la parte usada de la tira 61 se aloja en el elemento enrollado en espiral 60, es guiado por el elemento enrollado en espiral 60 hasta que se forme un primer rollo cerrado tal como se muestra en la Figura 4b. Sólo una vez que se ha formado este primer rollo cerrado tiene lugar cualquier expansión del elemento enrollado en espiral 60. En la práctica, una tira de blísteres 61 que consiste en 16, 30 ó 60 o más blísteres se puede transformar con éxito de esta manera en un rollo. Por supuesto, se apreciará que puede existir una cierta expansión inicial del elemento enrollado en espiral 60 durante la formación del primer rollo cerrado.

En las dos versiones del elemento enrollado en espiral mostradas en las Figuras 3 y 4, el extremo exterior de la espiral tiene un gancho 53, 63 para facilitar la unión del elemento enrollado en espiral 50, 60 a una formación adecuada en la pared interior de una carcasa de un dispositivo. Se pueden utilizar otros medios de proporcionar correspondientes características de localización para fijar el elemento. Las Figuras 12(a), (b) y (c) muestran un

elemento enrollado en espiral 60 con muescas 110 formadas en él cerca de su extremo exterior para la ubicación en formaciones correspondientes en la carcasa.

A pesar de que la tira de blísteres 51, 61, en las realizaciones de las Figuras 3 y 4, se muestra enrollándose dentro del elemento enrollado en espiral 50, 60 con la superficie superior perforada de la tira de blísteres hacia afuera, es decir, mirando a la superficie del elemento enrollado en espiral 51, 61, también se apreciará que se puede fomentar que la tira de blísteres se enrolle con la superficie superior perforada que mira al centro del elemento enrollado en espiral. De esta manera, la tira propiamente dicha sirve como una pared flexible para impedir el paso de polvo residual alrededor de la tira. Para ayudar a esto, la tira de blísteres se puede hacer ligeramente más ancha que la distancia entre las paredes del dispositivo y más flexible para que constantemente se acople con las paredes del dispositivo con una fuerza suficiente para impedir el paso de polvo residual alrededor de la tira pero permitiendo todavía el enrollamiento y la división de la tira. El rollo se convierte de este modo eficazmente en un recinto auto-sellado que evita el escape de polvo residual del rollo.

En las Figuras 5 y 6 se ilustra una realización de un dispositivo de inhalación 70 que incorpora un elemento enrollado en espiral 60 para formar un rollo a partir de una parte usada de una tira de blísteres 61 en la forma descrita con referencia a la Figura 4. Se apreciará que la construcción general y el funcionamiento del dispositivo mostrado en la Figura 5 es similar al del dispositivo mostrado en las Figuras 1a y 1b, excepto que la parte usada de la tira de blísteres 61 está retenida dentro del dispositivo 70 y se transforma en un rollo mediante un elemento enrollado en espiral 60 situado dentro de la carcasa 71 del dispositivo, en lugar de ser expulsado de la misma. Por consiguiente, el mecanismo divisor 4 empuja la parte usada de la tira 61 dentro del elemento enrollado en espiral 60, así como estira la parte no usada de la tira 61a del rollo de partida por encima del chasis 6 de ubicación del blíster y más allá de la estación 7 de perforación de blísteres. El mecanismo divisor 4 mueve la tira 61 de forma incremental un blíster de una vez, es decir, la activación del mecanismo divisor mueve secuencialmente un blíster en alineación con la estación de perforación de blísteres de modo que pueda obtenerse acceso al contenido de cada uno de los blísteres uno por uno.

Como puede verse más claramente en la Figura 5, el gancho 63 en el elemento enrollado en espiral 60 se engancha sobre un saliente 72 formado dentro de la pared de la carcasa para fijar el elemento enrollado en espiral 60 a la misma.

Se apreciará que las dimensiones del dispositivo mostrado en la Figura 5 son en general las mismas que la del dispositivo mostrado en la Figura 1, excepto que la carcasa 71 es alargada por el diámetro de partida del elemento enrollado en espiral 60, que es típicamente de 20 mm o menos.

Por razones obvias, es deseable asegurar que las dimensiones del dispositivo se mantengan dentro de límites razonables. Esto mejora la aceptación del paciente y la portabilidad del dispositivo. Por lo tanto, la carcasa tiene una cámara común 80 dentro de ella que recibe las partes tanto no usadas como usadas de la tira de blísteres. Antes de utilizar el inhalador 70, una gran proporción de la cámara 80 está ocupada por el rollo 61a de blísteres no usados, estando ocupada la parte mucho más pequeña restante por el elemento enrollado en espiral 60. A medida que se reduce el diámetro o tamaño de la parte no usada de la tira 61a durante el uso, el rollo formado a partir de la parte usada de la tira 61 aumenta de diámetro, provocando que el elemento enrollado en espiral 60 se expanda y aumente de diámetro a medida que se utilizan más y más de los blísteres y se enrollan dentro de la misma. A medida que aumenta el tamaño del rollo formado a partir de la parte usada de la tira 61 y el elemento enrollado en espiral 60 se expande y crece, éste ocupa el espacio previamente ocupado por la parte no usada de la tira de blísteres 61 a. Por lo tanto, la cámara 80 es común a las porciones tanto usadas 61 como no usadas 61a de la tira, en lugar de tener una cámara separada para cada uno. Por consiguiente, el tamaño global del dispositivo 70 se puede mantener en un mínimo.

Es deseable que el rollo formado a partir de la parte usada 61 de la tira de blísteres en su estado inicial ocupe el menor espacio posible y en su estado final ocupe la mayor cantidad posible de espacio previamente ocupado por la parte no usada 61a de la tira de blísteres. Preferiblemente, el elemento enrollado en espiral 60 no lleno tiene un diámetro de menos de 50% del diámetro del rollo de la parte no usada 61a de la tira de blísteres y más preferiblemente menos de 40%. En realizaciones aún más preferidas, el elemento enrollado en espiral 60 no lleno tiene un diámetro de menos de 20 - 40% del diámetro del rollo de la parte no usada 61a de la tira de blísteres y aún más preferentemente de menos de 25%. En la realización de la Figura 5 tiene un diámetro de 38% del diámetro del rollo de los blísteres 61a no usados. Preferiblemente, el rollo de blísteres 61 usados en su estado final ocupa más del 50% del espacio previamente ocupado por la parte no usada 61a de la tira de blísteres.

Puede ser ventajoso que la superficie exterior del elemento enrollado en espiral 60 presione contra o contacte con el rollo formado a partir de la parte no usada 61a de la tira de blísteres tal como generalmente se indica por la flecha "X" en las Figuras 5 y 6, ya que la parte no usada 61a de la tira de blísteres se reduce en diámetro y la parte usada 61 de la tira de blísteres aumenta de diámetro. Esto puede ayudar a estabilizar el elemento enrollado en espiral 60 a

medida que éste se expande y también ayuda a mantener un rollo más apretado formado a partir de la parte no usada 61a de la tira de blísteres.

Se ha encontrado que el elemento enrollado en espiral 60 para enrollar la parte usada 61 de la tira de blísteres funciona con blísteres de diferentes grosores. Se requiere que la tira tenga al menos un cierto grado de rigidez y, por otra parte, la rigidez no puede soportar la fuerza de compresión ejercida sobre ella por el mecanismo divisor 4 y se tuerce. Se ha demostrado que los dispositivos con elementos enrollados en espiral 60 funcionan con tiras de blísteres formadas a partir de una capa de base de cualquiera de 25 µm de nilón/45 µm de aluminio/30 µm de PVC o 25 µm de nilón/45 µm de aluminio/60 µm de PVC, que contiene más de 60 blísteres y una longitud de más de 660 mm. Muelles enrollados en espiral, tal como un muelle helicoidal, se han formado a partir de bronce fosforoso, acero inoxidable, nilón, acetal y polipropileno. Se apreciará que el dispositivo 70 funcionará adecuadamente con una amplia gama de materiales y dimensiones, tanto para la tira de blísteres como para el elemento enrollado en espiral 60.

El elemento enrollado en espiral 60 se forma generalmente a partir de una hoja delgada de material (tal como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 13a y 13b) o, puede ser moldeado en forma de una espiral (véanse las Figuras 14(a) y 14(b)). Cuando es moldeado, la superficie del elemento 60 puede estar provista de regiones elevadas 111 para facilitar la expulsión del elemento del molde. Puede también ser formado a partir de alambre o de un material de sección rectangular más gruesa tal como se muestra en las Figuras 14(a) y 14(b), de modo que la fricción entre la tira de blísteres y la superficie del elemento enrollado en espiral 60 se reduce debido a una pequeña zona de contacto entre la tira y el elemento 60. Tal como se describió anteriormente, en la construcción de la espiral 60 se puede utilizar una gama de materiales.

Aunque el elemento enrollado en espiral 60 tiene preferiblemente un grado de resiliencia, está también previsto que el elemento enrollado en espiral 60 pueda ser construido a partir de un material tal como un polímero, que se desliza y se relaja a medida que se expande, aliviando de este modo la carga sobre el rollo de blísteres enrollado. La fluencia se puede producir al menos en cierta medida incluso en un elemento enrollado en espiral 60 elástico, ya que todos los polímeros están sujetos a por lo menos algún grado de fluencia.

El elemento enrollado en espiral 60 tiene preferiblemente al menos una espiral completa o espira que se extiende sobre un ángulo que excede 360 grados. Sin embargo, se apreciará que también puede tener una pluralidad de espiras. Las Figuras 14a y 14b muestran un elemento enrollado en espiral con una vuelta y media, o 540 grados. La espiral de la Figura 14a puede formarse a partir de acero inoxidable de entre 0,8 y 0,15 mm de espesor, preferiblemente 0,12 mm de espesor. Una espiral de este tipo también puede formarse a partir de bronce fosforoso entre 0,1 mm y 0,18 mm de espesor, preferiblemente 0,15 mm de espesor. La espiral de la Figura 14b puede ser moldeada a partir de acetal con un grosor nominal de entre 0,3 mm y 1,0 mm, preferiblemente 0,5 mm.

Estos espesores se seleccionan para dar una rigidez similar, independientemente del material. La rigidez de un resorte plano es proporcional al módulo de Young y el cubo del espesor del material. Los módulos de Young de acero inoxidable, bronce fosforoso y acetal son 192, 103 y 3,1 GPa, respectivamente. Por lo tanto, un espesor nominal de 0,12, 0,15 y 0,5 mm dará una rigidez similar.

También se pueden utilizar espirales con dos o más vueltas. Éstas se comportan bien con un material más delgado, por ejemplo acero inoxidable de 0,05 mm de espesor. Éste tendrá una rigidez de aproximadamente 7% de la de una espiral formada a partir de un material de 0,12 mm de espesor, y se comporta de una manera diferente tal como se muestra en las Figuras 17 y 18 y tal como se explicará más adelante. La flexibilidad incrementada del material más delgado también permite utilizar una espiral más pequeña. En un ejemplo utilizado para alojar un rollo 60 de blísteres, una espiral del tipo mostrado en la Figura 14a con un diámetro de partida nominal de 20 mm podría ser reemplazada por una espiral más delgada y más larga con un diámetro de partida de 12 mm. La espiral más flexible tiene la ventaja adicional de que es más tolerante a la fricción provocada, por ejemplo, por frotamiento polvo de desecho entre el rollo y la tira.

En cualquier realización que emplea un elemento enrollado en espiral del tipo descrito, la rigidez del elemento enrollado en espiral puede ser constante a lo largo de su longitud. Sin embargo, puede ser ventajoso proporcionar el elemento enrollado en espiral con una región de rigidez reducida hacia su extremo interior 60a, ya que esto ayuda a que el elemento enrollado en espiral asuma una forma más redonda a medida que se expande y ayuda a evitar que el extremo del elemento enrollado en espiral se "agarre" contra la superficie de la tira de blísteres. La rigidez se puede variar fácilmente cambiando el espesor o la anchura del elemento enrollado en espiral o formando el mismo de modo que se estreche hacia su extremo interior 60a. En una disposición preferida, el elemento enrollado en espiral se estrecha a lo largo de una parte de su longitud hacia el extremo interior. Se ha encontrado que funciona bien una reducción del 50% en el área en sección a lo largo de los últimos 20 mm de la longitud de la espiral. El elemento enrollado en espiral también puede estar provisto de una serie de agujeros o ranuras en el mismo para reducir su rigidez.

Se apreciará que cualquier realización que emplee un elemento enrollado en espiral para enrollar una parte usada de una tira de blísteres también pueden emplear medios para el aplastamiento de las cavidades de blíster antes de que la parte usada de la tira de blísteres sea alojada dentro del elemento enrollado en espiral, tales como los medios descritos anteriormente.

5 Cuando se llega al final de la tira, ésta pasa a través del chasis 6 de ubicación del blíster y del mecanismo divisor 4. Sin embargo, puede ser deseable implementar una característica de bloqueo de manera que se evite un accionamiento repetido del dispositivo cuando se haya agotado la tira de blísteres. Esto indicaría claramente al paciente que se han tomado todas las dosis. La característica de bloqueo puede adoptar la forma de una ampliación fijada a o formada a partir del extremo de la tira que es físicamente demasiado grande para pasar a través del chasis 6 de ubicación del blíster. Por ejemplo, tal como se ilustra en la Figura 7, una moldura cilíndrica o esférica de plástico 100 se engancha de forma segura al extremo de la tira de blísteres durante el montaje. La moldura 100 no tiene efecto alguno sobre el funcionamiento del dispositivo hasta que el extremo de la tira llega al chasis 6 de ubicación del blíster, en donde se impide un movimiento adicional de la tira y el accionador 5. Se apreciará que se podrían utilizar muchos otros métodos de crear un elemento de bloqueo en el extremo de la tira, incluyendo diversas formas de moldeo de plástico o mediante la formación y/o el plegado del extremo de la tira propiamente dicha. Sin embargo, se apreciará que un elemento de bloqueo no es esencial y, una vez que se han utilizado todos los blísteres de una tira, el funcionamiento continuo del mecanismo divisor resultará en que se enrolle casi toda la longitud de la tira dentro del elemento enrollado en espiral, la parte usada de la tira comprenderá entonces todos los blísteres de esa tira.

20 A pesar de que la carcasa de un dispositivo de inhalación puede estar provista de una cámara común 80 que almacena la parte no usada de la tira de blísteres 61a, la contaminación de polvo de la parte no usada 61 de la tira de blísteres necesita ser abordada por razones que ya se han descrito. El problema antes mencionado se aborda, al menos parcialmente, por la provisión del elemento enrollado en espiral 60 debido a que la abertura en al menos algunas de las cavidades de blíster usadas se encuentra contra la superficie interior del elemento 60, impidiendo con ello el escape de polvo residual de las cavidades de blíster. También se prevé que los bordes del elemento enrollado en espiral 60 puedan estar provistos de elementos de sellado tales como tiras de plástico conformadas en forma de U para crear juntas de labios, escobillas o limpiadores, en donde entran en contacto con paredes adyacentes de la cámara para ayudar a retener el polvo residual que escapa de las cavidades del blíster dentro de los rollos del elemento enrollado en espiral 60. Siempre que los elementos de sellado sean delgados y flexibles, la tira puede sellar entre las superficies interiores de la carcasa, sin obstaculizar la expansión del elemento enrollado en espiral 60.

En otra disposición alternativa, un elemento enrollado en espiral 60 puede estar forrado con una cinta flexible que solapa los bordes del elemento a fin de crear una junta de fricción contra las superficies de las paredes del dispositivo. Sin embargo, el efecto de sellado proporcionado por el elemento enrollado en espiral 60 propiamente dicho solo puede no ser suficiente para evitar la contaminación de polvo de la parte no usada de la tira de blísteres 61a. Además, para proporcionar una barrera completa alrededor de la parte usada de la tira de blísteres 61 se requiere un elemento enrollado en espiral 60 más largo, ya que, a medida que se expande el elemento enrollado en espiral, queda expuesta una sección del rollo gastado y sus cavidades asociadas.

40 Para superar, al menos parcialmente, el problema de la contaminación de blísteres no usados con dosis en polvo residual, la solicitante ha propuesto la provisión de una pared divisora flexible o inflexible, pero móvil, con el fin de separar el interior de la carcasa en una cámara de blísteres sin usar y una cámara de blísteres usados. Esta pared limita cualquier polvo residual dentro de la porción del blíster usado de la carcasa.

45 Para reducir el tamaño de un dispositivo de inhalación, la solicitante ha propuesto permitir que el espacio inicialmente ocupado por la parte no usada 61a de la tira de blísteres sea tomado lentamente por la parte usada 61 de la tira de blísteres a medida que aumenta el tamaño de la parte no usada 61 de la tira de blísteres y disminuye el tamaño de la parte no usada 61a de la tira de blísteres. Para abordar el problema de la contaminación de polvo, una pared divisoria 90 flexible y/o móvil está interpuesta entre la parte no usada 61a de la tira de blísteres y la parte de la carcasa 71 que recibe la parte usada 61 de la tira de blísteres con el fin de dividir la cámara 80 en regiones "limpias" y "contaminadas" que contienen los blísteres 61a no usados y los blísteres 61 usados, respectivamente.

50 Se han obtenido beneficios particulares como resultado del uso tanto de una pared divisoria 90 flexible como de un elemento enrollado en espiral 60 en combinación, ya que la interacción entre estos componentes tiene algunas ventajas, como se pondrá de manifiesto a partir de la siguiente descripción.

55 En una realización no ilustrada, la pared divisoria puede ser simplemente un elemento rígido que está fijado en un extremo, de manera que puede pivotar alrededor de este punto. Alternativamente, se puede fijar de forma deslizable a la carcasa para que se deslice en función del tamaño relativo de las tiras de blísteres no usados y usados. Sin embargo, en una realización preferida, y como se muestra en las Figuras 8 a 10, la pared divisoria 90 es flexible y es

elástica por naturaleza y tiene uno o ambos extremos fijados de forma inmóvil en su lugar dentro de la carcasa 71 del dispositivo. También está previsto que una pared divisora 90 flexible pueda ser de naturaleza elastomérica de modo que pueda expandirse y alargarse a medida que se aplica presión a la misma por un elemento enrollado en espiral 60 que se expande o rollo 61 de blísteres usados.

- 5 A pesar de que la flexibilidad de la pared divisora 90 puede ser tal que permita cambiar los tamaños relativos de los compartimentos de la tira de blísteres no usados y usados a medida que se utiliza el dispositivo, la flexibilidad también mejora o ayuda en el sellado de los bordes de la pared divisora 90 contra las paredes 2a, 2b de la carcasa 71 del dispositivo contra la que rozan. La anchura de la pared divisora 90 puede ser mayor que la anchura del espacio, que define la cámara de blísteres no usados y usados, entre las paredes laterales 2a, 2b, de manera que la
10 pared divisora 90 siempre se mantiene comprimida entre las paredes laterales 2a, 2b en una dirección que se extiende a través de su anchura con el fin de mantener los bordes de la pared divisora 90 en estrecho contacto con las paredes laterales 2a, 2b de la carcasa, minimizando de este modo la salida de polvo del compartimiento de la tira de blísteres usados hacia el compartimiento de blísteres no usados entre los bordes de la pared divisora 90 y las paredes laterales 2a, 2b de la carcasa 71 contra la que se mantiene en contacto. También es posible proveer a los
15 bordes de la pared divisora 90 de elementos de sellado (no mostrados) tales como tiras de plástico conformadas en forma de U para crear juntas de labios, escobillas o limpiadores, en donde entran en contacto con paredes adyacentes 2a, 2b de la carcasa 71 para ayudar en la retención de polvo residual que se escapa de las cavidades de blíster dentro del compartimiento contaminado de la carcasa 71.

- La Figura 8 ilustra una realización de la invención en la que una pared divisora 90 móvil flexible se extiende sobre el elemento enrollado en espiral 60 y separa la parte usada 61 de la tira de blísteres de la parte no usada 61 entre sí.
20 La pared divisora 90 se fija en cada uno de los extremos 90a, 90b a las paredes del dispositivo. La Figura 9 ilustra una vista en sección parcial para ilustrar cómo la pared divisora 90 es elásticamente flexible en una dirección a través de su anchura "X" y es más ancha que la distancia "Z" entre las dos paredes laterales 2a, 2b enfrentadas de la carcasa 2, de modo que la pared divisora 90 se deforma ligeramente y se mantiene comprimida entre las dos
25 paredes laterales 2a, 2b en una dirección a través de su anchura, de manera que los bordes de la pared divisora 90 aplican presión a las paredes laterales 2a, 2b en la dirección indicada por "F" en la figura 8. Aunque la presión aplicada a las paredes laterales 2a, 2b por la pared divisora 90 necesita ser suficiente para evitar el escape de polvo desde el compartimiento de blíster usado al compartimiento de blíster no usado, es importante asegurarse que la presión no sea tan grande que la fricción entre la pared divisora 90 y las paredes laterales 2a, 2b sea demasiado
30 grande como para interrumpir o evitar el movimiento de fluido de la pared divisora 90 a medida que la tira de blísteres 61 o el elemento enrollado en espiral 60 se expande y empuja contra ella.

- Las figuras 10a a 10d muestran cómo la pared divisora 90 flexible se mueve o se deforma elásticamente por una tira de blísteres usados o, el elemento enrollado en espiral 60 en expansión, durante la vida del dispositivo 70 y a medida que la parte no usada 61a de la tira de blísteres se desenrolla y la parte usada 61 de la tira de blísteres se
35 enrolla dentro del elemento enrollado en espiral 60 o está contenida de otra forma dentro del compartimiento de blísteres usados.

- En una realización, la pared divisora 90 flexible se puede formar a partir de una tira de espuma flexible que está dimensionada de modo que está ligeramente comprimida entre las paredes frontal y posterior de la carcasa, de modo que se mantiene un sellado de polvo eficaz incluso cuando la tira de espuma es movida por la presión
40 aplicada a él por el elemento enrollado en espiral 60 en expansión. La espuma proporciona un buen equilibrio entre la flexibilidad y la baja resistencia a la fricción. Las espumas se pueden producir a partir de EVA, PVA, PU y silicona, aunque se apreciará que, en su lugar, podría utilizarse muchos otros materiales.

- Dependiendo de la rigidez de la tira de espuma, una tira de refuerzo (no mostrada), más estrecha que la tira de espuma, puede ser fijada a la tira de espuma para aumentar la rigidez. Alternativamente, una tira formada de secciones rígidas enlazadas puede ser fijada a la tira de sellado flexible para controlar su movimiento. En otra
45 realización no ilustrada, la pared divisora 90 puede ser formada por sí misma a partir de una cadena de segmentos individualmente rígidos enlazados de forma pivotante entre sí.

- En otra disposición modificada, una pared divisora 91 flexible o una parte de la misma puede ser al menos parcialmente fijada a la superficie exterior del elemento enrollado en espiral 60 tal como se muestra en la Figura 11.
50 Al igual que con la realización de la Figura 8, al menos un extremo de la pared divisora 91a,b se puede fijar a las paredes del dispositivo.

- La provisión de un elemento enrollado en espiral 60 que tiene una rigidez que es suficiente para asegurar que haya poco o ninguna expansión hasta que se forme un primer rollo cerrado de una parte usada de la tira de blísteres ha demostrado controlar con éxito el enrollamiento y el almacenamiento de la parte usada de la tira de blísteres dentro
55 del dispositivo. Sin embargo, se ha encontrado que, en circunstancias en las que una cantidad relativamente grande de fármaco residual permanece dentro del dispositivo, tal como puede ocurrir cuando se perfora un blíster, pero la

dosis no se inhala antes de la división al siguiente blíster, ésta puede encontrar su camino entre la parte usada 61 de la tira de blísteres y la superficie del elemento enrollado en espiral 60, lo cual puede resultar en un aumento de la fricción entre estos componentes y, en última instancia, provocar que la parte usada 61 de la tira de blísteres se atasque dentro del rollo 60. La medida en que esto puede ocurrir no sólo depende de la cantidad de fármaco residual, sino también del tipo del propio fármaco y del tamaño de partícula.

Con el objetivo de minimizar la ocurrencia de un atasco, se prevé el uso de un elemento enrollado en espiral mucho más delgado, más flexible y, por lo tanto, menos rígido. De hecho, se ha encontrado suficiente el uso de un elemento enrollado en espiral en forma de hoja de aluminio para enrollar adecuadamente blísteres usados. Los rollos de este elemento están estrechamente enrollados, preferiblemente de tal manera que los rollos adyacentes se encuentran en contacto entre sí y no hay espacio entre ellos, en ausencia de una parte usada de una tira de blísteres. A medida que el elemento enrollado en espiral es considerablemente más flexible que los elementos enrollados en espiral de realizaciones previas, las fuerzas de fricción entre la parte usada de la tira de blísteres y el elemento enrollado en espiral se reducen considerablemente.

El rollo de una parte usada de la tira de blísteres se forma de una manera diferente con un elemento enrollado en espiral más flexible a medida que el elemento enrollado en espiral comienza a moverse tan pronto como es contactado por el borde delantero de la parte usada de la tira de blísteres. Las etapas en la formación de un rollo de blísteres se muestran en la secuencia de dibujos de las Figura 17(a) a 17(j).

La Figura 17(a) muestra un elemento enrollado en espiral 150 en un estado sin tensión estable de acuerdo con esta realización de la invención, que se forma a partir de una lámina alargada plana de un material a modo de hoja de aluminio delgada y flexible. Las paredes del elemento enrollado en espiral 150 pueden encontrarse todas en contacto, aunque también puede haber un espacio entre las paredes tal como se muestra en la Figura 1(a).

La Figura 17(b) muestra el mismo elemento enrollado en espiral 150 a medida que el borde delantero 151a de una parte usada de una tira de blísteres 151 es alojado dentro de la boca 152 del elemento enrollado en espiral 150. En este punto, el borde delantero 151a ha entrado en contacto con la superficie curvada del elemento enrollado en espiral 150, pero generalmente no existe una flexión o deformación de la parte usada de la tira de blísteres 151 o el elemento enrollado en espiral 150.

La Figura 17(c) muestra el elemento enrollado en espiral 150 después de que la parte usada de la tira de blísteres 151 se haya movido más hacia el elemento enrollado en espiral 150, y de la que se puede ver que la tira 151 comienza a flexionar a medida que el borde delantero 151a comienza a trasladarse hacia la superficie de la pared interior curvada de la espira exterior del elemento enrollado en espiral 150, en la dirección mostrada por la flecha "A" en la Figura, y la espira exterior del elemento enrollado en espiral 150 comienza a alejarse de su espira interior adyacente y comienza a enderezarse debido a la fuerza del extremo delantero 151a de la parte usada relativamente rígida de la tira de blísteres 151 contra el elemento enrollado en espiral 150.

La Figura 17(d) muestra el elemento enrollado en espiral 150 después de que la parte usada de la tira de blísteres 151 se haya movido más dentro de o hacia el elemento enrollado en espiral 150 y de la que se puede ver que el borde delantero 151a de la tira de blísteres 151 se haya trasladado más hacia la superficie interior curvada de la espira exterior y la tira de blísteres 151 se ha deformado empujando más y enderezando aún más la espira exterior y desenrollando o devanando eficazmente el elemento enrollado en espiral 150 tal como se puede ver a partir de la posición del extremo posterior 153 del elemento enrollado en espiral 150.

La Figura 17(e) muestra el elemento enrollado en espiral 150 después de haber movido la parte usada de la tira de blísteres 151 más hacia el elemento enrollado en espiral 150, y de la que se puede ver que el borde delantero 151a de la tira de blísteres 151 se ha trasladado todavía más hacia la superficie interior curvada de la espira exterior, deformando aún más y asumiendo la tira de blísteres 151 una forma curvada cerca de su borde delantero 151a. Es evidente un desenrollamiento o devanado adicional del elemento enrollado en espiral 150 debido a la carga aplicada al elemento enrollado en espiral 150 por el extremo delantero 151a de la tira de blísteres 151 más rígida.

La Figura 17(f) muestra el elemento enrollado en espiral 150 después de haber movido la parte usada de la tira de blísteres 151 aún más hacia delante y hacia dentro del elemento enrollado en espiral 150, y de la que se puede ver que el borde delantero 151a de la tira de blísteres 151 es ahora casi paralela a la superficie de la pared interior de la espira exterior del elemento enrollado en espiral 150 con la superficie inferior 151b de la tira de blísteres 151 generalmente en contacto con la superficie de pared interior.

Se apreciará que en la transición desde la posición mostrada en las Figuras 17(c) a 17(f), cambia la dirección de la fuerza aplicada al elemento enrollado en espiral 150 por el extremo delantero 151a de la parte usada de la tira de blísteres 151. En la Figura 17(c), la dirección en la que el componente primario "X" de la carga actúa contra el elemento enrollado en espiral 150 está en un ángulo "α" con respecto a una tangente que se extiende a lo largo de

la superficie de la pared del elemento enrollado en espiral 150 desde el punto de contacto del borde delantero 151a de la tira 151 con el elemento enrollado en espiral 150, que tiende a provocar que el elemento enrollado en espiral 150 se desenrolle o devane. Sin embargo, en la Figura 17(f) el componente principal de la carga actúa en un ángulo mucho más pequeño con respecto a una tangente que se extiende a lo largo de la superficie de la pared del elemento enrollado en espiral 150 desde el punto de contacto del borde delantero 151a de la tira 151 con el elemento enrollado en espiral 150, de manera que la tira 151 tiende a seguir más de cerca la superficie de la pared del elemento enrollado en espiral 150 y a deslizarse a lo largo de la superficie de la pared de manera que se enrolle dentro del elemento enrollado en espiral 150 en lugar de seguir para desenrollándolo o devanándolo.

Las Figura 17(g) a 17(i) muestran el elemento enrollado en espiral 150 después de haber hecho avanzar la parte usada de la tira de blísteres 151 más hacia delante en el elemento enrollado en espiral 150, y de las que se puede ver que la tira 151 generalmente asume una curvatura que es similar a la curvatura del elemento enrollado en espiral 150 y que el elemento enrollado en espiral 150 comienza a expandirse a medida que más de la tira 151 se alimenta en él.

En la Figura 17(j) se ha formado un rollo cerrado completa de una parte usada de la tira de blísteres. A medida que se agotan más blísteres, el elemento enrollado en espiral 150 se expande para dar cabida a más blísteres y formar rollos adicionales.

La secuencia de las Figura 17(a) a 17(j) demuestra cómo se produce la deformación con el elemento enrollado en espiral 150 en forma aislada, es decir, sin ser accionado por cualquier fuerza externa resultante de, por ejemplo, el contacto del elemento enrollado en espiral contra las paredes de la carcasa del dispositivo y/o contra una pared divisora flexible, que separa la cámara en dos regiones que contienen partes usadas y no usadas de la tira de blísteres, respectivamente.

Las Figuras 18(a) a 18(f) muestran cómo se produce la deformación en la práctica y cuando el elemento enrollado en espiral 150 está limitado entre la pared 160 de la carcasa por debajo del elemento enrollado en espiral 150 y una pared divisora 90 flexible por encima del elemento enrollado en espiral 150 o, si no está presente una pared divisora 90, la parte no usada de la tira de blísteres. Generalmente, el elemento enrollado en espiral 150 se deforma de la misma manera, aunque, como puede verse en las Figuras 18(a) a 18(c), el elemento enrollado en espiral 150 se desenrolla o se devana a lo largo de la superficie de pared 160 extrema de la carcasa 170 antes de la expansión. El rollo resultante formado a partir de la parte usada de la tira de blísteres también es más pequeño de manera notoria y útil que el rollo creado por un elemento enrollado en espiral sin limitaciones.

En la práctica, se ha encontrado que, cuando el elemento enrollado en espiral 150 se ha expandido hasta el punto mostrado en las Figuras 18(d) y 18(e), el rollo formado a partir de la parte usada de la tira de blísteres se vuelve muy flojo debido a la flexibilidad del elemento enrollado en espiral 150 que aplica una carga en el rollo que es insuficiente para mantenerlo enrollado de manera estrecha o apretado. Este problema se puede mitigar mediante el uso de la pared divisora 90 flexible, la parte no usada de la tira de blísteres si no está presente una pared divisora, o algún otro elemento dedicado, para estabilizar el elemento enrollado en espiral 150 y la parte usada de la tira de blísteres 151 a medida que ésta se expande, impidiendo de este modo una sobre-expansión y manteniendo la estanqueidad relativa entre los devanados. Tal como se muestra en las Figuras 18(a) a 18(f), la expansión del elemento enrollado en espiral 150 se controla, soporta o al menos estabiliza mediante su contacto con la pared divisora 90 flexible. Tal como se mencionó anteriormente, el elemento enrollado en espiral y la pared divisora flexible pueden ser al menos parcialmente fijados uno con otro de manera que la pared divisora se expande junto con el elemento enrollado en espiral, proporcionando de este modo un control adicional de la expansión del elemento enrollado en espiral.

Las figuras 19(a) a 19(c) muestran el elemento enrollado en espiral de acuerdo con esta realización de la invención. Las Figura 19(a) y 19(c) muestran el elemento enrollado en espiral en su estado enrollado relajado normal, a partir de las cuales se puede ver que tiene una parte 160 de borde delantero generalmente plana o desenrollada con ranuras 161 para facilitar su conexión con lengüetas correspondientes en la carcasa del dispositivo. La Figura 19(b) muestra una vista en planta del elemento enrollado en espiral después de haberse aplanado. La Tabla 1 muestra dimensiones preferidas del elemento enrollado en espiral de acuerdo con una realización preferida de la invención. Dado que el diámetro de la tira enrollada de una parte usada de una tira de blísteres puede exceder de 50 mm, el diámetro del elemento enrollado en espiral antes de recibir la tira puede ser inferior al 25% de su diámetro máximo, es decir, cuando se llena con una parte usada de una tira de blísteres que tienen un diámetro en la región de 50 mm.

Longitud (a)	~ 104 mm
Anchura (b)	~ 17,5 mm
Diámetro (c) no sometido a esfuerzo	~ 12,4 mm
Longitud (d) de la parte inicial	~ 16 mm
Espesor (e) de material	~ 0,0508 mm

Tabla 1

Aunque se han descrito realizaciones de la invención en las que se proporciona un elemento enrollado en espiral solamente para enrollar una parte usada de una tira de blísteres, también se prevé que se proporcione un segundo elemento enrollado en espiral para que contenga la tira de blísteres no usados. En esta situación, la tira de blísteres no usados se puede enrollar en un rollo dentro de un elemento enrollado en espiral que entonces se encuentra en la carcasa del dispositivo durante el montaje. A medida que se utiliza el dispositivo, el elemento enrollado en espiral que contiene la tira enrollada de blísteres no usados gradualmente se retrae a medida que el rollo se desenrolla, mientras que el elemento enrollado en espiral que recibe la parte usada de la tira se expande a medida que la parte usada de la tira se enrolla dentro de él. Los elementos enrollados en espiral 130a, 130b pueden estar formados integralmente como una sola unidad y se pueden fijar a la carcasa 71 juntos, tal como se muestra en la Figura 15a, que ilustra un elemento enrollado en espiral de "rollo gemelo" 130 junto con una tira de blísteres 61a no usados alojada dentro del mismo, y la Figura 15b que ilustra el rollo una vez cargado en un dispositivo de inhalación 70 con el fin de formar una parte integral del dispositivo. Dado que para cada uno de los elementos enrollados en espiral 130a, 130b se pueden utilizar materiales idénticos, esto reduce el recuento total de los componentes y simplifica el proceso de montaje. Se apreciará que puede ser necesario realizar una abertura (no mostrada) en el elemento enrollado en espiral doble 130 en la estación 7 de perforación del blíster para permitir que los elementos de perforación 8 se extiendan a través de la abertura en un blíster situado debajo de ella. En una disposición alternativa, se prevé que se puedan utilizar dos elementos enrollados en espiral separados. Medios para fijar el elemento de rollo gemelo a la carcasa del dispositivo pueden adoptar la misma forma que las ranuras 161 ilustradas en la Figura 19. Estas ranuras pueden estar formadas, por ejemplo, en el elemento enrollado en espiral entre los dos rollos.

Si se utiliza un elemento enrollado en espiral para la tira de blísteres no usados, el montaje del dispositivo se simplifica en gran medida debido a que el rollo de blísteres no usados se pre-conforma esencialmente y se mantiene unido en su formación enrollada por el elemento enrollado en espiral listo para su inserción en el dispositivo durante el montaje. Preferiblemente, el elemento enrollado en espiral que contiene la tira de blísteres no usados se carga en la carcasa de un inhalador junto con la tira. Sin embargo, se prevé que la tira enrollada pueda ser presionada hacia fuera del elemento enrollado en espiral que la contiene, inmediatamente antes de o durante la inserción en la carcasa, de manera que la tira no usada se mantiene en su estado enrollado estando sólo limitada por las paredes de la carcasa.

Tiras de blísteres se producen típicamente mediante máquina de moldeado/llenado/sellado que produce tiras planas que deben ser enrolladas formando un rollo antes de la inserción en la carcasa del dispositivo. Convencionalmente, esto se consigue agarrando el extremo de una tira en un husillo de enrollamiento y girando el husillo hasta que se forme el rollo. Aunque este proceso funciona satisfactoriamente, la etapa de agarrar el extremo de la tira es complicada y compleja de automatizar. Por lo tanto, es ventajoso evitar tener que localizar y agarrar la tira. Esto se consigue con el elemento enrollado en espiral de la presente invención, debido a que el extremo de la tira simplemente se puede alimentar a la boca del elemento enrollado en espiral. A medida que más tira se alimenta al rollo, ésta se enrolla dentro de él de la misma forma que la tira de blísteres usados se enrolla dentro del dispositivo de inhalación durante el uso.

En las figuras 16a a 16c se muestra una secuencia de dibujos para mostrar cómo una tira plana 120 de blísteres no usados que han sido producidos mediante una máquina formadora de blísteres de moldeado/llenado/sellado (no mostrada) se puede alimentar y enrollar dentro de un elemento enrollado en espiral 123 listo para su inserción en la cámara de un dispositivo. Se apreciará que la tira puede ser pre-cortada o cortada como parte del proceso de enrollamiento. El impulso de la tira se puede lograr con una rueda motriz 121 y un rodillo de arrastre 122 para proporcionar un agarre positivo a la tira para conducirla en la dirección de la flecha "D" en los dibujos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, cuando la tira está completamente enrollada, puede ser transferida al dispositivo deslizando axialmente fuera del elemento enrollado en espiral y en la carcasa del dispositivo. Alternativamente, el elemento enrollado en espiral 123 ("formador") se puede cargar en la carcasa del dispositivo junto con la tira 120 para convertirse en un componente del dispositivo. Los formadores en espiral 123 cargados también se pueden utilizar para que contengan y protejan la tira 120 durante las operaciones de montaje o de almacenamiento, ya que en esta forma son más compactos y más robustos que una longitud plana de la tira.

Puede administrarse una diversidad de medicamentos solos mediante el uso de los inhaladores de la invención. Estos medicamentos incluyen los que son adecuados para el tratamiento de asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), infecciones respiratorias, rinitis, rinitis alérgica, enfermedades y trastornos nasales; afecciones generales y específicas, y enfermedades sistémicas con los pulmones o cavidad nasal como el lugar de la suministro. Medicamentos de este tipo incluyen, pero no se limitan a agonistas β_2 , p. ej., carmoterol, fenoterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol, reproterol, metaproterenol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, clenbuterol, bambuterol, procaterol, broxaterol, picumeterol y bitolterol; estimulantes β no selectivos tales como efedrina e isoprenalina; inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), p. ej. metilxantinas, teofilina, aminofilina, teofilinato de colina, e inhibidores de isoenzimas de PDE selectivos, inhibidores de PDE 3, p. ej., milrinona y motapizona; Inhibidores de PDE 4, p. ej., rolipram, cilomilast, roflumilast, oglemilast y ONO 6126; inhibidores de PDE 3/4, p. ej., zardaverina y tolafentrina; inductores de HDAC2. p. ej., teofilina; anticolinérgicos incluyendo los agonistas de receptores muscarínicos (M1, M2 y M3), p. ej., atropina, hioscina, glicopirrolato, ipratropio, tiotropio, oxitropio, NVA237, pirenzepina y telenzepina; estabilizadores de los mastocitos, p. ej., cromoglicato y ketotifeno; agentes antiinflamatorios bronquiales, p. ej., nedocromilo; esteroides, p. ej. beclometasona, dexametasona, fluticasona, budesonida, flunisolida, rofleponida, triamcinolona, butixocort, mometasona y ciclesonida; agentes modificadores de enfermedades tales como metotrexato, leflunomida, teriflunomida e hidroxiclolorquina; antagonistas de los receptores de histamina tipo 1, p. ej., cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina y mizolastina; agentes antibacterianos y agentes para el tratamiento de la fibrosis quística y/o de la tuberculosis, p. ej., vacunas contra la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (p. ej., Aerugen®), manitol, denufisol, glutatión, N-acetilcisteína, duramicina amikacina, gentamicina, tobramicina, dornasa alfa, antitripsina alfa 1, heparina, dextrano, capreomicina, vancomicina, meropenem, ciprofloxacino, piperacilina y rifampicina; agentes mucolíticos para el tratamiento de la COPD y fibrosis quística, p. ej., N-acetilcisteína, y ambroxol; antagonistas del receptor de histamina tipo 2; antagonistas de neuroquinina taquiquinina; triptanos, p. ej., almotriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan, sumatriptan, eletriptan y frovatriptan; agentes neurológicos, p. ej., apomorfina, dronabinol, dihidroergotamina y loxapina; agentes antivirales, p. ej., foscarnet, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadina, rimantadina; ribavirina; zanamivir y oseltamivir y pleconaril, inhibidores de proteasa (p. ej., rupintrivir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (p. ej., didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (p. ej., nevirapina y efavirenz); agonistas de los adrenoceptores α -1/ α -2, p. ej., propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina, xilometazolina, tramazolina y etilnorepinefrina; inhibidores de la agregación de plaquetas/agentes antiinflamatorios, p. ej., bemiparina, enoxaparina, heparina; agentes anti-infecciosos, p. ej., cefalosporinas, penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, beta-lactamas, fluoroquinolonas, estreptomina, sulfonamidas, aminoglucósidos (p. ej., tobramicina), doripenem, pentamidina, colistimetato y aztreonam; agentes para la salud sexual, la disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz; p. ej., apomorfina, VR776, agentes que actúan a través de las vías mediadas por 5HT y noradrenérgicas en el cerebro, leuprolida, e inhibidores de PDE 5, p. ej., sildenafil, tadalafil y vardenafil; modificadores de leucotrienos, p. ej., zileuton, fenileuton, tepoxalina, montelukast, zafirlukast, ontazolast, ablukast, pranlikast, verlukast e iralukast; inhibidores de la óxido nítrico sintasa (iNOS) inducibles; agentes antifúngicos, p. ej., anfotericina B, natamicina y nistatina; analgésicos, p. ej., codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo, cannabinoides, y morfina; agentes ansiolíticos/antidepresivos, p. ej., benzodiazepinas y derivados de benzodiazepina, diazepam, midazolam, clordiazepóxido, lorazepam, oxazepam, clobazam, alprazolam, clonazepam, flurazepam, zolacepam; inhibidores de triptasa y elastasa; antagonistas beta-2 de integrina; agonistas o antagonistas del receptor de adenosina, p. ej., agonistas de adenosina 2α ; bloqueadores de los canales de calcio, p. ej. galopamil, y diltiazem; análogos de prostaciclina, p. ej., iloprost; antagonistas del receptor de endotelina, p. ej., LU-135252; antagonistas de citoquinas, p. ej., antagonistas e inhibidores de quimioquinas y modificadores de la síntesis de citoquinas incluyendo modificadores e inhibidores del factor de transcripción pro-inflamatorio, NFkB; interleuquinas e inhibidores de interleuquinas, p. ej., aldesleuquina; proteínas y péptidos terapéuticos, p. ej., insulina, insulina aspart, insulina glulisina; insulina lispro, insulinas neutras, regulares y solubles, insulinas isofánica, insulina zinc, insulina zinc protamina, análogos de insulina, insulina acilada, insulina glargina, insulina detemir, glucagón, péptidos similares a glucagón, y exendinas; enzimas, p. ej., dornasa alfa; macromoléculas sistémicamente activas, p. ej. la hormona de crecimiento humano, leuprolida, alfa-interferón, factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina), hormonas, p. ej. epinefrina, testosterona y hormona paratiroidea y análogos (p. ej., Ostabolin-C); agentes contra la osteoporosis, p. ej., bifosfonatos; agentes contra el cáncer, p. ej., antraciclinas, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, metotrexato, taxanos, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, alcaloides vinca, vincristina y 5-fluorouracilo; anticoagulantes, p. ej., factores de la sangre y construcciones de factor de la sangre, p. ej., FVIII-Fc y FIX-Fc; p. ej., FV111-Fc; inmunomoduladores, p. ej., ciclosporina, sirolimus y tacrolimus; inmunosupresores antiproliferativos, p. ej., azatioprina, y micofenolato mofetil; citoquinas (p. ej., interferones, interferón β , interleuquinas y antagonistas e inhibidores de interleuquina); ácidos nucleicos; vacunas, p. ej., flumist; agentes anti-obesidad; diagnósticos y terapias génicas. Será claro para una persona experta en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden estar enlazados a una molécula o moléculas de soporte y/o pueden utilizarse en forma de profármacos, sales, como ésteres o como solvatos para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Inhaladores de acuerdo con la invención también pueden utilizarse para suministrar combinaciones de dos o más medicamentos diferentes. Combinaciones específicas de dos medicamentos que pueden mencionarse incluyen combinaciones de esteroides y agonistas β_2 . Ejemplos de combinaciones de este tipo son beclometasona y formoterol; beclometasona y salmeterol; fluticasona y formoterol; fluticasona y salmeterol; budesonida y formoterol; budesonida y salmeterol; flunisolida y formoterol; flunisolida y salmeterol; ciclesonida y salmeterol; ciclesonida y formoterol; mometasona y salmeterol; y mometasona y formoterol. Específicamente, inhaladores de acuerdo con la invención también puede utilizarse para suministrar combinaciones de tres medicamentos diferentes.

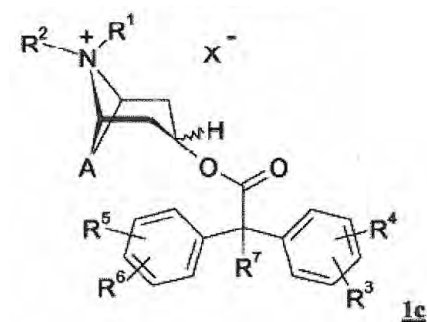
Resultará claro para una persona experta en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden estar enlazados a una molécula o moléculas de soporte y/o pueden utilizarse en forma de profármacos, sales, como ésteres o como solvatos para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

También está previsto que la composición farmacéutica pueda comprender uno o más, preferiblemente un anticolinérgico **1**, opcionalmente en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El anticolinérgico **1** se puede seleccionar del grupo que consiste en

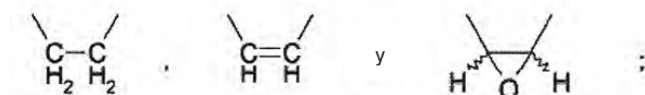
a) sales de tiotropio **1a**,

b) compuestos de fórmula **1c**



en donde

A designa un grupo con doble enlace, seleccionado de entre



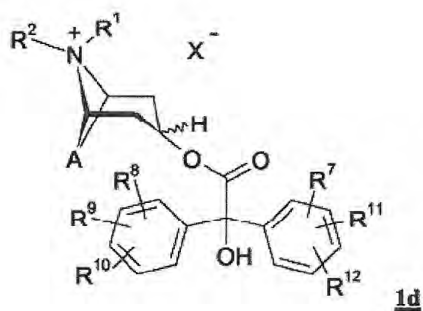
X^- designa un anión con una sola carga negativa, preferiblemente un anión seleccionado del grupo que consiste en fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato,

R^1 y R^2 , que puede ser idénticos o diferentes, designan un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o flúor, preferiblemente metilo no sustituido;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF_3 o NO_2 ;

R^7 designa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OEt$, $-OCOMe$, $-OCOEt$, $-QCOCF_3$, $-QCOCF_3$, flúor, cloro o bromo;

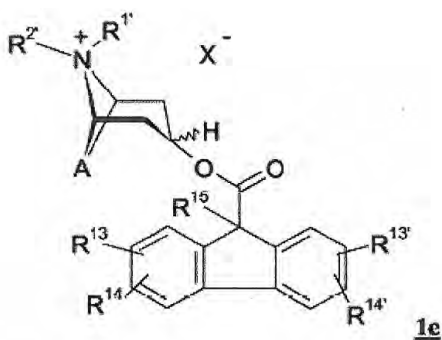
c) compuestos de fórmula **1d**



en donde

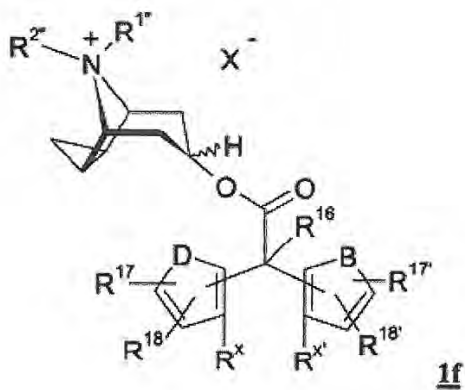
5 A, X⁻, R¹ y R² pueden tener los significados tal como se mencionan anteriormente en esta memoria y en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF₃ o NO₂, con la condición de que al menos uno de los grupos R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² no sea hidrógeno,

d) compuestos de fórmula 1e



10 en donde A y X⁻ pueden tener los significados tal como se mencionan anteriormente en esta memoria, y en donde R¹⁵ designa hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, -CF₃, CHF₂ o flúor;
R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes, significan alquilo C₁-C₅ que pueden estar opcionalmente sustituidos con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno, o
R¹ y R² juntos designan un puente alquilenos C₃-C₅;
15 R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'}, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, -alquil C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno,

e) compuestos de fórmula 1f



en donde X⁻ puede tener los significados tal como se mencionan anteriormente en esta memoria, y en donde

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

5 R¹⁶ designa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-halógeno, -O-alquilo C₁-C₄-halógeno, -O-alquilo C₁-C₄-halógeno, -alquilo C₁-C₄-OH, -CF₃, -CHF₂, -alquilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -O-COalquilo C₁-C₄, -O-COalquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -O-COCF₃ o halógeno;

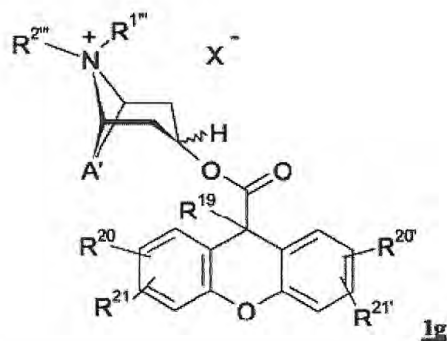
R¹⁷ y R¹⁸, que pueden ser idénticos o diferentes, designan -alquilo C₁-C₅, que puede estar opcionalmente sustituido con -cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno, o

10 R¹⁷ y R¹⁸ designan juntos un puente -alquilo C₃-C₅;
R¹⁷, R¹⁸, R¹⁷ y R¹⁸, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno;

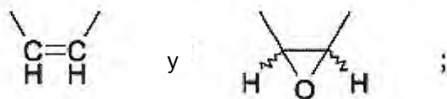
R^x y R^x, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno o

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

15 f) compuestos de fórmula **1g**



en donde X⁻ puede tener los significados que se mencionan anteriormente en esta memoria, y en donde A' designa un grupo con doble enlace seleccionado de entre



20 R¹⁹ designa hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF₃, -CHF₂ o flúor;
R^{1m} y R^{2m}, que pueden ser idénticos o diferentes, designan alquilo C₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno, o

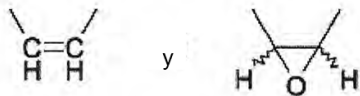
25 R^{1m} y R^{2m} juntos designan un puente alquilo C₃-C₅;
R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'}, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

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

En una realización preferida de la invención, el método comprende la administración de compuestos de fórmula **1c**, en donde

30 X⁻ designa bromuro;
R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes, designan un grupo seleccionado de metilo y etilo, preferiblemente metilo;
R³, R⁴, R⁵ y R⁶, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, metilo, metilo, cloro o flúor;
R⁷ designa hidrógeno, metilo o flúor, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De particular importancia son compuestos de fórmula general **1c**, en donde A designa un grupo con doble enlace seleccionado de entre



- 5 Los compuestos de fórmula **1c**, se pueden administrar opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

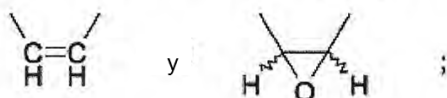
De particular importancia dentro de un método de acuerdo con la invención son los siguientes compuestos de fórmula **1c**:

- 10 tropenol metobromuro de éster de ácido 2,2-difenilpropiónico,
escopina metobromuro de éster de ácido 2,2-difenilpropiónico,
escopina metobromuro de éster de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético y
tropenol metobromuro de éster de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético.

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

En una realización preferida de la invención, el método comprende la administración de compuestos de fórmula **1d**, en donde

- 15 A designa un grupo con doble enlace seleccionado de entre



X⁻ designa bromuro;

- 20 R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes, designan metilo o etilo, preferiblemente metilo; R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor, con la condición de que al menos uno de los grupos R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² no sea hidrógeno, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De particular importancia en el método de acuerdo con la invención son los siguientes compuestos de fórmula **1d**:

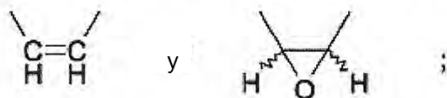
- 25 tropenol metobromuro de éster de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,
escopina metobromuro de éster de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,
escopina metobromuro de éster de ácido 4,4'-difluorobencílico,
tropenol metobromuro de éster de ácido 4,4'-difluorobencílico,
escopina metobromuro de éster de ácido 3,3'-difluorobencílico y
tropenol metobromuro de éster de ácido 3,3'-difluorobencílico.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos de fórmula **1d** opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

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

En una realización preferida de la invención, el método comprende la administración de los compuestos de fórmula **1e**, en donde

- 35 A designa un grupo con doble enlace seleccionado de entre



X⁻ designa un anión seleccionado entre cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

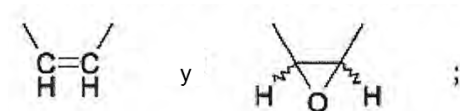
R¹⁵ designa hidroxilo, metilo o flúor, preferiblemente metilo o hidroxilo;

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

R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ y $R^{14'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, representan hidrógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ o flúor, preferiblemente hidrógeno o flúor, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida de la invención, el método comprende la administración de los compuestos de fórmula **1e**, en donde

- 5 A designa un grupo con doble enlace seleccionado de entre



X^- designa bromuro;

R^{15} designa hidroxilo o metilo, preferiblemente metilo;

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

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

De particular importancia en el método de acuerdo con la invención son los siguientes compuestos de fórmula **1e**:

- 15 tropenol metobromuro de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato;
tropenol metobromuro de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato;
escopina metobromuro de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato;
escopina metobromuro de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato;
tropenol metobromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato;
escopina metobromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato.

- 20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención 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 (documento WO 03/064418).

En otra realización preferida de la invención, el método comprende la administración de compuestos de fórmula **1f**, en donde

- 25 X^- designa cloruro, bromuro o metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

D y B, que pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente idénticos, designan $-\text{O}$, $-\text{S}$, $-\text{NH}$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^{16} designa hidrógeno, hidroxilo, $-\text{alquil C}_1\text{-C}_4$, $-\text{alquiloxi C}_1\text{-C}_4$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, flúor, cloro o bromo;

$R^{1'}$ y $R^{2'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, cloro o bromo, o

- 30 $R^{1'}$ y $R^{2'}$ designan juntos un puente $-\text{alquilen C}_3\text{-C}_4$;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CN , NO_2 , flúor, cloro o bromo;

R^x y $R^{x'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CN , NO_2 , flúor, cloro o bromo, o

- 35 R^x y $R^{x'}$ juntos designan un enlace sencillo o un grupo de puenteo seleccionado de entre los puentes $-\text{O}$, $-\text{S}$, $-\text{NH}$ y $-\text{CH}_2-$, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida de la invención, el método comprende la administración de compuestos de fórmula **1f**, en donde

X^- designa cloruro, bromuro o metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

- 40 D y B, que pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente idénticos, designan $-\text{S}$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^{16} designa hidrógeno, hidroxilo o metilo;

$R^{1'}$ y $R^{2'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan metilo o etilo;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, $-\text{CF}_3$ o flúor, preferiblemente hidrógeno;

- 45 R^x y $R^{x'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno, $-\text{CF}_3$ o flúor, preferiblemente hidrógeno, o

R^x y $R^{x'}$ juntos designan un enlace sencillo o el grupo de puenteo $-\text{O}-$, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida de la invención, el método comprende la administración de compuestos de fórmula **1f**, en donde

X^- designa bromuro;

D y B designan $-CH=CH-$;

5 R^{16} designa hidrógeno, hidroxilo o metilo;

R^{17} y R^{18} designan metilo;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno;

R^x y $R^{x'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, designan hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno, o

10 R^x y $R^{x'}$ juntos designan un enlace sencillo o el grupo de puenteo $-O-$, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De particular importancia en el método de acuerdo con la invención son los siguientes compuestos de fórmula **1f**:

metobromuro de ciclopropiltropina bencilato;

metobromuro de ciclopropiltropina 2,2-difenilpropionato;

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

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

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

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

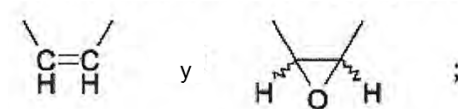
metobromuro de ciclopropiltropina metil 4,4'-difluorobencilato.

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención 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 (documento WO 03/064417).

En otra realización preferida de la invención, el método comprende la administración de compuestos de fórmula **1g**, en donde

25 A' designa un grupo con doble enlace seleccionado de entre



X^- designa cloruro, bromuro o metanosulfonato, preferiblemente bromuro;

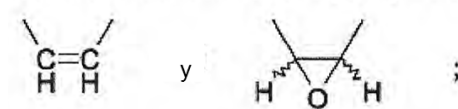
R^{19} designa hidroxilo o metilo;

30 R^{19} y R^{20} , que pueden ser idénticos o diferentes, representan metilo o etilo, preferiblemente metilo;

R^{20} , R^{21} , $R^{20'}$ y $R^{21'}$, que pueden ser idénticos o diferentes, representan hidrógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$ o flúor, preferiblemente hidrógeno o flúor, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida de la invención, el método comprende la administración de compuestos de fórmula **1g**, en donde

A' designa un grupo con doble enlace seleccionado de entre



35

X^- designa bromuro;

R^{19} designa hidroxilo o metilo, preferiblemente metilo;

R^{19} y R^{20} , que pueden ser idénticos o diferentes, representan metilo o etilo, preferiblemente metilo;

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

De particular importancia en el método de acuerdo con la invención son los siguientes compuestos de fórmula **1g**:

tropenol metobromuro de 9-hidroxil-xanteno-9-carboxilato;

- 5 escopina metobromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato;
tropol metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato;
escopina metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato;
tropol metobromuro de 9-etil-xanteno-9-carboxilato;
tropol metobromuro de 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato;
escopina metobromuro de 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos de fórmula **1g** opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

- 10 Los grupos alquilo utilizados, a menos que se indique lo contrario, son ramificados y no ramificados, grupos alquilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo o butilo. A los grupos metilo, etilo, propilo o butilo se puede aludir, opcionalmente, también por las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. A menos que se indique lo contrario, las definiciones propilo y butilo también incluyen todas las posibles formas isoméricas de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propilo incluye n-propilo e iso-propilo, butilo incluye iso-butilo, sec. butilo y terc. butilo, etc.

Los grupos cicloalquilo utilizados, a menos que se indique lo contrario, son grupos alicíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. Éstos son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De acuerdo con la invención, ciclopropilo es de particular importancia dentro del alcance de la presente invención.

- 20 Los grupos alquilenos utilizados, a menos que se indique lo contrario, son puentes alquilo de doble enlace con 1 a 5 átomos de carbono, ramificados y no ramificados. Ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno o butileno.

- 25 Los grupos alquilenos-halógeno utilizados, a menos que se indique lo contrario, son puentes alquilo de doble enlace con 1 a 4 átomos de carbono, ramificados y no ramificados, que pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, de preferencia disustituidos con un halógeno. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, la expresión grupos alquilenos-OH designan puentes alquilo de doble enlace con 1 a 4 átomos de carbono, ramificados y no ramificados, que pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, de preferencia disustituidos con un hidroxilo.

- 30 Los grupos alquiloxi utilizados, a menos que se indique lo contrario, son grupos alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, ramificados y no ramificados, que están enlazados a través de un átomo de oxígeno. Se pueden mencionar los siguientes, por ejemplo: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. A los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi se puede aludir, opcionalmente, también por las abreviaturas MeO, EtO, PropO o BuO. A menos que se indique lo contrario, las definiciones propiloxi y butiloxi también incluyen todas las posibles formas isoméricas de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propiloxi incluye n-propiloxi e iso-propiloxi, butiloxi incluye iso-butiloxi, sec. butiloxi y terc. butiloxi, etc. La palabra alcoxi puede también, posiblemente, utilizarse dentro del alcance de la presente invención en lugar de la palabra alquiloxi. A los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi se puede aludir también opcionalmente como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

- 35 Los grupos alquilenos-alquiloxi utilizados, a menos que se indique lo contrario, son puentes alquilo de doble enlace con 1 a 5 átomos de carbono, ramificados y no ramificados, que pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, de preferencia disustituidos con un grupo alquiloxi.

- 40 Los grupos -O-CO-alquilo utilizados, a menos que se indique lo contrario, son grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ramificados y no ramificados, que están unidos a través de un grupo éster. Los grupos alquilo están unidos directamente al carbonilcarbono del grupo éster. La expresión grupo -O-CO-alquilo-halógeno debe entenderse de forma análoga. El grupo -O-CO-CF₃ designa trifluoroacetato.

Dentro del alcance de la presente invención, halógeno designa flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique lo contrario, flúor y bromo son los halógenos preferidos. El grupo CO designa un grupo carbonilo.

- 45 Un aspecto de la invención se dirige a un dispositivo de inhalación, en el que la pluralidad de dosis están contenidas en un depósito. En otro aspecto de la invención, el dispositivo de inhalación comprende la pluralidad de dosis en un envase blíster multi-dosis. En otro aspecto de la invención, el dispositivo de inhalación comprende el envase blíster multi-dosis en forma de una tira de blísteres.

- 50 El dispositivo de inhalación de acuerdo con la invención comprende los compuestos de fórmula **1**, preferiblemente en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla de polvos. Se pueden utilizar los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar estas mezclas de polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (p. ej., glucosa o arabinosa), disacáridos (p. ej., lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligosacáridos y polisacáridos (p. ej. dextrano), polialcoholes (p. ej., sorbitol, manitol, xilitol), sales (p. ej.,

cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes unos con otros. Preferiblemente, se utilizan monosacáridos o disacáridos, mientras que se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, lactosa y trehalosa son los excipientes particularmente preferidos, mientras que la lactosa, preferiblemente en forma de su monohidrato, es la más particularmente preferida.

Los compuestos de fórmula 1 se pueden utilizar en forma de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los mismos. La separación de enantiómeros a partir de los racematos se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos en la técnica (p. ej., por cromatografía en fases quirales, etc.).

Opcionalmente, el dispositivo de inhalación de acuerdo con la invención contiene una pluralidad de 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 agonista beta₂ 2 que se selecciona del grupo que consiste en albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonoterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-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-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-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-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-terc.-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y opcionalmente las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables y los hidratos de los mismos.

De acuerdo con la presente invención agonistas beta₂ 2 más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonoterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-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-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-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-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-terc.-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y, opcionalmente, las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables y los hidratos de los mismos.

Más preferiblemente, los betamiméticos 2 utilizados como dentro de las composiciones de acuerdo con la invención se seleccionan de entre fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-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 diastereómeros y, opcionalmente, las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos, y los hidratos de los mismos. De los betamiméticos arriba mencionados, los compuestos formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida y 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona son particularmente preferidos, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y opcionalmente las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos, y los hidratos de los mismos. De los betamiméticos arriba mencionados los compuestos formoterol y salmeterol son particularmente preferidos, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y opcionalmente las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos, y los hidratos de los mismos.

Ejemplos de sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los betamiméticos **2** de acuerdo con la invención son las sales farmacéuticamente aceptables que se seleccionan 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-naftalencarboxílico, ácido 4-fenilcinámico, ácido 5-(2,4-difluorofenil)salicílico o ácido maleico. Si se desea, también se pueden utilizar mezclas de los ácidos arriba mencionados para preparar las sales **2**.

De acuerdo con la invención, se prefieren las sales de los betamiméticos **2** seleccionadas de entre el hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato, maleato y xinafoato. Particularmente preferidas son las sales de **2** en el caso de salmeterol, seleccionadas de entre el hidrocloreuro, sulfato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato y xinafoato, de las cuales son particularmente importantes el 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato y especialmente xinafoato. Se prefieren particularmente las sales de **2** en el caso de formoterol seleccionadas de entre el hidrocloreuro, sulfato y fumarato, de las cuales el hidrocloreuro y fumarato son particularmente preferidas. De excepcional importancia de acuerdo con la invención es fumarato de formoterol.

Sales de salmeterol, formoterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida y 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, se utilizan preferiblemente como los betamiméticos **2** de acuerdo con la invención. De particular importancia de acuerdo con la invención son las sales de salmeterol y formoterol. Cualquier referencia al término betamiméticos **2** también incluye una referencia a los enantiómeros relevantes o mezclas de los mismos. En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, los compuestos **2** pueden estar presentes en forma de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los mismos. La separación de los enantiómeros a partir de los racematos se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos en la técnica (p. ej., por cromatografía en fases quirales, etc.). Si los compuestos **2** se utilizan en forma de sus enantiómeros, es particularmente preferible utilizar los enantiómeros en la configuración R en el grupo C-OH.

Opcionalmente, el dispositivo de inhalación de acuerdo con la invención contiene una pluralidad de dosis de un medicamento en forma de polvo, que contiene junto a un compuesto de fórmula **1** un esteroide **3** como otro ingrediente activo.

En combinaciones de medicamentos de este tipo el esteroide **3** se selecciona preferiblemente de entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11[beta]-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-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 (BNP-166), opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros 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 preferidas el esteroide **3** se selecciona entre el grupo que comprende flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometil-6 α ,9 α -difluoro-11 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-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 los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y los derivados de los mismos, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

En combinaciones de medicamentos particularmente preferidas el esteroide **3** se selecciona del grupo que comprende budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, (S)-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-11 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato y dicloroacetato de etiprednol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y los derivados de los mismos, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Cualquier referencia a los esteroides **3** incluye una referencia a cualquiera de las sales o derivados, hidratos o solvatos de los mismos que pueden 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 potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furcatos.

Opcionalmente, el dispositivo de inhalación de acuerdo con la invención contiene una pluralidad de dosis de un medicamento en forma de polvo, que contiene junto a un compuesto de fórmula **1**, además tanto uno de los betamiméticos **2** mencionados anteriormente como uno de los esteroides **3** mencionados anteriormente.

Por consiguiente, en una realización preferida, la invención se refiere a un dispositivo de inhalación que comprende una carcasa y una tira de blísteres, siendo móvil la tira para alinear secuencialmente cada uno de los blísteres con medios para abrir un blíster para permitir a un usuario inhalar dicha dosis, y un elemento enrollado en espiral para alojar y enrollar la tira, en donde cada uno de los blísteres contiene una composición farmacéutica en forma de polvo, en donde la composición farmacéutica comprende uno o más, preferiblemente un compuesto de fórmula 1.

En otra realización, la invención se refiere a un dispositivo de inhalación que comprende una carcasa y una tira de blísteres, siendo móvil la tira para alinear secuencialmente cada uno de los blísteres con medios para abrir un blíster para permitir a un usuario inhalar dicha dosis, comprendiendo la carcasa una cámara común para recibir la tira de blísteres y un rollo de blísteres rotos de esa tira, estando la cámara configurada de modo que el rollo de blísteres rotos ocupa más del espacio en la cámara inicialmente ocupado por la tira de blísteres ya que más de los blísteres de la tira están rotos, en donde cada uno de los blísteres contiene una composición farmacéutica en forma de polvo, en donde la composición farmacéutica comprende uno o más, preferiblemente un compuesto de fórmula 1.

Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la invención los excipientes tienen un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , lo más preferiblemente entre 15 y 80 μm . Puede parecer a veces conveniente añadir fracciones más finas de excipiente con un tamaño medio de partícula de 1 a 9 μm de los excipientes arriba mencionados. Estos excipientes más finos también se seleccionan del grupo de posibles excipientes listados antes en esta memoria. Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, se añade a la mezcla de excipientes sustancia activa micronizada 1 y, opcionalmente, 2 y/o 3, preferiblemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , más preferiblemente de 1 a 6 μm . Procedimientos para producir los polvos inhalables de acuerdo con la invención mediante molienda y micronización 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 se pueden hacer referencia a la descripción del documento WO 02/30390, WO 03/017970 o WO 03/017979, por ejemplo.

A modo de ejemplo, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden obtenerse por el método descrito a continuación.

En primer lugar, el excipiente y la sustancia activa se colocan en un recipiente de mezcla adecuado. La sustancia activa utilizada tiene un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a 6 μm , más preferiblemente de 2 a 5 μm . El excipiente y la sustancia activa se añaden 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, lo más preferiblemente de 0,3 a 0,6 mm. Preferiblemente, primero se pone el excipiente y después se añade la sustancia activa en el recipiente de mezcla. Durante este proceso de mezclado los dos componentes se añaden preferiblemente en tandas. Se prefiere particularmente tamizar los dos componentes en capas alternas. La mezclado del excipiente con la sustancia activa puede tener lugar al mismo tiempo que todavía se están añadiendo los dos componentes. Preferiblemente, sin embargo, la mezclado se sólo se realiza una vez que los dos componentes han sido tamizada capa por capa.

Si después de haber preparado químicamente la sustancia activa utilizada en el procedimiento descrito anteriormente ya no se puede obtener en una forma cristalina con los tamaños de partículas mencionados anteriormente, se puede moler a los tamaños de partículas que se ajusten a los parámetros antes mencionados (la denominada micronización).

Muchas modificaciones y variaciones de la invención que caen dentro de los términos y expresiones de las siguientes reivindicaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica y la descripción que antecede debe ser considerada solamente como una descripción de las realizaciones preferidas de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador que comprende una carcasa (71) que contiene una tira blísteres (61a), estando definido cada uno de los blísteres por una cavidad de blíster que contiene una dosis de medicamento y una tapa perforable, incluyendo el inhalador medios (4) para mover secuencialmente cada uno de los blísteres en alineamiento con medios (7) para perforar dicha tapa perforable de un blíster para permitir a un usuario inhalar dicha dosis a través de dicha tapa perforable, y un elemento enrollado en espiral (60, 150) en dicha carcasa (71) para alojar una parte usada de dicha tira, estando formada dicha parte usada (61) a partir de cavidades del blíster y tapas perforadas que han sido alineadas con dichos medios (7) para perforar la tapa de un blíster, teniendo dicho elemento enrollado en espiral (60, 150) una superficie interior y exterior, un extremo exterior fijado a la carcasa (71) y un devanado que se extiende a lo largo de 360 grados, caracterizado por que la tira de blísteres tiene un extremo delantero y el elemento enrollado en espiral (60, 150) es elásticamente deformable de manera que el extremo delantero de una parte usada (61) de la tira formada a partir de blísteres que han sido alineados con dichos medios (7) para abrir un blíster, penetra en el elemento enrollado en espiral (60, 150) entre dicha superficie interior y exterior para provocar que la parte usada (61) de la tira, que comprende las cavidades de blísteres y sus tapas perforadas, se enrolle dentro de él, expandiéndose gradualmente el elemento enrollado en espiral (60, 150) a medida que aumenta la longitud de la parte usada (61) de la tira enrollada dentro de él.
2. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la elasticidad del elemento enrollado en espiral (60, 150) se selecciona en función de la rigidez de una tira de blísteres, de modo que se forma un primer rollo cerrado de una parte usada de una tira de blísteres en el elemento enrollado en espiral (60, 150) antes de cualquier deformación o expansión sustancial del elemento enrollado en espiral (60, 150).
3. Un inhalador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la rigidez del elemento enrollado en espiral (60, 150) varía a lo largo de al menos una parte de su longitud.
4. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el elemento enrollado en espiral (60, 150) tiene un extremo interior alejado del extremo exterior, disminuyendo la rigidez del elemento enrollado en espiral (60, 150) hacia al menos una parte del extremo interior.
5. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el espesor del elemento enrollado en espiral (60, 150) se reduce gradualmente hacia el extremo interior.
6. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en donde la sección del elemento enrollado en espiral (60, 150) se reduce gradualmente hacia el extremo interior.
7. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 4, en donde se forman agujeros en el elemento enrollado en espiral (60, 150) próximos a su extremo interior.
8. Un inhalador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el elemento enrollado en espiral (60, 150) se forma a partir de bronce fosforoso, acero inoxidable, nilón, acetal o polipropileno.
9. Un inhalador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el elemento enrollado en espiral (60, 150) es un muelle helicoidal.
10. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la carcasa (71) comprende un primer compartimiento para contener blísteres no usados y un segundo compartimiento para alojar blísteres usados, o estando separado el primer y el segundo compartimientos por una pared divisora (90) flexible o móvil.
11. Un inhalador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que incluye medios para aplastar y/o rasgar blísteres abiertos antes de la entrada en el elemento enrollado en espiral.
12. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la carcasa (71) comprende una cámara (80) común para alojar partes tanto no usadas como usadas de la tira de blísteres.
13. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cámara (80) está configurada de modo que la parte usada de la tira de blísteres ocupa una región de la cámara inicialmente ocupada por una parte no usada de la tira de blísteres a medida que aumenta el tamaño de la parte usada de la tira.

14. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la pared divisora (90) es rígida, pero está configurada con el fin de ser deslizable dentro de la carcasa (71), de modo que se pueden alterar los tamaños relativos de los compartimientos de blísteres no usados y usados.
- 5 15. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la pared divisora (90) flexible y/o móvil está fijada a la carcasa (71) en uno o en ambos extremos (90a, 90b).
16. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la pared divisora (90) es móvil y está fijada a la carcasa (71) en un extremo con el fin de pivotar alrededor de dicho extremo dentro de la carcasa (71).
- 10 17. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la pared divisora (90) es flexible y está configurada de modo que se extiende a través de dicho espacio entre paredes laterales enfrentadas (2a, 2b) del inhalador para evitar el paso de dosis en polvo entre los compartimientos de blísteres no usados y usados.
18. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la anchura de la pared divisora (90) flexible en una dirección que se extiende entre las paredes laterales (2a, 2b) es mayor que la distancia entre las paredes laterales (2a, 2b) de modo que la pared divisora (90) flexible se mantiene comprimida entre las paredes laterales (2a, 2b).
- 15 19. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 16 y las reivindicaciones 17 ó 18, en donde la pared divisora (90) flexible comprende una tira de espuma.
20. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la tira de espuma incluye un elemento de refuerzo.
21. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en donde dicha pared divisora (90) flexible está al menos parcialmente fijada al elemento enrollado en espiral (60, 150).
- 20 22. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un segundo elemento enrollado en espiral (130b), estando la tira de blísteres no usados enrollada dentro de dicho segundo elemento enrollado en espiral (130b) y situada dentro de la carcasa durante el montaje, siendo la disposición tal que durante el uso del inhalador, el segundo elemento enrollado en espiral (130b) se retrae a medida que se expande el primer elemento enrollado en espiral (130a), a medida que aumenta el tamaño del rollo formado a partir de una parte usada de la tira y disminuye el tamaño del rollo formado a partir de una parte no usada de la tira.
- 25 23. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la carcasa (71) incluye una cámara (80) común para alojar una tira de blísteres no usados y una parte usada de esa tira, en donde una pared divisora (90) flexible y/o móvil separa la cámara (80) en un compartimiento de blísteres usados y en uno de blísteres no usados.
- 30 24. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la pared divisora (90) flexible está fijada por ambos extremos a la carcasa (71).
25. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la pared divisora (90) es flexible y está configurada de modo que se extiende a través de dicho espacio entre las paredes laterales (2a, 2b) del inhalador para evitar el paso de una dosis en polvo entre los compartimientos de blísteres no usados y usados.
- 35 26. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 23 y las reivindicaciones 24 ó 25, que comprende un segundo elemento enrollado en espiral (130b) para alojar una tira de blísteres no usados para la inserción en la carcasa (71) durante el montaje, siendo la disposición tal que el segundo elemento enrollado en espiral (130b) se retrae a medida que se expande el primer elemento enrollado en espiral (130a), a medida que aumenta el tamaño del rollo formado a partir de una parte usada de la tira y disminuye el tamaño del rollo formado a partir de una parte no usada de la tira.
- 40 27. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 23 y cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde el elemento enrollado en espiral (60, 150) está configurado de manera que es parcialmente desenrollado o devanado por una parte usada de una tira de blísteres tras el contacto inicial del borde delantero de la parte usada de la tira contra el elemento enrollado en espiral (60, 150), antes de cualquier deformación sustancial de la parte usada de la tira provocada por el elemento enrollado en espiral (60, 150).
- 45 28. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el elemento enrollado en espiral (60, 150) está configurado de modo que se desenrolla o devana parcialmente a través de una pared interna que forma parte de la carcasa (71).

29. Un inhalador de acuerdo con cualquier reivindicación 27 ó 28, que incluye medios para afianzar el elemento enrollado en espiral (60, 150) para prevenir una sobre-expansión a medida que aumenta la longitud de la parte usada de la tira alojada dentro del elemento enrollado en espiral (60, 150).
- 5 30. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dichos medios es la pared divisora (90) flexible que separa la cámara común en compartimientos de blísteres no usados y usados.
31. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la pared divisora (90) flexible está al menos parcialmente fijada al elemento enrollado en espiral (60, 150) .
- 10 32. Un inhalador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el elemento enrollado en espiral (60, 150) está configurado de manera que su diámetro aumenta en un factor de al menos 3 cuando se llena con una parte usada de una tira de blísteres en relación con cuando el elemento enrollado en espiral (60, 150) está vacío.
33. Un inhalador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la carcasa (71) contiene una tira enrollada de blísteres.
- 15 34. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 33, en donde al menos algo de la tira enrollada de blísteres ha pasado por los medios para abrir un blíster para formar una parte usada, estando enrollada dicha parte usada de la tira dentro de dicho elemento enrollado en espiral (60, 150).
- 20 35. Un método para controlar una tira de blísteres que tiene un extremo delantero dentro de un dispositivo de inhalación, estando definido cada uno de los blísteres por una cavidad de blíster que contiene una dosis de medicamento y una tapa perforable que se extiende sobre y sella dicha dosis dentro de la cavidad de blíster, estando configurado el dispositivo de modo que el funcionamiento del dispositivo provoca que los blísteres se muevan secuencialmente en alineamiento con medios para perforar la tapa perforable de un blíster para permitir a un usuario inhalar dicha dosis a través de dicha tapa perforable, incluyendo el método la etapa de hacer funcionar el dispositivo de modo que una parte usada del extremo delantero de la tira formada a partir de cavidades de blísteres y sus tapas perforadas que han sido alineadas con dichos medios para la perforación de la tapa de un blíster alineado sean alimentadas a un elemento enrollado en espiral (60, 150) elásticamente deformable que tiene una superficie interior y exterior, un extremo exterior fijado a la carcasa y un devanado que se extiende a lo largo de 360 grados, de modo que el extremo delantero de una parte usada de la tira penetra en el elemento enrollado en espiral entre dicha superficie interior y exterior para provocar que la parte usada de la tira se enrolle dentro de él, y de esta forma el elemento enrollado en espiral se expande gradualmente a medida que aumenta la longitud de la parte usada de la tira enrollada dentro de él.
- 25 36. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el método incluye la etapa de formar el elemento enrollado en espiral (60, 150) de modo que éste se desenrolle o devane parcialmente por parte de la parte usada de la tira de blísteres tras el contacto inicial del borde delantero de la parte usada de la tira de blísteres contra el elemento enrollado en espiral (60, 150) antes de cualquier deformación sustancial de la parte usada de la tira provocada por el elemento enrollado en espiral (60, 150).
- 30

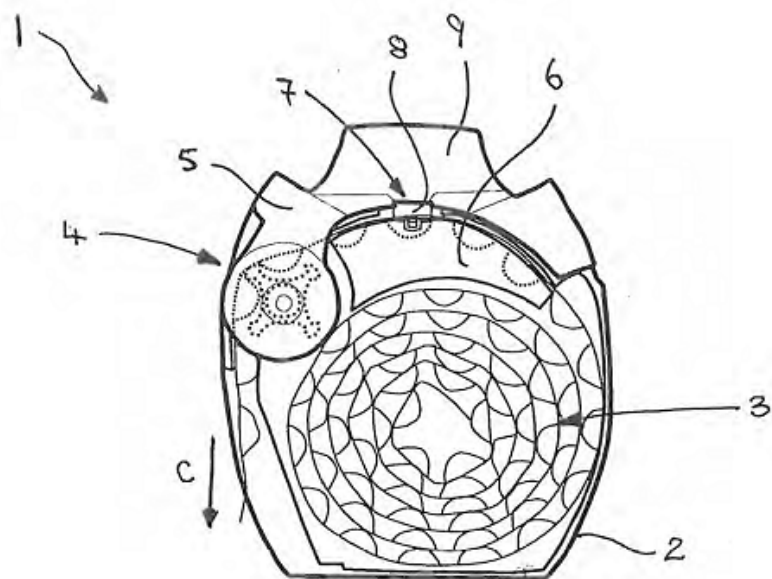


FIGURA (1a)
(TÉCNICA ANTERIOR)

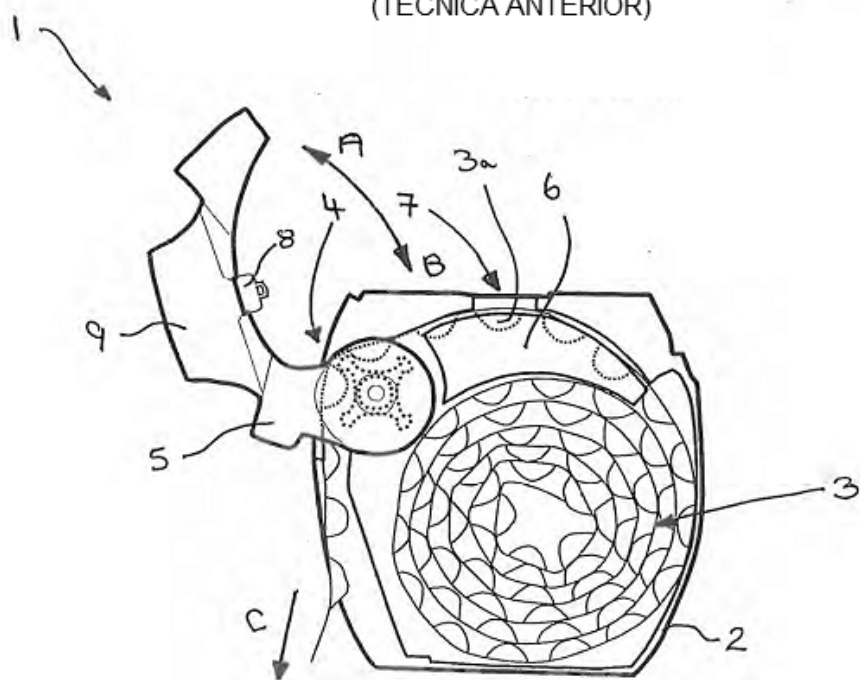


FIGURA 1(b)
(TÉCNICA ANTERIOR)

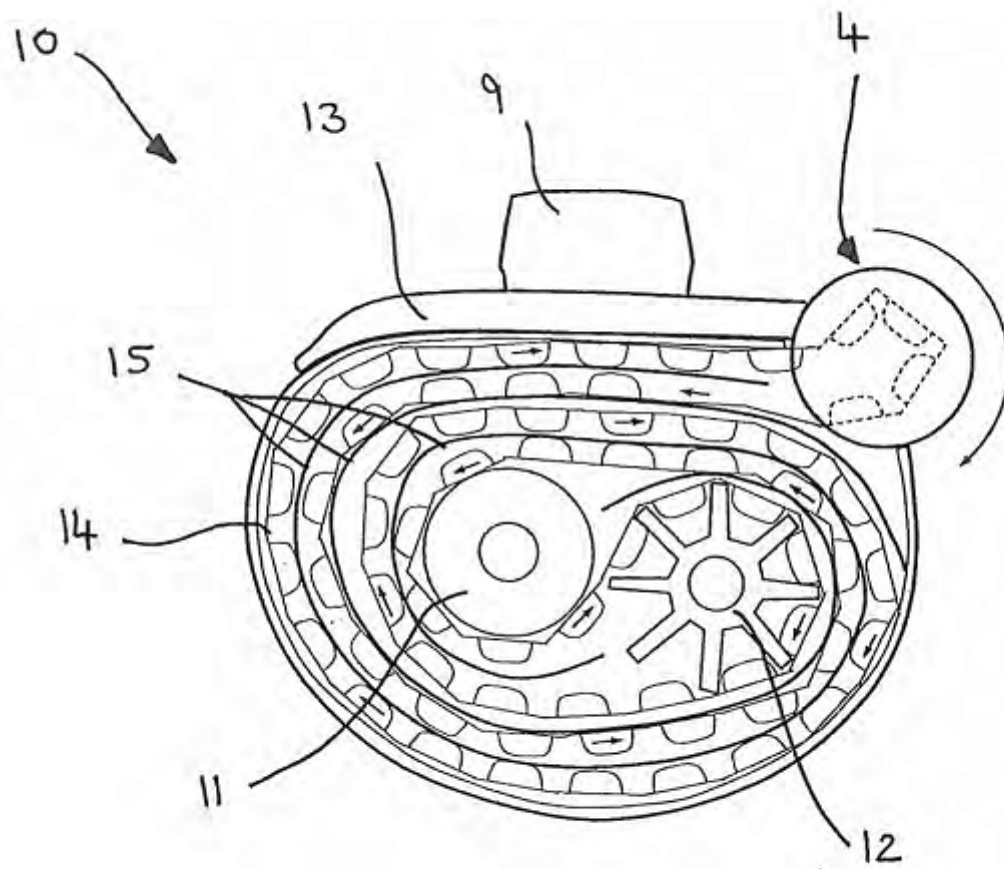


FIGURA 2
(TÉCNICA ANTERIOR)

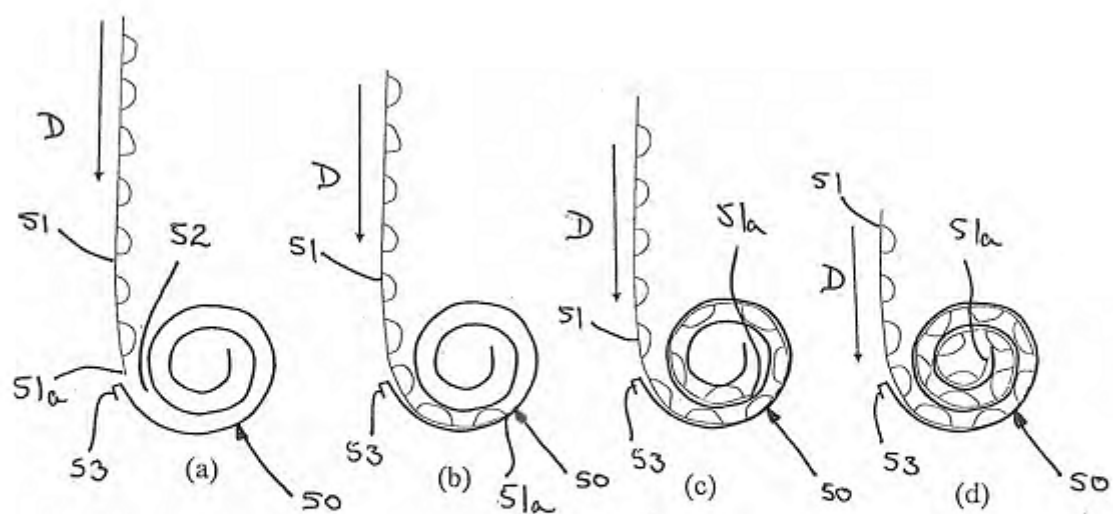


FIGURA 3

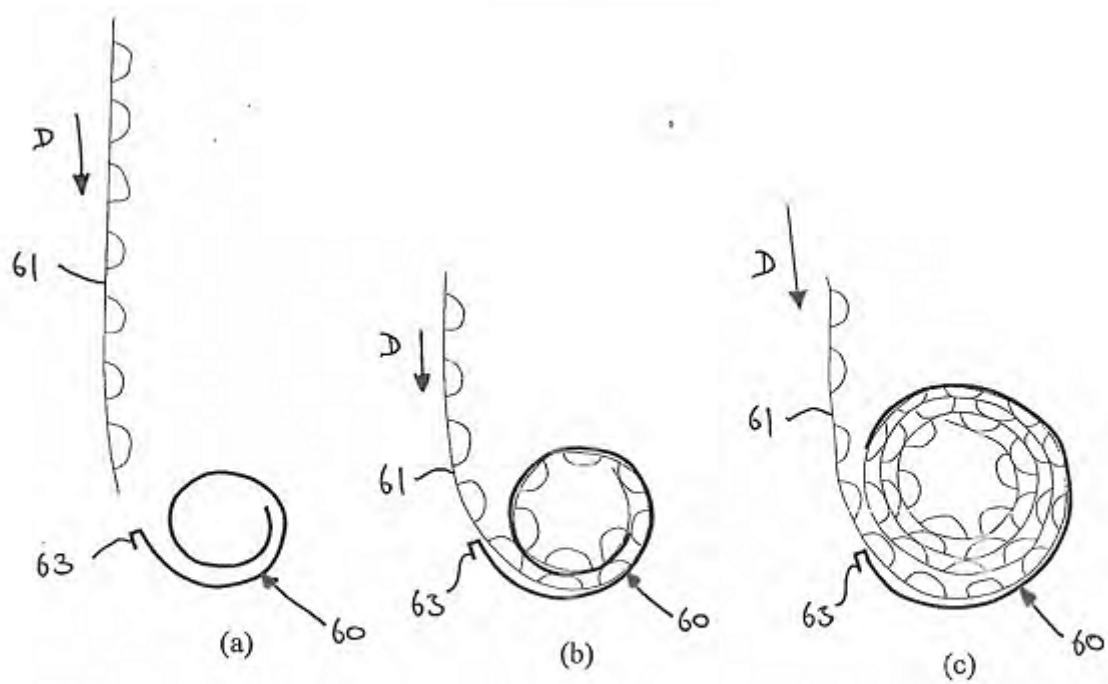


FIGURA 4

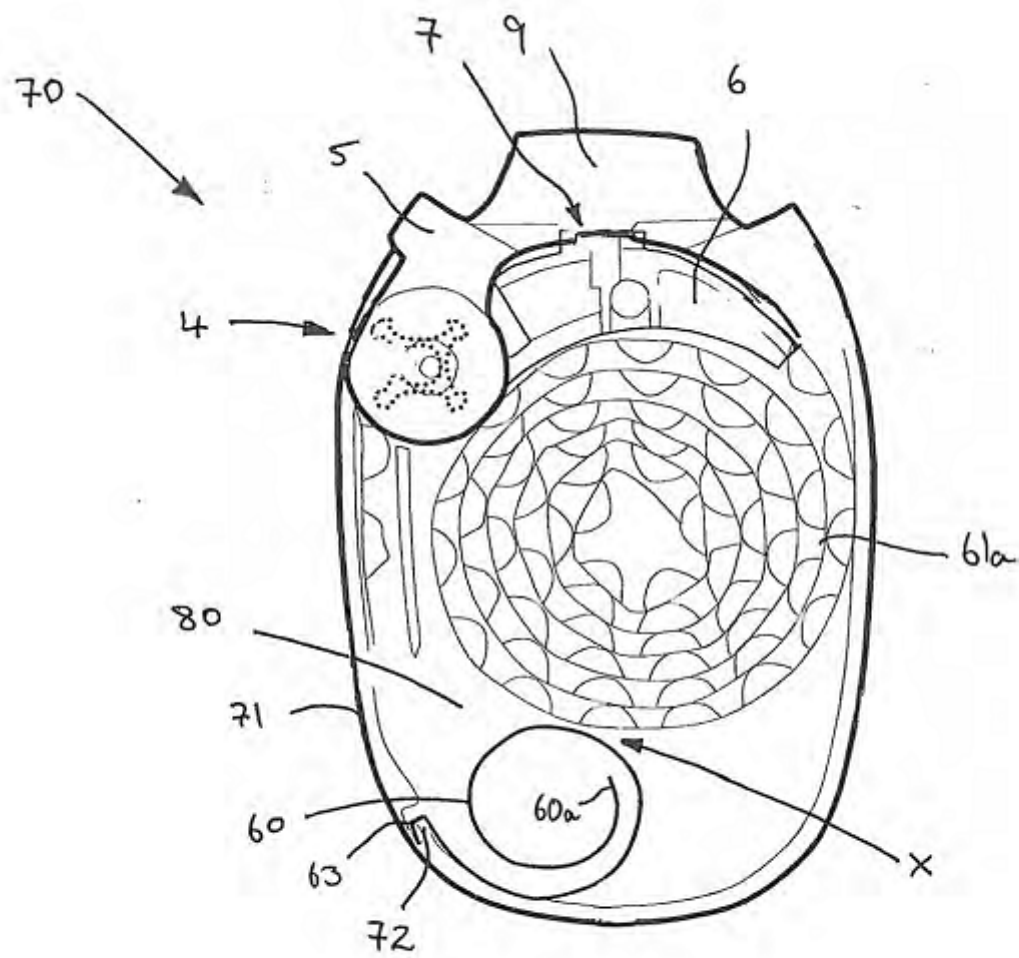


FIGURA 5

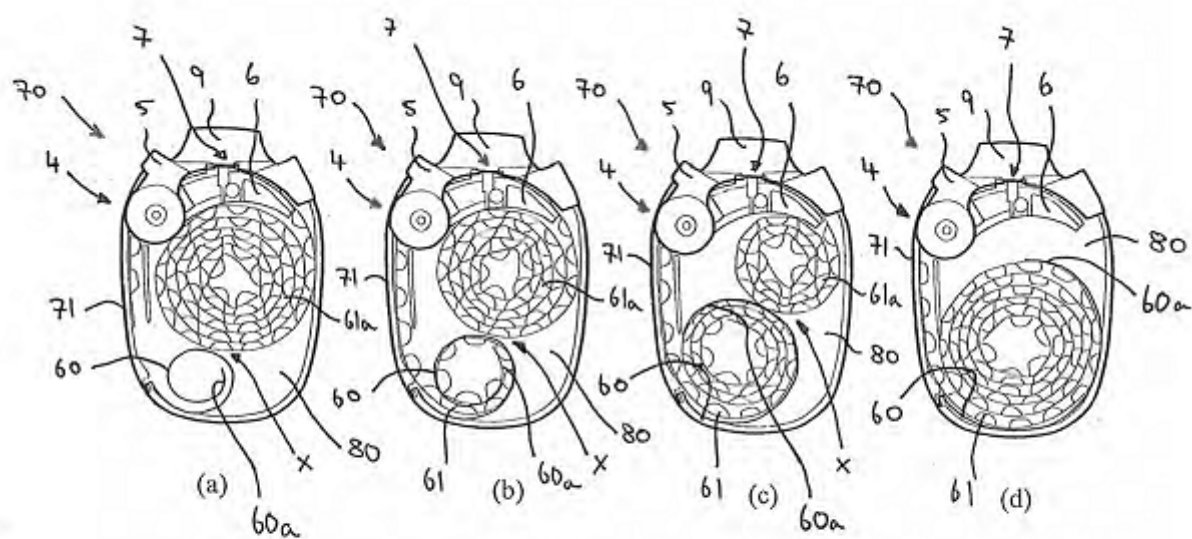


FIGURA 6

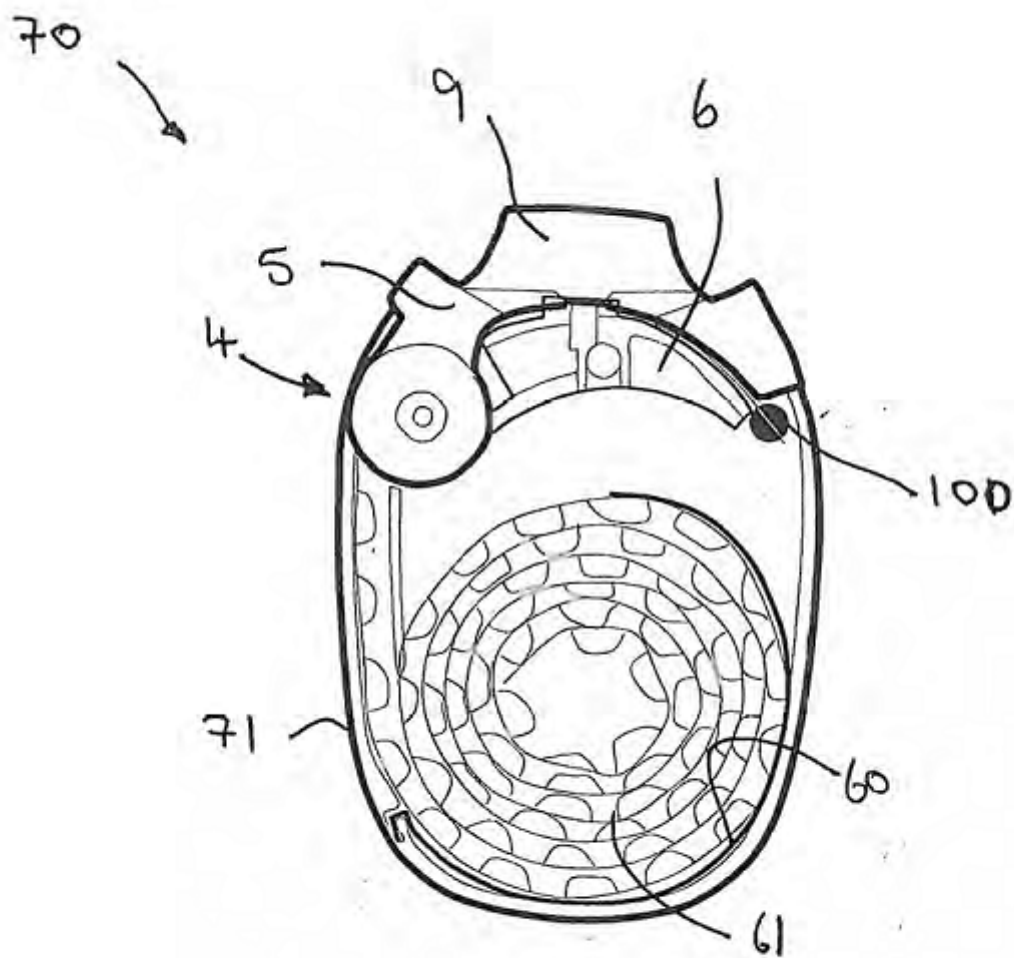


FIGURA 7

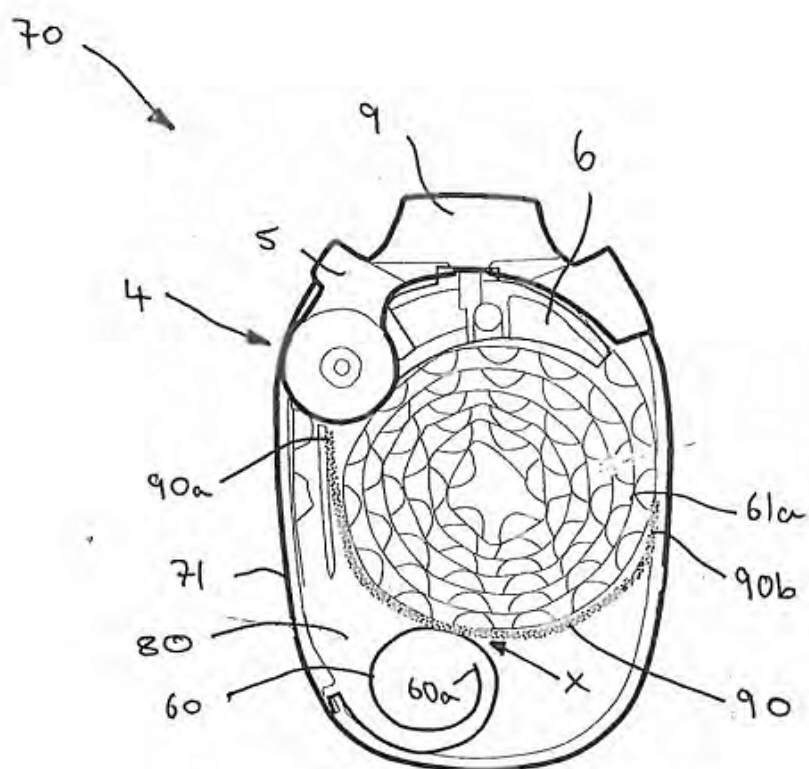


FIGURA 8

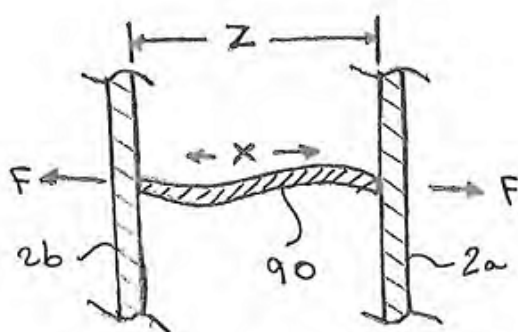


FIGURA 9

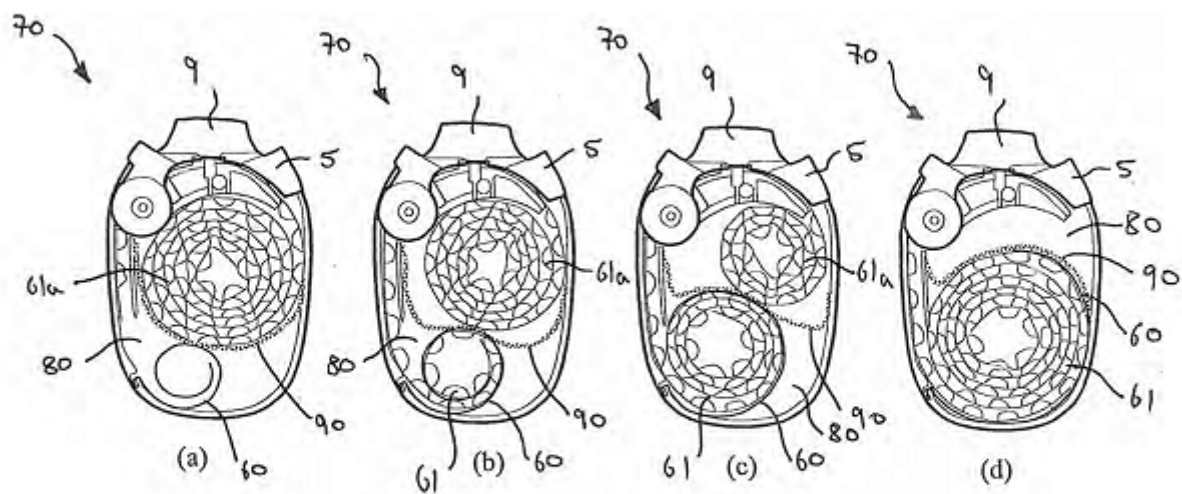


FIGURE 10

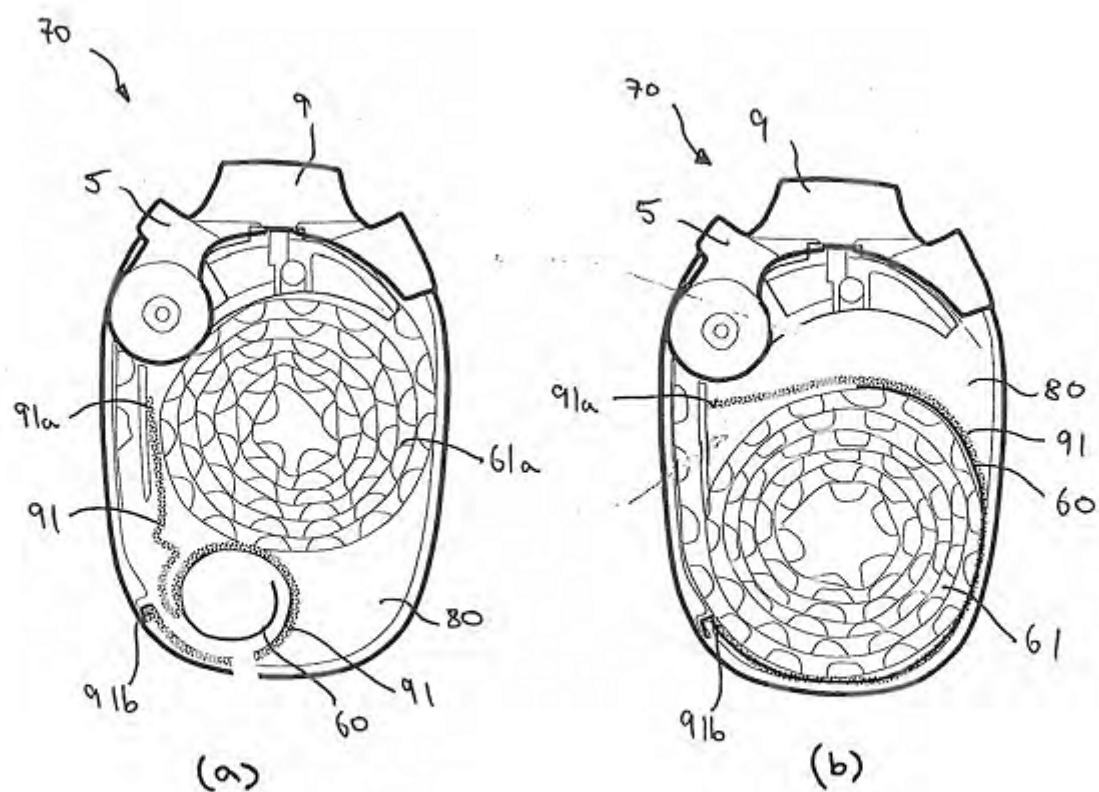


FIGURA 11

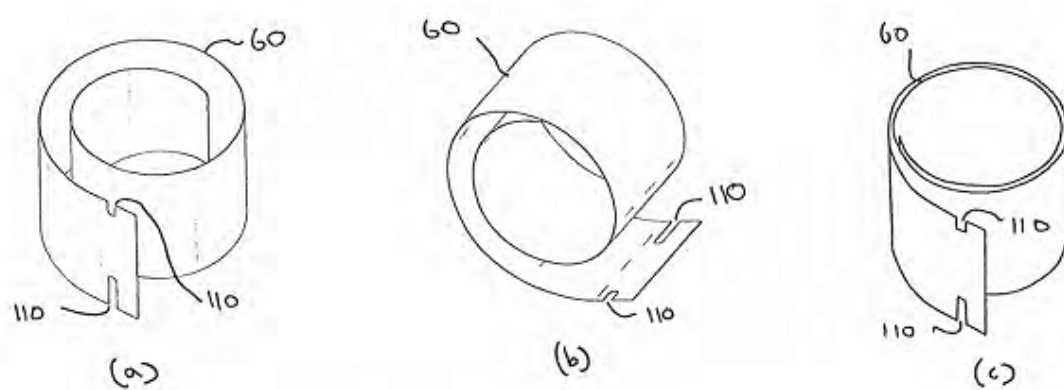


FIGURA 12

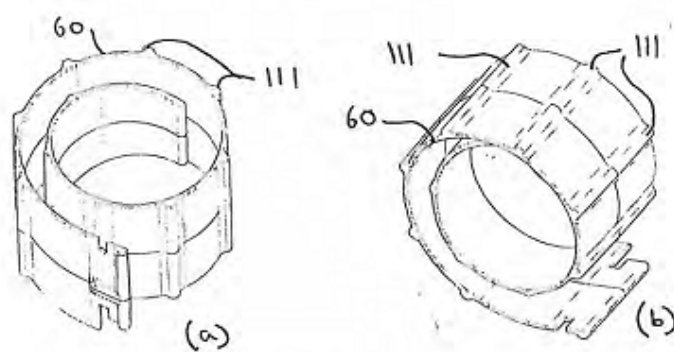


FIGURA 13

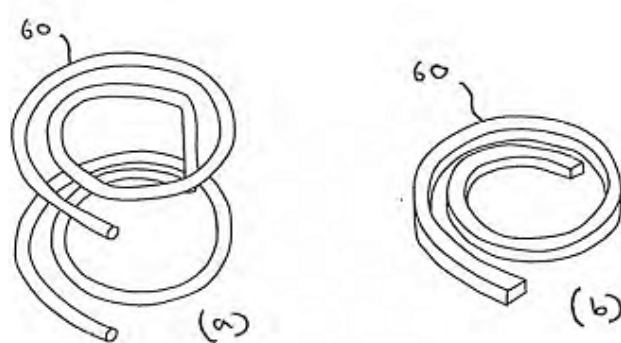


FIGURA 14

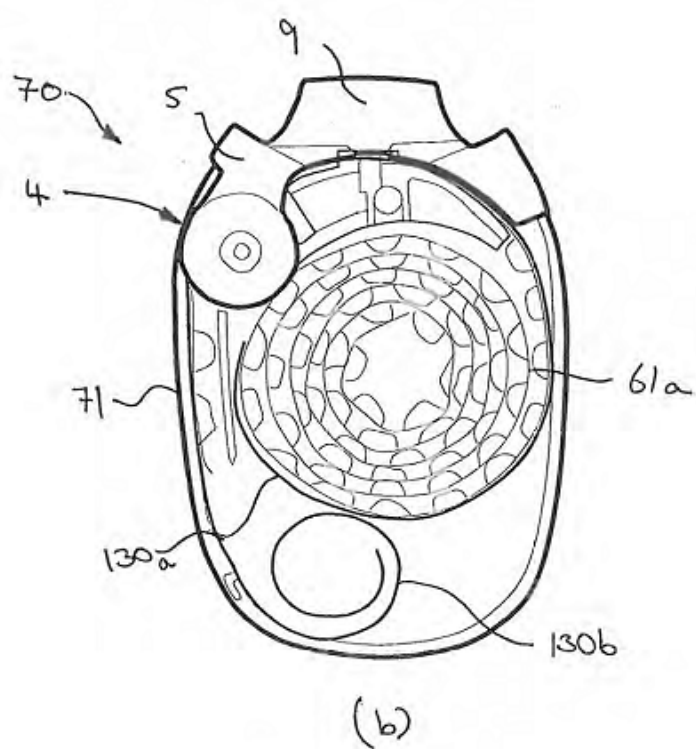
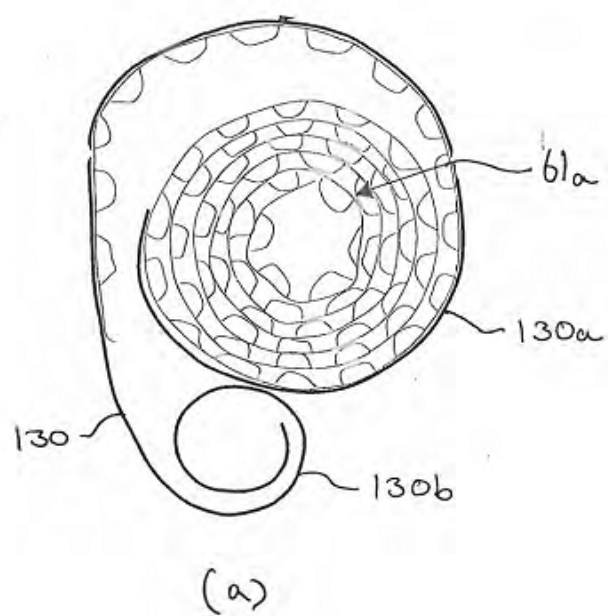


FIGURA 15

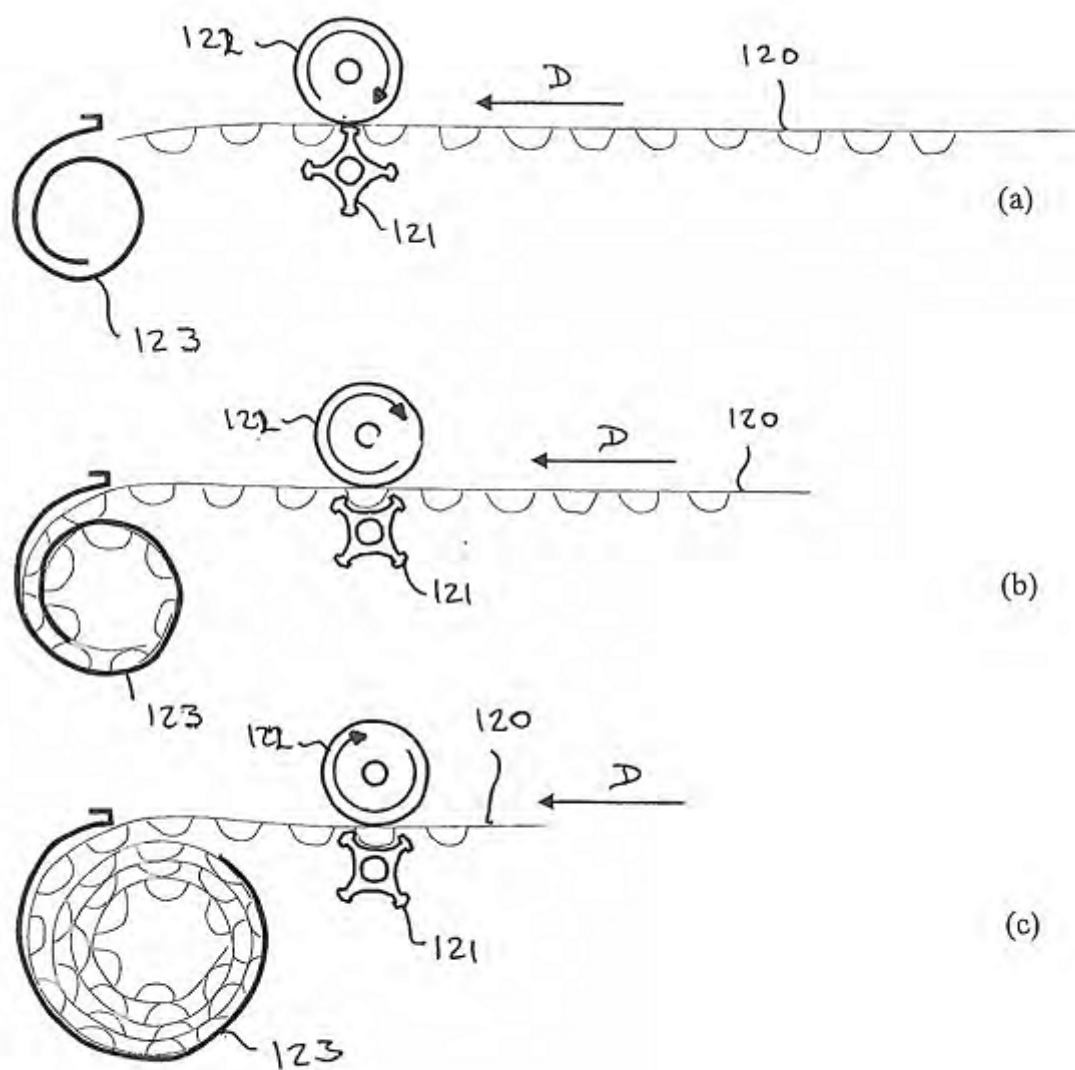


FIGURA 16

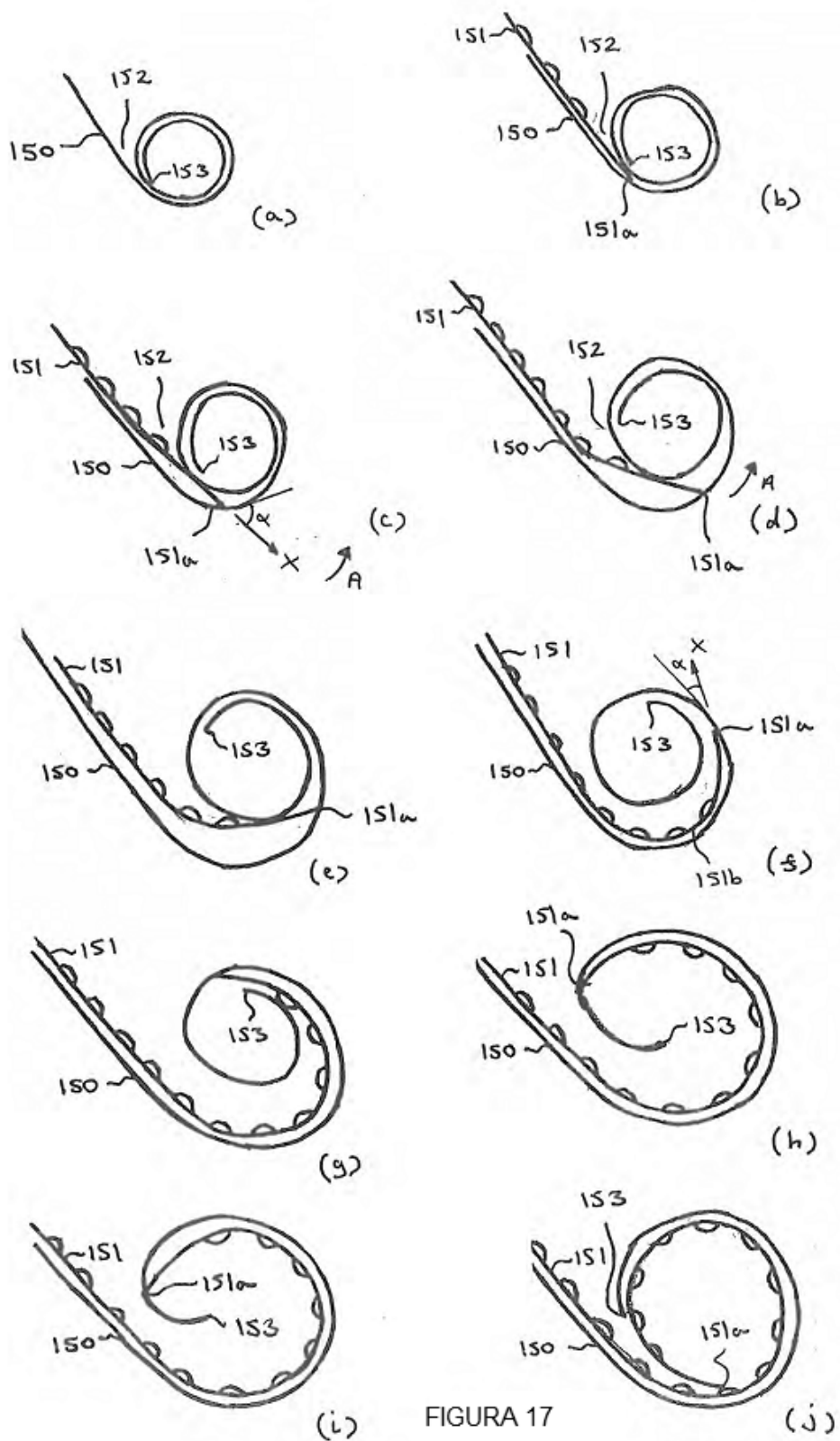


FIGURA 17

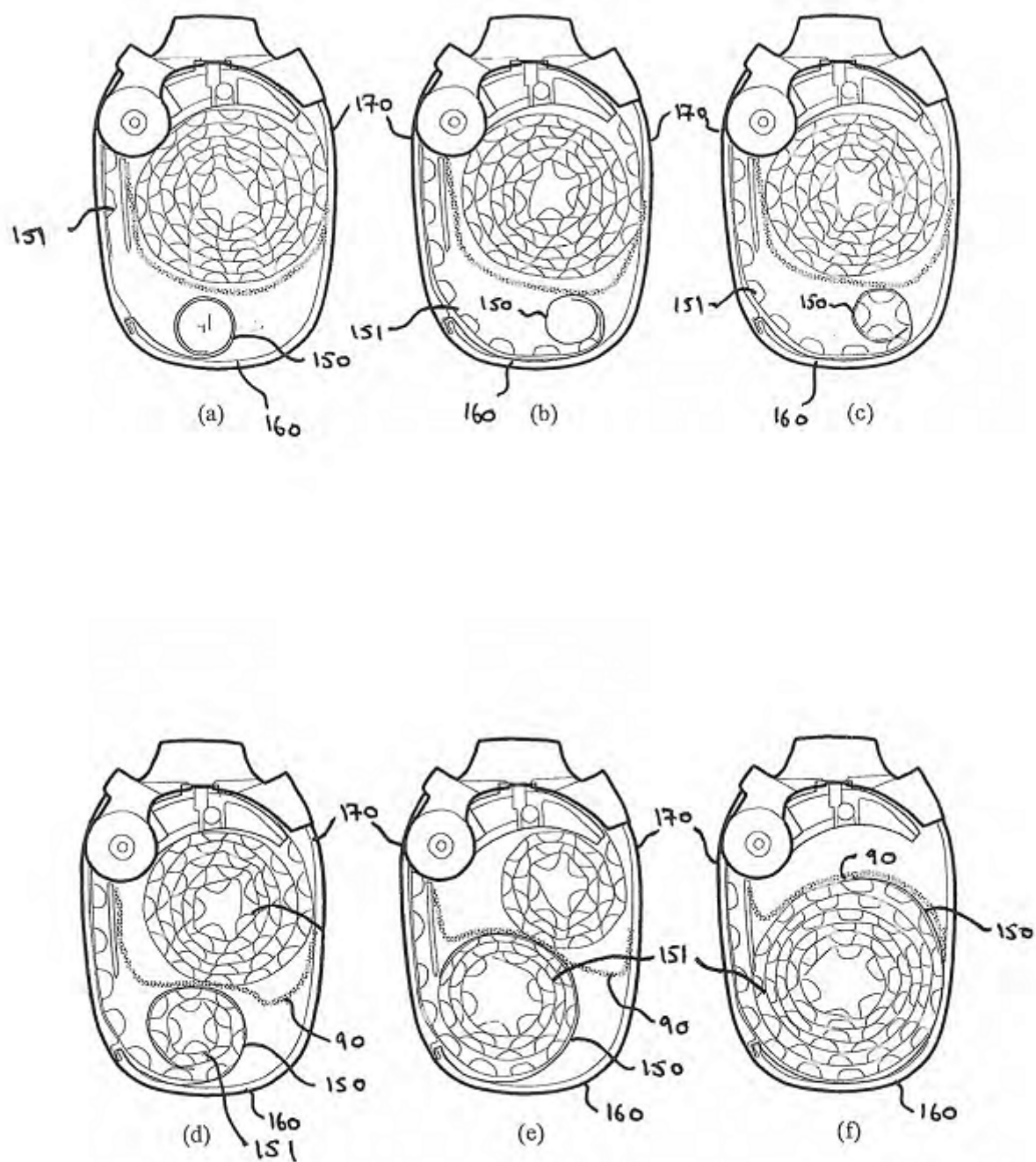


FIGURA 18

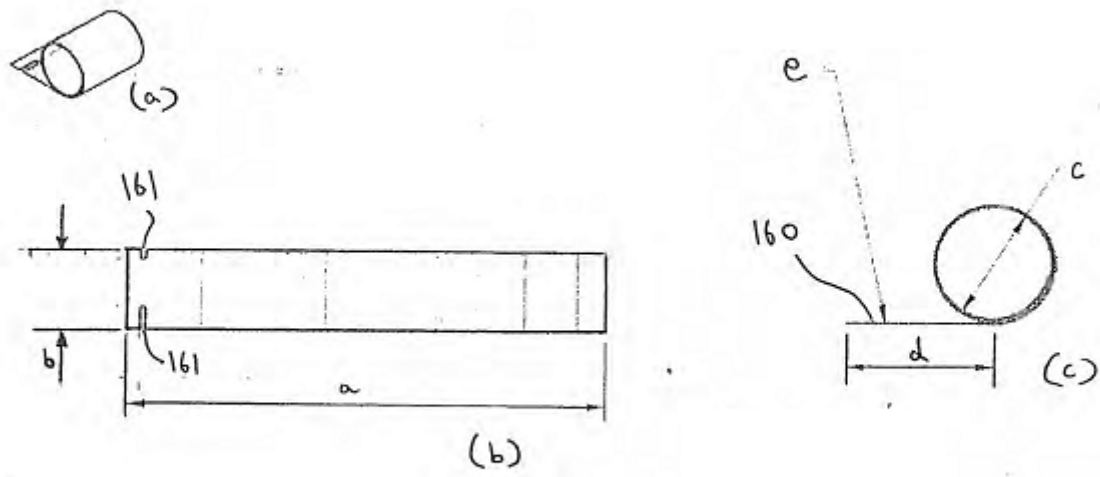


FIGURA 19