



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 634**

51 Int. Cl.:
A61M 11/00 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07781365 .7**
96 Fecha de presentación : **04.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2001537**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Dispositivo de inhalación de dosis variables.**

30 Prioridad: **05.04.2006 US 789290 P**
04.04.2007 US 696683

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2011

73 Titular/es: **MICRODOSE THERAPEUTX, Inc.**
4262 U.S. Route 1, Suite 3
Monmouth Junction, New Jersey 08852, US

72 Inventor/es: **Fleming, Scott;**
Gumaste, Anand, V.;
Kriksunov, Leo, B. y
Akerman, Adan

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 634 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

Dispositivo de inhalación de dosis variables

La presente invención se refiere en general al campo de los dispositivos de inhalación. La presente invención tiene utilidad en concreto en los dispositivos de inhalación que utilizan vibraciones para facilitar la suspensión de fármacos o agentes terapéuticos, ya sea en polvo o en forma líquida en una corriente de gas inhalada (por ejemplo, aire inhalado), y se describirá en relación con dicha utilidad, si bien se contemplan otras utilidades.

Se sabe que ciertas enfermedades de las vías respiratorias responden al tratamiento mediante la aplicación directa de fármacos o agentes terapéuticos. Puesto que estos agentes o fármacos están disponibles muy fácilmente en forma de polvo seco, la forma más práctica de conseguir su aplicación es inhalando el material en polvo a través de la nariz o de la boca. Esta forma en polvo tiene como resultado una mejor utilización del agente o fármaco, debido a que el agente o el fármaco es depositado exactamente en el lugar deseado y en donde su acción puede ser necesaria; por lo tanto, a menudo dosis mínimas del agente o fármaco son igual de eficaces que dosis mayores administradas por otros medios, con una subsiguiente reducción notable en la incidencia de efectos secundarios no deseados incluyendo riesgos de infra o sobredosis y de costos. Alternativamente, está forma del agente o fármaco puede ser utilizada para el tratamiento de enfermedades diferentes a las del sistema respiratorio. Cuando el agente o fármaco se deposita en las áreas superficiales muy grandes de los pulmones, puede ser absorbido muy rápidamente en el torrente sanguíneo; por lo tanto, este método de aplicación puede sustituir la administración mediante inyección, comprimidos u otros medios convencionales.

La opinión de la industria farmacéutica es que la disponibilidad biológica de la mayor parte de los fármacos es óptima cuando las partículas de fármaco distribuidas a las vías respiratorias tienen un tamaño de entre 1 y 5 micras. Sin embargo, la distribución de partículas de fármaco en este intervalo de tamaños presenta varios problemas:

(1) Las partículas de tamaño pequeño desarrollan una carga electrostática durante la fabricación y el almacenamiento. Esto provoca que las partículas se aglomeren o se agreguen, lo que tiene como resultado grupos de partículas que tienen un tamaño eficaz mayor de unas 5 micras. Por lo tanto, se reduce la probabilidad de que estos grupos grandes lleguen hasta la parte profunda de pulmón. A su vez, esto tiene como resultado un porcentaje menor del fármaco disponible para su absorción por el paciente.

(2) La cantidad de fármaco activo que necesita ser distribuido al paciente puede ser del orden de solamente unos pocos (por ejemplo, 10) microgramos. Por ejemplo, para el albuterol, en el caso de un fármaco utilizado para el asma, ésta es habitualmente de 25 a 50 microgramos. Los equipos de fabricación actuales pueden distribuir eficazmente partes alícuotas de fármacos en dosis del intervalo de miligramos con una precisión aceptable. Por lo tanto, la práctica estándar es mezclar el fármaco activo con un relleno de excipiente o un agente de carga tal como lactosa. Este aditivo hace asimismo al fármaco "fácil de fluir". Este relleno se denomina asimismo un portador puesto que las partículas del fármaco se adhieren asimismo a esas partículas a través de enlaces electrostáticos o químicos. Estas partículas portadoras son de tamaño mucho mayor que las partículas del fármaco. La capacidad del inhalador de polvo seco para separar el fármaco respecto del portador es un parámetro característico importante en la eficacia del diseño.

(3) Las partículas de fármaco activo con tamaños mayores de unas 5 micras se depositarán en la boca o bien en la garganta. Esto introduce otro nivel de incertidumbre puesto que la disponibilidad biológica y la absorción del fármaco en estas ubicaciones es diferente a las de los pulmones. Los inhaladores de polvo seco necesitan minimizar el fármaco depositado en estas ubicaciones para reducir la incertidumbre asociada con la disponibilidad biológica del fármaco.

Los inhaladores de polvo seco (DPIs, dry powder inhalers) de la técnica anterior tienen habitualmente un medio para introducir el fármaco (portador más fármaco activo) en una corriente de aire a gran velocidad. La corriente de aire a gran velocidad se utiliza como mecanismo principal para romper el grupo de partículas pulverizadas o separar las partículas de fármaco respecto del portador. En la técnica anterior se conocen varios dispositivos de inhalación útiles para distribuir esta forma en polvo del medicamento. Por ejemplo, en las patentes de EE.UU. números 3 507 277, 3 518 992, 3 635 219, 3 795 244 y 3 807 400, se dan a conocer dispositivos de inhalación con medios para perforar una cápsula que contiene un medicamento en polvo, el cual tras la inhalación es extraído de la cápsula perforada e introducido en la boca del usuario. Algunas de estas patentes dan a conocer medios de hélice, que tras la inhalación ayudan a distribuir el polvo fuera de la cápsula, de manera que no es necesario depender exclusivamente del aire inhalado para aspirar el polvo de la cápsula. Por ejemplo, en la patente de EE.UU. número 2 517 482, se da a conocer un dispositivo con una cápsula contenedora de polvo situada en una cámara inferior antes de la inhalación, donde ésta es perforada mediante la depresión manual de una clavija de perforación por el usuario. Después de la perforación, se inicia la inhalación y la cápsula es atraída a una cámara superior del dispositivo donde ésta se desplaza en todas las direcciones para provocar la distribución del polvo a través de los orificios perforados y hacia la corriente de aire inhalado. La patente de EE.UU. número 3 831 606 da a conocer un dispositivo de inhalación con múltiples clavijas de perforación, medios de hélice, y una fuente de potencia auto-contenida para hacer funcionar los

medios de hélice a través de una manipulación manual externa, de manera que tras la inhalación el medio de hélice ayuda a distribuir el polvo hacia el flujo de aire inhalado. Véase asimismo la patente de EE.UU. 5 458 135.

La descripción anterior de la técnica anterior está tomada en gran parte de la patente de EE.UU. número 3 948 264, de Wilke et al., quienes dan a conocer un dispositivo para facilitar la inhalación de una medicación en polvo que comprende una parte de cuerpo con canales de entrada principal y secundario y con un canal de salida. El canal de entrada secundario proporciona un cierre para una cápsula que contiene la medicación en polvo, y el canal de salida está formado como una boquilla, que sobresale del cuerpo. Se proporciona una estructura de perforación de la cápsula, que tras una rotación efectúa uno o más orificios en la cápsula de manera que tras la vibración de la cápsula mediante un vibrador electromecánico, el fármaco en polvo puede ser liberado de la cápsula. El medio de perforación dado a conocer en el documento de Wilke et al., comprende tres agujas de perforación montadas radialmente, forzadas por resorte, montadas en una cámara trocoidal. Tras la rotación manual de la cámara, el movimiento radial hacia dentro, simultáneo, de las agujas perfora la cápsula. La rotación subsiguiente de la cámara permite que las agujas sean replegadas por sus monturas de resortes a sus posiciones originales para retirar las agujas respecto de la cápsula. En su extremo más interior, el vibrador electromecánico comprende una barra del émbolo vibratoria que se proyecta en la intersección del canal de entrada y el canal de salida. Conectado a la barra del émbolo hay un zumbador de solenoide mecánico para excitar la barra para que vibre. El zumbador está dotado de una pila eléctrica de alta energía y es activado mediante un pulsador externo. De acuerdo con Wilke et al., tras la inhalación a través de un canal de salida y la pulsación simultánea de un conmutador para activar el medio de vibración electromagnético, se aspira aire a través de uno o más canales de entrada y la corriente de aire a través de un canal de entrada secundario hace subir la cápsula contra una barra del émbolo vibratoria. De ese modo, se hace vibrar rápidamente la cápsula con el polvo siendo fluidizado y distribuido desde los orificios perforados en ésta. Esta técnica se utiliza normalmente en fabricación, para distribuir polvo a través de una tolva, en donde se hace vibrar la tolva para fluidizar el polvo y desplazarlo a través de la salida de la tolva. Los orificios perforados en la cápsula representan la salida de la tolva. El flujo de aire a través del canal de entrada ayuda a la retirada del polvo desde la cápsula y transporta este polvo a través del canal de salida hasta la boca del usuario. Wilke et al. dan a conocer además que el medio de vibrador electromecánico puede estar situado en ángulo recto respecto de la cámara de entrada, y que la amplitud y la frecuencia de la vibración puede modificarse para regular las características de distribución del inhalador.

El vibrador en el inhalador de Wilke et al. dado a conocer, es un dispositivo electromecánico que consiste en una barra impulsada por un zumbador de solenoide. De acuerdo con Wilke et al., este medio electromecánico puede ser un motor que impulsa una leva. Un inconveniente de la implementación del inhalador que se da a conocer por Wilke, es el movimiento mecánico relativamente grande requerido para que la barra haga vibrar eficazmente la cápsula. El movimiento grande de la barra, habitualmente de cientos de micras, es necesario debido a la elasticidad de las paredes de la cápsula y a la inercia del fármaco y de la cápsula.

Los zumbadores de solenoide tienen habitualmente frecuencias de funcionamiento menores de cinco kHz. Esta frecuencia de funcionamiento tiende a ser ruidosa, y por lo tanto desde el punto de vista del paciente no es deseable cuando está incorporada en un inhalador de polvo seco. Otro inconveniente de los accionadores electromecánicos de Wilke es la necesidad de una fuente de alta energía, requiriéndose por lo tanto una fuente de batería grande o cambios frecuentes del paquete de baterías para las unidades portátiles. Estas dos características no son deseables desde el punto de vista de la seguridad y de la "facilidad de uso" del paciente.

El inhalador de Wilke et al. está concebido principalmente para reducir la cantidad de polvo abandonado en la cápsula, en relación con otros inhaladores citados en la descripción de patente. Sin embargo, Wilke et al. no tratan la necesidad de desagregar el polvo en tamaños de partícula o grupos de menos de 6 micras de tamaño tal como se requiere para distribuir eficazmente la medicación a los pulmones; por el contrario los inhaladores de Wilke et al., tal como los de la técnica anterior, siguen dependiendo de la velocidad de la corriente de aire para desagregar el polvo lanzado a la corriente de aire, en tamaños de partícula adecuados para la distribución a los pulmones.

En la patente de EE.UU. número 5 284 133, de Bums et al., se da a conocer otro dispositivo de inhalación de la técnica anterior. En este dispositivo, una medicación líquida es atomizada por un dispositivo ultrasónico tal como un elemento piezoeléctrico. A continuación, una corriente de aire, habitualmente a gran velocidad, o un propulsor transportan al paciente las partículas atomizadas. Sin embargo, la energía necesaria para atomizar la medicación líquida en el nebulizador es prohibitivamente elevada, haciendo que este enfoque para la distribución de medicamentos a los pulmones sea viable fundamentalmente solo como unidad de sobremesa.

Por lo tanto, los dispositivos de la técnica anterior tienen una serie de desventajas, que incluyen:

- El rendimiento de los inhaladores de la técnica anterior depende del caudal generado por el usuario. Un caudal menor puede tener como resultado que el polvo no se desagrega totalmente, y por lo tanto afecta negativamente a la dosis distribuida al paciente.

- Inconsistencia en la disponibilidad biológica de los fármacos entre una dosis y otra, debido a la ausencia de consistencia en el proceso de desagregación.
- Grandes requisitos energéticos para impulsar los inhaladores con base electromecánica, lo que incrementa el tamaño de los dispositivos.

5 Otra desventaja de los dispositivos de la técnica anterior es la capacidad para distribuir solamente una dosis fija de medicamento al paciente, mientras que las necesidades de los pacientes con respecto a la dosificación del medicamento pueden variar dependiendo del estado actual de la condición médica del paciente. Por ejemplo, un paciente diabético puede necesitar cantidades diferentes de insulina en base a la medición de la concentración de glucosa en la sangre del paciente.

10 En el documento U.S. 5 694 920, publicado el 9 de diciembre de 1997, se da a conocer un inhalador que utiliza la vibración para facilitar la suspensión del polvo en un gas, que supera las desventajas y los inconvenientes mencionados y otros de la técnica anterior. Más en concreto, el inhalador de nuestra patente mencionada comprende un vibrador piezoeléctrico para hacer vibrar el polvo. Se da a conocer un controlador para controlar el suministro (es decir, la amplitud y/o la frecuencia) de la electricidad de accionamiento al vibrador, para provocar la
 15 vibración del polvo que está adaptada para suspender de forma óptima por lo menos una parte del polvo en el gas. Tal como se describe en nuestra patente mencionada, el controlador puede comprender un control accionable por el usuario para permitir al usuario seleccionar las frecuencias y/o amplitudes de vibración con objeto de suspender de forma óptima en el gas el tipo de polvo que está utilizándose actualmente en el inhalador. El control accionable por el usuario está pre-calibrado con el controlador para provocar que el controlador ajuste la frecuencia y/o la amplitud
 20 de la electricidad de accionamiento suministrada al vibrador, a la necesaria para hacer vibrar el tipo de polvo seleccionado por el control accionable por el usuario, de tal forma que suspenda de manera óptima por lo menos una parte del polvo en el gas. El control accionable por el usuario puede comprender gradaciones de selección en términos del tamaño medio de las partículas de polvo a suspender en el gas, y/o en términos de las frecuencias y amplitudes de vibración deseadas. La frecuencia de vibración se ajustaría, por lo menos, a unos 12 kHz, para
 25 suspender de manera óptima en el gas dichos medicamentos en polvo utilizados normalmente. Por supuesto, la frecuencia y la amplitud de vibración pueden ajustarse para optimizar la suspensión de la medicación en polvo que se está utilizando.

30 Se establece un campo electrostático a través de la corriente de aire, de manera que controlando la intensidad del campo electrostático se introducen en la corriente de aire principalmente solo los tamaños de partícula de interés, mientras que las partículas de mayor tamaño son abandonadas en el recipiente. Esto reduce la inconsistencia asociada con la disponibilidad biológica del medicamento debido a las partículas grandes que se depositan en la boca o en la garganta, tal como es habitual con los dispositivos descritos en la técnica anterior.

35 Los documentos WO 02/04055 A1 y U.S. 2002/0129812 A1 dan a conocer dispositivos de nebulización para la distribución de agentes terapéuticos que son fluidos. Se accede repetidamente a los compartimentos de los agentes terapéuticos fluidos, en concreto cada vez que va a ser inhalada cierta cantidad de agente. Por lo tanto, existe un riesgo de exposición al oxígeno y/o a la humedad, inherente a esta clase de dispositivos de inhalación.

El documento WO 99/64095 A2 da a conocer un dispositivo de inhalación que requiere circuitos electrónicos para controlar electrónicamente la dosificación.

El documento EP 1 166 812 A1 da a conocer un envase de ampolla para utilizar con dispositivos de inhalación.

40 El documento U.S. 6 142 146, publicado el 7 de noviembre de 2000, da a conocer un inhalador con elementos piezoeléctricos que están diseñados para vibrar a amplitudes y frecuencias diferentes, de manera que, por ejemplo, pueden dispersarse ventajosamente desde el mismo inhalador dos medicamentos diferentes, sin comprometer el rendimiento de ninguno de los medicamentos. Esto permite la distribución de dos fármacos que, si bien actúan conjuntamente, puede no ser fácil almacenar conjuntamente. Por ejemplo, puede disponerse un inhalador para el
 45 asma que contiene un broncodilatador, tal como albuterol, y un esteroide que pueden requerir diferentes configuraciones del piezoeléctrico.

Análogamente, la patente de EE.UU. número 6 684 879 publicada el 3 de febrero de 2004, de Coffee et al., muestra un inhalador que utiliza dos o más resonadores piezoeléctricos dispuestos para resonar a frecuencias diferentes con objeto de aerosolizar gotitas de líquido.

50 La presente invención da a conocer una mejora sobre los dispositivos de inhalación de la técnica anterior, tales como nuestra mencionada patente de EE.UU. número 6 142 146. Esta invención permite al usuario administrar fácilmente dosis variables de un fármaco o agente terapéutico. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "medicación", "agente terapéutico", "agente" y "fármaco" se utilizan de manera intercambiable. Los inhaladores de la técnica anterior permitían al usuario solamente administrar una única, o un número

extremadamente limitado de dosis a la vez. El objetivo de la presente invención es permitir al usuario administrar dosis variables de uno o varios fármacos o agentes terapéuticos en una única inhalación o en un número controlado de inhalaciones. Otro objetivo de la invención es limitar el número de inhalaciones necesarias para administrar una cantidad deseada de una medicación o de una combinación de medicaciones diferentes, y por lo tanto mejorar la compatibilidad y la eficacia.

Este objetivo se consigue mediante los dispositivos de inhalación de la reivindicación 1.

Por ejemplo, en el caso de la distribución de insulina en polvo en un inhalador, los inhaladores disponibles actualmente para la distribución de insulina en polvo son todos ellos dispositivos de una sola dosis. Sin embargo, una persona que padece diabetes puede necesitar dosis variables de insulina, múltiples veces durante un día, en función de una medición de su nivel de azúcar en sangre cada vez. Esto significa que el usuario debe transportar diversos dispositivos de inhalación que distribuyen cada uno dosis diferentes, o bien el paciente debe tomar varias aspiraciones en sucesión para conseguir una dosis deseada. El inhalador de la presente invención da a conocer una forma eficiente y cómoda de proporcionar dosis variables de insulina en una sola etapa de inhalación.

En una realización, la invención da a conocer un inhalador con dos (o varios) mecanismos vibradores o elementos piezoeléctricos utilizables. Por lo tanto, en el inhalador de la presente invención pueden insertarse envases de ampolla individuales de insulina de acción rápida con diferentes dosis en el inhalador para proporcionar la dosis necesaria. Por ejemplo, si el usuario necesita 8 unidades de insulina, podría cargarse un envase de ampollas con 5 unidades y un envase de ampollas con 3 unidades en el inhalador, y ser distribuidos en un solo disparo. Por lo tanto, el inhalador de la presente invención da a conocer la administración simple y eficaz de cantidades variables de una medicación sin las múltiples inhalaciones requeridas por los inhaladores de la técnica anterior.

En otra realización de la invención, el inhalador contiene dos o varios mecanismos vibradores o elementos piezoeléctricos situados, cada uno, en cámaras de distribución de polvo diferentes. La estructura del inhalador permite al usuario insertar envases de ampolla individuales de un fármaco, que pueden contener dosis de medicación iguales o diferentes, en el inhalador para la distribución de un solo disparo. En una segunda realización del inhalador, los dos o varios mecanismos vibradores o elementos eléctricos están situados en la misma cámara de distribución de polvo.

En otra realización de la invención, dos (o varias) tiras de cartuchos están insertadas en la parte posterior del inhalador. Cada tira contiene uno o varios envases de ampolla que contienen un fármaco o una medicina. El usuario selecciona la dosis deseada de la medicina o del fármaco, accediendo a uno o a una serie de envases de ampolla en una o ambas (o más) etapas de cartucho.

En otra realización de la invención, se insertan envases de ampolla individuales de un fármaco o de una medicina utilizando un mecanismo o una herramienta que permite la selección y manipulación de envases de ampolla sin contacto con los dedos.

En otra realización de la invención, los envases de ampolla están empaquetados en un carrete o cartucho giratorio y se dejan caer, o se colocan de uno en uno, en el inhalador.

En otra realización de la invención (ilustrada en la figura 13), pueden activarse simultáneamente mediante un solo mecanismo vibrador o elemento piezoeléctrico múltiples envases de ampolla o bolsas de papel metalizado que contienen un fármaco, siendo abiertas o perforadas y expuestas a una cavidad resonante al mismo tiempo antes de la administración del fármaco, permitiendo de ese modo la distribución de una dosis variable del fármaco mediante la expulsión del fármaco desde la cavidad resonante, por ejemplo mediante un chorro de inyector sintético según las explicaciones del documento US 2005/0183724-A1.

En otra realización de la invención (ilustrada en la figura 14), se distribuye a un paciente una dosis variable de un medicamento utilizando, por lo menos, un mecanismo vibrador o un elemento piezoeléctrico, que se utiliza para activar de forma simultánea o secuencial múltiples envases de dosis seleccionados para tener como resultado la distribución de una dosis específica del fármaco en una inhalación, en donde la dosis puede variarse de acuerdo con las necesidades del paciente. En esta realización, una combinación de varios envases de dosis menores tiene como resultado una dosis total controlada que satisface las necesidades de un paciente. Los envases de dosis son preferentemente envases de ampolla o bolsas de papel metalizado. Según esta realización de la invención, los envases de dosis comprenden múltiples cavidades pequeñas o micro-envases de ampolla sobre un papel metalizado o en el interior de un envase de ampolla que es desplazado de forma continua o intermitente durante la única inhalación/administración del fármaco, pasando sobre el vibrador o elemento piezoeléctrico u otro accionador mecánico, en donde la dosis variable distribuida al paciente en una inhalación está definida por el número de cavidades pequeñas o micro-envases de ampolla que son abiertos o perforados y administrados al paciente durante la inhalación. En una realización, cada micro-ampolla puede contener la misma cantidad de fármaco, por ejemplo,

0,5 mg del fármaco. Para la distribución al paciente de 1 mg del fármaco, son abiertas o perforadas 2 micro-ampollas. Análogamente, para la distribución de 2 mg del fármaco, son abiertas o perforadas 4 micro-ampollas.

5 En otra realización de la invención (ilustrada en la figura 15), se distribuye una dosis variable de un fármaco a un paciente utilizando, por lo menos, un mecanismo vibrador o elemento piezoeléctrico, que se utiliza para activar simultáneamente uno o varios envases de dosis. El número de envases de dosis activados determinará la dosis total distribuida al paciente.

10 En otra realización de la invención (ilustrada en la figura 16), se dispone un detector para monitorizar la cantidad de fármaco distribuido cuando está siendo administrado desde uno o varios envases de dosis que contienen una cantidad de fármaco que excede la cantidad que necesita el paciente. A continuación, el detector detiene la distribución del fármaco una vez que se ha distribuido al paciente la dosis necesaria, y el fármaco restante se desecha o se retiene para una administración futura. Preferentemente, el detector es un detector óptico o acústico que puede detectar y cuantificar partículas de aerosol que se desplazan a través del canal de flujo del dispositivo de inhalación. En otra realización, el detector es un detector que detecta la cantidad de fármaco que queda en el envase de ampolla o en el envase de dosis, en donde el detector es preferentemente un detector piezoeléctrico o detector de microbalanza de cuarzo, o un detector acústico. En una realización, el elemento piezoeléctrico que se utiliza para activar y hacer vibrar el fármaco se utiliza asimismo como detector para detectar la cantidad de fármaco que queda en la ampolla o en el envase de dosis, midiendo la frecuencia resonante del envase de dosis o del envase de ampollas, o los parámetros electromecánicos del accionador piezoeléctrico, tal como la admitancia del accionador piezoeléctrico. En una realización, se utiliza un detector acústico para detectar propiedades acústicas de la ampolla o para medir las ondas sónicas resonantes generadas en la ampolla y monitorizar de ese modo la cantidad de fármaco que sigue quedando en la ampolla. Una vez que el detector ha detectado que ha sido distribuida al paciente la cantidad requerida del fármaco, midiendo la cantidad de fármaco restante o cuantificando las partículas de aerosol que se desplazan a través del canal de flujo, el detector envía una señal al circuito de control para detener la distribución de fármaco al paciente. En otra realización, el detector detecta ópticamente la cantidad del fármaco que queda en el envase de dosis o en la ampolla, mediante la medición de la transmisión óptica a través del envase de dosis o de la ampolla.

30 En otra realización de la invención (ilustrada en la figura 17), un bote contiene cantidades de fármaco suficientes para más de una dosificación del fármaco. El bote tiene una salida que comunica con una placa de dosificación que, en una forma preferida, comprende un disco giratorio con cavidades de micro-dosificación de tamaños iguales o variables, y una primera placa de válvula que, en una forma preferida, comprende una primera tapa giratoria que está situada entre el bote y la placa de dosificación para permitir la selección del número de cavidades a llenar con fármaco, permitiendo de ese modo seleccionar una dosis variable del fármaco. En dicha realización, la primera placa de válvula permite abrir un número seleccionado de cavidades a llenar con el fármaco procedente del bote. Una segunda placa de válvula que, en una forma preferida, comprende un segundo disco giratorio, está situada entre la placa de dosificación y la cavidad resonante de un inhalador desde el cual se lleva a cabo la distribución del fármaco utilizando un mecanismo vibrador o un elemento piezoeléctrico para aerosolizar y distribuir el fármaco. En uso, la primera placa de válvula se abre para seleccionar un número específico de micro-cavidades correspondiente a la dosis deseada. A continuación, se llenan desde el bote las cavidades seleccionadas. A continuación, se cierra la primera placa de válvula y se abre la segunda placa de válvula permitiendo que el fármaco sea transferido a la cavidad resonante para su aerosolización y distribución al paciente mediante el lanzamiento del fármaco desde la cavidad resonante, por ejemplo mediante un chorro de inyector sintético de acuerdo con las explicaciones del documento US 2005/0183724-A1.

45 En otra realización de la invención, la dosis distribuida es estimada a partir del tiempo de distribución y de una curva de calibración apropiada, en donde el tiempo de la vibración o de la activación piezoeléctrica de la ampolla o del envase de fármaco, está correlacionado con la dosis distribuida. En esta última realización, la dosis necesaria se distribuye controlando el tiempo de distribución del fármaco, o más específicamente controlando el tiempo o el ciclo de trabajo de la activación del mecanismo vibrador o del elemento piezoeléctrico en contacto con el envase de fármaco. En esta realización, para una dosis máxima se distribuye toda la cantidad del fármaco contenido en una ampolla o envase individual de fármaco, o bien para una dosis menor del fármaco se distribuye una cantidad parcial del fármaco contenido en una ampolla o envase individual de fármaco. Desconectando el elemento vibratorio antes de que se haya distribuido la dosis completa contenida en un envase individual de fármaco, puede distribuirse a un paciente una dosis variable del fármaco. Alternativamente, puede distribuirse a un paciente una dosis variable del fármaco haciendo funcionar el elemento vibratorio con una entrada de energía menor, lo que tiene como resultado una activación vibratoria menor, o haciendo funcionar el elemento vibratorio con un ciclo de trabajo menor, conectando y desconectando intermitentemente la salida vibratoria.

A partir de los siguientes dibujos y descripción detallada se verán otros métodos, dispositivos, características y ventajas de la presente invención. Se entiende que la totalidad de dichos métodos, dispositivos, características y ventajas adicionales que están comprendidos dentro de esta descripción, están en el interior del alcance de la presente invención, y están protegidos por las reivindicaciones anexas.

Haciendo referencia a los siguientes dibujos pueden comprenderse mejor muchos aspectos de la invención. Los componentes de los dibujos no están necesariamente a escala, haciéndose por el contrario énfasis en ilustrar claramente los principios de la presente invención. En los dibujos, los números de referencia iguales designan partes correspondientes a través de todas las diversas vistas, en las que:

- 5 la figura 1 es una vista esquemática en sección transversal longitudinal, de una primera realización del inhalador fabricado de acuerdo con la presente invención;
- la figura 2 es una vista en perspectiva del inhalador de la figura 1;
- la figura 3 es una vista en perspectiva superior de un cartucho o envase de ampolla de fármaco o farmacéutico, utilizado en la primera realización;
- 10 la figura 4 es una vista similar a la figura 1, de una segunda realización de la invención.
- la figura 5 es una vista en perspectiva en planta superior, de la segunda realización de la invención;
- la figura 6 es una vista esquemática en sección transversal longitudinal de la segunda realización de la invención;
- la figura 7 es una vista en perspectiva superior de la tercera realización de la invención;
- 15 la figura 8 es una vista en perspectiva superior de las tiras de cartuchos utilizadas en la tercera realización de la invención de la figura 7;
- la figura 9 es una vista en perspectiva superior de la cuarta realización de la invención;
- la figura 10 es otra vista en perspectiva superior de la cuarta realización de la invención de la figura 9;
- 20 la figura 11 es una vista en perspectiva superior del lanzador y el dispositivo de almacenamiento secundario utilizados en la cuarta realización de la invención de las figuras 9 y 10;
- la figura 12 es una vista en perspectiva superior de la quinta realización de la invención y del carrito utilizado con el inhalador; y
- las figuras 13 a 17 ilustran realizaciones alternativas de la invención.
- 25 Las figuras 1 a 3 ilustran una primera realización de la presente invención. Un inhalador 10 incluye un alojamiento 18 metálico o de plástico duro, con una sección transversal longitudinal en forma de L en general, con una tapa 11 de la boquilla. El alojamiento 18 incluye cuatro aberturas 20, 28, 30 y 32 de flujo de aire. El inhalador 10 incluye un conducto principal 26 de flujo de aire, que se extiende a lo largo de la longitud del alojamiento 18 desde la parte frontal 22 (en la abertura 20) hasta la parte trasera 24 del mismo (en la abertura 28) y tiene una sección transversal de forma cuadrada en general, para permitir el flujo de aire a su través (indicado por la flecha F en la figura 3).
- 30 El conducto 31 de aire secundario opcional tiene en general forma de L y discurre longitudinalmente desde la abertura 30 en la superficie de la parte posterior 24 del alojamiento 18 hasta el conducto principal 26. Una válvula 50 de flujo unidireccional está montada en la superficie interior del conducto principal 26 a través de un mecanismo de bisagra (no mostrado) forzado por resorte, que está adaptado para provocar que la válvula 50 bloquee por completo el flujo S de aire a través del conducto 31 hasta el conducto principal 26, cuando la presión del flujo de aire F en el
- 35 conducto principal 26 está por debajo de un umbral predeterminado indicativo de inhalación a través del conducto 26 por un usuario.
- 40 Dos cámaras 54, 55 de distribución de polvo están formadas en el alojamiento 18 para contener cartuchos 34, 35 de medicación en polvo a inhalar. El alojamiento 18 comprende una parte 75 de panel móvil de manera articulada en la parte posterior 24 para permitir que los envases de ampolla o cartuchos 34, 35 que contienen un fármaco o producto farmacéutico sean introducidos en las dos cámaras 54, 55 y situados en los asientos 52 de los mecanismos de vibración 36, 37, respectivamente entre los cuatro medios de guiado 60A, 60B, 60C, 60D de forma que los cartuchos 34, 35 están acoplados mecánicamente a los cartuchos 34, 35 para permitir que sea transmitida la máxima energía vibratoria desde los mecanismos de vibración 36, 37 a los cartuchos 34, 35. Los medios de guiado 60A, 60B, 60C, 60D están diseñados para permitir una fácil inserción a mano de los cartuchos 34, 35 desde cualquier embalaje
- 45 secundario (no mostrado) y la retención de la cápsula en los asientos 52 en las dos cámaras 54, 55. Preferentemente, la tapa 11 de la boquilla está acoplada al panel 75 de manera giratoria articulada.

Asimismo, el inhalador 10 comprende preferentemente un detector 40 convencional en miniatura de la presión o de la velocidad de la corriente de aire, montado en la superficie interior del conducto 16 para detectar la velocidad y/o la presión de la corriente de aire F. Preferentemente, el detector 40 comprende un conmutador de límite elástico de solapa sometida a resorte, que genera señales electrónicas indicativas de la velocidad y/o la presión del flujo de aire F en el conducto 26, y transmite dichas señales para controlar la activación del mecanismo vibrador en base a dichas señales. Alternativamente, el detector 40 puede comprender un detector de presión o un detector acústico y un control tal como se describe en la patente de EE.UU. número 6 152 130 asignada a Microdose Technologies, Inc.

Preferentemente, el circuito de control 48 está realizado como un chip de circuito integrado de aplicación específica y/o como algún otro tipo de chip de circuito muy integrado. Alternativamente, el circuito de control 48 puede adoptar la forma de un microprocesador, o de componentes discretos eléctricos y electrónicos.

Los mecanismos de vibración 36, 37 son preferentemente elementos piezoeléctricos, formados de un material que tiene una alta frecuencia vibratoria resonante, preferentemente ultrasónica, (por ejemplo, aproximadamente de 10 kHz hasta 100 MHz) y se hace que vibren con una frecuencia y una amplitud concretas dependiendo de la frecuencia y/o amplitud de la electricidad de excitación aplicada a los elementos piezoeléctricos 36, 37. Ejemplos de materiales que pueden ser utilizados para constituir los elementos piezoeléctricos 36, 37 incluyen cuarzo y materiales cerámicos policristalinos (por ejemplo, titanato de bario y circonato de plomo). Ventajosamente, haciendo vibrar los elementos piezoeléctricos 36, 37 a frecuencias ultrasónicas, puede evitarse el ruido asociado con la vibración de los elementos piezoeléctricos 36, 37 a frecuencias menores (es decir, no ultrasónicas).

En la presente invención se da a conocer asimismo una realización del inhalador sin el conducto opcional 30 de aire y sin la abertura 30 de flujo de aire y la válvula 50. En esta realización, el polvo de fármaco se descarga directamente al canal principal 26 de flujo de aire.

En esta primera realización de la presente invención, el fármaco está almacenado como dosis unitarias en envases de ampolla individuales 34, 35. En concreto haciendo referencia a la figura 3, los envases de ampolla individuales 34, 35 pueden contener dos partes: una ampolla 90 y un sustrato etiquetado 92. La ampolla 90 contiene dosis o partes alícuotas controladas de una medicación en polvo seco o de un fármaco líquido. El sustrato etiquetado 92 sirve a varios propósitos: proporciona información sobre qué tipo y qué cantidad de fármaco o de medicación hay en la ampolla; soporta la ampolla; y proporciona un asidero para cargar fácilmente los envases de ampolla 34, 35 en el inhalador 10. Un número grande u otros signos (en este caso, el número "9iu") en la etiqueta 92, indican el tamaño de la dosis contenida en el envase de ampolla. Por ejemplo, el número "9iu" indica que el envase de ampolla contiene 9 unidades de insulina. Envases de dosis de otro tamaño, por ejemplo un envase de 3 unidades, permitirían al usuario seleccionar una dosis de 3, 6, 9 ó 12 unidades en una sola aspiración seleccionando uno o combinando dos envases de ampolla. Análogamente, los envases de ampolla que contienen 1, 2 y 4 unidades permitirían al usuario seleccionar una dosis de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 unidades en una sola aspiración seleccionando uno o combinando dos envases de ampolla. Análogamente, los envases de ampolla que contienen 3, 4 y 5 unidades permitirían al usuario seleccionar una dosis de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 unidades en una sola aspiración seleccionando uno o combinando dos envases de ampolla. La numeración grande permite al usuario calcular fácilmente la combinación deseada de envases de ampolla a insertar en el inhalador. Los envases de ampolla 34, 35 pueden contener asimismo un indicador o etiqueta legibles electrónica o mecánicamente; conteniendo la etiqueta o el indicador información sobre los contenidos de la ampolla. El inhalador puede comprender un mecanismo para leer esta información con objeto de verificar que el usuario recibe la dosis correcta del fármaco correcto.

En la figura 4 se muestra una segunda realización preferida 100 de la presente invención. En esta realización, el inhalador 100 contiene solamente una cámara 102 de distribución de polvo. La cámara 102 contiene dos mecanismos de vibración 104, 106, que permiten colocar dos envases de ampolla 34, 35 en el asiento de los mecanismos de vibración 104, 106. El flujo P de aire que comprende el fármaco procedente de los cartuchos 34, 35 fluye a través del pasadizo 108 a través del conducto 31 hasta el conducto principal 26.

Las figuras 5 y 6 muestran una tercera realización 202 de la presente invención. En esta realización, el inhalador está diseñado para alojar un par de tiras de cartuchos de las que se muestra solamente una 214, que están insertadas en una ranura (no mostrada) en el dorso 204 del inhalador 202. Una tapa 206 (que se muestra tapada) de la boquilla está acoplada articulada giratoriamente sobre una boquilla (no mostrada) en la parte frontal del inhalador. Cada tira de cartuchos lleva una serie de envases de ampolla 34. Preferentemente, todos los envases de ampolla 34 en una tira concreta contienen cantidades similares de medicación. El usuario controla la dosis deseada de la medicina o del fármaco cargando en el inhalador dos tiras de cartuchos con cargas diferentes de envases de ampolla, y deslizando los botones 212 en la parte superior del inhalador 202 para acceder a uno o varios envases de ampolla en cada tira y perforarlos. Una vez que el usuario ha seleccionado la dosis deseada y los envases de ampolla 90 han sido perforados, los vibradores piezoeléctricos desagregan la medicación. Preferentemente, puede disponerse un detector de flujo y retroalimentación, tal como un generador de ruido o una o varias lámparas 210, tal como se describe en la solicitud publicada de EE.UU. número US 2003/0041859-A1, para informar al usuario cuando se ha inhalado correctamente la medicina y cuando se ha completado la dosis. En función de la dosis total requerida, el usuario puede necesitar conmutar las tiras de cartuchos e inhalar de nuevo, o tomar inhalaciones

adicionales con el mismo cartucho. Después de que el usuario ha inhalado, se hace avanzar las tiras respectivas, por ejemplo como una cámara de película, más allá de las ampollas utilizadas. Preferentemente, la cubierta 208 en torno las tiras 214 se fabrica transparente para permitir al usuario observar cuándo están vacías las tiras 214.

5 La figura 6 muestra una tira 214 de cartuchos consistente con la tercera realización preferida de la presente invención. La 214 de cartuchos consiste en múltiples cartuchos 34 con las etiquetas o los índices impresos sobre la misma.

10 Una cuarta realización de la presente invención, que se muestra en las figuras 7 a 9, permite al usuario seleccionar ampollas individuales 90 o combinaciones de las mismas desde un cartucho protector, e insertar dichas una o dos ampollas 90 dependiendo de la dosis de fármaco requerida, en las ranuras 312 de recepción en un inhalador 300 utilizando un mecanismo o una herramienta 314. Tal como se ha descrito previamente, el inhalador puede comprender un detector de flujo y retroalimentación tal como un generador de ruido o luces 310 para informar al usuario cuando se ha inhalado correctamente la medicina y cuando se ha completado la dosificación. Asimismo, si el usuario no está inhalando correctamente, el inhalador 300 puede estar programado para detener la dosificación hasta que el usuario esté inhalando correctamente. El inhalador 300 puede estar programado asimismo para sumar el número de ampollas distribuidas y mantener un total dinámico de la duración del evento de dosificación, y visualizar el total en un LCD 302 o similar.

20 En esta realización, un dispositivo de embalaje secundario o cartucho protector 320 protege y almacena las ampollas individuales 90 antes de su utilización. El dispositivo de embalaje secundario 320 contiene ranuras 322 para contener las ampollas 90. El desplazamiento de las ampollas 90 desde el dispositivo de embalaje secundario 320 al inhalador 300 se consigue utilizando un mecanismo o una herramienta 314. El mecanismo o la herramienta 312 comprende preferentemente un par carriles paralelos 324 con una ranura para permitir capturar fácilmente las ampollas 90. Una pantalla protectora 316 en el mecanismo o la herramienta 314 protege la ampolla 90 cuando está siendo transportada entre el cartucho y la herramienta en uso. El mecanismo o la herramienta 314 es insertado en el cartucho 320 a través de la ranura 322 para agarrar una ampolla 34. A continuación, el usuario retira el mecanismo o la herramienta 314, lo desplaza a una abertura 312 del inhalador 300 y lo inserta en la misma. El mecanismo o la herramienta 314 se deja en su posición mientras es utilizado el inhalador. A continuación se retira el mecanismo o la herramienta 314, llevándose con el mismo la ampolla gastada. Una característica y una ventaja de la utilización del mecanismo o de la herramienta es que pueden evitarse la contaminación o posibles daños a la ampolla provocados por el contacto con los dedos o la mano del usuario.

30 Una quinta realización de la presente invención utiliza un carrete o un carro giratorio 402 para proteger las ampollas 90 antes de su distribución, tal como se ilustra en la figura 10. Durante su utilización, el carro giratorio 402 está montado en una ranura 404 en el inhalador 400. El carro giratorio 402 se gira para distribuir una ampolla 90 a la abertura 410. Las ampollas 90 pueden caer desde la ranura 404 a través de la abertura 410 al inhalador, donde pueden abrirse y procesarse tal como anteriormente. Cada una de las ampollas contenidas en el carrete o carro giratorio contiene la misma dosis del fármaco. En las figuras 11 y 12 se ilustran otras estructuras y técnicas de embalaje para proteger las ampollas.

40 A continuación haciendo referencia a las figuras 13A y 13B, una realización de la presente invención comprende la cavidad resonante 500 que puede aerosolizar y expulsar la sustancia del fármaco desde aberturas 510 de expulsión del fármaco, tras la activación mediante el vibrador 530, tal como un accionador piezoeléctrico o un transductor, que está acoplado a la cavidad resonante 500. Está prevista una ventana 520 de distribución de ampollas o envases de dosis para depositar una cantidad variable de la sustancia del fármaco en la cavidad resonante 500. La cinta 540 de ampollas es acoplada por el mecanismo 560 de avance de la cinta, y se le hace avanzar antes de la dosificación para poner en contacto con la ventana de distribución 520 las ampollas o envases de dosis que contienen fármaco. En esta realización, son perforadas o abiertas un número seleccionado de ampollas 550 sobre una cinta 540 de ampollas para tener como resultado la distribución de una dosis deseada del fármaco. En esta realización, son activados múltiples envases 550 de dosis mediante un vibrador 530, abriéndolos y exponiéndolos simultáneamente a la cavidad resonante 520 al mismo tiempo, antes de la administración del fármaco, permitiendo de ese modo la distribución de una dosis variable del fármaco mediante el recurso de expulsar el fármaco desde la cavidad resonante, por ejemplo mediante un chorro de inyector sintético.

50 A continuación haciendo referencia a la figura 14A, en otra realización de la invención se distribuye a un paciente una dosis variable de un fármaco utilizando por lo menos un vibrador 690, tal como un elemento piezoeléctrico, que activa de forma simultánea o secuencial múltiples envases de dosis 630 o 635 seleccionados, lo que tiene como resultado la distribución de una dosis deseada específica del fármaco, preferentemente en una inhalación. La dosis distribuida puede variarse de acuerdo con las necesidades del paciente, seleccionando uno o varios envases de dosis 630 o 635. Los envases de dosis 630 y 635 están dispuestos en una cinta 600, 610 o 620 en una o varias filas tal como se ilustra en las figuras 14B y 14C, y pueden ser de formas variables, tal como envases de dosis 630 redondos o envases de dosis 635 alargados, tal como se ilustra en la figura 14D. Los envases de dosis 630 y 635 son preferentemente envases de ampolla o compartimentos similares formados en la cinta portadora 600, 610 o 620 que pueden contener una cantidad predeterminada de fármaco. En una realización, la cinta 600 es desplazada a

través de la superficie del vibrador 690 de forma continua o intermitente, siendo la cinta protectora 680 despegada de los envases 630 de dosis individuales mediante el mecanismo de despegado 680. Se hace avanzar la cinta 600 desde el carrete 670 mediante el mecanismo 660 de avance de la cinta. La flecha 650 indica la dirección del movimiento del fármaco expulsado y aerosolizado tras el accionamiento del vibrador 690. La dosis del fármaco distribuido al paciente es controlada mediante el número de envases 630 de dosis abiertos y en contacto con el accionador piezoeléctrico durante el evento de distribución del fármaco. Según esta realización de la invención, los envases de dosis comprenden múltiples cavidades pequeñas o micro-ampollas sobre una cinta o un papel metalizado o en el interior de una ampolla que es desplazada de forma continua o intermitente durante la única inhalación/administración del fármaco, pasando sobre el vibrador o elemento piezoeléctrico u otro accionador mecánico, en donde la dosis variable distribuida al paciente en una inhalación se define por el número de cavidades pequeñas o micro-envases de ampolla que son abiertos o perforados y administrados al paciente durante la inhalación. En una realización, cada micro-ampolla o envase 630 de dosis puede contener la misma cantidad de fármaco, por ejemplo, 0,5 mg del fármaco. Para la distribución al paciente de 1 mg del fármaco, son abiertas o perforadas 2 micro-ampollas. Análogamente, para la distribución de 2 mg del fármaco, son abiertas o perforadas 4 micro-ampollas.

A continuación haciendo referencia a la figura 14E, se muestra una realización de la presente invención en la que son abiertos un número seleccionado de envases de dosis o micro-ampollas 630 perforando la cubierta superior del envase de dosis, permitiendo por lo tanto la expulsión del fármaco tras el contacto con el vibrador 690 (mecanismo de perforación no mostrado). En esta realización, una serie de micro-ampollas o envases 690 de dosis están en contacto con el vibrador 690 durante el evento de dosificación. La expulsión del fármaco se produce solamente desde las micro-ampollas o envases 690 de dosis perforados o abiertos, de manera que la selección del número de envases 690 de dosis o micro-ampollas perforados abiertos define la dosis variable del fármaco a distribuir al paciente. La flecha 650 indica la dirección del movimiento del fármaco expulsado y aerosolizado tras el accionamiento del vibrador 690.

A continuación haciendo referencia a las figuras 15A y 15B, en otra realización de la presente invención, una dosis variable de un fármaco es distribuida a un paciente utilizando por lo menos un vibrador 700, que se utiliza para activar simultáneamente uno o varios envases 710 de dosis. El número de envases de dosis activados determinará la dosis total distribuida al paciente. La figura 15A ilustra la distribución de una gran cantidad de fármaco desde una serie de envases 710 de dosis perforados o abiertos, mostrándose esquemáticamente la aerosolización y expulsión del fármaco mediante flechas 720.

La figura 15B ilustra la distribución de una pequeña cantidad del fármaco desde un envase 710 de dosis perforado o abierto, mostrándose esquemáticamente la aerosolización y la expulsión del fármaco mediante la flecha 720. En esta realización, la dosis variable del fármaco está definida por el número de ampollas 710 o envases de dosis que son perforados o abiertos.

En otra realización de la presente invención mostrada en las figuras 15C y 15D, la distribución de la dosis variable del fármaco se lleva a cabo seleccionando el número de envases de dosis individuales o ampollas 710 que son perforados y abiertos, y son todos acoplados al vibrador 700. La figura 15C ilustra un envase 710 de dosis individual y la figura 15D ilustra tres envases 710 de dosis individuales, mostrándose esquemáticamente la aerosolización y expulsión del fármaco mediante flechas 720.

Las figuras 16A y 16B ilustran otra realización de la presente invención en la cual se dispone un sensor o detector para monitorizar la cantidad de fármaco distribuido. El fármaco está siendo expulsado desde uno o varios envases de dosis que contienen una cantidad del fármaco que excede la cantidad que necesita el paciente. La distribución del fármaco es detenida una vez que se ha distribuido al paciente la dosis necesaria, y el fármaco restante se desecha o se retiene para su administración futura, lo que tiene como resultado la distribución de una dosis variable del fármaco. La distribución del fármaco se detiene accionando de forma discontinua del vibrador, tal como el vibrador piezoeléctrico, que proporciona la energía vibratoria a la ampolla o al envase de dosis. Preferentemente, el detector es un detector óptico o acústico que puede detectar y cuantificar partículas de aerosol que se desplazan a través del canal de flujo del dispositivo de inhalación.

Tal como se ilustra en las figuras 16A y 16B, la columna de fármaco aerosolizado 800, que puede ser asimismo un fármaco mezclado con excipientes, se está desplazando a través del canal 810 de flujo del inhalador tal como se muestra mediante flechas 804 y 802. A continuación haciendo referencia a la figura 16A, el aerosol 800 pasa por un sensor óptico, acústico u otro sensor físico o detector que pueda medir las propiedades de la columna 800 de aerosol y deducir la cantidad de fármaco que ha pasado a través del canal de flujo 810. La fuente óptica o acústica 820 se muestra instalada en el canal de flujo 810, mientras que un detector óptico o acústico 830, instalado asimismo en el canal de flujo 810, puede detectar la atenuación de la señal emitida por la fuente 820 debida a la interacción con el aerosol 800. La atenuación de la señal, integrada en el tiempo durante el cual el aerosol pasa a través del canal de flujo 810, permite deducir la cantidad de fármaco que ha pasado a través del canal de flujo 810. Después de que ha pasado una dosis predeterminada a través del canal de flujo 810, se detiene la activación del accionador piezoeléctrico (no mostrado) y por lo tanto se interrumpe la distribución del fármaco. Por lo tanto, puede

distribuirse una dosis variable del fármaco. En otra realización, en lugar de un detector óptico o acústico 830, se instala un reflector (no mostrado), que puede reflejar una señal óptica o acústica atenuada de vuelta a una fuente óptica o acústica 820, que en esta realización puede asimismo recibir la señal reflejada, tal como es conocido en la técnica. La atenuación de la señal, integrada en el tiempo durante el cual aerosol pasa a través del canal 810, permite deducir la cantidad de fármaco que ha pasado a través del canal de flujo 810.

A continuación haciendo referencia a la figura 16B, se dispone una fuente óptica 850 instalada fuera del canal de flujo 810, con una guía de fibra óptica o una fibra óptica o un conducto óptico 840 entrando al canal de flujo 810. La señal óptica que sale de la fibra óptica 840 es atenuada por el aerosol 800 y detectada por el detector óptico 860. La señal, integrada durante el tiempo en el cual el aerosol pasa a través del canal de flujo, permite deducir la cantidad del fármaco que ha pasado a través del canal de flujo 810. Después de que ha pasado a través del canal de flujo 810 una dosis necesaria del fármaco, se detiene la activación del accionador piezoeléctrico (no mostrado) y por lo tanto se interrumpe la distribución del fármaco. Por lo tanto, puede distribuirse una dosis variable del fármaco.

Alternativamente, el detector es un detector que detecta la cantidad de fármaco que queda en el envase de ampolla o en el envase o en los envases de dosis, en donde el detector es preferentemente un detector piezoeléctrico o un detector de microbalanza de cuarzo, o un detector acústico. En una realización, el elemento piezoeléctrico que se utiliza para activar y hacer vibrar la ampolla para la expulsión del fármaco se utiliza asimismo como detector para detectar la cantidad de fármaco que queda en la ampolla o en el envase de dosis, midiendo la frecuencia resonante o parámetros electromecánicos del accionador piezoeléctrico, tal como la admitancia del accionador piezoeléctrico. En otra realización, se utiliza un detector acústico para detectar propiedades acústicas de la ampolla o para medir las ondas sónicas resonantes generadas en la ampolla y monitorizar de ese modo la cantidad de fármaco que sigue quedando en la ampolla. En otra realización, el detector detecta ópticamente la cantidad del fármaco que queda en el envase de dosis o en la ampolla, mediante la medición de la transmisión óptica a través del envase de dosis o de la ampolla. Una vez que el detector ha detectado que ha sido distribuida al paciente la cantidad requerida del fármaco, midiendo la cantidad de fármaco restante o cuantificando las partículas de aerosol que se desplazan a través del canal de flujo, el detector envía una señal al circuito de control para detener la distribución de fármaco al paciente.

A continuación haciendo referencia a las figuras 17A a 17F, en otra realización de la invención, un bote 900 contiene cantidades a granel, es decir múltiples dosis, de un fármaco. En el bote puede estar incluido un elemento higroscópico opcional 920 para absorber la humedad y mantener un nivel de humedad óptimo en el interior del bote 900. El bote 900 tiene una salida que comunica con una placa de dosificación 930 que, en una forma preferida, comprende un disco giratorio con cavidades 960 de micro-dosificación de tamaños iguales o variables, y una primera placa de válvula 940 que, en una forma preferida, comprende una primera tapa giratoria que está situada entre el bote y la placa de dosificación para permitir la selección del número de cavidades a llenar con fármaco, permitiendo de ese modo seleccionar una dosis variable del fármaco. En dicha realización, la primera placa de válvula 940 permite abrir un número seleccionado de cavidades a llenar con el fármaco procedente del bote 900. Una segunda placa de válvula 950 que, en una forma preferida, comprende un segundo disco giratorio, está situada entre la placa de dosificación y la cavidad resonante de un inhalador desde el cual se lleva a cabo la distribución del fármaco utilizando un mecanismo vibrador o un elemento piezoeléctrico para aerosolizar y distribuir el fármaco. En uso, se abre la primera placa de válvula 940 para seleccionar un número específico de micro-cavidades 960 correspondiente a la dosis deseada. A continuación, se llenan desde el bote 900 las cavidades seleccionadas tal como se muestra esquemáticamente por la flecha 970. A continuación, se cierra la primera placa de válvula 940 y se abre la segunda placa de válvula 950, permitiendo que el fármaco sea transferido tal como se muestra esquemáticamente mediante la flecha 980, a la cavidad resonante (no mostrada) para la aerosolización y distribución al paciente por expulsión del fármaco desde la cavidad resonante, por ejemplo mediante un chorro de inyector sintético. Las figuras 17B hasta 17C muestran la placa de dosificación 930 cerrada, abierta para el llenado con polvo 910, y abierta para la descarga de polvo 910 respectivamente. Las figuras 17E y 17F son vistas superiores en planta, de la placa de dosificación 930 mostrada con la primera placa de válvula 940 abierta para seleccionar una dosis variable del polvo 910 de fármaco a través de la selección de un número variable de cavidades 960 de micro-dosificación.

En otra realización de la invención, se dispone un inhalador similar al inhalador 10 mostrado en la figura 1 o al inhalador 100 mostrado en la figura 4, pero con solamente un mecanismo de vibración 36 ó 37 ó 104 ó 106. La dosis distribuida desde un solo cartucho 34 ó 35 acoplado con el mecanismo de vibración, se estima a partir del tiempo de distribución y de una curva de calibración apropiada, en donde el tiempo de vibración o del accionamiento piezoeléctrico del cartucho 34 ó 35 que puede ser una ampolla o un envase de fármaco, está correlacionado con la dosis distribuida. En esta última realización, se distribuye la dosis necesaria controlando el tiempo de distribución del fármaco, o más específicamente controlando el tiempo o el ciclo de utilización de la activación del mecanismo vibrador o del elemento piezoeléctrico en contacto con el envase de fármaco. En esta realización, se distribuye para una dosis máxima toda la cantidad del fármaco contenido en una ampolla o envase de fármaco individual, o bien se distribuye para una dosis menor del fármaco una cantidad parcial del fármaco contenido en una ampolla o envase de fármaco individual. Desconectando el elemento vibratorio antes de que se haya distribuido la dosis completa contenida en un envase de fármaco individual, puede distribuirse a un paciente una dosis variable del fármaco. Alternativamente, puede distribuirse a un paciente una dosis variable del fármaco haciendo funcionar el elemento

vibratorio con una entrada de energía menor, lo que tiene como resultado una activación vibratoria menor, o haciendo funcionar el elemento vibratorio con un ciclo de trabajo menor, conectando y desconectando intermitentemente la salida vibratoria.

- 5 Las realizaciones de la presente invención descritas anteriormente son simplemente posibles ejemplos de implementaciones, expuestos simplemente para facilitar una comprensión clara de los principios de la invención. Pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones a la realización o a las realizaciones de la invención descritas anteriormente, sin apartarse sustancialmente del espíritu y los principios de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo (10) de inhalación de polvo seco para distribuir un agente terapéutico a un paciente, en el que el agente terapéutico es un polvo seco (P) que es desagregado mediante un vibrador y captado en una corriente de aire (F) a distribuir al paciente, en el que el dispositivo de inhalación (10) comprende, por lo menos, dos vibradores (36, 37) para acoplarse selectivamente con dos o varios envases de dosis, **caracterizado por que** los dos o varios envases de dosis contienen cantidades de dosis unitarias de dicho agente terapéutico iguales o diferentes, envases de dosis los cuales se combinan para componer una dosis deseada de dicho agente terapéutico.
2. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dichos, por lo menos, dos vibradores (36, 37) vibran a la misma frecuencia y/o amplitud.
- 10 3. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dichos, por lo menos, dos vibradores (36, 37) vibran a frecuencias y/o amplitudes diferentes.
4. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dichos, por lo menos, dos vibradores (36, 37) comprenden vibradores piezoeléctricos.
- 15 5. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dichos, por lo menos, dos vibradores (36, 37) comprenden diafragmas impulsados de forma electrostática.
6. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dichos envases de dosis comprenden envases de ampolla (34, 35) que contienen cantidades medidas de dicho agente terapéutico.
7. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 6, **caracterizado por que** están soportados sobre una tira una serie de dichos envases de ampolla (34, 35).
- 20 8. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 1, **caracterizado por que** los envases de dosis comprenden tamaños de dosis seleccionados entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5 dosis unitarias.
- 25 9. Dispositivo de inhalación acorde con la reivindicación 8, **caracterizado por que** el agente terapéutico comprende insulina, y los envases de dosis comprenden 1 envase de dosis unitaria de insulina, 2 envases de dosis unitarias de insulina, 3 envases de dosis unitarias de insulina, 4 envases de dosis unitarias de insulina y 5 envases de dosis unitarias de insulina.

FIG. 1

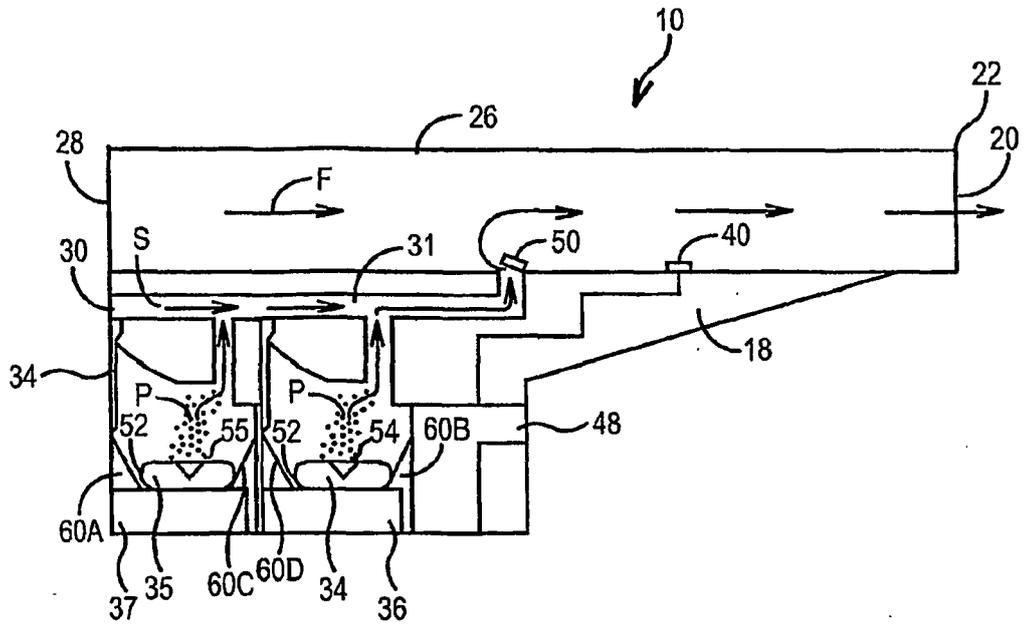


FIG. 2

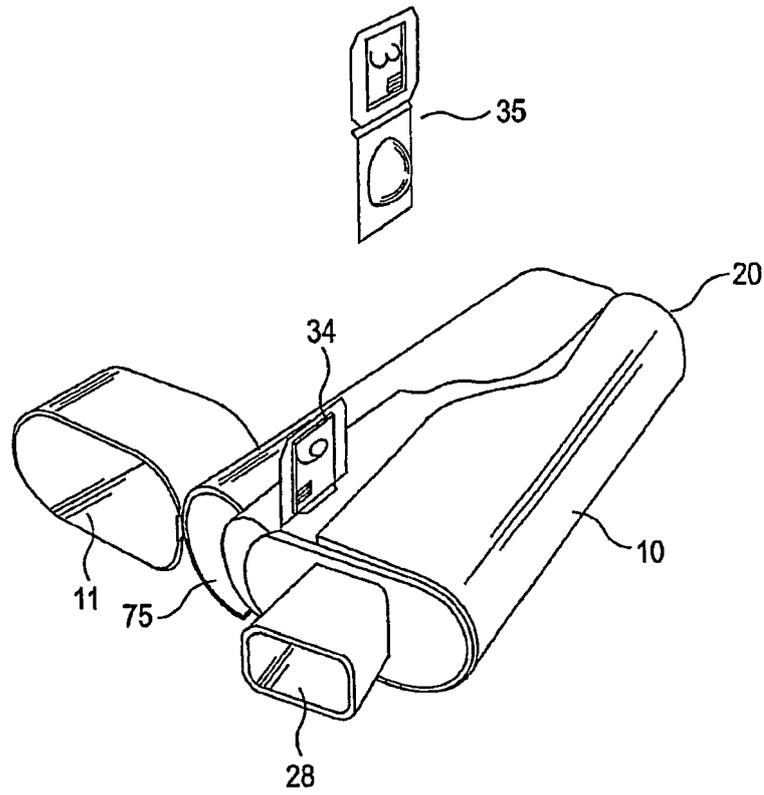


FIG. 3

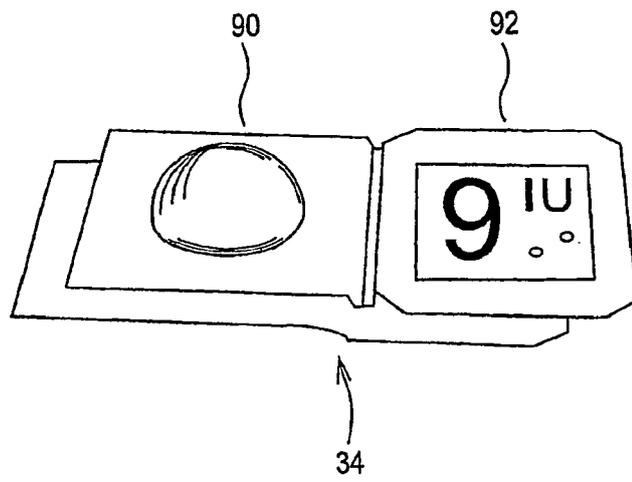


FIG. 4

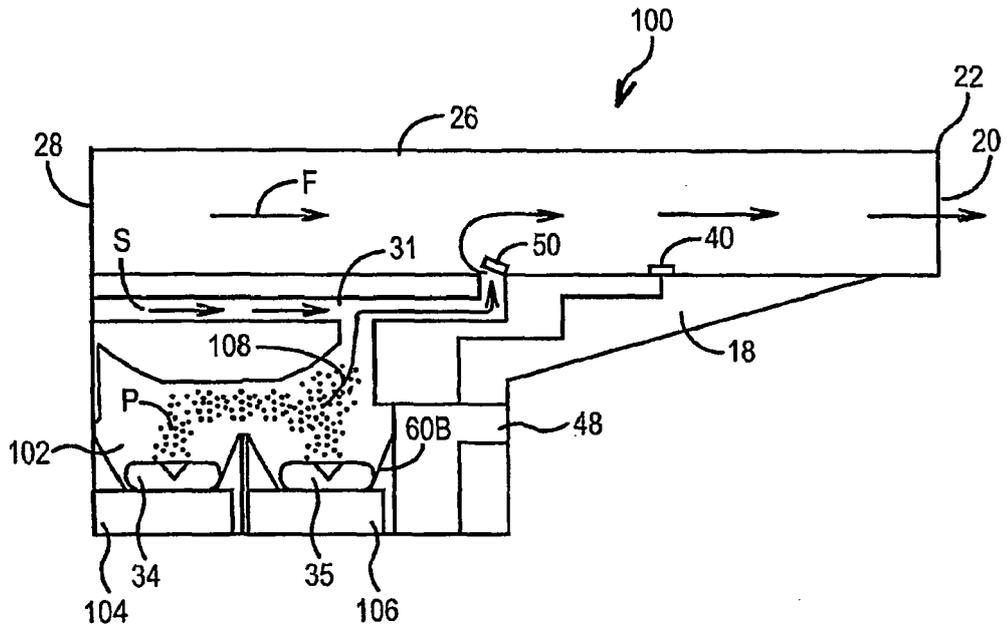


FIG. 5

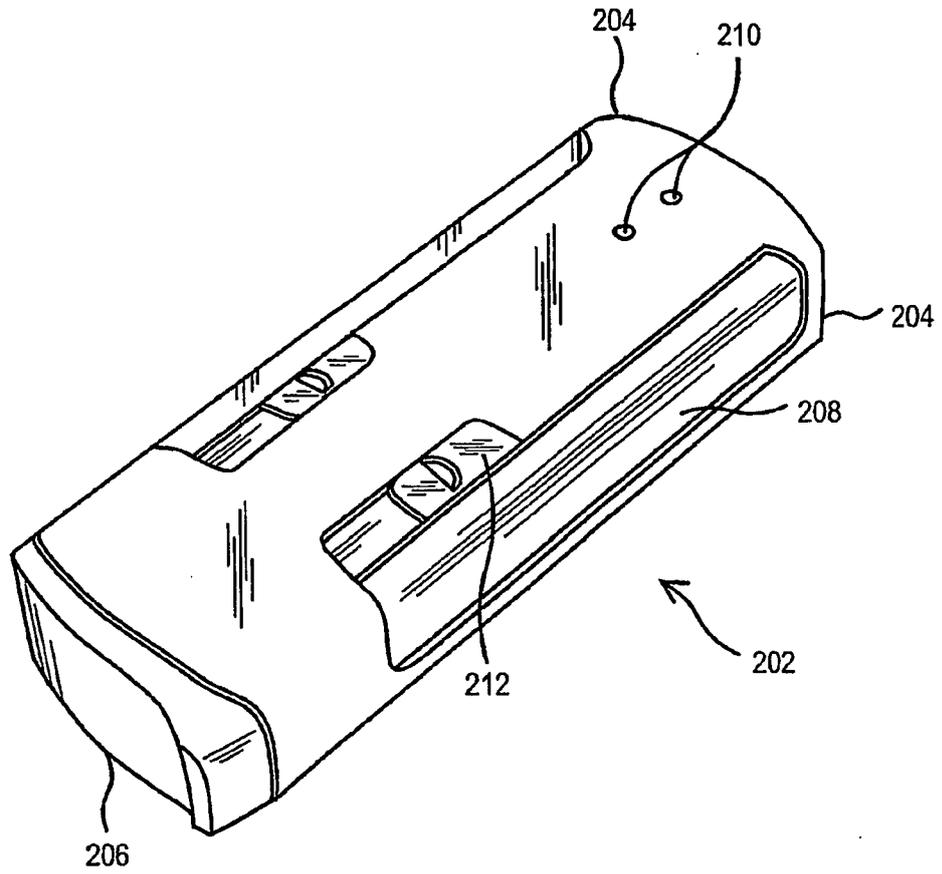


FIG. 6

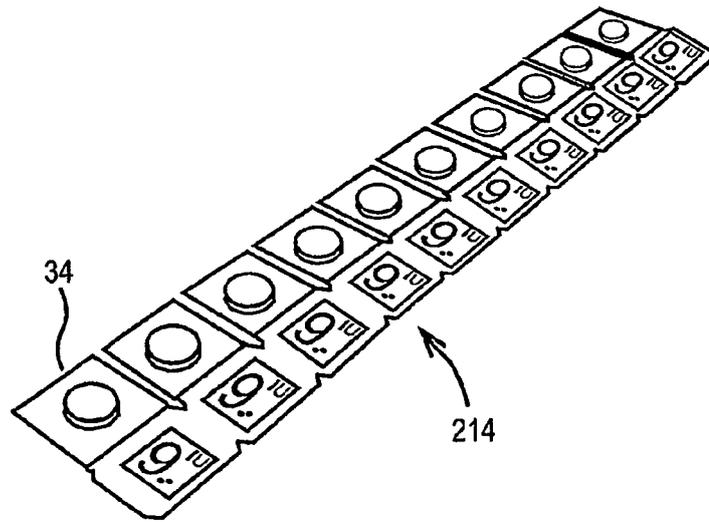


FIG. 7

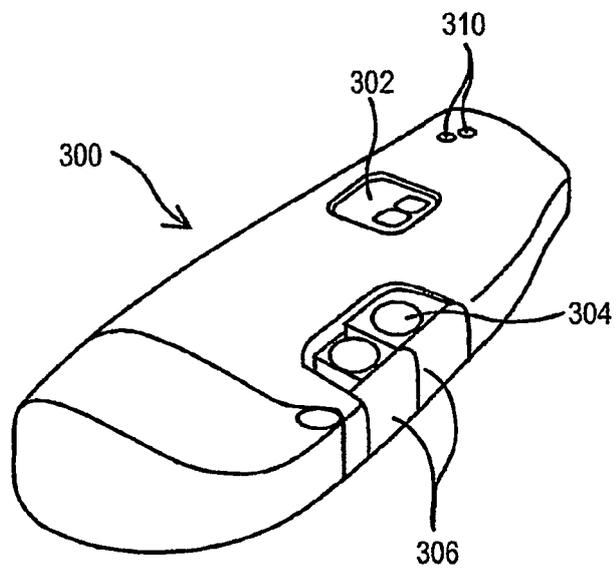


FIG. 8

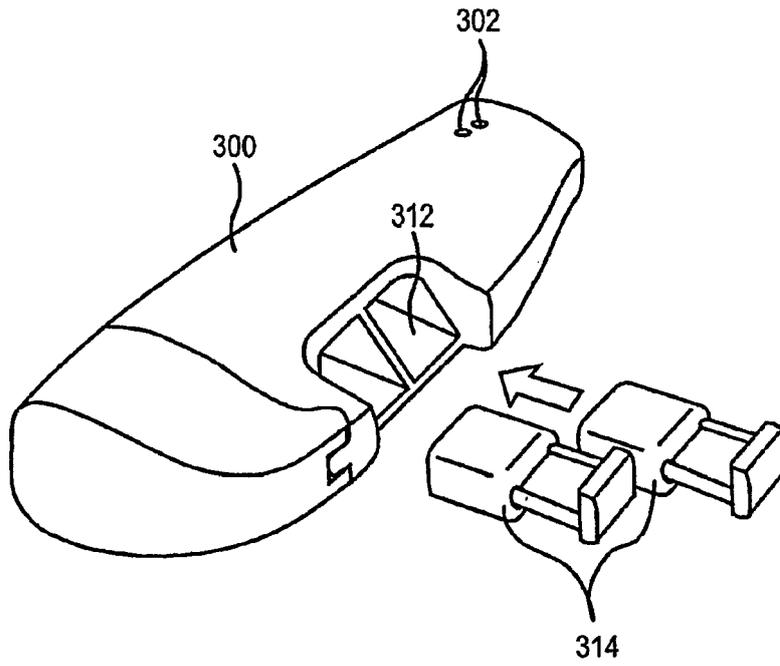


FIG. 9B

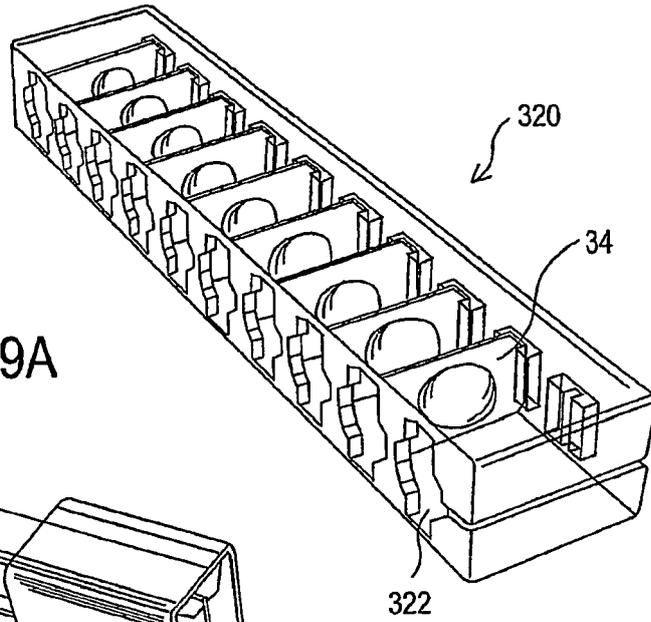


FIG. 9A

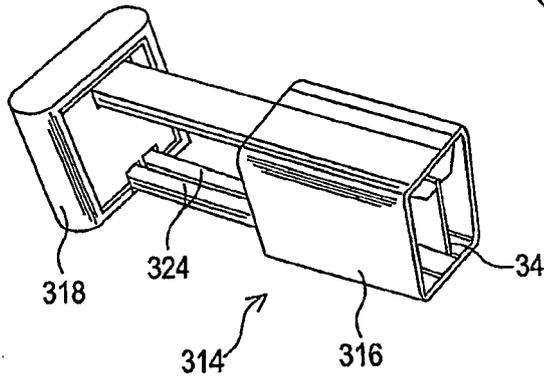


FIG. 10B

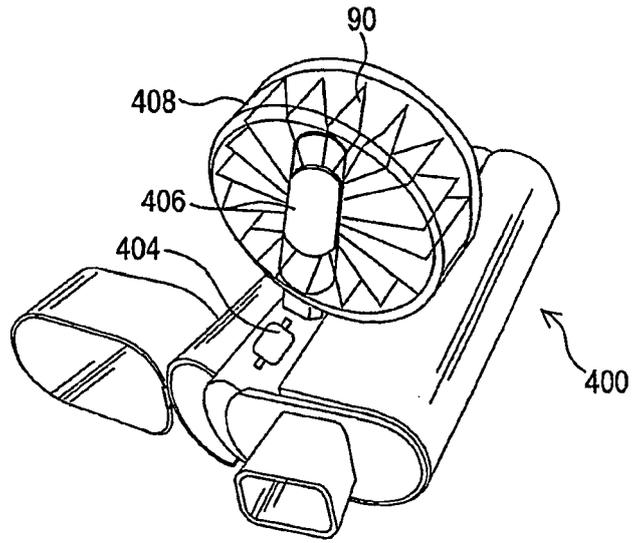
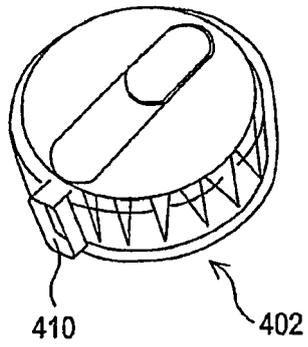


FIG. 10A



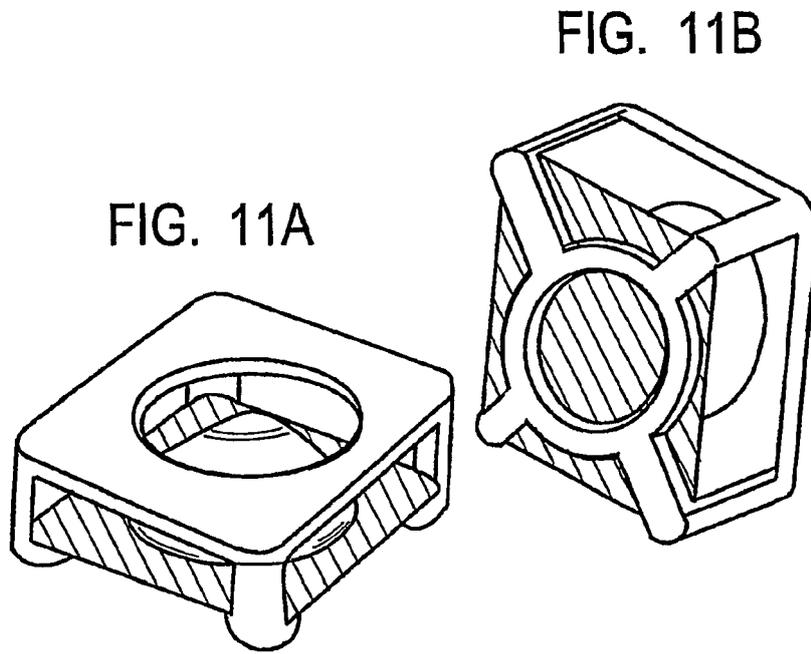


FIG. 12A

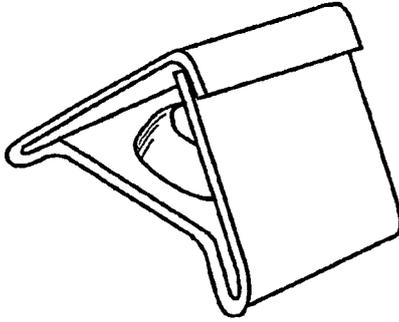


FIG. 12B

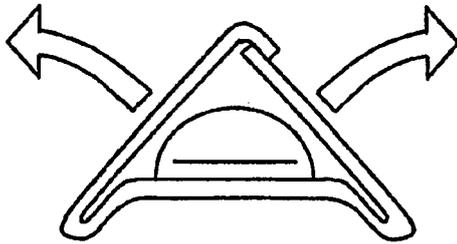
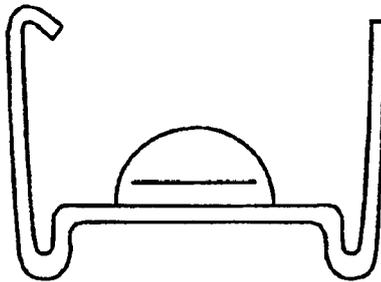


FIG. 12C



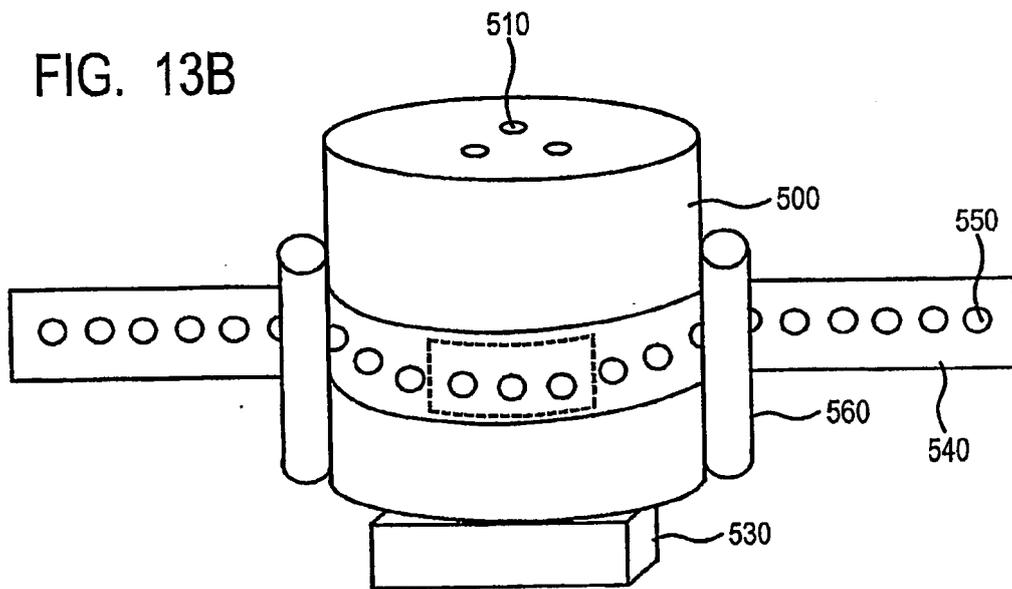
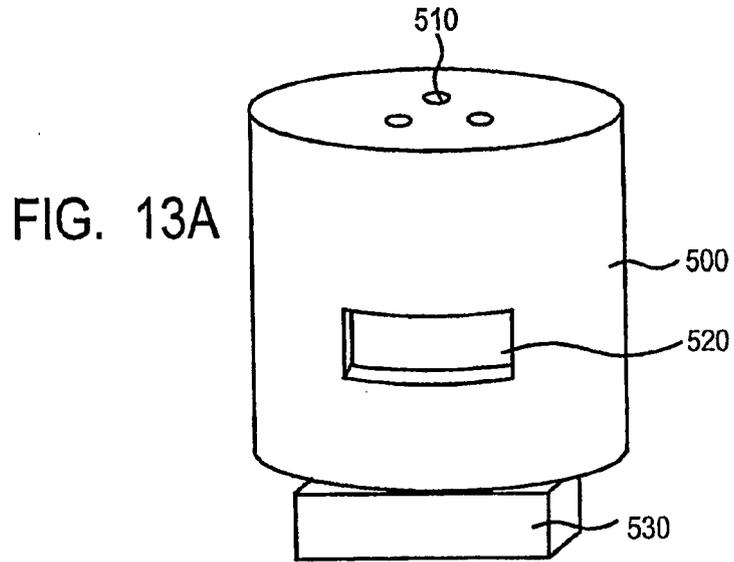


FIG. 14A

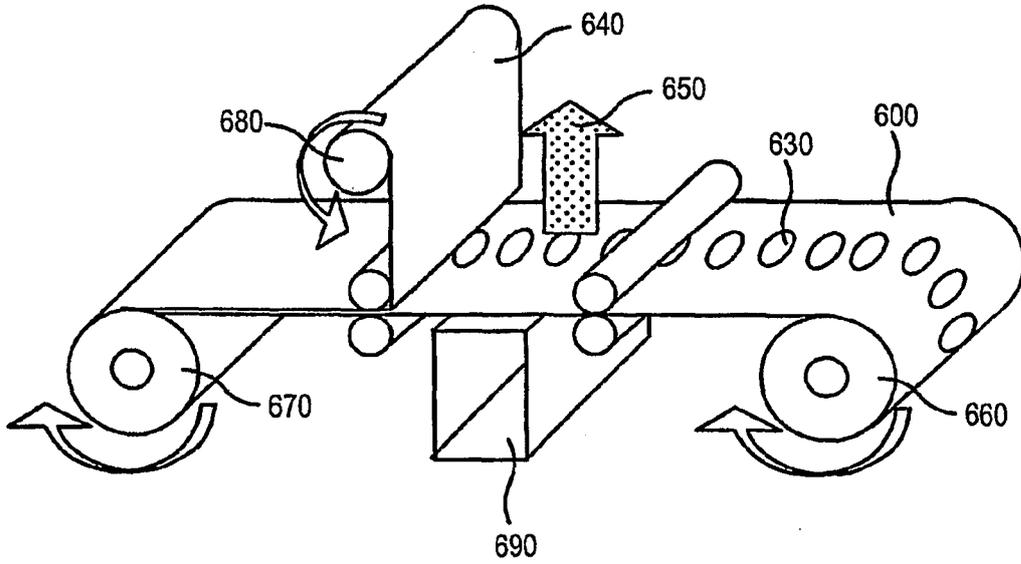


FIG. 14B

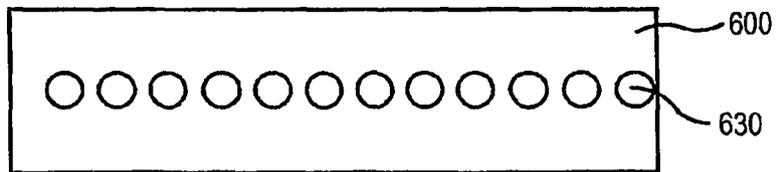


FIG. 14C

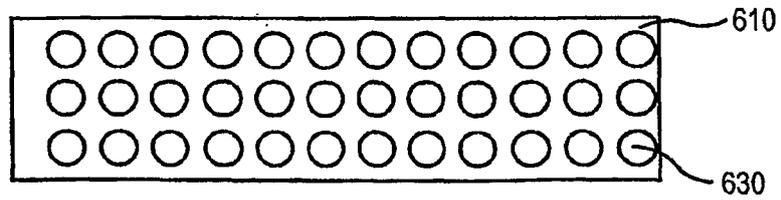


FIG. 14D

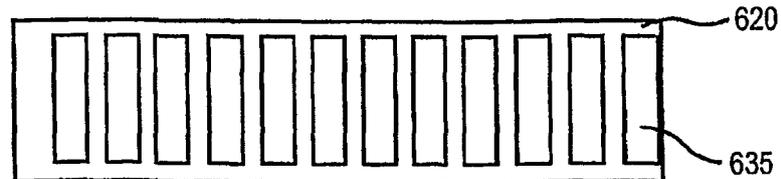


FIG. 14E

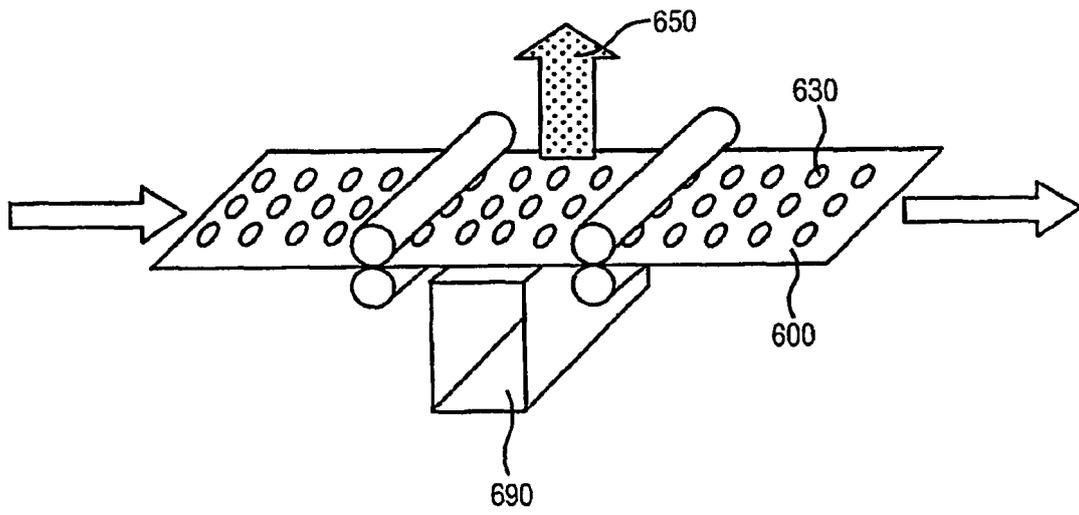


FIG. 15A

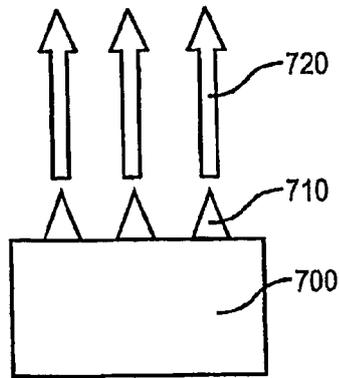


FIG. 15B

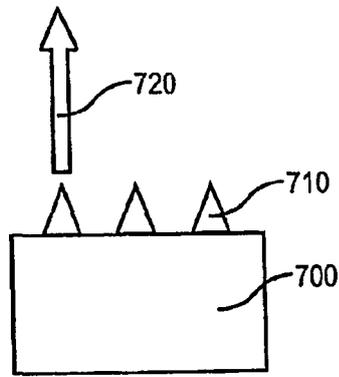


FIG. 15C

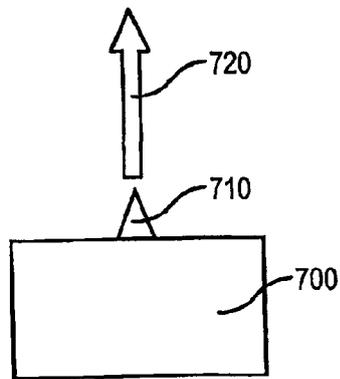


FIG. 15D

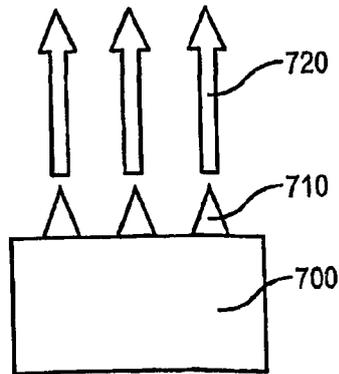


FIG. 16A

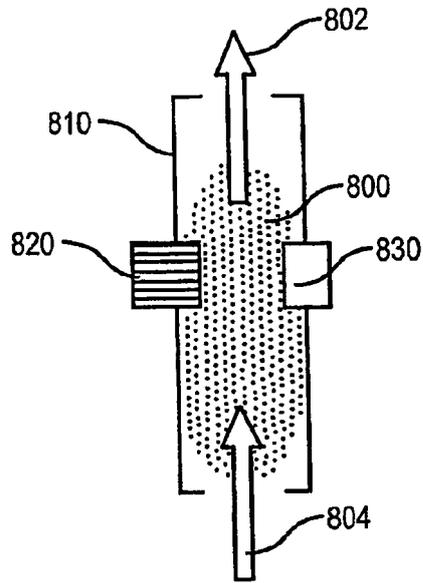
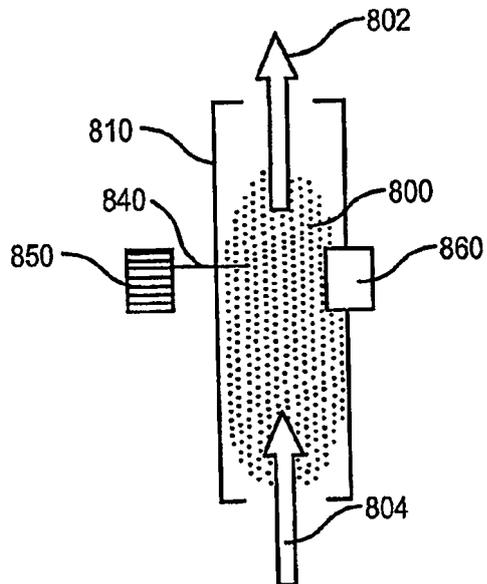


FIG. 16B



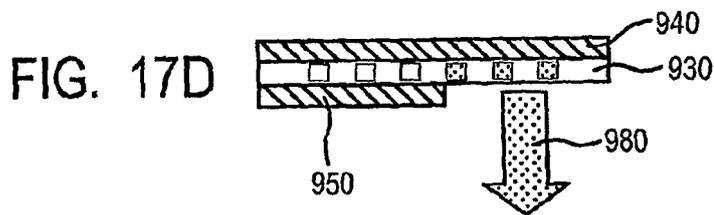
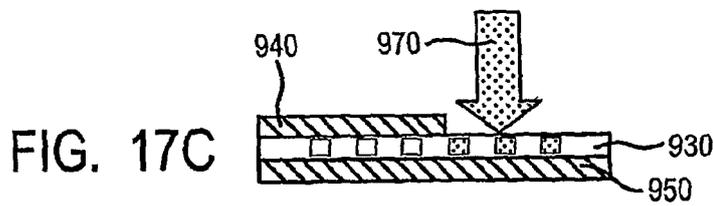
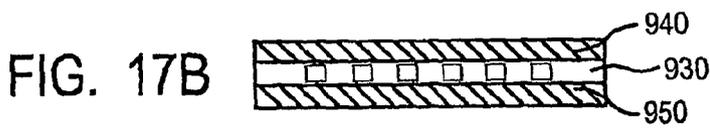
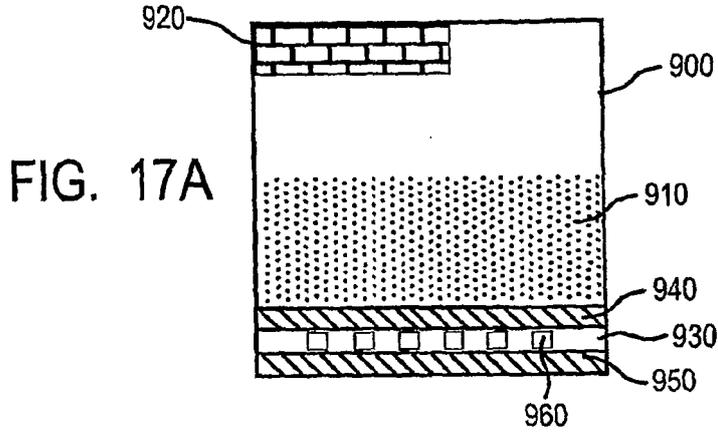


FIG. 17E

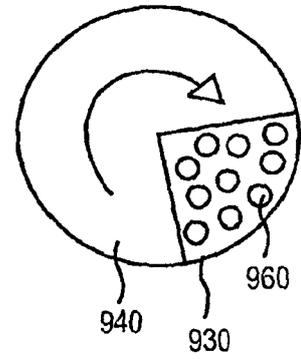


FIG. 17F

