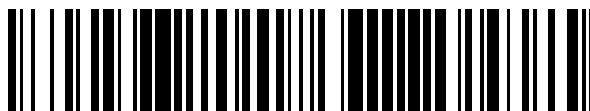


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 657**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2009** **E 09792973 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2346556**

54 Título: **Inhaladores de polvo seco con elementos de perforación dual y dispositivos y métodos relacionados**

30 Prioridad:

**26.09.2008 US 100482 P**  
**30.01.2009 US 148520 P**  
**20.04.2009 US 170801 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.02.2015**

73 Titular/es:

**ORIEL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**630 Davis Drive, Suite 120**  
**Durham, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

**THOE, GERALD, A.;**  
**SKAKOON, JAMES, G.;**  
**SCHUELKE, DAVID A.;**  
**RUCKDESCHEL, THOMAS W.;**  
**HARRIS, DAVID;**  
**LEWIS, SCOTT ALEXANDER;**  
**GOW, ANDREW MURRAY y**  
**TUCKWELL, JONATHAN DAVID**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 528 657 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

Inhaladores de polvo seco con elementos de perforación dual y dispositivos y métodos relacionados

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con inhaladores, y pueden ser particularmente adecuados para inhaladores de polvo seco.

10 Antecedentes

Los inhaladores de polvo seco (DPI) son una alternativa para dispositivos pMDI (inhalador de dosis medida presurizada) para suministrar fármacos en aerosol sin utilizar propulsores. Normalmente, los DPI se configuran para suministrar un fármaco en polvo o mezcla en polvo que incluye un excipiente y/u otros ingredientes. De manera general, los dispositivos DPI conocidos de polvo seco de una dosis o de múltiples dosis utilizan: (a) dosis pre-medidas individuales en blíster que contienen el fármaco, que se pueden insertar en el dispositivo antes de dispersarse; o (b) reservorios de polvo en volumen que se configuran para administrar cantidades sucesivas del fármaco al paciente por medio de una cámara de suministro que suministra la dosis apropiada. Ejemplos de dichos dispositivos se describen por ejemplo en los documentos DE19500764 o WO2004/045487.

En funcionamiento, los dispositivos DPI se esfuerzan por administrar una cantidad de dispersión en aerosol uniforme en una forma física deseada del polvo seco (tal como un tamaño o tamaños de partículas) en la vía respiratoria de un paciente y lo dirige a un sitio o sitios de depósito interno deseados.

25 Subsiste una necesidad de inhaladores alternativos y/o dispositivos contenedores de dosis que se pueden utilizar para suministrar medicamentos.

Resumen

30 Las realizaciones de la presente invención proporcionan inhaladores de polvo seco con mecanismos de perforación internos y externos oscilantes que facilitan el uso de anillos o discos de dosis que tienen contenedores de dosis dispuestos en filas concéntricas. De acuerdo con algunas realizaciones, un inhalador de polvo seco incluye un disco contenedor de dosis que tiene una pluralidad de contenedores de dosis de polvo seco separados circunferencialmente dispuestos en primeras y segundas filas concéntricas de diferentes radios, y un mecanismo de perforación que se configura para abrir en forma secuencial un contenedor de dosis de polvo seco en la primera fila luego de abrir un contenedor de dosis de polvo seco en la segunda fila. El mecanismo de perforación incluye primeros y segundos elementos de perforación alargados en relación separada radialmente adyacente. Cada elemento de perforación es capaz de moverse en forma oscilante entre las posiciones de perforación y no perforación, e incluye una porción de perforación distal y una porción superior próxima. El primer elemento de perforación se configura para perforar el sellante de un contenedor de dosis en la primera fila, y el segundo elemento de perforación se configura para perforar el sellante de un contenedor de dosis en la segunda fila.

De acuerdo con algunas realizaciones, un inhalador de polvo seco incluye un disco contenedor de dosis que tiene superficies primarias inferior y superior opuestas, una primera fila de contenedores de dosis circunferencialmente separados en un primer radio y una segunda fila de contenedores de dosis circunferencialmente separados en un segundo radio de tal manera que la primera y segunda filas son concéntricas con respecto a un centro del disco. Los contenedores de dosis tienen polvo seco allí. Un primer sellante flexible se encuentra sobre las aberturas en la superficie superior, y un segundo sellante flexible se encuentra sobre las aberturas en la superficie inferior para contener el polvo dentro de los contenedores de dosis.

50 Un mecanismo de perforación se asocia funcionalmente con el disco contenedor de dosis y se configura para perforar el primer y segundo sellantes que sellan un contenedor de dosis. El mecanismo de perforación incluye dos perforadores oscilantes que alternan en serie entre las dos filas de contenedores de dosis en el disco contenedor de dosis. Cada elemento de perforación alargado se extiende y retrae para perforar el primer y segundo sellantes de un contenedor de dosis en una fila respectiva. Cada elemento de perforación alargado incluye una porción de perforación distal y una porción superior próxima. En algunas realizaciones, la porción de perforación distal puede ser un perforador sólido configurado para perforar los sellantes. En algunas realizaciones, la porción de perforación distal puede ser un perforador en forma de sacacorchos configurado para perforar los sellantes con un movimiento no giratorio vertical recto. En algunas realizaciones, la porción de perforación distal puede tener un perforador estriado, por ejemplo con tres o cuatro lóbulos, que se configuran para perforar los sellantes.

60

Cada elemento de perforación alargado es capaz de moverse en forma oscilante entre las posiciones de perforación y no perforación. En la posición de perforación, la porción de perforación distal del elemento de perforación se extiende a través del primer y segundo sellantes de un contenedor de dosis. En una posición retraída, la porción de perforación distal se retrae por encima de un contenedor de dosis, de tal manera que el contenedor de dosis gira libre. Un elemento de presión se configura para empujar cada uno de los elementos de perforación hacia posiciones retraídas.

Un disco de rampa giratorio incluye primeros y segundos grupos de elementos de rampa circunferencialmente separados en relación concéntrica, escalonada. El disco de rampa gira solo en una dirección, y se impulsa por un mecanismo actuador, que se mueve hacia adelante por el usuario, y regresa hacia atrás por la acción del usuario al cerrar el protector de la boquilla del inhalador. Cuando el disco de rampa gira como un resultado de que el usuario mueve el mecanismo actuador, el primer grupo de elementos de rampa se configuran para mover el primer elemento de perforación entre las posiciones retraída y extendida, y el segundo grupo de elementos de rampa se configura para mover el segundo elemento de perforación entre las posiciones retraída y extendida. Los elementos de rampa varían de tal manera que la perforación alterna entre los contenedores de dosis en la primera y segunda filas. Cada elemento de rampa en el primer y segundo grupos incluye una primera porción inclinada, una porción de meseta, una segunda porción inclinada, y una porción de soporte.

El mecanismo actuador se puede mover entre la primera y segunda posiciones por un usuario. El movimiento del actuador desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que el disco de rampa gire de tal manera que un elemento de rampa en el primer grupo provoca que el primer elemento de perforación perfora los sellantes sobre y bajo un contenedor de dosis en la primera fila. El movimiento del actuador posterior desde la primera posición hasta la segunda posición (es decir, la siguiente vez que se utiliza el inhalador) provoca que el disco de rampa gire de tal manera que un elemento de rampa en el segundo grupo provoca que el segundo elemento de perforación perfora los sellantes sobre y bajo un contenedor de dosis en la segunda fila. Este esquema de perforación alterno se repite cuando se utiliza el inhalador. En algunas realizaciones, el movimiento del actuador desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que un elemento de perforación perfora los sellantes sobre y bajo un contenedor de dosis, y luego se retraiga parcialmente allí.

Los inhaladores, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención tienen numerosas ventajas sobre los inhaladores convencionales. Por ejemplo, el uso de los dos elementos de perforación suprime la necesidad de controlar rigurosamente la posición y acciones de un perforador de movimiento único. Más aún, al utilizar dos elementos de perforación, el uso se puede reducir significativamente para cada elemento de perforación. Como tal, se puede utilizar un material menos costoso para los elementos de perforación que de otra forma pueden ser necesarios si solo se utiliza un único elemento de perforación. Adicionalmente, la configuración de los elementos de perforación permite más flexibilidad para el diseño de un resorte utilizado para empujar los elementos de perforación hasta una posición retraída. Por ejemplo, no se requiere que el resorte se posicione bajo los elementos de perforación. Como tal, se pueden lograr dispositivos inhaladores con menos requisitos de altura que los dispositivos inhaladores convencionales.

Se proporcionan otras ventajas de los dispositivos inhaladores de acuerdo con las realizaciones de la presente invención mediante el uso de un disco de rampa separado y el mecanismo actuador. Debido a la indexación de un contenedor de dosis el montaje se impulsa por el disco de rampa, el mecanismo de indexación se puede mover al interior del inhalador en donde hay más espacio disponible, ayudando por lo tanto a reducir el tamaño general del inhalador. En razón a que el disco de rampa y el mecanismo actuador son componentes separados, se puede optimizar la selección de cada material. Por ejemplo, se puede seleccionar el material con mejores propiedades de fricción para el disco de rampa, y se pueden seleccionar materiales con características cosméticas y de resistencia para el mecanismo actuador.

Cabe notar que se pueden incorporar los aspectos de la invención descritos con respecto a una realización en una realización diferente aunque no se describe específicamente con relación a esta. Es decir, todas las realizaciones y/o características de cualquier realización se pueden combinar en cualquier forma y/o combinación. El solicitante se reserva el derecho a cambiar cualquier reivindicación presentada originalmente o presentar cualquier nueva reivindicación de acuerdo con lo anterior, que incluye el derecho de ser capaz de corregir cualquier reivindicación presentada originalmente que dependa de y/o incorpore cualquier característica de cualquier otra reivindicación aunque no se reivindique originalmente en esa forma. Estos y otros objetos y/o aspectos de la presente invención se explican en detalle en la especificación establecida adelante.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es una vista en perspectiva frontal de un inhalador con una cubierta, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, y en donde la cubierta está en una posición cerrada.

La Figura 1B es una vista en perspectiva frontal del inhalador de la Figura 1A con la cubierta movida hasta una posición abierta o funcional.

La Figura 1C es una vista en perspectiva frontal del inhalador de la Figura 1 B que ilustra una palanca de accionamiento accesible al usuario movida a una segunda posición.

5 La Figura 2A es una vista en perspectiva superior de un montaje de contenedor de dosis de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 2B es una vista en explosión del montaje mostrado en la Figura 2A.

10 La Figura 2C es una vista de corte parcial de los canales de las vías respiratorias alineados con dos contenedores de dosis de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 2D es una vista en perspectiva superior de otro montaje de contenedor de dosis de ejemplo de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

15 La Figura 2E es una vista en explosión del montaje de contenedor de dosis mostrado en la Figura 2D de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

20 La Figura 3A es una vista en perspectiva superior de un anillo contenedor de dosis de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 3B es una vista en perspectiva superior de un anillo contenedor de dosis de acuerdo con algunas otras realizaciones de la presente invención.

25 La Figura 3C es una vista de corte parcial de un único contenedor de dosis de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 3D es una vista de corte parcial de un único contenedor de dosis de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

30 La Figura 4A es una vista en perspectiva superior bastante alargada de un disco inferior de las vías respiratorias de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

35 La Figura 4B es una vista superior de un disco inferior de las vías respiratorias de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 4C es una vista inferior del disco inferior de las vías respiratorias mostrado en la Figura 4B.

40 La Figura 5A es una vista en perspectiva superior bastante alargada de un disco superior de las vías respiratorias de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 5B es una vista en perspectiva bastante alargada de un disco superior de las vías respiratorias de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención.

45 La Figura 6 es una vista bastante alargada del montaje de contenedor de dosis mostrado en la Figura 2A de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

50 Las Figuras 7A-7C son vistas de corte parcial de un montaje de contenedor de dosis en un inhalador que coopera con un mecanismo de perforación que tiene una secuencia de funcionamiento de tres etapas de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 8A es una vista superior de un anillo contenedor de dosis de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

55 La Figura 8B es una vista fragmentaria alargada parcial del anillo mostrado en la Figura 8A.

La Figura 9 es una vista lateral del anillo mostrado en la Figura 8A.

60 La Figura 10A es una vista en perspectiva parcial, de corte de un inhalador que tiene un mecanismo de perforación dual oscilante, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 10B es una vista en perspectiva parcial, de corte de un inhalador que tiene un mecanismo de perforación dual oscilante, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 11A es una vista en perspectiva superior del inhalador de la Figura 10A con la cubierta y las porciones de carcasa inferior y superior retiradas.

La Figura 11B es una vista en perspectiva superior del inhalador de la Figura 10B con la cubierta y las porciones de carcasa inferior y superior retiradas.

La Figura 11C es una vista plana superior del inhalador de la Figura 10B con la cubierta 11 visualizada en forma transparente para claridad y que ilustra brazos de trinquete en la cubierta que cooperan con los dientes en el disco de rampa.

La Figura 12A es una vista en perspectiva superior del inhalador de la Figura 10A con el disco de rampa retirado de este, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 12B es una vista en perspectiva superior del inhalador de la Figura 10B con el disco de rampa retirado de este, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 13A es una vista en perspectiva inferior del disco de rampa del inhalador de la Figura 10A, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 13B es una vista en perspectiva inferior del disco de rampa del inhalador de la Figura 10B, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 13C es una vista en perspectiva superior del disco de rampa de la Figura 13B, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 14A es una vista en perspectiva de corte, inferior del inhalador de la Figura 10A que ilustra el mecanismo de indexación de disco de dosis, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 14B es una vista plana parcial del disco inferior del montaje de contenedor de dosis y que ilustra los índices de dosis allí, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 14C es una vista en perspectiva de corte, inferior del inhalador de la Figura 10B que ilustra el mecanismo de indexación de disco de dosis, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 14D es una vista plana parcial, alargada del inhalador de la Figura 14C que ilustra la abertura de ventana centrada sobre los índices de dosis que indica que hay 60 dosis.

La Figura 14E es una vista plana parcial, alargada del inhalador de la Figura 14C que ilustra la abertura de ventana centrada sobre los índices de dosis que indica que no hay dosis (cero).

La Figura 15A es una vista en perspectiva de corte, superior del inhalador de la Figura 10A que ilustra el mecanismo de indexación de disco de dosis en relación con un montaje de contenedor de dosis, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 15B es una vista en perspectiva de corte, superior del inhalador de la Figura 10B que ilustra el mecanismo de indexación de disco de dosis en relación con un montaje de contenedor de dosis, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 15C es una vista en perspectiva lateral en explosión de los componentes del mecanismo de indexación del inhalador de la Figura 10B.

La Figura 16A es una vista en perspectiva de corte, inferior del inhalador de la Figura 10A que ilustra un vástago de empuje del disco de dosis asociado con el actuador accesible al usuario para empujar el disco de dosis hacia la boquilla, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 16B es una vista en perspectiva de corte, inferior del inhalador de la Figura 10B que ilustra un vástago de empuje del disco de dosis asociado con el actuador accesible al usuario para empujar el disco de dosis hacia la boquilla, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 17A-17E son vistas de corte, superior, con capas transparentes parciales o elementos/discos para claridad, del inhalador de la Figura 10A que ilustran una secuencia de ejemplo de las operaciones del mismo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 18A-18C son vistas de corte, superior, con capas transparentes parciales o elementos/discos para claridad, del inhalador de la Figura 10B que ilustran una secuencia de ejemplo de las operaciones del mismo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19A es una vista de sección parcial alargada de un elemento de perforación de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19B es una vista de sección parcial alargada de un elemento de perforación similar a aquel mostrado en la Figura 19A, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19C es una vista esquemática frontal parcial de un elemento de perforación con una configuración estriada, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19D es una vista de extremo del dispositivo mostrado en la Figura 19C.

La Figura 19E es una vista esquemática frontal parcial de otra configuración de perforador estriado de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19F es una vista de extremo de un perforador estriado de cuatro lóbulos de ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 20 es una vista de sección parcial alargada de un inhalador que tiene de manera general rutas de flujo de inhalación en forma de "U" para cada dosis de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

#### Descripción Detallada

La presente invención ahora se describirá más complemente aquí adelante con referencia a los dibujos que acompañan, en los que se muestran las realizaciones de la invención. Sin embargo, esta invención se puede incorporar en muchas formas diferentes y no se debe constituir como limitante a las realizaciones establecidas aquí. Números similares se refieren a elementos similares. En las figuras, se pueden exagerar ciertas capas, componentes o características para claridad, y las líneas punteadas ilustran características u operaciones opcionales a menos que se especifique de otra forma. Adicionalmente, la secuencia de operaciones (o etapas) no se limita al orden presentado en las figuras y/o reivindicaciones a menos que se indique específicamente de otra forma. Las características descritas con respecto a una figura o realización se pueden asociar con otra realización de la figura aunque no se describa o muestre específicamente como tal.

Se entenderá que cuando una característica, tal como una capa, región o sustrato, se refiere a que es "sobre" otra característica o elemento, puede estar directamente en la otra característica o elemento o también pueden estar presentes características y/o elementos que intervienen. En contraste, cuando un elemento se refiere a que está "directamente sobre" otra característica o elemento, no están presentes elementos que intervienen. También se entenderá que, cuando puede estar presente una característica o elemento se refiere que está "conectado", "unido" o "acoplado" a otra característica o elemento, se puede conectar, unir o acoplar directamente al otro elemento o elementos que intervienen. En contraste, cuando una característica o elemento se refiere a que se "conecta directamente", "une directamente" o "acopla directamente" a otro elemento, no están presentes elementos que intervienen. Aunque se describen o muestran con respecto a una realización, las características así descritas o mostradas pueden aplicar a otras realizaciones.

La terminología utilizada aquí tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares y no pretende ser limitante de la invención. Como se utiliza aquí, las formas singulares "un", "uno" y "el" pretenden incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Se entenderá adicionalmente que los términos "comprende" y/o "que comprende," cuando se utilizan en esta especificación, especifican la presencia de las características, etapas, operaciones, elementos y/o componentes indicados, pero no evitan la presencia o adición de una o más de otras características, etapas, operaciones, elementos, componentes, y/o grupos de las mismas. Como se utiliza aquí, el término "y/o" incluye cualquiera y todas las combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados.

Los términos espacialmente relativos, tal como "bajo", "por debajo", "inferior", "por encima", "superior" y similares, se pueden utilizar aquí para facilidad de divulgación con el fin de describir un elemento o relación de característica a otro elemento o característica como se ilustra en las figuras. Se entenderá que los términos espacialmente relativos pretenden abarcar

diferentes orientaciones del dispositivo en uso o funcionamiento además de la orientación descrita en las figuras. Por ejemplo, si se invierte un dispositivo en las figuras, los elementos descritos como "bajo" o "debajo" entonces orientarán otros elementos o características "sobre" los otros elementos o características. Sin embargo, el término de ejemplo "bajo" puede abarcar una orientación de sobre y bajo. El dispositivo se puede orientar de otra forma (gira 90 grados o en otras orientaciones) y los descriptores espacialmente relativos utilizados aquí se interpretan de acuerdo con lo anterior. De forma similar, los términos "hacia arriba", "hacia abajo", "vertical", "horizontal" y similares se utilizan aquí solo para propósito de explicación a menos que se indique específicamente de otra forma.

Se entenderá que aunque los términos primero y segundo se utilizan aquí para describir diversas regiones, capas y/o secciones, estas regiones, capas y/o secciones no deben estar limitadas por estos términos. Estos términos solo se utilizan para distinguir una región, capa o sección de otra región, capa o sección. Sin embargo, una primera región, capa o sección discutida adelante se puede denominar como una segunda región, capa o sección, y de forma similar, una segunda región, capa o sección discutida adelante se puede denominar como una primera región, capa o sección sin apartarse de las enseñanzas de la presente invención. Números similares se refieren a elementos similares.

A menos que se defina de otra forma, todos los términos (que incluyen términos técnicos y científicos) utilizados aquí tiene el mismo significado como lo entiende habitualmente una persona medianamente versada en la técnica a la que pertenece esta invención. Se entenderá adicionalmente que los términos, tal como aquellos definidos en los diccionarios comúnmente, se deben interpretar que tienen un significado que es consistente con su significado en el contexto de la especificación y la técnica relevante y no se debe interpretar como un sentido casi formal o idealizado a menos que se defina expresamente aquí. Las funciones o construcciones bien conocidas no se describen en detalle para brevedad y/o claridad.

En la descripción de la presente invención que sigue, se emplean determinados términos para referirse a la relación posicional de determinadas estructuras con relación a otras estructuras. Como se utiliza aquí, el término "frontal" o "hacia adelante" y derivados del mismo se refiere a la dirección general o primaria que el polvo seco viaja para ser suministrado a un paciente desde un inhalador de polvo seco; este término pretende ser sinónimo con el término "corriente abajo", que se utiliza frecuentemente en la fabricación o ambientes de flujo de material que indican que determinados materiales viajan o actúan más allá en este proceso que en el otro material. Por el contrario, los términos "hacia atrás" y "hacia arriba" y derivados de los mismos se refieren a la dirección opuesta, respectivamente, la dirección hacia adelante o corriente abajo. El término "desaglomeración" y sus derivados se refieren a procesar el polvo seco en la ruta de flujo de aire del inhalador para inhibir el polvo seco del resto o se vuelve aglomerado o cohesivo durante la aspiración.

Los inhaladores y métodos de la presente invención pueden ser particularmente adecuados para mantener una dosis o dosis en bolo o parciales de uno o más tipos de sustancias de polvo seco particuladas que se formulan para dispersión de inhalante in vivo (utilizando un inhalador) a sujetos, que incluyen, pero no se limitan a, animal y, normalmente, sujetos humanos. Los inhaladores se pueden utilizar para suministro de inhalación respiratoria nasal y/u oral (boca), pero son normalmente inhaladores orales.

Los términos "sellante", "capa sellante" y/o "material sellante" incluyen configuraciones que tienen por lo menos una capa de por lo menos un material y se pueden proporcionar como una capa continua que cubre la superficie superior y/o la superficie inferior completas o se pueden proporcionar como tiras o piezas para cubrir las porciones del dispositivo, por ejemplo, para permanecer sobre por lo menos un objetivo de una o más de las aberturas de contenedor de dosis. Sin embargo, los términos "sellante" y "capa de sellante" incluyen materiales de una sola capa y múltiples capas, normalmente que comprenden por lo menos una capa de papel aluminio. El sellante o capa sellante puede ser un material sellante laminado de múltiples capas delgado con materiales elastoméricos y papel aluminio. La capa de sellante se puede seleccionar para proporcionar estabilidad de fármaco cuando se pone en contacto con el polvo seco en los respectivos contenedores de dosis.

El término "oscilante" significa los elementos de perforación que viajan hacia arriba y hacia abajo para abrir los contenedores de dosis respectivos.

Los contenedores de dosis sellados se pueden configurar para inhibir la penetración de humedad y oxígeno para proporcionar una vida útil suficiente.

El término "superficie primaria" se refiere a una superficie que tiene un área mayor que otra superficie y la superficie primaria puede ser sustancialmente plana o se puede configurar de otra forma. Por ejemplo, una superficie primaria puede incluir protrusiones o agujeros, tal como cuando se utilizan algunas configuraciones blíster. Sin embargo, un disco puede tener superficies primarias inferior y superior y una superficie menor (por ejemplo, una pared con un grosor) que se extiende entre y conecta las dos.

La sustancia de polvo seco puede incluir uno o más constituyentes farmacéuticos activos así como también aditivos biocompatibles que forman la formulación o mezcla deseada. Como se utiliza aquí, el término "polvo seco" se utiliza intercambiamente con "formulación de polvo seco" y significa que el polvo seco puede comprender uno o una pluralidad de constituyentes o ingredientes con uno o una pluralidad de rangos de tamaño de partículas (promedio). El término polvo seco de "baja densidad" significa polvos secos que tienen una densidad de aproximadamente 0.8 g/cm<sup>3</sup> o menos. En realizaciones particulares, el polvo de densidad baja puede tener una densidad de aproximadamente 0.5 g/cm<sup>3</sup> o menos. El polvo seco puede ser un polvo seco con tendencias cohesivas o de aglomeración.

El término "llenado" significa proporcionar una cantidad medida de bolo o sub-bolo de polvo seco. Sin embargo, no se requiere que el contenedor de dosis respectivo se llene volumétricamente.

En cualquier evento, las cantidades suministrables individuales de formulaciones de polvo seco pueden comprender un único ingrediente o una pluralidad de ingredientes, ya sean activos o inactivos. Los ingredientes inactivos pueden incluir aditivos agregados para mejorar la fluidez o para facilitar el suministro en aerosol para el objetivo deseado. Las formulaciones de fármaco en polvo seco pueden incluir tamaños de partículas activas que varían. El dispositivo puede ser particularmente adecuado para formulaciones en polvo seco que tienen partículas que están en el rango de entre aproximadamente 0.5-50 µm, normalmente en el rango de entre aproximadamente 0.5 µm -20.0 µm, y más típicamente en el rango de entre aproximadamente 0.5 µm -8.0 µm. La formulación de polvo seco también puede incluir ingredientes que mejoran el flujo, que tienen normalmente tamaños de partículas que pueden ser mayores que los tamaños de partículas del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, los ingredientes que mejoran el flujo pueden incluir excipientes que tienen tamaños de partículas en el orden de aproximadamente 50-100 µm. Ejemplos de excipientes incluyen lactosa y trehalosa. También se pueden emplear otros tipos de excipientes, tal como, pero no limitado a, azúcares que están aprobados por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos ("FDA") como crioprotectores (por ejemplo, manitol) o como mejoradores de solubilidad (por ejemplo, ciclodextrina) u otros reconocidos de manera general como excipientes seguros ("GRAS").

"Agente activo" o "ingrediente activo" como se describe aquí incluye un ingrediente, agente, fármaco, compuesto o composición de materia o mezcla, que proporciona algún efecto farmacológico, frecuentemente beneficioso. Esto incluye alimentos, complementos alimenticios, nutrientes, fármacos, vacunas, vitaminas, y otros agentes beneficiosos. Como se utiliza aquí, los términos incluyen adicionalmente cualquier sustancia fisiológicamente o farmacológicamente activa que produce un efecto localizado y/o sistémico en un paciente.

El ingrediente activo o agente que se puede suministrar incluye antibióticos, agentes antivirales, anepilépticos, analgésicos, agentes anti-inflamatorios y broncodilatadores, y puede ser compuestos inorgánicos y/o orgánicos, que incluyen, sin limitación, fármacos que actúan en los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, el sistema músculo esquelético, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema circulatorio, sitios sinópticos, sitios de unión neuroefectora, los sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductivo, el sistema esquelético, sistemas autacoides, los sistemas alimentarios y excretorios, el sistema histamina, y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados se pueden seleccionar de, por ejemplo y sin limitación, polisacáridos, esteroides, hipnóticos y sedantes, energizantes síquicos, tranquilizantes, anticonvulsionantes, relajantes de músculo, agentes anti-Parkinson, analgésicos, anti-inflamatorios, contractores musculares, antimicrobianos, antimalaria, agentes hormonales que incluyen anticonceptivos, simpatomiméticos, polipéptidos y/o proteínas (capaces de provocar efectos fisiológicos), diuréticos, agentes que regulan los lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasíticos, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes nutricionales y complementos, complementos de crecimiento, grasas, agentes antienteritis, electrolitos, vacunas y agentes diagnósticos.

Los agentes activos pueden ser moléculas que ocurren en forma natural o se pueden producir recombinantemente, o pueden ser análogos de los agentes activos que ocurren en forma natural o producidos recombinantemente con uno o más aminoácidos agregados o eliminados. Adicionalmente, el agente activo puede comprender virus muertos o atenuados vivos adecuados para uso como vacunas. Cuando el agente activo es insulina, el término "insulina" incluye insulina humana extraída natural, insulina recombinantemente producida, insulina extraída de bovino y/o porcino y/o otras fuentes, recombinantemente producida de porcino, bovino u otro donante/ insulina de extracción adecuado y mezclas de cualquiera de los anteriores. La insulina puede ser pura (es decir, en su forma sustancialmente purificada), pero también puede incluir excipientes cuando se formulan comercialmente. También se incluyen en el término "insulina" los análogos de en donde uno o más de los aminoácidos de la insulina que ocurre en forma natural o recombinantemente producida se han eliminado o agregado.

Se entiende que más de un ingrediente o agente activo se puede incorporar en la formulación de agente activo en aerosol y que el uso del término "agente" o "ingrediente" en ninguna forma excluye el uso de dos o más de dichos agentes. De hecho, algunas realizaciones de la presente invención contemplan administrar los fármacos de combinación que se pueden mezclar in situ.

Ejemplos de enfermedades, afecciones o trastornos que se pueden tratar de acuerdo con las realizaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, asma, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), infecciones víricas o bacterianas, influenza, alergias, fibrosis quística, y otras enfermedades respiratorias así como también diabetes y otros trastornos de resistencia a la insulina. La inhalación de polvo seco se puede utilizar para suministrar agentes que actúan localmente tal como antimicrobianos, inhibidores de proteasa, y ácidos nucleicos/oligonucleótidos así como también agentes sistémicos tal como péptidos como leuprolida y proteínas tal como insulina. Por ejemplo, el suministro con base en inhalador de agentes antimicrobianos tal como compuestos antituberculares, proteínas tal como insulina para terapia de diabetes u otros trastornos relacionados con resistencia a la insulina, péptidos tal como acetato de leuprolida para el tratamiento de cáncer de próstata y/o endometriosis y se pueden desarrollar ácidos nucleicos u oligonucleótidos para terapia génica de fibrosis quística. Véase por ejemplo Wolff et al., *Generation of Aerosolized Drugs*, J. Aerosol. Med. pp. 89-106 (1994). Véase también *Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 20010053761*, titulada *Method for Administering ASPB28-Human Insulin* y *Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 20010007853*, titulada *Method for Administering Monomeric Insulin Analogs*.

Las cantidades de dosis normales de la mezcla de polvo seco unitaria dispersadas en los inhaladores pueden variar dependiendo del tamaño del paciente, el objetivo sistémico, y los fármacos particulares. Las cantidades de dosis y el tipo de fármaco mantenido por un sistema de contenedor de dosis pueden variar por contenedor de dosis o pueden ser iguales. En algunas realizaciones, las cantidades de dosis de polvo seco pueden ser aproximadamente 100 mg o menos, normalmente menos de 50 mg, y más típicamente entre aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 30 mg.

En algunas realizaciones, tal como afecciones pulmonares (es decir, asma o COPD), se puede proporcionar polvo seco como aproximadamente 5 mg del peso total (la cantidad de dosis se puede mezclar para proporcionar este peso). Una cantidad de dosis de polvo seco de ejemplo convencional para un adulto promedio es menor de aproximadamente 50 mg, normalmente entre aproximadamente 10-30 mg y para un sujeto pediátrico adolescente promedio es normalmente de aproximadamente 5-10 mg. Una concentración de dosis normal puede estar entre aproximadamente 1-5%. Los fármacos de polvo seco de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, albuterol, fluticasona, beclometasona, cromolyn, terbutalina, fenoterol, agonistas  $\beta$  (que incluyen agonistas  $\beta$  de larga acción), salmeterol, formoterol, corticosteroides y glucocorticoides.

En ciertas realizaciones, el bolo o dosis administrada se puede formular con un aumento en la concentración (un aumento en el porcentaje de los constituyentes activos) sobre mezclas convencionales. Adicionalmente, las formulaciones de polvo seco se pueden configurar como una dosis administrable más pequeña comparado con las dosis de 10-25 mg convencionales. Por ejemplo, cada dosis de polvo seco administrable puede estar en el orden de menos de aproximadamente 60-70% de las dosis convencionales. En ciertas realizaciones particulares, utilizando los sistemas dispersos proporcionados por ciertas realizaciones de las configuraciones DPI de la invención actual, la dosis de adulto se puede reducir bajo aproximadamente 15 mg, tal como entre aproximadamente 10  $\mu$ g-10mg, y más típicamente entre aproximadamente 50  $\mu$ g-10mg. La concentración de constituyentes activos puede estar entre aproximadamente 5-10%. En otras realizaciones, las concentraciones de constituyente activo pueden estar en el rango de entre aproximadamente 10-20%, 20-25%, o incluso más. En realizaciones particulares, tal como para inhalación nasal, las cantidades de dosis objetivo pueden estar entre aproximadamente 12-100  $\mu$ g.

En ciertas realizaciones particulares, durante inhalación, el polvo seco en un compartimiento de fármaco particular o blíster se puede formular en altas concentraciones de un constituyente farmacéutico activo sustancialmente sin aditivos (tal como excipientes). Como se utiliza aquí, "sustancialmente sin aditivos" significa que el polvo seco está en una formulación activa sustancialmente pura con solo cantidades mínimas de otros ingredientes activos no biofarmacológicos. El término "cantidades mínimas" significa que los ingredientes no activos pueden estar presentes, pero están presentes en cantidades enormemente reducidas, con relación al ingrediente activo, de tal manera que comprenden menos de aproximadamente 10%, y preferiblemente menos de aproximadamente 5%, de la formulación de polvo seco suministrada, y, en ciertas realizaciones, los ingredientes no activos están presente en solo cantidades de oligoelementos.

En algunas realizaciones, la cantidad de dosis unitaria de polvo seco mantenida en un compartimiento de fármaco respectivo o contenedor de dosis es menor de aproximadamente 10 mg, normalmente aproximadamente 5 mg del fármaco mezclado y lactosa u otro aditivo (por ejemplo, 5 mg de LAC), para tratar afecciones pulmonares tal como asma. Se puede proporcionar insulina en cantidades de aproximadamente 4 mg o menos, normalmente aproximadamente 3.6 mg de insulina pura. El polvo seco se puede insertar dentro de un contenedor de dosis/compartimiento de fármaco en una forma "comprimida" o parcialmente comprimida o se puede proporcionar como partículas de flujo libre.

Algunas realizaciones de la invención se dirigen a inhaladores que pueden suministrar múltiples fármacos diferentes para suministro de combinación. Sin embargo, por ejemplo, en algunas realizaciones, algunos o todos los contenedores de dosis pueden incluir dos fármacos diferentes o diferentes contenedores de dosis pueden contener diferentes fármacos configurados para suministrar sustancialmente concurrentemente.

En algunas realizaciones, un disco contenedor de dosis para un dispositivo inhalador puede incluir una primera fila de contenedores de dosis circunferencialmente separados en un primer radio y una segunda fila de contenedores de dosis circunferencialmente separados en un segundo radio de tal manera que la primera y segunda filas son sustancialmente concéntricas. En algunas realizaciones, el mismo fármaco se puede incluir en todos los contenedores de dosis. En otras realizaciones, se puede incluir un primer fármaco dentro de los contenedores de dosis de la primera fila, y un segundo fármaco, diferente del primer fármaco, se puede incluir dentro de los contenedores de dosis de la segunda fila.

Los inhaladores se pueden configurar para proporcionar cualquier número adecuado de dosis, normalmente entre aproximadamente 30 - 120 dosis, y más típicamente entre aproximadamente 30-60 dosis. Los inhaladores pueden suministrar un fármaco o una combinación de fármacos. En algunas realizaciones, los inhaladores pueden proporcionar entre aproximadamente 30-60 dosis de dos fármacos diferentes (en la misma o diferentes cantidades unitarias), para un total de entre aproximadamente 60-120 dosis unitarias individuales, respectivamente. El inhalador puede proporcionar entre un suministro de la medicina del día 30 al día 60 (o incluso más). En algunas realizaciones, los inhaladores se pueden configurar para mantener aproximadamente 60 dosis del mismo fármaco o combinación de fármacos, en las mismas o diferentes cantidades unitarias, que puede ser un suministro de 30 días (dos veces por dosificación diaria) o un suministro de 60 días para tratamientos diarios únicos.

Ciertas realizaciones pueden ser particularmente adecuadas para suministrar la medicación a pacientes con problemas respiratorios, pacientes diabéticos, pacientes con fibrosis quística, o para tratar dolor. Los inhaladores también se pueden utilizar para suministrar narcóticos, hormonas y/o tratamientos de infertilidad.

El montaje de contenedor de dosis y el inhalador pueden ser particularmente adecuados para suministrar el medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios. Los medicamentos apropiados se pueden seleccionar de, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanil o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifen o nedocromil; anti-infectantes por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; anti-inflamatorios, por ejemplo, beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona furoato o triamcinolona acetona; antitusígenos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, albuterol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, o (-)-4-amino-3, 5-dicloro-  $\alpha$ -[[6-[2-(2-piridinil) etoxi] hexil] metil] bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, tiotropio, atropina o oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato colina, teofilinato lisina o teofilina; proteínas terapéuticas y péptidos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será claro para un experto en la técnica, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden utilizar en la forma de sales, (por ejemplo, como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición ácida) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Algunas realizaciones particulares del montaje de contenedor de dosis y/o inhalador incluyen medicamentos que se seleccionan del grupo que consiste de: albuterol, salmeterol, fluticasona propionato y beclometasona dipropionato y sales o solvatos de los mismos, por ejemplo, el sulfato de albuterol y el xinafoato de salmeterol. También se pueden suministrar los medicamentos en combinaciones. Ejemplos de formulaciones particulares que contienen combinaciones de ingredientes activos incluyen aquellas que contienen salbutamol (por ejemplo, como la base libre o la sal de sulfato) o salmeterol (por ejemplo, como la sal de xinafoato) en combinación con un esteroide anti-inflamatorio tal como un éster beclometasona (por ejemplo, dipropionato) o un éster fluticasona (por ejemplo, propionato).

Algunos atributos de los dispositivos DPI, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, pueden ser: 1) la capacidad de proteger el polvo seco del ingreso de humedad; 2) el número de dosis contenidas dentro del inhalador; y 3) el tamaño general del inhalador. Adicionalmente, puede ser ventajoso ajustar el número de dosis más práctico dentro del inhalador más pequeño posible. Sin embargo, puede ser necesario que las dosis individuales se separen una de la otra para permitir suficiente área de sello y grosor de material para protección del polvo contra la humedad. Una solución puede ser utilizar un anillo de dosis con contenedores de dosis separados equidistantes uno del otro en dos radios diferentes, también denominado como una matriz "concéntrica escalonada" de dosis.

Desafortunadamente, una exposición con un anillo de dosis concéntrica escalonada puede ser cómo acceder a cada contenedor de dosis para apertura e inhalación. Si se abren primero todos los contenedores de dosis externos, seguido por todos los contenedores de dosis internos, esto puede requerir un dispositivo de indexación que indexará una "etapa media" con el fin de efectuar la transición desde el anillo exterior hasta el anillo interno de los contenedores de dosis, pero indexará una "etapa completa" para todos los otros contenedores de dosis. Esta funcionalidad de indexación puede ser difícil de lograr en los dispositivos inhaladores. Una alternativa puede ser crear anillos de dosis con una matriz especial de contenedores de dosis en el anillo de dosis. Desafortunadamente, esto puede complicar el manejo automático y el llenado del polvo en el anillo de dosis.

Volviendo ahora a las figuras, las Figuras 1A-1C ilustran un ejemplo de un inhalador de múltiples dosis 10 con una cubierta 11, el puerto de inhalación 10p, y las porciones de carcasa inferior y superior 12, 13. Sin embargo, esta configuración de inhalador se muestra únicamente para totalidad y las realizaciones de la invención no se limitan a esta configuración de inhalador como otros factores de forma, cubiertas y se pueden utilizar las configuraciones del puerto de inhalación. En la Figura 1A la cubierta 11 está en una posición cerrada. En la Figura 1B la cubierta 11 se ha movido hasta una posición abierta o funcional. La Figura 1C ilustra la palanca de usuario 320 de un mecanismo actuador 306 moved desde una primera posición (Figura 1B) hasta una segunda posición, como se describirá adelante.

La Figura 2A ilustra un montaje de contenedor de dosis 20 para uso dentro del inhalador de múltiples dosis 10. El montaje de contenedor de dosis 20 incluye un anillo de dosis o disco 30 que tiene una pluralidad de contenedores de dosis 30c. Como se muestra en las Figuras 2B y 2E, en algunas realizaciones, el anillo de dosis o disco 30 puede incluir una pluralidad de aberturas circunferencialmente separadas 30a que forma una porción de los contenedores de dosis 30c. Como se muestra en la Figura 2E, los contenedores de dosis 30c se puede definir por las aberturas de contenedor de dosis 30a y los sellantes inferior y superior 36,37.

Como se muestra, el montaje de contenedor de dosis 20 incluye un disco de vías respiratorias inferior 40 y un disco de vías respiratorias superior 50. En otras realizaciones, el montaje de contenedor de dosis 20 puede incluir el disco contenedor de dosis 30 y solo uno de los discos de vías respiratorias inferior 40 o el disco de vías respiratorias superior 50. En dicha configuración, se puede utilizar otro tipo de vías respiratorias por el otro lado del disco 30, tal como, pero no limitado a, se puede utilizar una vía respiratoria inferior o superior fija o "global" con las vías respiratorias individuales proporcionadas ya sea por un disco de vías respiratorias inferior o superior 50; 40. También se contempla que los discos de vías respiratorias inferior y superior 50, 40 descritos aquí se pueden reversar para operación normal (o inadvertidamente para operación atípica) de tal manera que el disco de vías respiratorias inferior es el disco de vías respiratorias superior y el disco de vías respiratorias superior es el disco de vías respiratorias inferior.

Como se muestra en las Figuras 2A y 2B, los discos de vías respiratorias superior e inferior 40, 50, respectivamente, incluyen una pluralidad de canales de las vías respiratorias separados circunferencialmente 41, 51, respectivamente. Normalmente, los discos 40, 50 incluyen un canal 41, 51 para un contenedor de dosis 30c. Sin embargo, en otras realizaciones, como se muestra, por ejemplo, en la Figura 2C, un canal de vías respiratorias respectivo 51, 41 de uno o ambos discos 50', 40' puede estar en comunicación con dos contenedores de dosis diferentes 30c. Esta configuración permitirá suministro de combinación (simultánea) de polvo seco desde los dos contenedores en un par de canales de vías respiratorias respectivo (o único) o puede permitir que el contenedor de dosis 30c1 libere polvo seco al canal de vías respiratorias 41 y/o 51, luego se utilice de nuevo para el otro contenedor de dosis 30c2. Sin embargo, las realizaciones de la invención permiten que algunos o todos los canales de las vías respiratorias 41, 51 se utilicen una vez o dos veces. También, aunque las realizaciones de la invención se ilustran como una dosis de liberación única desde un único contenedor de dosis 30c durante un suministro, otras realizaciones permiten que los inhaladores suministren un fármaco de combinación de tal manera que se pueden utilizar dos o más contenedores de dosis 30c de un canal de vías respiratorias respectivo 41, 51 para suministro.

En algunas realizaciones, los canales de las vías respiratorias 41, 51 pueden definir las vías respiratorias que no son capaces de liberar polvo seco que se encuentra en un canal de vías respiratorias respectivo a un usuario una vez el inhalador se indexa de nuevo a otra posición de tal manera que el canal de vías respiratorias respectivo no está más en comunicación con el puerto de inhalación 10p. Los canales se pueden configurar para que tengan "trampas de sumidero" para inhibir derrames de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención para proporcionar protección de sobredosis (a menos que la configuración de uso dual se utilice por lo tanto solo en otra dosis que se puede liberar utilizando los canales de vías respiratorias como se observó anteriormente).

Cuando se utilizan dos discos de vías respiratorias, por ejemplo, los discos inferior y superior 40, 50, el dispositivo de inhalador 10 se puede configurar para funcionar incluso cuando se invierte y tiene la misma característica de protección de sobredosis. El derrame del polvo seco del contenedor de dosis 30c cuando se abre el contenedor de dosis 30c puede estar influenciado por la gravedad. Por ejemplo, para una boquilla con forma oblonga o elíptica convencional, hay dos orientaciones de dispositivo primario (lado derecho hacia arriba y boca abajo), las realizaciones de la invención permiten el funcionamiento del dispositivo de inhalador en ambas orientaciones. En la realización mostrada, por ejemplo, en la Figura 2A, esto se puede llevar a cabo al tener una sección individual de vías respiratorias para un contenedor de dosis respectivo 30c (o contenedores de dosis en donde se desea el suministro del fármaco de combinación) por encima y por debajo del contenedor de dosis objetivo correspondiente 30c.

Las Figuras 2A, 20 y 3A ilustran que el disco contenedor de dosis 30 puede incluir 60 contenedores de dosis 30c mientras que la Figura 3B ilustra que el disco contenedor de dosis 30 puede incluir 30 contenedores de dosis 30c. Se pueden utilizar mayores o menores números de contenedores de dosis. La Figura 2E ilustra que las capas de sellante 36, 37 se pueden

configurar como anillos planos anulares como se muestra y se puede utilizar para sellar las superficies superior e inferior del disco de dosis 30. Las capas de sellante 36, 37 pueden tener el mismo o diferentes materiales y pueden incluir papel aluminio, polímeros y/o elastómeros, u otro material adecuado o combinaciones de materiales, que incluyen laminados. Normalmente, las capas de sellante 36, 37 son capas delgadas de sellante flexible que comprenden papel aluminio. Las capas de sellante 36, 37 (cuando se utilizan) se pueden proporcionar como un anillo sustancialmente continuo como se muestra en la Figura 2E o se pueden unir al disco contenedor de dosis 30 como tiras individuales o manchas de sellante que se pueden poner sobre y bajo las aberturas 30a. En otras realizaciones, las capas de sellante se pueden proporcionar en solo una superficie primaria del disco de dosis 30, y las aberturas 30a se pueden cerrar en un lado diferente al que tiene las aberturas (no mostrado). En todavía otras realizaciones, el disco de dosis 30 puede tener una configuración blíster.

Las Figuras 2B, 3A y 3B también ilustran que el disco contenedor de dosis 30 puede incluir por lo menos una boquilla de indexación 34, mostrada como una pluralidad de boquillas de indexación circunferencialmente separadas 34. Para ensamblar el montaje 20, una pestaña sobre uno de los discos de vías respiratorias 40, 50, normalmente el disco inferior 40, incluye una pestaña que se extiende radialmente 45 (Figura 4A) que se alinea con y engancha una de aquellas boquillas 34 para posicionar los canales 41, 51 en alineación con los contenedores de dosis 30c. Se pueden utilizar otros medios de alineación que incluyen el reverso de la boquilla y la configuración de pestaña descrita (por ejemplo, el disco de vías respiratorias puede tener la boquilla y el disco contenedor de dosis puede tener la pestaña).

Como se muestra en las Figuras 2B, 3A y 3B, los contenedores de dosis 30c se pueden disponer de tal manera que se separan circunferencialmente en una o más filas. Como se muestra en la Figura 3A, los contenedores de dosis 30c se disponen en filas concéntricas escalonadas, una fila frontal 31 en un primer radio desde un centro del disco y una fila posterior 32 en un segundo radio diferente. Como se muestra en la Figura 3A los contenedores de dosis 30c en cada fila respectiva se separan una distancia "D" y el desplazamiento de los ejes de aquellos en la fila posterior a aquellos en la fila frontal es "D/2". El disco contenedor de dosis 30 puede ser un polímero moldeado, copolímero o mezclas y derivados de los mismos, o puede comprender metal, o combinaciones de los mismos, u otros materiales que son capaces de proporcionar suficiente resistencia a la humedad.

El disco contenedor de dosis 30 puede tener un diámetro externo de entre aproximadamente 50-100 mm, normalmente aproximadamente 65 mm y un grosor (Figura 9) de entre aproximadamente 2-5 mm, normalmente aproximadamente 3 mm. El disco 30 puede comprender un copolímero de olefina cíclica (COC). Las aberturas 30a puede tener un diámetro de entre aproximadamente 2-5 mm, normalmente aproximadamente 3 mm y las paredes laterales 30w de los contenedores de dosis 30c pueden tener un ángulo o eje de aproximadamente 1-3 grados por lado, normalmente aproximadamente 1.5 grados, como se muestra en la Figura 3D, para facilitar el retiro de un molde (en donde se utiliza un proceso de moldeo para formar el disco 30). El contenedor de dosis 30 se configura para ser capaz de proteger el polvo del ingreso de humedad, mientras se proporciona un número deseado de dosis en un tamaño de inhalador compacto general. Las dosis individuales 30c se separan uno del otro para permitir suficiente área de sello y grosor de material para protección del polvo contra la humedad.

Similar a la realización mostrada en la Figura 2E, la Figura 3C ilustra que los contenedores de dosis 30c se pueden definir por las aberturas 30a selladas por las capas de sellante 36, 37 sobre y bajo las aberturas 30a. El sellante puede incluir papel aluminio, un polímero y/o elastómero, o otros materiales o combinaciones de materiales adecuadas, que incluyen laminados. En un inhalador de medicamento de polvo seco 10, el polvo seco se almacena en un espacio resistente a la humedad, cerrado proporcionado por los contenedores de dosis 30c.

Las realizaciones de la invención proporcionan un montaje de contenedor de dosis 20 que puede proporcionar un sello adecuado y facilitar la unión de los discos de vías respiratorias 40, 50 al anillo de dosis o disco 30. En algunas realizaciones, el disco contenedor de dosis 30 contiene sellantes 36, 37 que pueden ser una capa continua sobre las superficies superior e inferior (primaria) del disco de dosis 30 y los discos de vías respiratorias inferior y superior 50, 40 pueden contactar el sellante respectivo y apoyar el disco de dosis para permitir un ajuste hermético. Las características de unión de ejemplo mostradas en la Figura 2E pueden reducir el escape de aire al permitir un ajuste cerrado de los discos de vías respiratorias 40, 50 al anillo de dosis 30. Los discos 40, 50 pueden intercalar el anillo de dosis 30 y el anillo de dosis puede actuar como el "tope" para establecer la profundidad de enganche de las características de montaje en los discos de vías respiratorias 40, 50. Las realizaciones de la invención proporcionan una característica para indexar los discos de vías respiratorias 40, 50 con relación al anillo de dosis 30, y algunos elementos de enganche de fricción simple, tal como, pero no limitado a, "rebordes de aplastamiento", en uno o ambos discos de vías respiratorias 40, 50 para asegurar su unión uno al otro como se discutirá adicionalmente adelante.

La Figura 4A ilustra un ejemplo de un disco inferior de las vías respiratorias 40. Como se muestra, el disco 40 define una pluralidad de canales circunferencialmente separados 41. Para la configuración del contenedor de dosis concéntrico escalonado, el disco 40 puede incluir los canales de las vías respiratorias largos y cortos alternos 42, 43, respectivamente. Cada canal 41 incluye porciones de extremo opuestas 41a, 41b, una (sustancialmente o completamente) porción de extremo cerrado 41a normalmente posicionado adyacente al contenedor de dosis 30c y una porción de extremo abierto 41

b. La porción de extremo abierto 41b se puede combinar en y/o se posiciona adyacente al e puerto de salida 10p y/o la boquilla 10m (Figuras 7A-7C). La ingesta y el flujo pueden estar en cualquier dirección y el extremo abierto 41b se puede configurar para enfrenar el perímetro interno o externo del disco 40 (por ejemplo, se posiciona radialmente más interno o radialmente más externo en el disco 40). Los canales 41 incluyen paredes laterales que se extienden hacia arriba 41w con pares adyacentes de los canales largos y cortos que comparten una de las paredes laterales 41w. Opcionalmente, como se muestra por la línea punteada con respecto a una característica 48 en la Figura 4A, los canales 41 pueden incluir un pequeño orificio de purga 48 que permite que el aire entre pero que tiene un tamaño para inhibir el polvo seco de la salida de este (los agujeros de purga 48 se muestran solo con unos pocos canales 41 para facilidad de ilustración).

Las Figuras 4A y 4B ilustran que el disco 40 puede incluir pestañas que se extienden hacia arriba circunferencialmente separadas 47, una de las cuales incluye la pestaña que se extiende radialmente 45 discutida anteriormente. El disco 40 también puede incluir espacios que se extienden circunferencialmente 49 que se alinean con las pestañas en el disco de vías respiratorias superior 50 para intercalar el disco de dosis. Las pestañas 47 pueden incluir rebordes de aplastamiento 47r que enganchan con las pestañas 57 sobre el disco de vías respiratorias superior 50 (Figura 5A) para mantener el montaje de tres piezas 20 con suficiente fuerza sin requerir ningún medio de adhesión similar

La Figura 4C ilustra que el disco 40 también puede incluir los índices de dosis 44 de tal manera que un usuario puede observar visualmente qué dosis se suministra o el número de dosis que se dejan en el inhalador. Los índices de dosis 44 pueden alinearse con una abertura de lectura de dosis en la carcasa de inhalador de tal manera que un usuario puede evaluar visualmente los índices de dosis/información que es visible para un usuario cuando se indexa una dosis respectiva o luego se indexa, para la posición de suministro. Los índices de dosis 44 también se pueden o alternativamente se ponen sobre el disco superior 50 y se alinean con una abertura de lectura de dosis (no mostrada), o en ambos discos (tampoco mostrado). La Figura 14C ilustra que los índices de dosis se pueden poner a lo largo del borde de perímetro externo de la superficie inferior del disco inferior 40, y se enumeran secuencialmente 1-60, pero se pueden utilizar otros patrones, dependiendo de la secuencia de abertura (y el número de dosis en el disco). En algunas realizaciones, la numeración de los índices de dosis puede evolucionar progresivamente para alternar entre las filas de los contenedores de dosis 30 en donde los contenedores de dosis se abren en secuencia en filas alternas, por ejemplo, número 1 en la fila externa, número 2 en la fila interna, número 3 en la fila externa (o viceversa) y así sucesivamente. Sin embargo, se pueden utilizar otros patrones de numeración, dependiendo de la secuencia de apertura (y el número de dosis en el disco). Es decir, esta numeración puede ser apropiada cuando el inhalador se configura para abrir un contenedor de dosis en una fila, luego abrir un contenedor de dosis adyacente en la otra fila (por ejemplo, el anillo interno a externo o anillo externo a interno de los contenedores de dosis), y repetir esta secuencia en serie, cuando se utilizan las dos filas de contenedores de dosis. Sin embargo, otras realizaciones pueden abrir todos los contenedores de dosis internos o todos los contenedores de dosis externos, luego abrir los contenedores de dosis en la otra fila o utilizar un patrón alternante diferente de los contenedores de dosis de abertura en las filas interna y externa, y los índices de numeración de dosis en el disco 40 y/o 50 se pueden presentar de acuerdo con lo anterior.

La Figura 5A ilustra un ejemplo de un disco superior de las vías respiratorias 50. En esta realización, el disco de vías respiratorias superior 50 se muestra invertido de su posición de uso normal (invertido con relación a la orientación mostrada en la Figura 2A). Como se muestra, el disco 50 define una pluralidad de canales circunferencialmente separados 51. Para la configuración de contenedor de dosis concéntrica escalonada, el disco 50 puede incluir los canales de las vías respiratorias largos y cortos alternados 52, 53, respectivamente. Cada canal 51 incluye porciones de extremo opuestas 51a, 51b, la porción cerrada o sustancialmente cerrada 51a se posiciona normalmente adyacente al contenedor de dosis 30c. La ingesta y el flujo puede estar en cualquier dirección y el extremo abierto 51 b se puede configurar para enfrenar el perímetro interno o externo del disco 50 (por ejemplo, se posicional ya sea radialmente más adentro o radialmente más afuera). La otra porción de extremo (abierto) 51 b se fusiona en y/o se posiciona adyacente al puerto de salida 10p y/o la boquilla 10m (Figuras 7A-7C) y/o constituye el puerto de aire o canal. Los canales 51 incluyen paredes laterales que se extienden hacia afuera 51w con pares adyacentes de los canales largos y cortos que comparten una de las paredes laterales 51w. Opcionalmente, los canales 51 pueden incluir un pequeño orificio de purga 48 (mostrado con solo un canal para facilidad de ilustración) que permite que el aire ingrese pero se dimensiona para inhibir que el polvo seco salga de este.

Como también se muestra en la Figura 5A, cada canal 51 puede incluir una abertura 55 que se configura para residir sobre un contenedor de dosis respectivo 30c con la capa de sellante superior 36 del contenedor de dosis 30c que se encuentra bajo la abertura 55. Las aberturas 55 permiten un elemento de perforación (por ejemplo, corte o punción) (por ejemplo, 220a, 220b, Figura 10A) que se extiende a través de la abertura 55 y abre las capas de sellante 36, 37 (Figura 3C). Como se muestra en la Figura 5A, el disco superior 50 también puede incluir uno o más rebordes de indexación 58 y/o dientes de engranaje de perímetro interno 60 u otras características que pueden indexar el disco dentro del inhalador que hace girar el disco para proporcionar los diferentes contenedores de dosis 30c hasta una posición de suministro y/o posición de un mecanismo de perforación sobre el contenedor de dosis objetivo para suministro para abrir el contenedor de dosis 30c. En otras realizaciones, uno o ambos de estos mecanismos de rotación y posicionamiento (o diferentes características) se pueden proporcionar en el disco inferior 40 o el disco de dosis 30.

La Figura 5B ilustra que el disco 50 puede incluir tres pestañas 57 en lugar de cuatro como se muestra en la Figura 5A (el disco de vías respiratorias inferior 40 también puede incluir tres pestañas en lugar de cuatro en esta realización, véase las Figuras 4B, 4C). Una de la pestañas 57 puede tener una pestaña de orientación que se extiende verticalmente 56, mostrada en una superficie de perímetro interno de la pestaña 57. En algunas realizaciones, la costilla de orientación 56 sobre el disco superior 50 coopera con una estructura de perforado asociado con el mecanismo de perforación fijado en la carcasa del inhalador de tal manera que la costilla de orientación 56 se alinea con la estructura para fijar la posición inicial correcta de acuerdo con el número de dosis (por ejemplo, 1) y evita que la indexación pase el número de dosis en el montaje del disco 20. Diferencialmente indicado, la costilla de orientación 56 coopera con la carcasa de inhalador para fijar una posición inicial del montaje de disco 20 y también detiene el montaje disco 20 de la rotación cerca de más de una vez.

La Figura 5B también ilustra que las aberturas 55 se pueden configurar con una geometría que corresponde a la forma del perforador 220. Las aberturas 55 se pueden configurar para rodear cercanamente el perforador 220. El perforador 220 puede ser un perforador estriado. Como se muestra, la abertura 55 tiene tres lóbulos 55l para recibir en forma ajustada un perforador de tres lóbulos formados de forma correspondiente (estriado) 220 (Figura 19D). El perforador estriado puede tener otro número de lóbulos, tal como, por ejemplo cuatro lóbulos circunferencialmente separados, como se muestra en la Figura 19F y las aberturas 55 pueden tener una forma correspondiente de cuatro lóbulos. Los lóbulos 55l pueden estar en una orientación diferente en la fila interna versus la fila externa, por ejemplo, gira 180 grados.

Las Figuras 2A y 6 ilustran el montaje de contenedor de dosis 20 unido integralmente. Las Figuras 2B, 4A, y 5A ilustran los componentes de disco de ejemplo, 30, 40, 50. La pestañas 57 del disco 50 se ajustan en los espacios 49 del disco 40 y la pestañas 47 del disco 40 se ajustan en los espacios 59 del disco 50 con las rebordes de aplastamiento 47r firmemente colindante con los bordes externos de las pestañas 57 para enganchar por fricción los componentes junto con el disco de dosis 30 intercalado con un ajuste a ras por medio de un método de montaje "ajuste a presión" relativamente fácil. El disco contenedor de dosis 30 se alinea con los discos de vías respiratorias inferior y superior 50, 40 por medio de la pestaña (que se extiende radialmente hacia afuera) 45 que engancha una de las boquillas de alineación 34 del anillo de contenedor de dosis 30 como se discutió anteriormente. Sin embargo, se pueden utilizar otras características de alineación o marcas así como también otras configuraciones de adhesión.

Los discos de vías respiratorias inferior y superior 50, 40 (cuando se utilizan) se pueden unir al disco contenedor de dosis 30 con el fin de reducir cualesquiera espacios en la ruta de las vías respiratorias definida. El disco 30 puede ser un tope para características de adhesión sobre los discos de vías respiratorias 40, 50. El disco 30 con los sellantes 30, 37 puede tener superficies primarias superior e inferior sustancialmente planas sin requerir ninguna de las características de adhesión. La porción inferior del disco de vías respiratorias superior 50 y la porción superior del disco inferior de las vías respiratorias 40 puede residir perfectamente contra las superficie primarias opuestas respectivas del disco contenedor de dosis 30 de tal manera que las características /componentes de adhesión solo están en los discos superior e inferior 50, 40 que permiten una interfaz perfecta y suficientemente hermética al aire entre los discos 30, 40, 50 sin espacios creados por tolerancias en otras configuraciones de construcción. La adhesión de ajuste a presión sin el uso de adhesivos mientras que proporciona la interfaz sustancialmente hermética al aire puede ser ventajosa y efectiva en costos. Sin embargo, como se observó anteriormente, se pueden utilizar otras configuraciones de adhesión, que incluyen, por ejemplo, moldeo ultrasónico, adhesivo, moldeo láser, otras configuraciones de ajuste por fricción y/o acoplables, el uso de sellos (anillos O, juntas y similares) entre las regiones de conexión de las paredes de los canales de las vías respiratorias que enfrentan el contenedor de dosis 30c y las capas de sellante 36, 37 sobre y/o bajo los contenedores de dosis 30c del disco, que incluyen combinaciones de los mismos, y similares.

Como se muestra en las Figuras 7A-7C, en funcionamiento, los pares de canales alineados inferior y superior 41, 51 pueden residir sobre y bajo un contenedor de dosis respectivo 30c y están en comunicación fluida por medio del contenedor de dosis abierto 30c y la abertura 30a. Es decir, como se muestra en la Figura 7A, un elemento de perforación 220 avanza para perforar las capas de sellante inferior y superior 36, 37, respectivamente (Figura 3C). El elemento de perforación 220 se puede configurar para extenderse y permanecer en el canal inferior de las vías respiratorias o se puede retraer (parcialmente o completamente) antes de suministrar después de abrir el sellante inferior. También, aunque se muestra como se extiende hacia abajo para perforar las capas de sellante, el elemento de perforación 220 se puede configurar para extenderse hacia arriba desde la parte inferior. De cualquier manera, el elemento de perforación 220 se puede configurar para obstruir la abertura 55 en la parte superior (o disco inferior).

Como se muestra en la Figura 7B, el elemento de perforación 220 luego se puede retraer completamente o parcialmente, o permanece extendido en el canal inferior (o superior) de las vías respiratorias, dependiendo de la configuración del mecanismo, pero se configura normalmente para tapar y/o cooperar con un elemento que puede tapar la abertura 55 del disco superior 50 (o disco inferior 40 si se perfora desde la parte inferior) o de otra forma obstruye este pasaje de tal manera que el elemento de perforación 220 y/o el elemento que coopera bloquea sustancialmente, obstruye (y/o sella) la abertura/entrada 55 (Figuras 2A, 5A, 5B). De esta forma, si se invierte el inhalador, se evita que el polvo se derrame del

canal 51 en razón al bloqueo proporcionado por el elemento de perforación 220. La ruta de flujo de aire 10f puede estar en cualquier dirección desde arriba hacia abajo del contenedor de dosis 30c o viceversa o desde el perímetro interno hasta el externo o viceversa, mostrado por ejemplo solo en la Figura 7B por la flecha para permitir que el aire fluya a través del canal inferior hacia arriba a través de la abertura 30a y afuera del canal superior 51 hasta la boquilla 10m. También se observa que la salida o porción de extremo abierto del canal 41b, 51 b puede enfrentar el perímetro interno a diferencia del perímetro externo del montaje de disco 20.

Después de suministro, el elemento de perforación 220 se retrae completamente como se muestra en la Figura 7C y el montaje de contenedor de dosis 20 se puede hacer girar hasta una posición de suministro y/o el elemento de perforación 220 se puede activar para abrir un contenedor de dosis diferente 30c. En funcionamiento, el montaje de contenedor de dosis 20 se puede empujar radialmente hacia afuera para sellar o proporcionar una ruta de salida ajustada para el canal de las vías respiratorias 41 y/o 51 contra la boquilla 10m. Se pueden utilizar un sello, tal como un anillo O para proporcionar una ruta suficientemente hermética al aire entre la ruta de salida de flujo de aire y el montaje de disco 20. Se pueden utilizar otras configuraciones de cierre o sello de la ruta de aire.

Las Figuras 8A, 8B y 9 ilustran un ejemplo de un disco contenedor de dosis o anillo 30 con dos filas de la aberturas 30a utilizadas para los contenedores de dosis 30c. El disco contenedor de dosis 30 puede ser relativamente delgado, tal como aproximadamente 2-4 mm de grosor. Las aberturas de contenedor de dosis 30a se pueden configurar de tal manera que la fila interna 32 tiene por lo menos aproximadamente 2 mm desde la fila externa 31 y de tal manera que las filas interna y externa de los contenedores de dosis se separan hacia adentro de los perímetros respectivos mediante aproximadamente 2 mm. Esta separación puede proporcionar suficiente resistencia de permeabilidad a la humedad y/o resistencia al oxígeno.

La Figura 10A es una vista en perspectiva parcial, de corte de un inhalador 10, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Un montaje de contenedor de dosis 20, que incluye un disco contenedor de dosis 30 y disco de vías respiratorias inferiores y superiores 40, 50, se asegura en forma giratoria dentro de las porciones de carcasa del inhalador 12, 13. Como se describió anteriormente con respecto a las Figuras 3A y 3C, el disco contenedor de dosis 30, en algunas realizaciones, tiene las superficies primarias inferior y superior opuestas, una primera fila de contenedores de dosis circunferencialmente separados 30c en un primer radio y una segunda fila de contenedores de dosis circunferencialmente separados 30c en un segundo radio de tal manera que la primera y segunda filas son concéntricas con respecto a un centro del disco 30. Los contenedores de dosis 30c contienen polvo seco allí y se definen por las aberturas 30a, que se pueden sellar por los sellantes 36, 37 sobre y bajo las aberturas 30a. En algunas realizaciones, sin embargo, un disco contenedor de dosis 30 puede tener una parte inferior sólida con un sellante que recubre las aberturas de contenedor de dosis, como lo entenderán aquellos expertos en la técnica.

Como se muestra en la Figura 10A, en algunas realizaciones el inhalador 10 incluye un mecanismo de perforación dual oscilante 200 es decir montado en una estructura de perforación 300 y que está controlada por un disco de rampa giratorio 400. El inhalador 10 también incluye un mecanismo de indexación 500 para hacer girar el montaje contenedor de disco 20. El mecanismo de perforación 200 se asocia funcionalmente con el montaje de contenedor de dosis 20 y se configura para perforar el primer y segundo sellantes 36, 37 que sellan un contenedor de dosis 30c. El mecanismo de perforación 200 incluye dos elementos de perforación 220a, 220b que se configuran para perforar los sellantes 36, 37 sobre y bajo los contenedores de dosis 30c en las dos filas respectivas de contenedores de dosis 30c. Por ejemplo, el primer elemento de perforación 220a se configura para perforar los sellantes 36, 37 sobre y bajo los contenedores de dosis 30c en una primera fila de las aberturas de contenedor de dosis 30a, y el segundo elemento de perforación 220b se configura para perforar los sellantes 36, 37 sobre y bajo los contenedores de dosis 30c en una segunda fila de las aberturas de contenedor de dosis 30a. Cada elemento de perforación 220a, 220b incluye un extremo de perforación distal 221 y un extremo próximo 222.

La Figura 10B es una vista en perspectiva parcial, de corte de un inhalador 10 de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención. El inhalador 10 ilustrado en la Figura 10B incorpora el disco de rampa 400 de las Figuras 11B, 13B y 13C, y la estructura de perforación 300 de la Figura 16B, que se describen adelante.

Con referencia ahora a las Figuras 11A-11C, 12A-12B, y 13A-13C, se ilustran el mecanismo de perforación 200 y los componentes funcionalmente asociado con este en diversas realizaciones de la presente invención. La Figura 11A es una vista en perspectiva superior del inhalador de la Figura 10A con la cubierta 11 y las porciones de carcasa inferior y superior 12, 13 retiradas. En la orientación ilustrada, un disco de rampa 400 superpone una estructura de perforación 300, y la estructura de perforación 300 superpone el montaje de contenedor de dosis 20. Un mecanismo actuador 306 se asegura en forma giratoria a la estructura de perforación 300 y se asocia funcionalmente con el disco de rampa 400 que hace girar el disco de rampa 400 con el fin de mover selectivamente cada uno de los elementos de perforación 220a, 220b del mecanismo de perforación 200 entre la perforación respectiva y la posición retraída, y más específicamente, entre las posiciones de perforación respectivas, las posiciones parcialmente retraídas, y las posiciones completamente retraídas.

La Figura 11B es una vista en perspectiva superior del inhalador de la Figura 10B con la cubierta 11 y porciones de carcasa inferior y superior 12, 13 retiradas y que ilustra el disco de rampa 400 de las Figuras 13B y 13C. La Figura 11C es una vista plana superior del inhalador de la Figura 10B, con la cubierta 11 visualizada en forma transparente y con algunos elementos visualizados en la línea punteada para claridad, y que ilustra brazos de trinquete 12a en la porción de carcasa superior 12 que coopera con los dientes 400t en el primer lado 402 del disco de rampa 400. La cooperación de los brazos de trinquete 12a y los dientes 400t sirven como una función anti-respaldo similar a aquella descrita con respecto a los vástagos de respaldo 350 y elementos de captura 420, ilustrados en las Figuras 12A y 13A, que evitan la rotación hacia atrás del disco de rampa 400, como se describe adelante.

La Figura 12A es una vista en perspectiva superior de la estructura de perforación 300 para el inhalador 10 de la Figura 10A con el disco de rampa 400 retirado de este para facilidad de discusión y claridad. Como se muestra, la estructura de perforación 300 tiene una superficie sustancialmente plana 302 con un vástago que se extiende hacia arriba, ubicado centralmente 304. Un mecanismo actuador accesible al usuario 306 que se configura que hace girar el disco de rampa 400, como se describirá adelante, se asegura en forma giratoria a la estructura de perforación 300. El mecanismo actuador ilustrado 306 incluye primeros y segundos elementos de anillo 308, 310 conectados por elementos que se extienden radialmente 312 con el fin de ser sustancialmente concéntrico. El primer elemento de anillo 308 se acopla en forma giratoria al vástago 304 de tal manera que el mecanismo actuador 306 gira aproximadamente el eje A<sub>1</sub> entre una primera posición (Figura 1B) y una segunda posición (Figura 1 C), como se describirá adelante.

El mecanismo actuador 306 incluye una pluralidad de brazos arqueados, separados 314 posicionados entre los primeros y segundos elementos de anillo 308, 310, como se ilustra en La Figura 12A. Cada brazo arqueado 314 tiene un extremo próximo 314a asegurado al primer anillo 308 y un extremo libre distal 314b. El extremo libre distal 314b de cada brazo arqueado 314 incluye un trinquete 316 que se configura para enganchar los elementos de etapa separada 414 (Figura 13A) sobre el disco de rampa 400 para provocar rotación de una vía del disco de rampa 400, como se describirá adelante.

El mecanismo actuador ilustrado 306 también incluye una porción de cuerpo arqueado 318 que se extiende radialmente hacia afuera desde el segundo elemento de anillo 310. La porción de cuerpo arqueado 318 incluye la palanca de usuario 320 que se extiende radialmente hacia afuera desde el inhalador con el fin de ser agarrado por un usuario del inhalador 10. Un usuario mueve el mecanismo actuador 306 desde una primera posición hasta una segunda posición a través de la palanca 320 que hace girar el disco de rampa 400 y perfora un contenedor de dosis 30c, como se describirá adelante. La configuración del mecanismo actuador 306 permite una carrera relativamente corta (por ejemplo, 60°) de la palanca 320 desde la primera posición (Figura 1B) hasta la segunda posición (Figura 1C).

La porción de cuerpo del mecanismo actuador 318 se configura para deslizarse a lo largo de la superficie de la estructura de perforación 302 cuando el mecanismo actuador 306 se mueve entre la primera y segunda posiciones. La estructura de perforación 300 incluye primeros y segundos elementos de bloqueo 322, 324 que se extienden hacia arriba desde la superficie de la estructura de perforación 302 y que se configuran para limitar el movimiento rotacional del mecanismo actuador 306. Por ejemplo, cuando el mecanismo actuador 306 está en la primera posición, el extremo 318a de la porción de cuerpo arqueado 318 limita con el elemento de bloqueo 322. Cuando el mecanismo actuador 306 se mueve la segunda posición, el extremo 318b de la porción de cuerpo arqueado 318 limita con el elemento de bloqueo 324.

En la realización ilustrada, la porción de cuerpo ilustrada 318 incluye una guía en forma de U 326 que se desliza a lo largo de un riel 328 asociado con la estructura de perforación 300. La guía 326 y el riel 328 se diseñan para facilitar la operación de deslizamiento liso del mecanismo actuador 306 entre la primera y segunda posiciones. Adicionalmente, la guía en forma de U 326 y el riel 328 se pueden configurar para bloquear el ingreso de material externo dentro del inhalador 10, y también para bloquear la visibilidad de los componentes internos del inhalador 10.

El mecanismo actuador 306 también puede incluir un vástago de empuje del montaje de contenedor de dosis 360, como se ilustra en la Figura 16A. El vástago 360 se extiende hacia abajo desde el segundo elemento de anillo 310 del mecanismo actuador 306 y a través de una ranura arqueada 362 formada en la estructura de perforación 300. El vástago de empuje 360 se configura para hacer contacto con una pestaña 530 en un brazo de indexación 510 de la estructura de indexación 508 (Figura 10A) cuando el mecanismo actuador 306 se mueve hasta la segunda posición. El vástago de empuje 360 provoca que la pestaña 530 se doble contra el perímetro interno del montaje de contenedor de dosis 20 con el fin de empujar el montaje de contenedor de dosis 20 hacia la boquilla 10m para una interfaz hermética con el montaje de contenedor de dosis 20 durante inhalación.

Las Figuras 15B y 16B ilustran una realización alterna de un mecanismo de empuje que puede empujar el montaje de disco 20 hacia la boquilla 10m del inhalador 10 de la Figura 10B durante inhalación luego liberar o desenganchar para permitir la rotación del montaje de disco 20 para indexación. Como se discutió anteriormente, en algunas realizaciones, el inhalador 10 se puede configurar para hacer girar el montaje de disco 20 una rotación angular definida, tal como aproximadamente 6 grados, para dispensar en serie o acceder a los contenedores de dosis alternamente en las filas internas y externas. Este

mecanismo de presión se puede configurar para funcionar con la palanca 320 similar a aquella discutida anteriormente, pero también se puede activar utilizando otros componentes o características.

Como se muestra en la Figura 16B, el mecanismo de presión puede incluir un vástago 360 que se encuentra próximo a un perímetro interno del montaje de disco contenedor de dosis 20. El vástago 360 pueden residir en una ranura que se extiende circunferencialmente 362 que tiene una porción final que se une en una porción de ranura 363 que se extiende radialmente hacia afuera hacia el perímetro interno del montaje de disco de dosis 20. Durante y/o justo antes de la liberación del medicamento a un usuario para inhalación (por ejemplo, "dosificación"), el vástago 360 viaja en la ranura 362 hasta que alcanza la porción de ranura 363 y la empuja (normalmente indirectamente) contra el perímetro interno del montaje de disco 20 para empujar el montaje de disco 20 hacia la boquilla 10m.

En algunas realizaciones, el vástago 360 puede comunicar con un vástago estacionario 360a en la estructura de indexación 508 (Figura 15B). En la realización mostrada, el vástago de empuje 360 se configura para contactar y empujar contra el vástago 360a provocando que el vástago 360a se doble radialmente hacia afuera contra el montaje de contenedor de dosis 20. Los dos vástagos 360, 360a se pueden configurar para proyectarse entre sí, uno hacia arriba y uno hacia abajo, con el vástago 360a que se encuentra normalmente más cerca al perímetro interno del montaje de disco de dosis 20.

El vástago 360 se une normalmente a o está en comunicación con la palanca 320 que es accesible por un usuario. Sin embargo, el vástago 360 puede estar en comunicación con otros mecanismos que provocan que el vástago 360 se mueva en la ranura 362 y empuje el montaje de disco 20 hacia la boquilla 10m. Como se muestra en la Figura 15B, la estructura de indexación 508 pueden residir bajo engranajes 514 que se asocian con el mecanismo de indexación 500. Los engranajes giratorios 514 se pueden mantener acoplados 515 en el elemento de la estructura de perforación 300 como se muestra en 15C. Generalmente se indica, los engranajes 514 comunican con los dientes 411 en el vástago de indexación 410 (que puede ser parte del disco de rampa 400) y engrana los dientes 504 en el montaje de disco 20 (por ejemplo, como se muestra, en el disco inferior 40). A su vez el vástago de indexación 410 gira los engranajes 514 lo que, a su vez, indexa el montaje de disco 20. Los otros dientes de engranaje 502 (que se encuentran cerca a la parte inferior de la carcasa de inhalador) pueden comunicar con los brazos de control de indexación 512 en la estructura de indexación 508 como se muestra en Figure 14C que puede ayudar a girar más precisamente el montaje de contenedor de dosis una cantidad giratoria deseada.

Volviendo a la Figura 12A, un brazo 330 se extiende radialmente hacia afuera desde el segundo elemento de anillo 310, como se ilustra. El brazo 330 incluye un extremo próximo 330a unido al segundo elemento de anillo 310 y un extremo libre distal 330b. El extremo libre distal 330b incluye un trinquete 331 que se extiende desde este que engancha los dientes 332 en un soporte 334 unido a la estructura de perforación 300. El trinquete 331 permite que el mecanismo actuador 306 se mueva por un usuario solo en una dirección desde la primera posición hasta la segunda posición. El trinquete 331 evita el movimiento hacia atrás del mecanismo actuador (es decir, en una dirección hacia la primera posición) hasta que el mecanismo actuador 306 alcanza la segunda posición. Cuando el mecanismo actuador 306 alcanza la segunda posición, el trinquete 331 se desengancha de los dientes 332 del soporte 334 y el mecanismo actuador 306 está libre para moverse hacia atrás hasta la primera posición mientras que el brazo 330 viaja sobre el soporte 334. El mecanismo actuador 306 se mueve hacia atrás hacia la primera posición como un resultado de que un usuario cierre la cubierta 11 del inhalador 10.

En algunas realizaciones, cuando se engancha el trinquete 331 con los dientes 332 en el soporte 334 cuando el mecanismo actuador 306 se mueve desde la primera posición hasta la segunda posición, el extremo libre distal 330b del brazo 330 se empuja hacia adentro hacia el segundo elemento de anillo 310. Cuando el trinquete 331 se desengancha de los dientes 332, el extremo libre distal 330b empuja hacia afuera. El extremo libre distal 330b del brazo 330 tiene una configuración cónica de tal manera que cuando el final libre 330b empuja hacia afuera, la configuración cónica provoca que el final libre 330b se deslice a lo largo de una pared externa 336 del soporte 334 de tal manera que el trinquete 331 no puede enganchar ninguno de los dientes 332 cuando el mecanismo actuador 306 se retorna a la primera posición. Cuando el mecanismo actuador 306 está en la primera posición, la configuración cónica del extremo libre distal 330b del brazo 330 provoca que el trinquete 331 se enganche de nuevo con los dientes 332 del soporte 334 de tal manera que el trinquete 331 evita el movimiento hacia atrás del mecanismo actuador 306 entre la primera y segunda posiciones.

Todavía con referencia a la Figura 12A, el mecanismo de perforación dual oscilante 200 incluye un primer elemento de perforación o interno 220a y un segundo elemento de perforación o externo 220b en relación separada, adyacente. Cada elemento de perforación 220a, 220b se configura para moverse en forma oscilante entre una posición retraída y una posición de perforación extendida independientemente una de la otra. Los elementos de perforación 220a, 220b se aseguran en forma movable a una estructura de soporte 224 que se extiende hacia arriba desde la estructura de perforación 300, como se ilustra. Se forma un par de aberturas 340a, 340b a través de la superficie de la estructura de perforación 302, como se ilustra. Cada abertura 340a, 340b está en alineación con una fila respectiva de contenedores de dosis 30c en el montaje de contenedor de dosis 20. Cuando el montaje de contenedor de dosis 20 se indexa durante uso, un contenedor de dosis respectivo 30c en por lo menos una fila se posiciona bajo una abertura respectiva 340a, 340b de tal manera que un

elemento de perforación respectivo 220a, 220b puede perforar las capas de sellante inferior y superior 36, 37 del contenedor de dosis 30c.

Un elemento de empuje 230, tal como un resorte de torsión, se asegura a la estructura de perforación 300 y pone en contacto cada elemento de perforación 220a, 220b y durante funcionamiento se configura para empujar cada elemento de perforación 220a, 220b hasta una posición retraída. Aunque se ilustra como un único elemento de empuje 230, se puede utilizar más de un elemento de empuje, por ejemplo, se puede utilizar uno o más elementos de empuje separados para cada elemento de perforación 220a, 220b. La configuración del mecanismo de perforación 200 puede permitir más flexibilidad para el diseño del resorte 230. Por ejemplo, no requiere que el resorte 230 se posicione bajo los elementos de perforación 220a, 220b, pero puede residir lateralmente o radialmente separado de los elementos de perforación 220a, 220b. Como tal, se puede lograr un dispositivo con menos requerimientos de altura que los dispositivos inhaladores convencionales.

Cada elemento de perforación alargado 220a, 220b incluye una porción de perforación distal 221 (Figura 10A) y una porción superior próxima 222. En algunas realizaciones, la porción de perforación distal 221 puede ser un perforador en forma de sacacorchos configurado para perforar los sellantes 36, 37 de un contenedor de dosis 30c con un movimiento no giratorio vertical recto, como se ilustra y describe con respecto a las Figuras 19A-19B, adelante. En algunas realizaciones, la porción de perforación distal 221 puede ser un perforador estriado configurado para perforar los sellantes 36, 37, como se ilustra y describe con respecto a las Figuras 18C-18F. Se puede utilizar diversos tipos de perforadores y diversas configuraciones de perforador de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, sin limitación.

Como se describirá adelante, en algunas realizaciones cada elemento de perforación 220a, 220b se retrae parcialmente desde un contenedor de dosis 30c durante una porción del funcionamiento del inhalador 10 con el fin de conectar la abertura 55 del disco superior 50 del inhalador 10 durante y/o después de la liberación/inhalación del fármaco.

Como se muestra en la Figura 12A, en algunas realizaciones, la estructura de perforación 300 también incluye un par de vástagos de anti-respaldo 350 en relación opuesta. Cada vástago de anti-respaldo ilustrado 350 incluye un diente que se extiende radialmente hacia adentro 350a en el extremo libre de vástago, como se ilustra. El diente 350a de cada vástago anti-respaldo 350 se configura para enganchar un elemento de captura 420 (Figura 13A) en el disco de rampa 400 y evitar la rotación hacia atrás del disco de rampa 400, como se describe adelante.

La Figura 12B es una vista en perspectiva superior de la estructura de perforación 300 para el inhalador 10 de la Figura 10B con el disco de rampa 400 retirado de esto para facilidad de discusión y claridad, de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención. La estructura de perforación ilustrada 300 de la Figura 12B no incluye el par de vástagos de anti-respaldo 350 ilustrados en la Figura 12A. De otra forma, la estructura de perforación 300 de la Figura 12B es sustancialmente similar en construcción y funcionalidad a la estructura de perforación 300 de la Figura 12A.

Con referencia ahora a la Figura 13A, se ilustra una vista en perspectiva inferior del disco de rampa 400 para el inhalador 10 de la Figura 10A. El disco de rampa 400 incluye primeras y segundas superficies o lados opuestos 402, 404 (Figura 11A). El disco de rampa 400 incluye primeros y segundos grupos de elementos de rampa 406, 408 que se extienden hacia afuera desde el segundo lado 404 en relación concéntrica, escalonada. El disco de rampa 400 también incluye un vástago de indexación 410 que se extiende radialmente hacia afuera desde una porción central del segundo lado 404. Adicionalmente, un elemento de anillo 412 se extiende radialmente hacia afuera desde el segundo lado 404 entre el segundo grupo de elementos de rampa 408 y el vástago de indexación 410.

Los elementos de rampa 406, 408 tienen configuración normalmente sustancialmente idéntica, y cada uno tiene una configuración sustancialmente curvilínea, como se ilustra. Cada primer elemento de rampa (externo) 406 incluye una primera porción inclinada 406a, una porción de meseta 406b, una segunda porción inclinada 406c, y una porción de soporte 406d. De forma similar, cada segundo elemento de rampa (interno) 408 incluye una primera porción inclinada 408a, una porción de meseta 408b, una segunda porción inclinada 408c, y una porción de soporte 408d. El primer grupo de elementos de rampa 406 se configura para enganchar un extremo próximo 222 del elemento de perforación externo 220b y mover (empujar) el elemento de perforación externo 220b entre las posiciones retraída y extendida (perforada) cuando el disco de rampa 400 gira en la dirección indicada por la flecha A<sub>2</sub>. El segundo grupo de elementos de rampa 408 se configuran para enganchar un extremo próximo 222 del elemento de perforación interno 220a y mover (empujar) el elemento de perforación interno 220a entre las posiciones retraída y extendida (perforada) cuando el disco de rampa 400 gira en la dirección indicada por la flecha A<sub>2</sub>. Los elementos de rampa internos 408 se separan uno del otro mediante aproximadamente ciento veinte grados (120°). De forma similar, los elementos de rampa externos 406 se separan uno del otro mediante aproximadamente ciento veinte grados (120°).

Los primeros y segundos grupos de elementos de rampa 406, 408 se separan angularmente por un ángulo indicado como A<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, el ángulo A<sub>3</sub> puede estar entre aproximadamente cinco grados y quince grados (5° - 15°). En algunas realizaciones, el ángulo A<sub>3</sub> puede ser aproximadamente ocho grados (8°). La indexación del montaje de contenedor

de dosis 20 (es decir, la rotación del montaje de contenedor de dosis 20 para posicionar un contenedor de dosis 30c que contiene el medicamento por debajo de un elemento de perforación 220a, 220b) ocurre dentro de este aumento indicado por  $A_3$ . Es decir, la indexación del montaje de contenedor de dosis 20 ocurre cuando ninguno de los elementos de rampa 406, 408 están en contacto con un elemento de perforación respectivo 220a, 220b. Normalmente, el montaje de contenedor de dosis 20 no se puede indexar de forma apropiada (girar) si un elemento de perforación se encuentra en un contenedor de dosis 30c.

El elemento de anillo 412 que se extiende radialmente hacia afuera desde el lado del disco de rampa 404 incluye una superficie externa 412a y una superficie interna 412b, y una porción final 412c. Un diámetro del elemento de anillo 412 y un diámetro del segundo elemento de anillo 310 del mecanismo actuador 306 (Figura 12A) son sustancialmente iguales. Sin embargo, en algunas realizaciones, la porción final 412c del disco de rampa elemento de anillo 412 está en relación de contacto con el elemento de anillo externo 310 del mecanismo actuador 306 dentro del inhalador 10.

Una pluralidad de los elementos de etapa separada 414 se extienden radialmente hacia adentro desde el elemento de anillo superficie interna 412b, como se ilustra en la Figura 13A. Cada elemento de etapa 414 incluye una porción final 414a y una porción cónica 414b que se extiende lejos de la final 414a. Cada porción final 414a de un elemento de etapa 414 se configura para ser enganchado por un trinquete 316 en la porción final libre 314b de un brazo arqueado 314 del mecanismo actuador 306 (Figura 12A). La porción cónica 414b de cada elemento de etapa 414 permite que el trinquete 316 se deslice a lo largo del elemento de etapa 414 y enganche el extremo 414a. El movimiento del usuario del mecanismo actuador 306 desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que el disco de rampa 400 gire a lo largo de la dirección indicada por la flecha  $A_2$ .

El movimiento de un elemento de perforación 220a, 220b mediante un elemento de rampa respectivo 408, 406 ahora se describirá con respecto a un primer elemento de rampa 406 y el elemento de perforación externo 220b. Cada uno del primer y segundo elementos de rampa 408, 406 provoca el mismo movimiento de elementos de perforación respectivos 220a, 220b. Cuando un usuario abre la cubierta 11 del inhalador 10 hasta la posición indicada en la Figura 1B, el mecanismo actuador 306 está en la primera posición. Cuando el mecanismo actuador 306 está en la primera posición, un extremo próximo 222 del elemento de perforación 220a está en contacto con una porción de soporte 408d de un elemento de rampa 408. Cuando el disco de rampa 400 gira por medio del movimiento de un usuario del mecanismo actuador 306 en la dirección indicada por la flecha  $A_2$  (es decir, desde la primera posición hasta la segunda posición), el extremo próximo 222 del elemento de perforación 220a no se pone más en contacto con la porción de soporte 408d, y el elemento de perforación 220a se retrae completamente. El montaje de contenedor de dosis 20 también se indexa al siguiente contenedor de dosis 30c durante la rotación indicada por el ángulo  $A_3$  por medio de la rotación del vástago de indexación 410. La primera porción inclinada 406a del elemento de rampa 406 luego pone en contacto el extremo próximo 222 del elemento de perforación 220b y se extiende desde el elemento de perforación 220b en un contenedor de dosis 30c. Luego de continuar el movimiento del mecanismo actuador 306, la porción de meseta 406b está en contacto con el elemento de perforación extremo próximo 222 y el elemento de perforación 220b está a una profundidad máxima dentro de a contenedor de dosis 30c. El movimiento continuo del disco de rampa 400 provoca que el elemento de perforación extremo próximo 222 siga la segunda porción inclinada 406c bajo la fuerza del resorte 230 de tal manera que el elemento de perforación 220b se retrae desde el contenedor de dosis 30c.

Cuando el mecanismo actuador alcanza la segunda posición, el extremo próximo 222 del elemento de perforación 220b está en contacto con la porción de soporte 406d, lo que provoca que el elemento de perforación 220b permanezca parcialmente dentro de la abertura 55 del disco de vías respiratorias superior 50 con el fin de evitar que el medicamento caiga del contenedor de dosis abierto 30c antes de inhalación por un usuario, como se describió anteriormente con respecto a las Figuras 7A-7C. El elemento de perforación extremo próximo 222 permanece en contacto con la porción de soporte 406d del primer elemento de rampa 406 cuando la cubierta 11 del inhalador 10 se retorna a la posición cerrada.

El vástago de indexación 410 incluye una pluralidad de rebordes separados 411 que se extienden radialmente hacia afuera del vástago de indexación, como se ilustra en la Figura 13A. Como se describe adelante con respecto a las Figuras 14A y 15A, estos rebordes del vástago de indexación 411 se configuran para enganchar y provocar la rotación de un engranaje inactivo 514 (Figura 14A) que se asocia funcionalmente con el mecanismo de indexación 500. El disco de rampa 400 es particularmente ventajoso debido a que los elementos de rampa 406, 408 que provocan la perforación y el vástago de indexación 410 que provoca que el montaje de contenedor de dosis se indexe se ubican en el mismo componente de inhalador. Como tal, el tiempo de perforación del contenedor de dosis y la indexación del montaje de contenedor de dosis se mantiene apropiadamente en todo momento.

El elemento de anillo del disco de rampa ilustrado 412 incluye una pluralidad de elementos de captura anti-respaldo 420 se extiende desde la superficie externa 412a del mismo en relación circunferencialmente separada. Cada elemento de captura 420 incluye un espacio 420a que se configura para enganchar un diente 350a de un vástago anti-respaldo 350 en la estructura de perforación. Este enganche de un diente del vástago anti-respaldo 350a dentro de un espacio del elemento de

captura 420a evita que el disco de rampa 400 gire en una dirección opuesta a aquella indicada por la flecha  $A_2$  (es decir, evita que el disco de rampa gire en la dirección equivocada, particularmente cuando el trinquete 316 se desvía sobre la porción cónica 414b).

5 Con referencia ahora a la Figura 13B, se ilustra una vista en perspectiva inferior del disco de rampa 400 para el inhalador 10 de la Figura 10B. El disco de rampa 400 es sustancialmente similar en construcción y funcionalidad al disco de rampa 400 del inhalador 10 de la Figura 10A. El disco de rampa 400 incluye primeras y segundas superficies o lados opuestos 402 (Figura 13C), 404, e incluye primeros y segundos grupos de elementos de rampa 406, 408 que se extienden hacia afuera desde el segundo lado 404 en relación concéntrica, escalonada, como se describió anteriormente con respecto a la Figura 13A. Sin embargo, los primeros y segundos grupos de elementos de rampa 406, 408 de la Figura 13B tienen una configuración ligeramente diferente que los primeros y segundos grupos de elementos de rampa 406, 408 de la Figura 13A. Cada primer elemento de rampa (externo) 406 incluye una primera porción inclinada 406a, una porción de meseta 406b, y una porción de soporte 406d similar al elemento de rampa 406 de la Figura 13A. Sin embargo, la segunda porción inclinada 406c sustancialmente se inclina más pronunciado en la Figura 13B que la segunda porción inclinada 406c de la Figura 13A. Esta inclinación pronunciada facilita el movimiento más rápido del elemento de perforación 220b desde una posición extendida (perforada) hasta una posición parcialmente retraída. Adicionalmente, el elemento de rampa 406 de la Figura 13B incluye una porción elevada 406e que se configura para evitar que el elemento de perforación 220b resbale de la porción de soporte 406d.

20 De forma similar, cada segundo elemento de rampa (interno) 408 de la Figura 13B incluye una primera porción inclinada 408a, una porción de meseta 408b, y una porción de soporte 408d similar al elemento de rampa 408 de la Figura 13A. Sin embargo, la segunda porción inclinada 408c está sustancialmente más profundamente inclinada en la Figura 13B que la segunda porción inclinada 408c de la Figura 13A. Esta inclinación más profunda facilita el movimiento más rápido del elemento de perforación 220a desde una posición extendida (de perforación) hasta una posición parcialmente retraída. Adicionalmente, el elemento de rampa 408 de la Figura 13B incluye una porción elevada 408e que se configura para evitar que el elemento de perforación 220a resbale de la porción de soporte 408d.

El vástago de indexación 410 incluye una pluralidad de rebordes separados 411 que se extienden radialmente hacia afuera del vástago de indexación, como se ilustra en la Figura 13B. Estos rebordes del vástago de indexación 411 se configuran para enganchar y provocar la rotación de un par de engranajes inactivos 514 (Figura 14C) que se asocia funcionalmente con el mecanismo de indexación 500.

35 El disco de rampa ilustrado 400 de la Figura 13B incluye las aberturas de alineación 430 que se extienden a través del disco de rampa 400 desde el primer lado 402 hasta el segundo lado 404. Estas aberturas 430 pueden facilitar el montaje automático y la alineación del disco de rampa 400 en el inhalador 10. Adicionalmente, en razón a que el inhalador 10 de la Figura 10B no incluye vástagos de anti-respaldo 350, como se ilustra en la Figura 12A, el disco de rampa 400 de la Figura 13B no incluye una pluralidad de elementos de captura anti-respaldo se extiende desde la superficie externa 412a del elemento de anillo 412.

40 La Figura 13C es una vista en perspectiva superior del disco de rampa 400 de la Figura 13B que ilustra los dientes 400t en el primer lado 402 del mismo. Los brazos de trinquete 12a en la porción de carcasa superior 12 del inhalador 10 de la Figura 10B se configuran para enganchar los dientes 400t y evitar la rotación hacia atrás del disco de rampa 400 similar a la función de los vástagos de respaldo 350 y elementos de captura 420 de las Figuras 12A y 13A.

45 La Figura 14A es una vista en perspectiva de corte, la parte inferior del inhalador de la Figura 10A que ilustra el mecanismo de indexación de disco de dosis 500. El disco inferior 40 del montaje de contenedor de dosis 20 incluye primeros y segundos dientes de engranaje de los grupos de perímetro interno 502, 504 en relación verticalmente escalonada, como se ilustra. El disco inferior 40 también incluye una ranura con forma de espiral 506 que se extiende circunferencialmente alrededor del disco 40, como se ilustra. Una estructura de indexación 508 incluye una pluralidad de brazos de indexación arqueados 510 circunferencialmente separados, como se ilustra en la Figura 14A. Cada brazo de indexación 510 incluye un final libre 512 con un diente 512a. La estructura de indexación 508 se posiciona con relación al disco inferior 40 de tal manera que un diente 512a en el final libre 512 de cada brazo de indexación 510 engancha con el primer grupo de dientes de perímetro interno 502. Los brazos de indexación 510 sirven como elementos de alineación que aseguran el posicionamiento exacto de un contenedor de dosis 30c con relación a las aberturas 340a, 340b en la estructura de perforación, y a través de las cuales se extienden los elementos de perforación 220a, 220b.

La Figura 14C es una vista en perspectiva de corte, la parte inferior del inhalador de la Figura 10B que ilustra el mecanismo de indexación de disco de dosis 500. El mecanismo de indexación 500 es sustancialmente similar en construcción y función cuando el mecanismo de indexación 500 del inhalador 10 de la Figura 10A con la excepción que se utilicen un par de engranajes inactivos 514. Estos engranajes inactivos 514 se enganchan por y provoca que giren por los rebordes del vástago de indexación 411.

La Figura 14D es una vista plana parcial, la porción alargada del inhalador de la Figura 14C que ilustra una ventana de dosis 520 centrada sobre los índices de dosis que indica que hay 60 dosis. La Figura 14E es una vista plana parcial, alargada del inhalador de la Figura 14C que ilustra la ventana de dosis 520 centrada sobre los índices de dosis que indica que no hay dosis (cero). La ventana de dosis 520 incluye un vástago que se extiende desde este que engancha la ranura en espiral 506 en el disco inferior 40. La ranura 506 y el vástago se configuran para mantener la ventana de dosis 520 directamente sobre los índices de dosis en la superficie de disco inferior 40a cuando el montaje de contenedor de dosis se indexa, como se describe adelante.

Con referencia a la Figura 15A, la estructura de indexación 508 del inhalador 10 de la Figura 10A se asegura a la porción de carcasa inferior 13. Un engranaje inactivo 514 se asegura en forma giratoria a la estructura de indexación 508 y se posiciona de tal manera que los dientes 516 del engranaje inactivo 514 enganchan el segundo grupo de dientes de perímetro interno 504 del disco inferior 40. Un vástago centralmente ubicado 518 se extiende hacia arriba desde la porción de carcasa inferior 13 y se configura para recibir el vástago de indexación 410 del disco de rampa 400. El vástago 518 sirve como un eje de rotación para el disco de rampa 400. Los rebordes del vástago de indexación 411 se configuran para enganchar los dientes 516 del engranaje inactivo 514 cuando el vástago 518 se inserta dentro del vástago de indexación 410.

Para indexar el montaje de contenedor de dosis 20 mediante una cantidad predeterminada, el disco de rampa 400 gira por medio del movimiento del usuario del mecanismo actuador 306 a través de la palanca de usuario 320 desde la primera posición hasta la segunda posición. La rotación del disco de rampa 400 provoca que el vástago de indexación 410 gire lo que, a su vez, provoca la rotación del engranaje inactivo 514. La rotación del engranaje inactivo 514 hace girar el montaje de contenedor de dosis a una cantidad predeterminada por medio del segundo grupo de dientes de perímetro interno 504 del disco inferior 40. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el mecanismo actuador 306 se configura para girar sesenta grados (60°). Esto se correlaciona con seis grados (6°) de la rotación del montaje de contenedor de dosis 20 (es decir, 6° entre un contenedor de dosis en una fila y un contenedor de dosis vecino en la otra fila).

El mecanismo de indexación 500, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, no requiere que los montajes de contenedor de dosis tengan dientes de engranaje periférico externos. Como tal, se pueden utilizar montajes de contenedor de dosis más pequeños.

Volviendo a la Figura 14A, el inhalador 10 incluye una ventana de dosis 520 posicionada por encima de la superficie inferior 40a del disco inferior 40. La ventana de dosis 520 es un componente separado de la porción de carcasa inferior 13, y se configura para moverse con relación a la porción de carcasa inferior 13. En algunas realizaciones, la ventana de dosis 520 se puede unir en forma deslizable a la porción de carcasa inferior 13. La ventana de dosis 520 incluye una abertura 522 a través de la cual un usuario del inhalador puede ver los índices de dosis 524 (Figura 14B) sobre la superficie de disco inferior 40a. Los índices de dosis 524 indican el número de dosis que permanecen en el inhalador 10. Alternativamente, en algunas realizaciones, los índices de dosis 524 pueden indicar el número de dosis que ya se han consumido por el usuario del inhalador 10. En algunas realizaciones, la abertura 522 incluye una cubierta transparente o lente para evitar el ingreso de material externo y/o para facilitar la vista de los índices de dosis 524. En algunas realizaciones, se puede utilizar un lente de magnificación para facilitar la vista del usuario de los índices de dosis 524.

La ventana de dosis 520 también incluye un vástago 526 que se extiende desde esta que engancha la ranura en espiral 506 en el disco inferior 40. La ranura 506 y el vástago 526 se configuran para mantener la abertura 522 directamente sobre los índices de dosis en la superficie de disco inferior 40a cuando el montaje de contenedor de dosis se indexa. Como se ilustra en la Figura 14B, el montaje de contenedor de dosis incluye sesenta dosis y los índices de dosis 524 incluyen los números cero a sesenta (0 - 60). Debido a la geometría del montaje de contenedor de dosis, se ubica un contenedor de dosis 30c cada seis grados (6°) alrededor de este. Como tal, sobresalen los números "0" y "60". Con el fin de mostrar apropiadamente sesenta (60) dosis que permanecen cuando se utiliza primero el inhalador y para mostrar apropiadamente cero (0) dosis que permanece cuando se han consumido todas las dosis en el inhalador, se visualizan los índices de dosis 524 sobre la superficie de disco inferior 40a en una configuración en espiral. La ranura en espiral 506 en la superficie de disco inferior 40a coincide con la configuración en espiral de los índices de dosis 524. Como tal, cuando el montaje de contenedor de dosis 20 se indexa, el vástago 526 que se engancha dentro de la ranura en espiral 506 mantiene la abertura de ventana 522 centrada sobre los índices de dosis 524 en todo momento.

El vástago 526 también sirve para otra función importante. Cuando todas las dosis se han consumido dentro del inhalador 10, el vástago limita con el final de la ranura en espiral 506 de tal manera que el montaje de contenedor de dosis 20 no se puede indexar adicionalmente. Como tal, el vástago 526 sirve como tope de "final de vida" para el inhalador 10.

Con referencia a las Figuras 15B, 15C la estructura de indexación 508 del inhalador 10 de la Figura 10B se asegura a la estructura de perforación 300. Un par de engranajes inactivos 514 se aseguran en forma giratoria a la estructura de perforación 300 y se posiciona de tal manera que los dientes 516 de los engranajes inactivos 514 enganchan el segundo

grupo de dientes de perímetro interno 504 del disco inferior 40. Estos engranajes inactivos 514 se enganchan a y provoca que giren por los rebordes del vástago de indexación 411. Para indexar el montaje de contenedor de dosis 20 mediante una cantidad predeterminada, el disco de rampa 400 gira por medio del movimiento de un usuario del mecanismo actuador 306 a través de la palanca de usuario 320 desde la primera posición hasta la segunda posición. La rotación del disco de rampa 400 provoca que el vástago de indexación 410 gire lo que, a su vez, provoca que la rotación de los engranajes inactivos 514. La rotación de los engranajes inactivos 514 gira el montaje de contenedor de dosis una cantidad predeterminada por medio del segundo grupo de dientes de perímetro interno 504 del disco inferior 40. La Figura 15C es una vista en perspectiva lateral en explosión de los componentes del mecanismo de indexación del inhalador de la Figura 10B.

Con referencia ahora a las Figuras 17A-17E, el funcionamiento del mecanismo de perforación 200 del inhalador 10 de la Figura 10A se ilustra. En la Figura 17A, un usuario ha abierto la cubierta 11 y el mecanismo actuador está en la primera posición. El extremo próximo 222 del elemento de perforación interno 220a descansa en la porción de soporte 408d de un elemento de rampa 408. Como tal, el elemento de perforación interno 220a se retrae parcialmente desde un contenedor de dosis 30c. En las Figuras 17A-17E, el disco de rampa 400 se muestra en línea punteada para facilidad de discusión y claridad.

En la Figura 17B, el usuario mueve la palanca 320 del mecanismo actuador 306 en la dirección (indicado por  $A_2$ ) de la segunda posición. El trinquete 316 de cada brazo arqueado 314 del mecanismo actuador 306 se engancha con el extremo 414a de un elemento de etapa respectivo 414 del disco de rampa 400. Como tal, el movimiento del mecanismo actuador 306 (a través de la palanca 320) provoca que el disco de rampa 400 gire a lo largo de la dirección indicado por la flecha  $A_2$ . En la etapa de funcionamiento ilustrada en la Figura 17B, el elemento de perforación interno 220a se retrae completamente y la primera porción inclinada 406a de un elemento de rampa 406 se inicia para enganchar el extremo próximo 222 del elemento de perforación externo 220b. La rotación del disco de rampa 400 provoca que el vástago de indexación gire que, a su vez, hace girar el engranaje inactivo 514 lo que, a su vez, indexa el montaje de contenedor de dosis al siguiente contenedor de dosis 30c. También, en la etapa de funcionamiento ilustrada en la Figura 17B, el trinquete 331 del brazo 330 se engancha con los dientes 332 de la rejilla 334 para evitar el movimiento hacia atrás del mecanismo actuador 306.

En la Figura 17C, el usuario ha continuado moviendo la palanca 320 del mecanismo actuador 306 hacia la segunda posición, que ha continuado la rotación del disco de rampa 400. El extremo próximo 222 del elemento de perforación externo 220b se engancha con la porción de meseta 406b del elemento de rampa 406, de tal manera que el elemento de perforación externo 220b se extiende completamente dentro de un contenedor de dosis 30c.

En la Figura 17D, el usuario mueve la palanca 320 del mecanismo actuador 306 completamente hasta la segunda posición. Como se ilustra, el extremo 318b de la porción de cuerpo arqueado 318 del mecanismo actuador 306 limita con el elemento de bloqueo 324. Adicionalmente, el diente 350a de cada vástago anti-respaldo 350 se engancha con un elemento de captura respectivo 420 en el disco de rampa 400 del elemento de anillo 412 con el fin de evitar la rotación hacia atrás del disco de rampa 400. La Figura 17D representa la posición de dosificación. Un usuario en este punto inhalaría una dosis desde un contenedor de dosis perforado 30c. El extremo próximo 222 del elemento de perforación externo 220b se engancha con la porción de soporte 406d del elemento de rampa 406.

También, en la Figura 17D, el trinquete 331 se ha desenganchado de los dientes 332 y el brazo extremo libre distal 330b se ha empujado hacia afuera hasta una posición relajada. Cuando el mecanismo actuador 306 se retorna a la primera posición (Figura 17E), el extremo libre del brazo 330b se configura para deslizarse a lo largo de una pared externa 336 del soporte 334 de tal manera que el trinquete 331 no puede enganchar ninguno de los dientes 332.

En la Figura 17E, el mecanismo actuador 306 se regresa a la primera posición como un resultado de que el usuario cierre la cubierta 11. El disco de rampa 400 no se mueve durante el retorno del mecanismo actuador 306 hasta la primera posición. La configuración cónica del extremo libre distal 330b del brazo 330 provoca que el trinquete 331 para estar listo de nuevo para enganchar con los dientes 332 del soporte 334 cuando el mecanismo actuador 306 alcanza la primera posición.

La estructura de perforación 300, el mecanismo actuador 306, el disco de rampa 400, el mecanismo de perforación 200, y los diversos componentes asociados con estos, se pueden formar de diversos materiales que incluyen, pero no se limitan a, materiales poliméricos. En razón a que se utilizan los dos elementos de perforación 220a, 220b, el uso (por ejemplo, provocado por lactosa en el polvo de medicamento dentro de los contenedores de dosis 30c) se puede reducir significativamente para cada elemento de perforación 220a, 220b. Como tal, se puede utilizar un material menos costoso para los elementos de perforación 220a, 220b que de otra forma pueden ser necesarios si se utiliza solo un único elemento de perforación.

Adicionalmente, debido a que el mecanismo actuador 306 y el disco de rampa 400 son componentes separados, se pueden utilizar diferentes materiales para cada uno. Por ejemplo, se pueden utilizar materiales cosméticos para la palanca de

usuario 320 del mecanismo actuador 306, mientras que se puede utilizar un material menos cosmético para el disco de rampa 400, que no se puede ver por un usuario del inhalador 10.

Las Figuras 18A-18C son vistas de corte, superior, con capas transparentes parciales o elementos/discos para claridad, del inhalador 10 de la Figura 10B que ilustran una secuencia de ejemplo de las operaciones allí, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. En la Figura 18A, un usuario mueve la palanca 320 del mecanismo actuador 306 en la dirección (indicada por  $A_2$ ) desde la primera posición hasta la segunda posición, como se describió anteriormente. El trinquete 316 de cada brazo arqueado 314 del mecanismo actuador 306 se engancha con el extremo 414a de un elemento de etapa respectivo 414 del disco de rampa 400. Como tal, el movimiento del mecanismo actuador 306 (a través de la palanca 320) provoca que el disco de rampa 400 gire a lo largo de la dirección indicada por la flecha  $A_2$ . En la etapa de funcionamiento ilustrada en la Figura 18A, el elemento de perforación interno 220a se retrae y la primera porción inclinada 408a de un elemento de rampa 408 se inicia para enganchar el extremo próximo 222 del elemento de perforación interno 220a. La rotación del disco de rampa 400 provoca que el vástago de indexación 410 gire lo que, a su vez, hace girar el par de engranajes inactivos 514 (Figura 14C) lo que, a su vez, indexa el montaje de contenedor de dosis hasta el siguiente contenedor de dosis 30c.

En la Figura 18B, el usuario ha continuado moviendo la palanca 320 del mecanismo actuador 306 hacia la segunda posición, que ha continuado la rotación del disco de rampa 400. El extremo próximo 222 del elemento de perforación interno 220a se engancha con la porción de meseta 408b del elemento de rampa 408, de tal manera que el elemento de perforación interno 220a se extiende completamente dentro de un contenedor de dosis 30c. En la Figura 18C, el usuario ha movido la palanca 320 del mecanismo actuador 306 completamente hasta la segunda posición. El extremo próximo 222 del elemento de perforación interno 220a se engancha con la porción de soporte 408d del elemento de rampa 408. También, en la etapa de funcionamiento ilustrada en la Figura 18A, el brazos de trinquete 12a en la porción de carcasa superior 12 cooperan con los dientes 400t en el primer lado 402 del disco de rampa 400 para evitar el movimiento hacia atrás del disco de rampa 400.

La Figura 19A ilustra una realización de un mecanismo de perforación 200 con un elemento de perforación en forma de sacacorchos 220. En funcionamiento el elemento de perforación con forma de sacacorchos 220 se mueve hacia arriba y hacia abajo verticalmente recto, normalmente sin rotación, para crear una forma abierta deseada (por ejemplo, circular) a través de las capas de sellante 36, 37. En otras realizaciones, el elemento de perforación con forma de sacacorchos 220 puede girar durante extensión y/o suministro. En la realización mostrada, el elemento de perforación con forma de sacacorchos 220 puede permanecer el canal inferior 41 mientras que el polvo seco se suministra en la ruta de flujo de aire y el bloqueo de la abertura 30a se puede proporcionar por un elemento elástico 120 es decir montado en el elemento de perforación con forma de sacacorchos 220 y se mueve y hacia arriba de este. El elemento de perforación 220 puede tener un funcionamiento de dos etapas, completamente hacia arriba (para indexación) y completamente hacia abajo. La porción más hacia adelante del elemento de perforación con forma de sacacorchos 220 puede tener un punto con una configuración que crea una configuración de corte deseada en el sellante (por ejemplo, papel aluminio). En algunas realizaciones, el elemento de perforación con forma de sacacorchos 220 puede cortar una forma con una pestaña en el sellante 36, 37, luego doblar la pestaña hacia abajo para liberar el polvo seco. El posicionamiento del elemento de perforación con forma de sacacorchos 220 en el canal 41 durante el suministro puede proporcionar aerodinámica mejorada o corte o turbulencia de flujo de impacto para el polvo seco. El elemento elástico 120 puede comprender un bloque de espuma u otro elemento elástico 120 (tal como un elemento rígido o duro empujado por un resorte) que se puede utilizar para sellar o tapar la abertura 30a en el disco 30.

La Figura 19B ilustra un elemento de perforación similar a sacacorchos 220 es decir utilizado con un montaje de disco 20 que tiene discos de vías respiratorias inferiores y superiores 50, 40. Se puede utilizar un elemento elástico y/o flexible 200p tal como un tapón polimérico y/o elastomérico o espuma para obstruir o sellar el disco de vías respiratorias la abertura 55. También se puede utilizar dicho elemento elástico y/o flexible 200p con otros tipos de elementos de perforación (por ejemplo, elementos de perforación sólidos, elementos de perforación estriados, etc.).

Las Figuras 19C y 19D ilustran un mecanismo de perforación 200 con un elemento de perforación sólido estriado 220. La estría puede tener una configuración de estría recta o la estría puede tener una configuración de torsión o torsión parcial a lo largo de su longitud, por ejemplo, la máxima y mínima de los lóbulos cambia axialmente a lo largo de la longitud de la estría. La estría puede tener una sección transversal con una pluralidad de lóbulos, normalmente tres o cuatro lóbulos, mostrado como tres lóbulos en las Figuras 19C y 19D, y como cuatro lóbulos en la Figura 19F. La configuración estriada se puede extender solo una longitud parcial hacia adelante y fusionarse en un segmento de diámetro constante que se encuentra en y ayuda a ocluir o sellar la abertura 55 como se muestra en la Figura 19E. En otras realizaciones, la configuración sólida o perforador estriado puede fundirse en una tapa o tapón que se encuentra sobre y/o en la abertura 55. En algunas realizaciones, el elemento de perforación estriado de torsión 220 puede permanecer en el disco inferior 40 durante suministro lo que facilita la turbulencia y/o compactación en las vías respiratorias.

La Figura 19D ilustra que el elemento de perforación estriado 220 que puede girar cuando perfora el papel aluminio u otro material sellante para formar un agujero redondo o se puede extender recto sin rotación. En otras realizaciones, el perforador estriado 220 se puede extender o avanzar sin rotación para perforar las capas de sellante 36, 37. La Figura 19E ilustra que el elemento de perforación estriado 220' puede incluir una porción estriada hacia adelante 220f con una longitud "L<sub>1</sub>" que se fusiona a una porción sólida 112 que puede tener una sección transversal sustancialmente circular con una longitud "L<sub>2</sub>". L<sub>1</sub> es normalmente mayor que L<sub>2</sub>. L<sub>1</sub> puede tener una longitud suficiente para permitir la porción estriada hacia adelante 220f para residir en la abertura del contenedor de dosis 30a (normalmente justo por debajo de la línea del sellante inferior o en línea con o ligeramente por encima o por debajo de la superficie inferior del disco 30) y/o a través del sellante inferior 37 al mismo tiempo, con la porción sólida que engancha la abertura del disco de vías respiratorias 55.

El inhalador 10 puede tener un cuerpo es decir una configuración portátil, relativamente compacta de "tamaño de bolsillo". En algunas realizaciones, el inhalador cuerpo puede tener un ancho/longitud es decir menor de aproximadamente 115 mm (aproximadamente 4.5 pulgadas), normalmente menor de aproximadamente 89 mm (aproximadamente 3.5 pulgadas), y un grosor/profundidad de menos de aproximadamente 51 mm (aproximadamente 2 pulgadas), normalmente menos de aproximadamente 38 mm (aproximadamente 1.5 pulgadas). El cuerpo del inhalador también se puede configurar para ser de manera general plana en superficies primarias opuestas para facilitar el almacenamiento del bolsillo.

El inhalador puede incluir un circuito que puede controlar determinados funcionamientos del inhalador 10. El inhalador 10 puede incluir un puerto de ordenador (no mostrado). El puerto puede ser, por ejemplo, un puerto RS 232, una asociación de datos infrarrojos (IrDA) o bus serial universal (USB), que se pueden utilizar para descargar o cargar los datos seleccionados desde/hasta el inhalador a una aplicación de ordenador u ordenador remoto, tal como una clínica u otro sitio. El inhalador 10 se puede configurar por medio de un enlace de comunicación cableado o inalámbrico (de una vía o dos vías) que es capaz de comunicarse con un médico o farmacia para nuevas órdenes de medicinas y/o cumplimiento del paciente. El inhalador 10 también puede incluir un segundo puerto de comunicación de dispositivo periférico (no mostrado). El inhalador 10 puede ser capaz de comunicarse a través de Internet, teléfono, celular u otro protocolo de comunicación electrónica.

En algunas realizaciones, el circuito puede incluir códigos de programas de ordenador y/o aplicaciones de ordenador que comunican datos adicionales a un usuario (opcionalmente para visualización) como se observó anteriormente y/o comunicar con otro dispositivo remoto (el término "remoto" incluye comunicar con dispositivos que son locales pero normalmente no se conectan durante el uso del inhalante normal).

En algunas realizaciones, el circuito puede estar en comunicación con un dispositivo vibrador (no mostrado). El dispositivo vibrador puede ser cualquier mecanismo vibrador adecuado. El dispositivo vibrador se puede configurar para hacer vibrar el polvo seco en la ruta de flujo de aire. En algunas realizaciones, el dispositivo vibrador puede comprender un transductor que se configura para hacer vibrar los cartuchos abiertos que mantienen el polvo seco. Ejemplos de los dispositivos vibradores incluyen, pero no se limitan a, uno o más de: (a) ultrasonido u otras fuentes con base en sonido o acústicas (por encima, por debajo o en longitudes de onda audibles) que se pueden utilizar para aplicar de forma instantánea señales de presión no lineales en el polvo seco; (b) la vibración eléctrica o mecánica de las paredes (paredes laterales, celdas y/o piso) del canal de flujo de inhalación, que puede incluir vibraciones y/o deflexiones magnéticamente inducidas (que pueden usar electroimanes o imanes de campo permanente); (c) solenoides, porciones piezoeléctricamente activas y similares; y (d) gas impulsor u oscilante (corrientes de aire), que puede introducir cambios en uno o más del flujo de volumen, velocidad lineal; y/o presión. Ejemplos de dispositivos vibradores mecánicos y/o electromecánicos se describen en la Patente Estadounidense Nos. 5,727,607, 5,909,829 y 5,947,169, cuyos contenidos se incorporan mediante referencia como si se mencionaran en su totalidad aquí. También se pueden utilizar combinaciones de diferentes mecanismos de vibración.

En algunas realizaciones, el dispositivo vibrador puede incluir un transductor en miniatura comercialmente disponible de Star Micronics (Shizuoka, Japón), que tiene número parte QMB-105PX. El transductor puede tener frecuencias resonantes en el rango de entre aproximadamente 400-600 Hz.

En ciertas realizaciones, el inhalador 10 puede incluir indicios visibles (luz parpadeante o "error" visualizado o alerta) y/o se puede configurar para proporcionar alertas audibles para advertir al usuario que una dosis se inhala o libera en forma apropiada (y/o en forma inapropiada) del inhalador. Por ejemplo, se formulan determinados tamaños de dosis de polvo seco de tal manera que puede ser difícil para un usuario saber si ha inhalado el medicamento (normalmente la dosis es puesta en forma de aerosol e ingresa al cuerpo con poco o sin sabor y/o sentido táctil para confirmación). Sin embargo, se puede posicionar un sensor (no mostrado) que está en comunicación con la ruta de flujo en un inhalador y configurado para estar en comunicación con un procesador de señal digital o microcontrolador, cada uno se mantiene en o sobre el inhalador. En funcionamiento, el sensor se puede configurar para detectar un parámetro seleccionado, tal como una diferencia en peso, una densidad en la formulación en aerosol que sale, y similares, para confirmar que dosis se libera.

Los contenedores de dosis sellados 30c se pueden configurar de tal manera que el índice de transmisión de vapor de agua puede ser menor de aproximadamente 1.0g/100in<sup>2</sup>/24horas, normalmente menor de aproximadamente 0.6 g/100in<sup>2</sup>/24horas

y un índice de transmisión de oxígeno es decir adecuado para el polvo seco mantenido allí. Los montajes del contenedor de dosis 20, 20' se pueden configurar con una vida útil estable de entre aproximadamente 1-5 años, normalmente aproximadamente 4 años.

5 Los contenedores de dosis 30c pueden tener un volumen (antes de llenado y sellado) es decir menor de aproximadamente  $24 \text{ mm}^3$ , normalmente entre  $5\text{-}15 \text{ mm}^3$ . La densidad de volumen de polvo puede ser aproximadamente  $1 \text{ g/cm}^3$  mientras que la densidad nominal del polvo cuando se llena (para referencia) puede ser aproximadamente  $0.5 \text{ g/cm}^3$ . La compresión máxima de un fármaco mediante llenado y sellado en el contenedor de dosis 30c puede ser menor de aproximadamente 5%, normalmente menor de aproximadamente 2%. El calentamiento máximo del fármaco durante el llenado y sellado se  
10 puede mantener hasta un nivel deseable con el fin de no afectar la eficacia del fármaco o la formulación.

La Figura 20 ilustra las rutas de aire con forma sustancialmente de U creadas por el montaje de disco 20 (por ejemplo, el canal de disco superior 51 y el canal disco inferior 41 definen los lados largos del "U" que se extienden en la dirección radial a través del cuerpo de disco. Como se muestra, en esta realización, el perímetro externo del montaje de disco 20 mantiene la salida y la entrada para la ruta de flujo de aire 10f. La ruta de flujo con forma de "U" (o, en alguna realización, una "U" parcial en donde solo se utiliza uno de los discos de flujo de aire 40, 50) puede funcionar como un desaglomerador de polvo. Las partículas de polvo seco 10d impactan la pared opuesta del canal de disco de vías respiratorias 51 cuando salen del contenedor de dosis 30c con suficiente fuerza para desaglomerar el polvo seco.

20 La Figura 20 también ilustra un ejemplo de las trayectorias de partícula del polvo seco 10d atrapadas en el flujo de aire asociado con la ruta de flujo de aire de inspiración 10f. Después de que el polvo seco sale del contenedor de dosis 30c en la ruta de flujo de aire 10f, el flujo de aire y las partículas de polvo más pequeñas (10f) en el aire son capaces de girar aproximadamente 90 grados mientras que las partículas de polvo seco más pesadas (10d) rebotan contra la pared interna 51w del canal de disco de vías respiratorias superior 51 con ángulos superficiales incrementados que van eventualmente más o menos rectos fuera de la boquilla 10m. El impacto del polvo seco más pesado contra las paredes 51w ayuda a desaglomerar el polvo seco. Con referencia de nuevo a la Figura 5A, en la realización del contenedor de dosis de fila dual 30, los canales 51 tienen longitud variada dependiendo de si el contenedor de dosis 30 está en la fila interna o externa.

30 En algunas realizaciones particulares, los canales de las vías respiratorias 41, 51 pueden incluir canales cortos y largos alternantes (véase, por ejemplo, Figura 5A). La longitud del canal largo (los canales con el contenedor de dosis en el perímetro interno en donde el perímetro externo está en la ubicación de salida y viceversa si el perímetro interno está en la ubicación de salida) puede estar entre aproximadamente 5 mm a aproximadamente 15 mm, normalmente aproximadamente 10 mm, la longitud del canal corto puede estar entre aproximadamente 3-10 mm, normalmente aproximadamente 5 mm (por ejemplo, aproximadamente 40-70% la longitud del canal largo. La profundidad (altura vertical) de cada canal 41, 51 puede ser igual, en algunas realizaciones puede variar. Las profundidades de ejemplo de los canales 41, 51 están entre aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm, normalmente aproximadamente 2 mm, pero se pueden utilizar otras profundidades.

40 Ciertas realizaciones pueden ser particularmente adecuadas para suministrar una medicación a pacientes respiratorios, pacientes diabéticos, pacientes con fibrosis quística, o para tratar el dolor. Los inhaladores también se puede utilizar para suministrar narcóticos, hormonas y/o tratamientos contra la infertilidad.

Lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no se constituye como limitante de la misma. Aunque se han descrito unas pocas realizaciones de ejemplo de esta invención, aquellos expertos en la técnica apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones en las realizaciones de ejemplo sin apartarse materialmente de las enseñanzas y ventajas de esta invención. De acuerdo con lo anterior, todas dichas modificaciones se pretenden incluir dentro del alcance de esta invención como se define en las reivindicaciones. La invención se define por las siguientes reivindicaciones.

## Reivindicaciones

1. Un inhalador de polvo seco, que comprende:

un disco contenedor de dosis (30) que tiene superficies primarias superiores e inferiores opuestas y una pluralidad de contenedores de dosis de polvo seco separados circunferencialmente (30c) dispuestos en primeras y segundas filas concéntricas de diferentes radios; y un mecanismo de perforación dual oscilante (200) ubicado adyacente a una de las superficies superior o inferior del disco contenedor de dosis y configurado para abrir en forma secuencial un contenedor de dosis de polvo seco en la primera fila luego abrir un contenedor de dosis de polvo seco en la segunda fila.

2. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 1, en donde el mecanismo de perforación comprende:

primeros y segundos elementos de perforación alargados en relación separada radialmente adyacente, en donde cada elemento de perforación es capaz de moverse en forma oscilante entre las posiciones de perforación y no perforación, en donde cada elemento de perforación incluye una porción de perforación distal y una porción superior próxima, en donde el primer elemento de perforación se configura para perforar el sellante de un contenedor de dosis en la primera fila, y en donde el segundo elemento de perforación se configura para perforar el sellante de un contenedor de dosis en la segunda fila.

3. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente:

una carcasa, en donde el disco contenedor de dosis se asegura en forma giratoria dentro de la carcasa, en donde el disco contenedor de dosis tiene superficies primarias inferior y superior opuestas, una primera fila de aberturas circunferencialmente separadas asociadas con contenedores de dosis en un primer radio y una segunda fila de aberturas circunferencialmente separadas asociadas con contenedores de dosis en un segundo radio de tal manera que la primera y segunda filas son concéntricas con respecto a un centro del disco, en donde los contenedores de dosis tienen polvo seco allí; y un sellante flexible que se encuentra sobre por lo menos una de las superficies primarias inferior y superior del disco contenedor de dosis; en donde el mecanismo de perforación se asocia funcionalmente con el disco contenedor de dosis y se configura para perforar el sellante de un contenedor de dosis en la primera fila, luego perforar el sellante de un contenedor de dosis en la segunda fila.

4. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 2, en donde el mecanismo de perforación comprende un elemento de empuje configurado para empujar cada elemento de perforación hacia una posición retraída.

5. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 2, que comprende adicionalmente un disco de rampa giratorio que comprende primeros y segundos grupos de elementos de rampa circunferencialmente separados en relación concéntrica, escalonada, en donde el primer grupo de elementos de rampa mueven el primer elemento de perforación entre las posiciones retraída y extendida, y en donde el segundo grupo de elementos de rampa mueven el segundo elemento de perforación entre las posiciones retraída y extendida.

6. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 5, en donde cada elemento de rampa en el primer y segundo grupos comprende una primera porción inclinada, una porción de meseta, una segunda porción inclinada, y una porción de soporte.

7. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 5, que comprende adicionalmente un actuador que se mueve entre la primera y segunda posiciones, en donde el disco contenedor de dosis tiene un sellante sobre una superficie primaria superior del mismo y un sellante sobre una superficie primaria inferior del mismo, en donde el movimiento del actuador desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que el disco de rampa gire de tal manera que un elemento de rampa en el primer grupo provoca que el primer elemento de perforación perfora los sellantes sobre y bajo un contenedor de dosis en la primera fila.

8. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 7, en donde el movimiento del actuador posterior desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que el disco de rampa gire de tal manera que un elemento de rampa en el segundo grupo provoca que el segundo elemento de perforación para perforar los sellantes sobre y bajo un contenedor de dosis en la segunda fila.

9. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 5, que comprende adicionalmente un actuador que se mueve entre la primera y segunda posiciones, en donde el disco contenedor de dosis tiene un sellante sobre una superficie primaria superior del mismo y un sellante sobre una superficie primaria inferior del mismo, en donde el movimiento del actuador desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que la rotación del disco de rampa provoque que uno del primer o segundo elementos de perforación perfora los sellantes sobre y bajo un contenedor de dosis, y luego se retraiga parcialmente allí.

- 5 10. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente un actuador que se mueve entre la primera y segunda posiciones, en donde el movimiento del actuador desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que el disco contenedor de dosis se acople en forma hermética a una interfaz o pared asociada con una ruta de flujo de aire de salida en el inhalador.
- 10 11. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 10, en donde el actuador comprende un vástago de empuje, y en donde el movimiento del actuador desde la primera posición hasta la segunda posición provoca que el vástago de empuje que empuja el disco contenedor de dosis se acople en forma hermética a una interfaz o pared asociadas con una ruta de flujo de aire de salida en el inhalador.
- 15 12. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 1, en donde la primera fila de las aberturas de contenedor de dosis tienen ejes que se separan circunferencialmente de los ejes de la segunda fila de los contenedores de dosis, y en donde hay aberturas de contenedor de dosis en la primera fila y aberturas de contenedor de dosis en la segunda fila.
- 20 13. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 3, en donde cada elemento de perforación comprende un perforador en forma de sacacorchos configurado para perforar el sellante con un movimiento no giratorio vertical recto.
- 25 14. El inhalador de polvo seco de la Reivindicación 3, en donde cada elemento de perforación comprende un perforador estriado configurado para perforar el sellante.
- 30 15. El inhalador de polvo seco de cualquier Reivindicación precedente, en donde cada contenedor de dosis comprende un polvo seco que tiene un agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste de broncodilatadores, corticosteroides inhalados (ICS), y anticolinérgicos, en donde los broncodilatadores se seleccionan del grupo que consiste de: albuterol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, o (-)-4-amino-3, 5-dicloro-  $\alpha$ -[[6- [2- (2-piridinil) etoxi] hexil] metil] bencenometanol, y en donde se pueden utilizar los broncodilatadores en la forma de sales, ésteres o solvatos para optimizar por lo tanto la actividad y/o estabilidad del medicamento;
- en donde los corticosteroides inhalados se seleccionan del grupo que consiste de: beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, flunisolida, budesonida, mometasona furoato, y triamcinolona acetona; y
- en donde los anticolinérgicos se seleccionan del grupo que consiste de: ipratropio, tiotropio, atropina, y oxitropio.

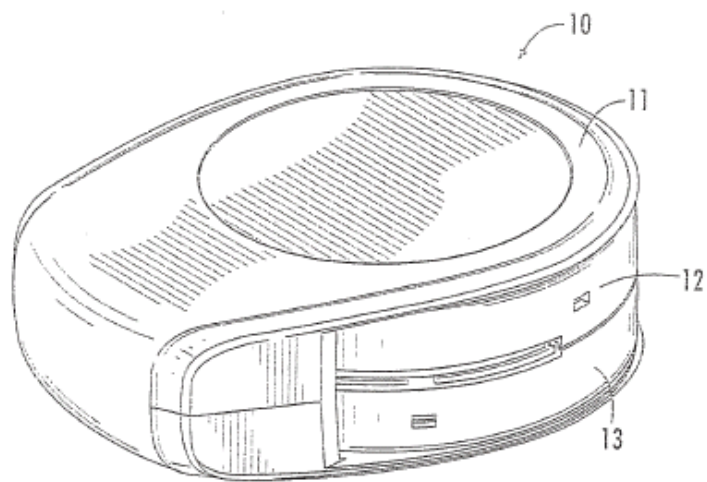


FIG. 1A

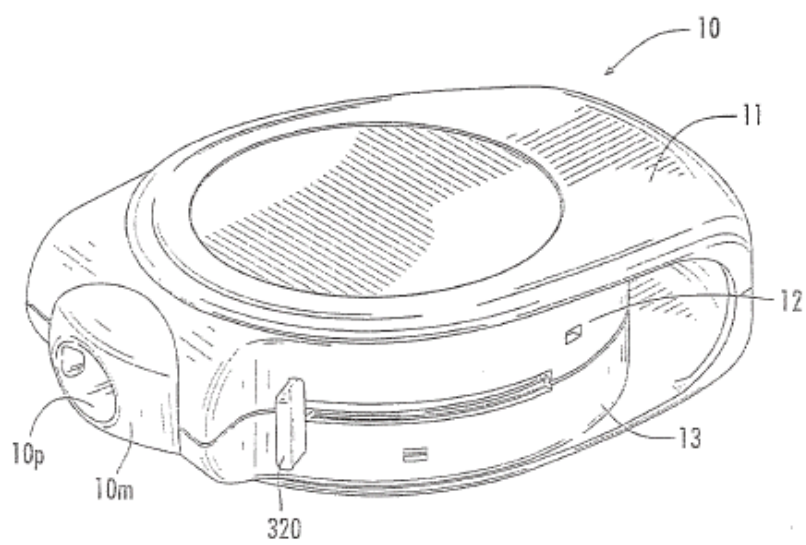


FIG. 1B

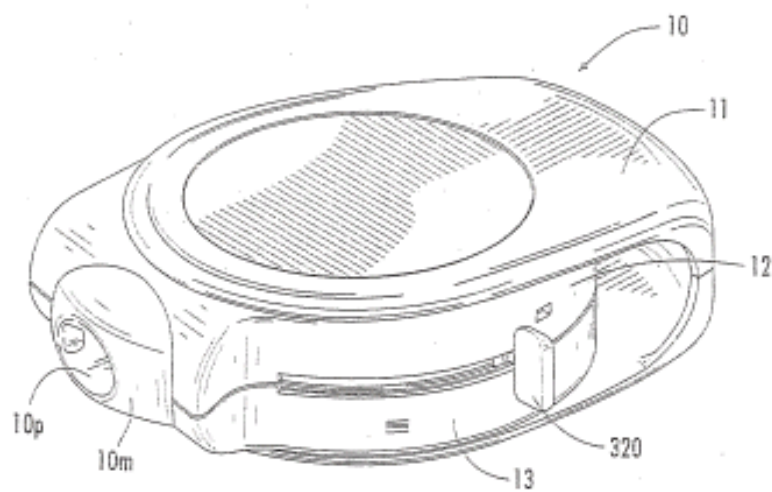


FIG. 1C

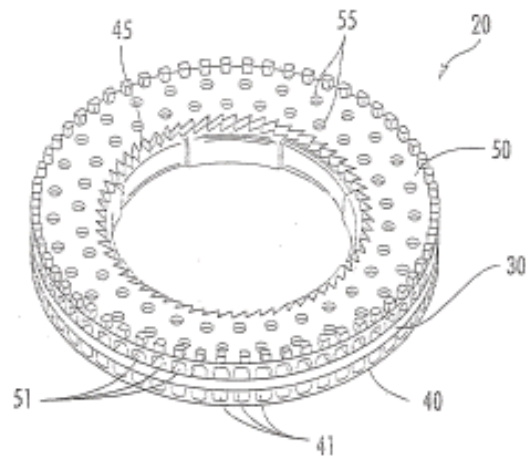


FIG. 2A

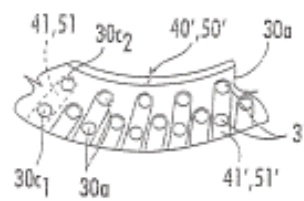


FIG. 2C

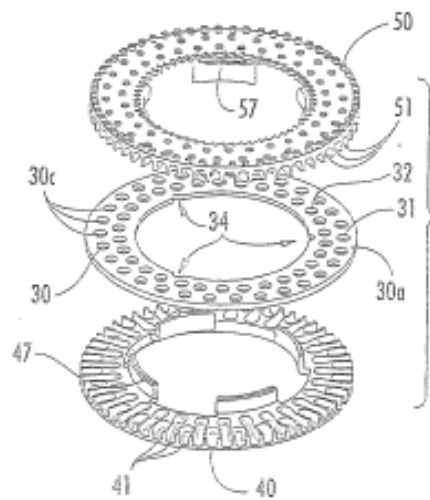


FIG. 2B

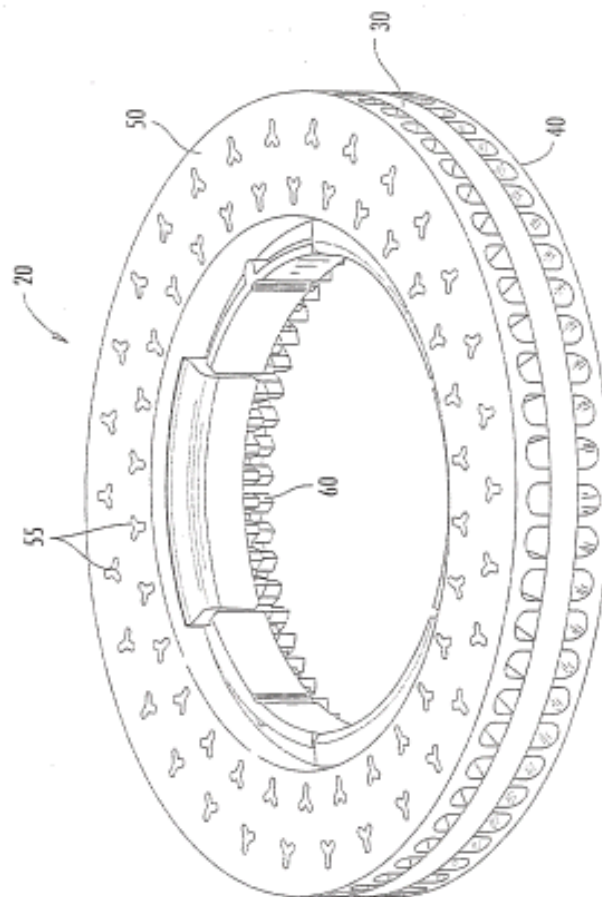


FIG. 2D

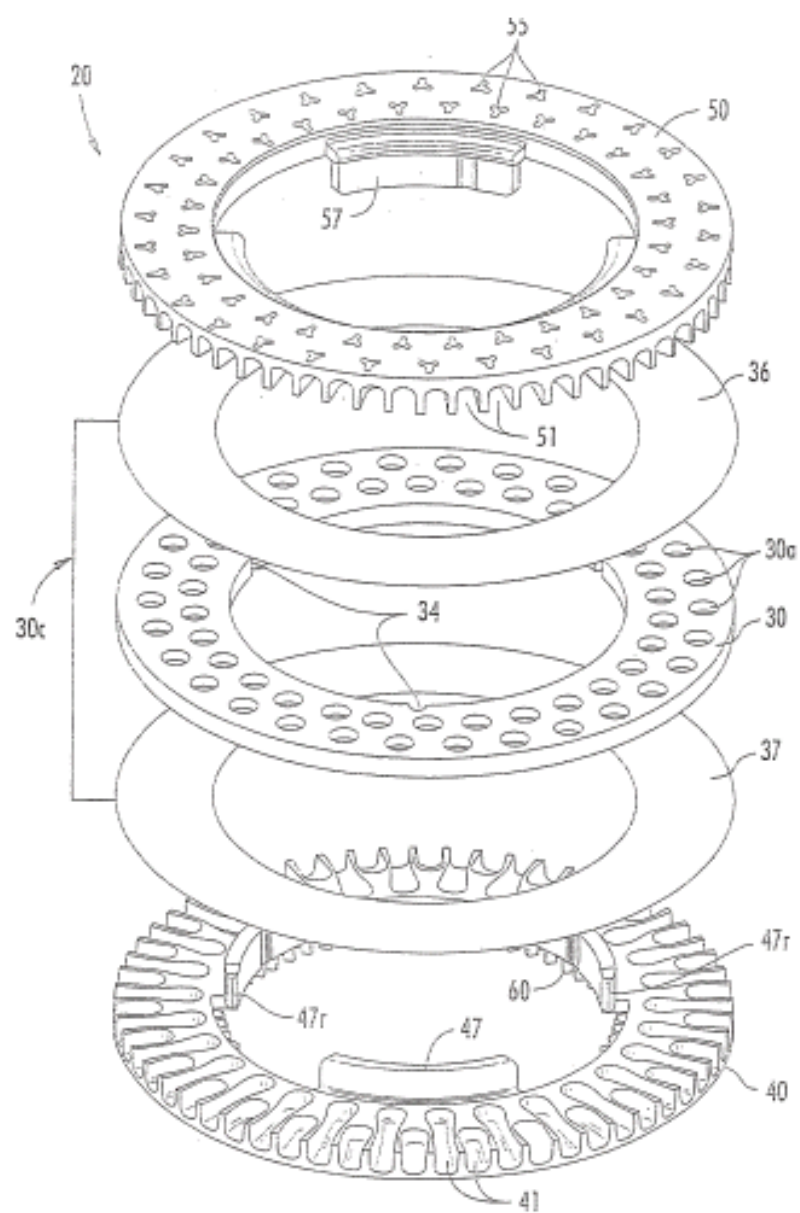


FIG. 2E

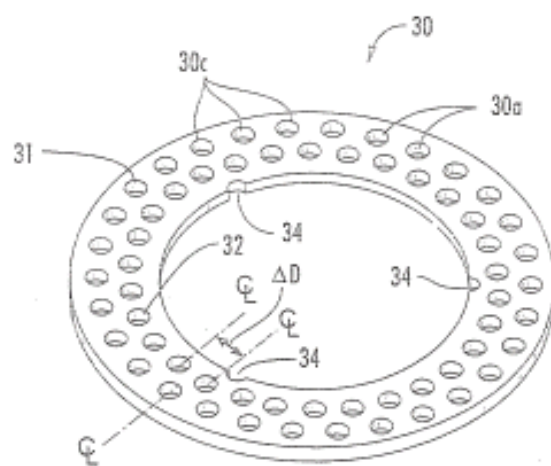


FIG. 3A

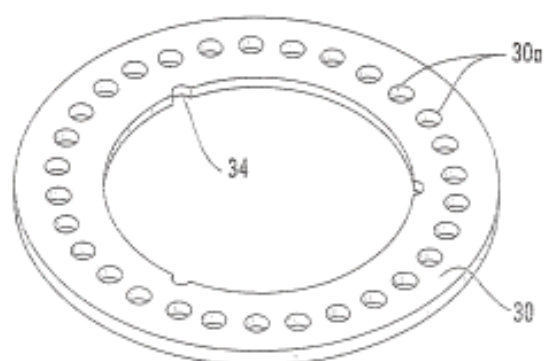


FIG. 3B

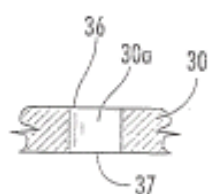


FIG. 3C

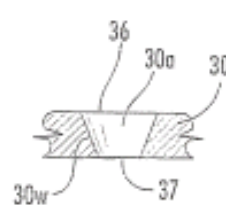
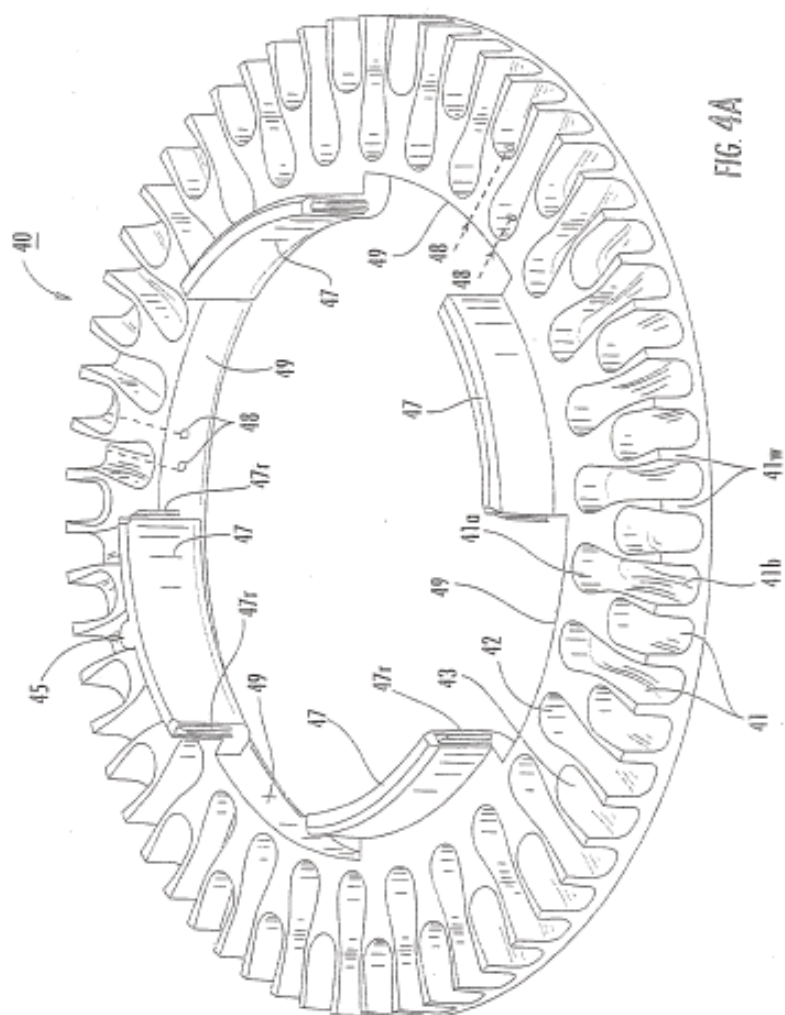
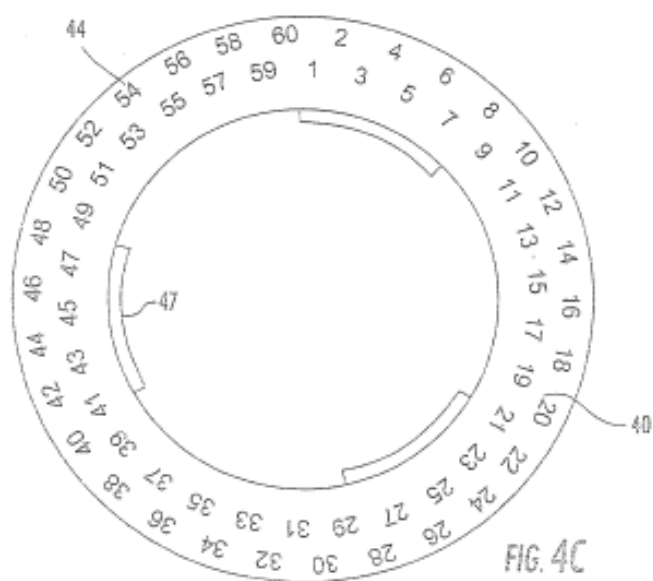
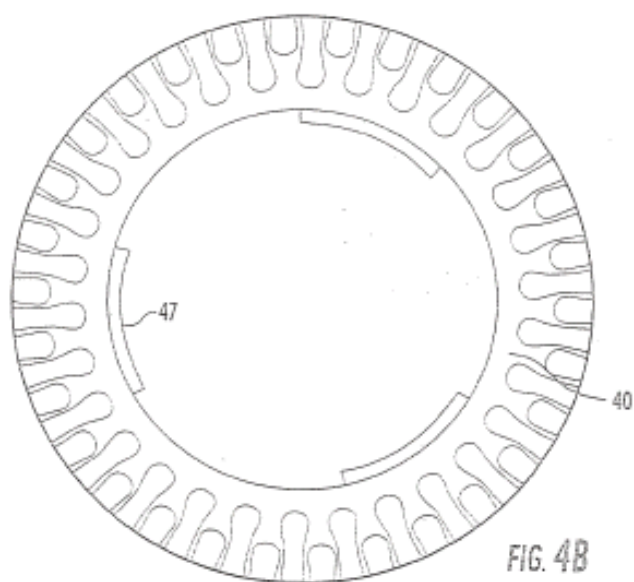
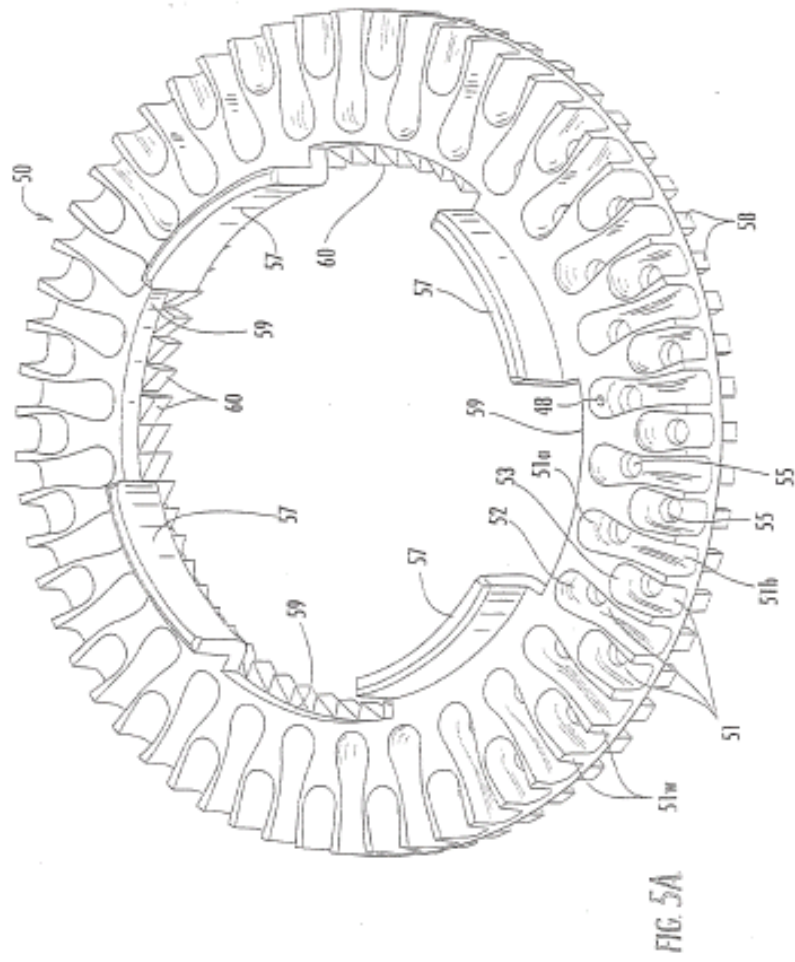


FIG. 3D







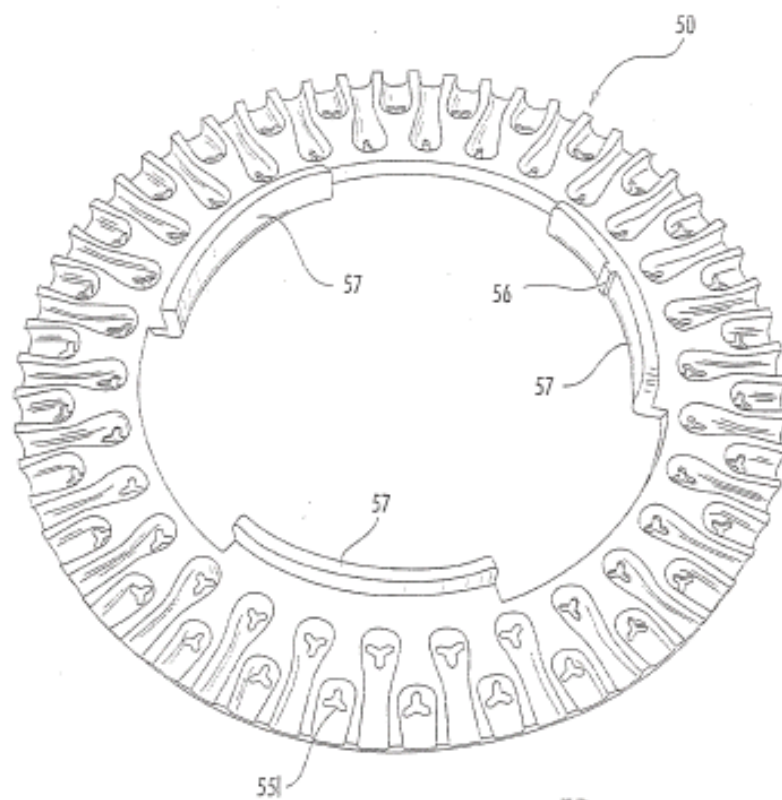
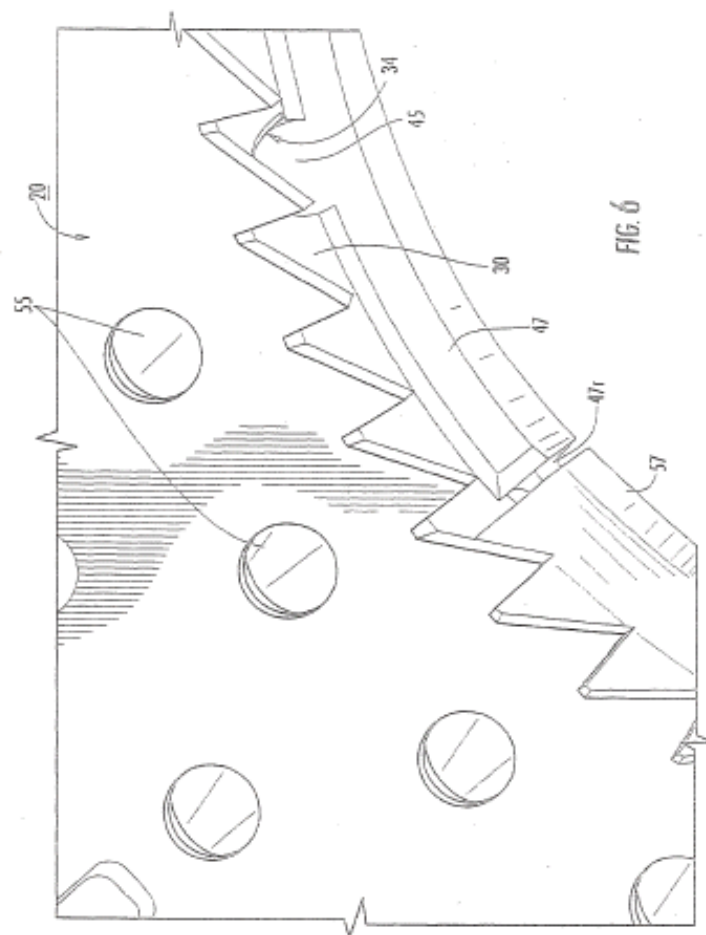
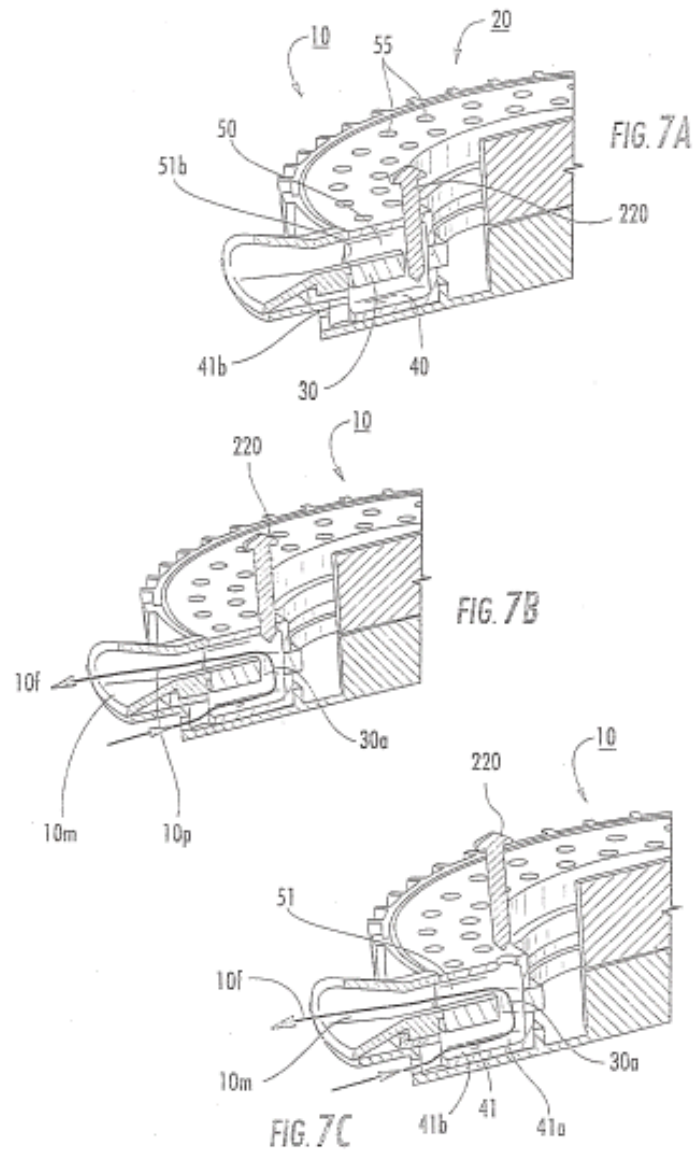
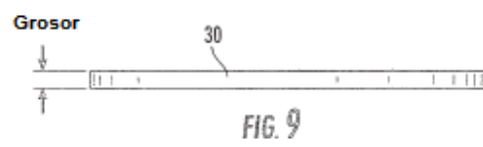
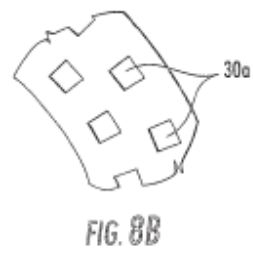
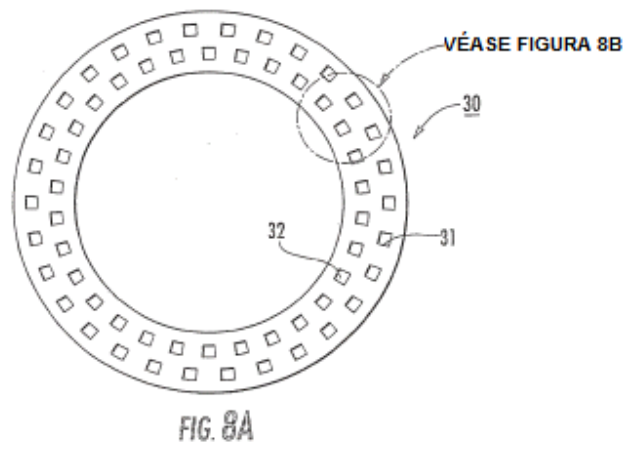
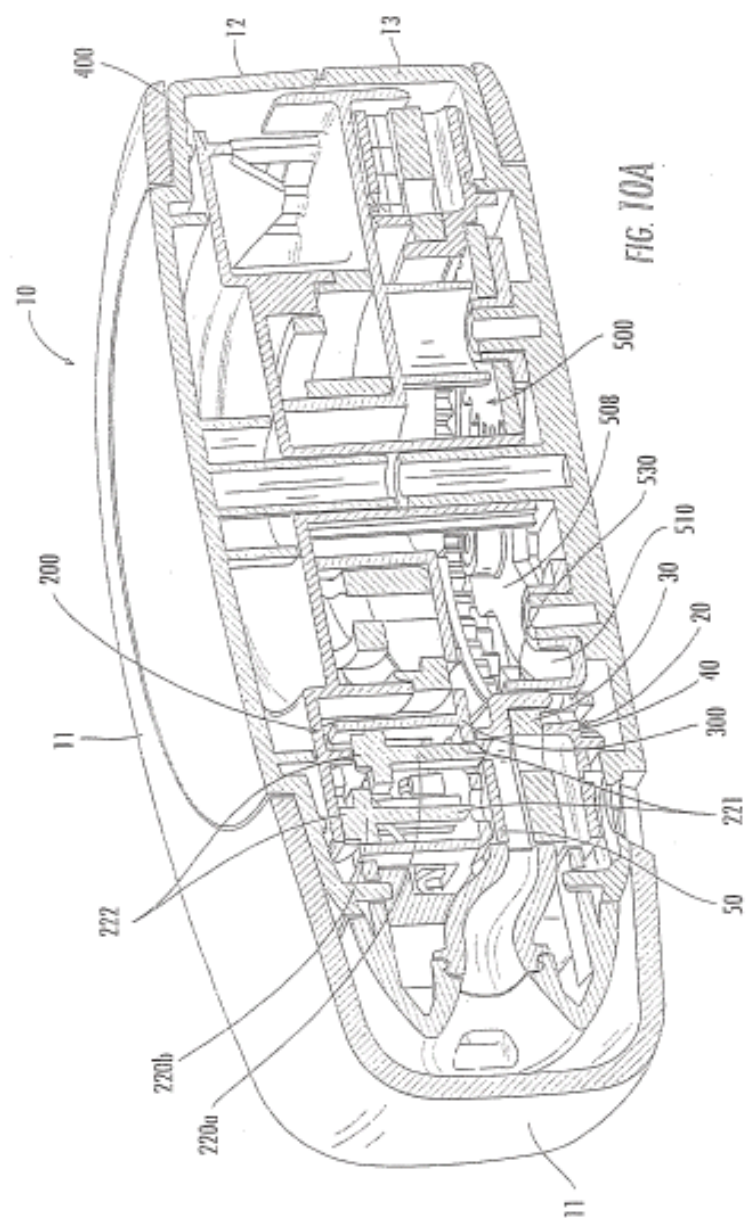


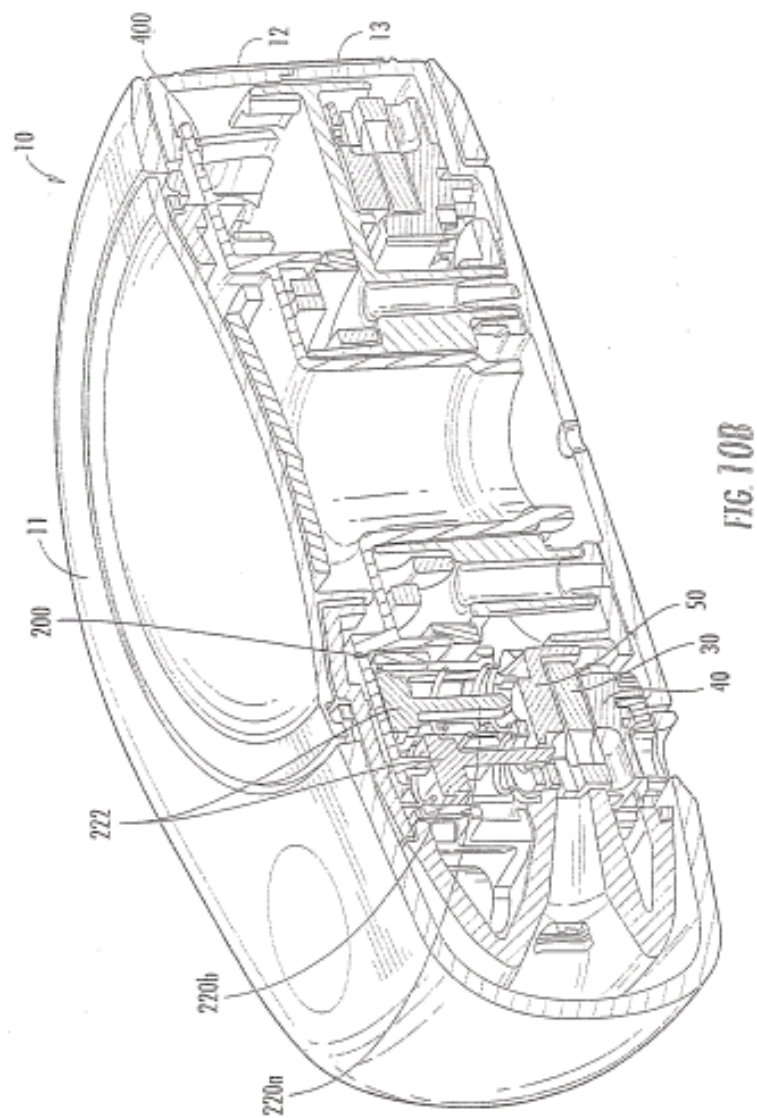
FIG. 5B

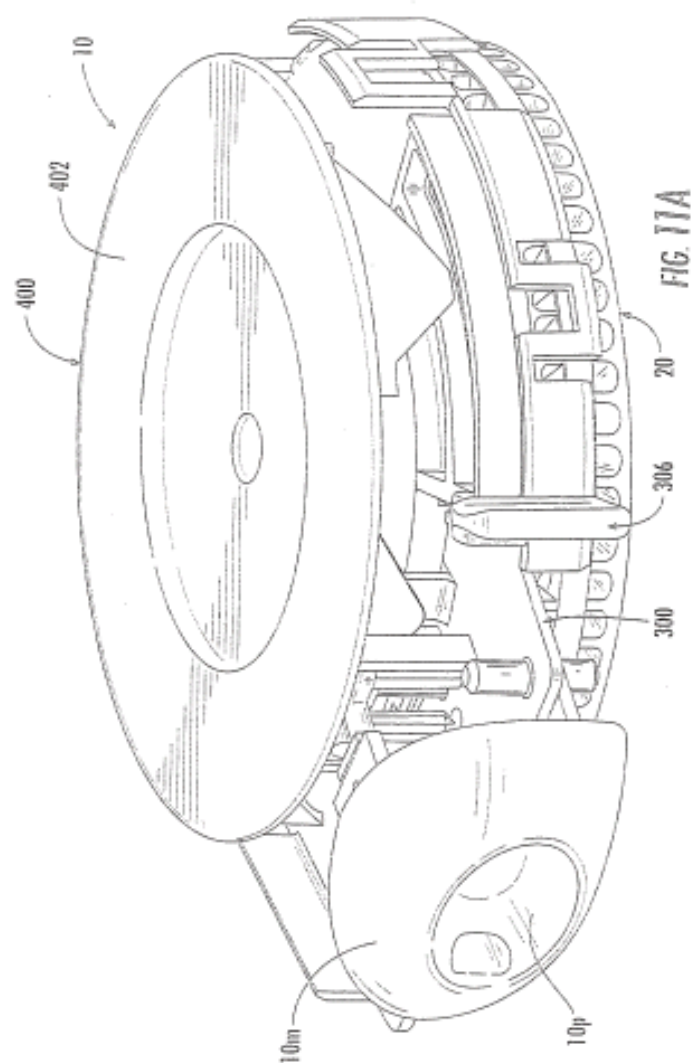


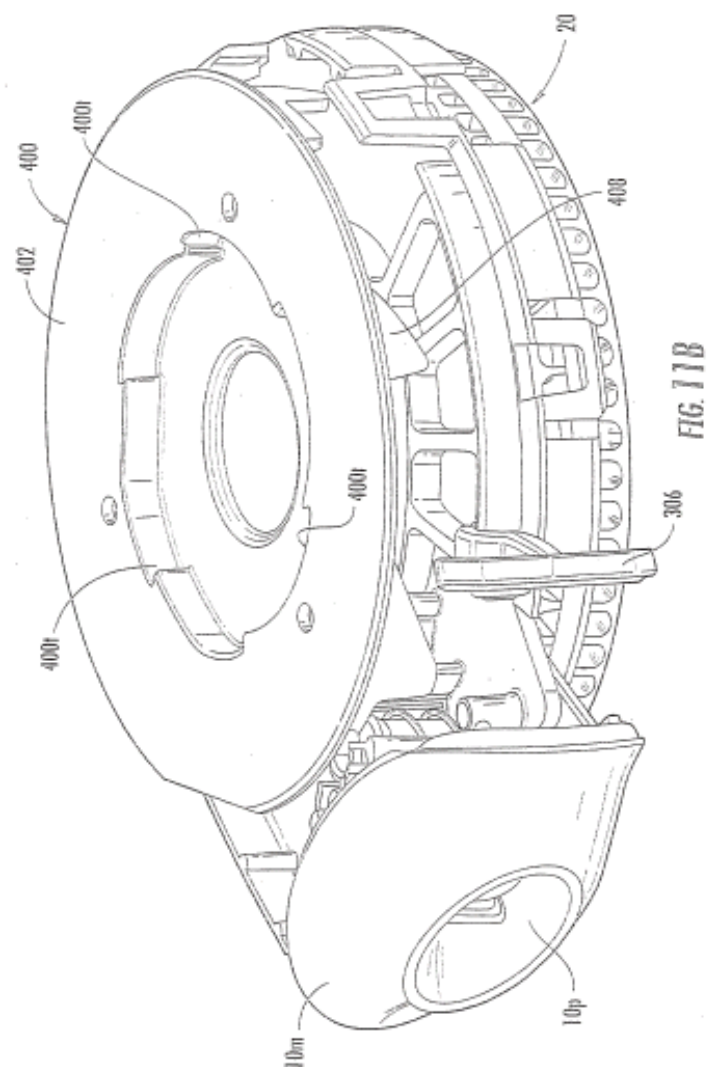












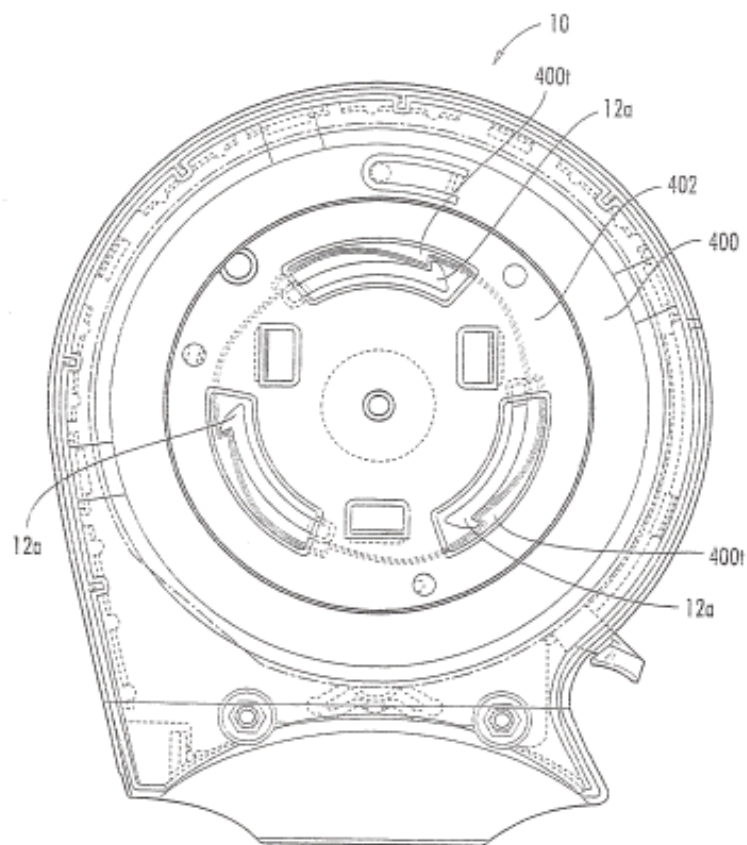
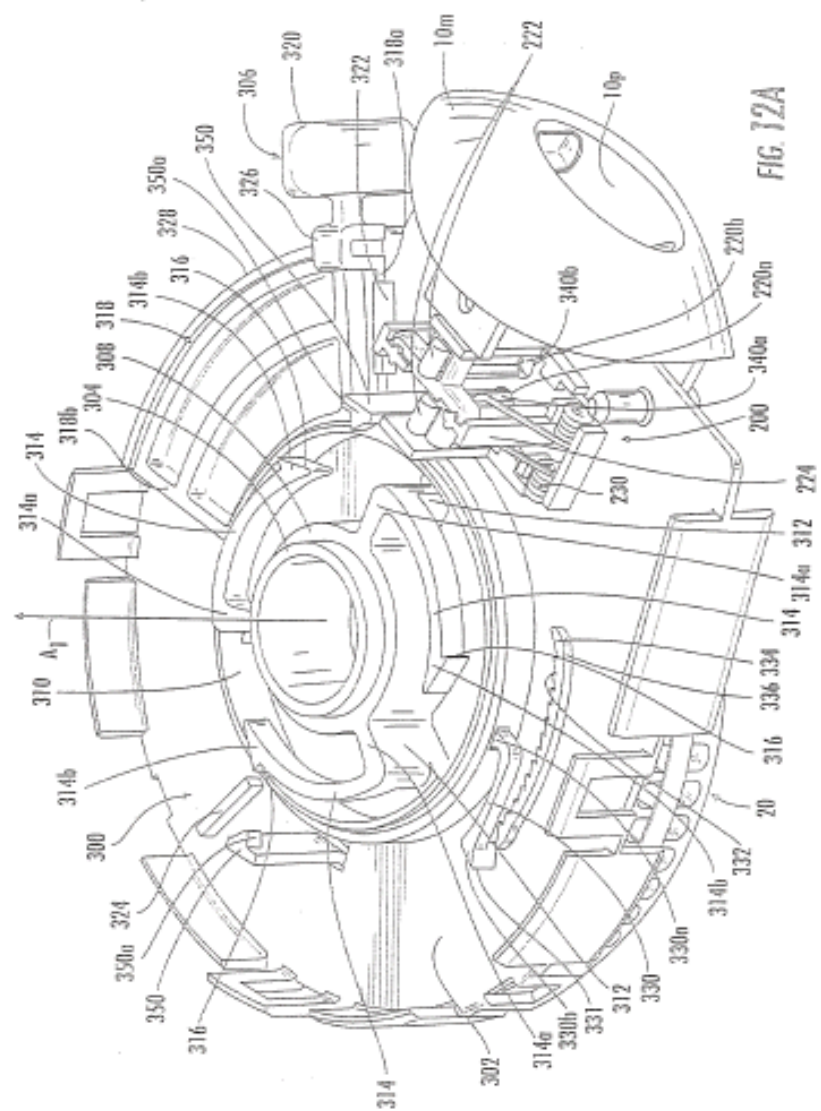
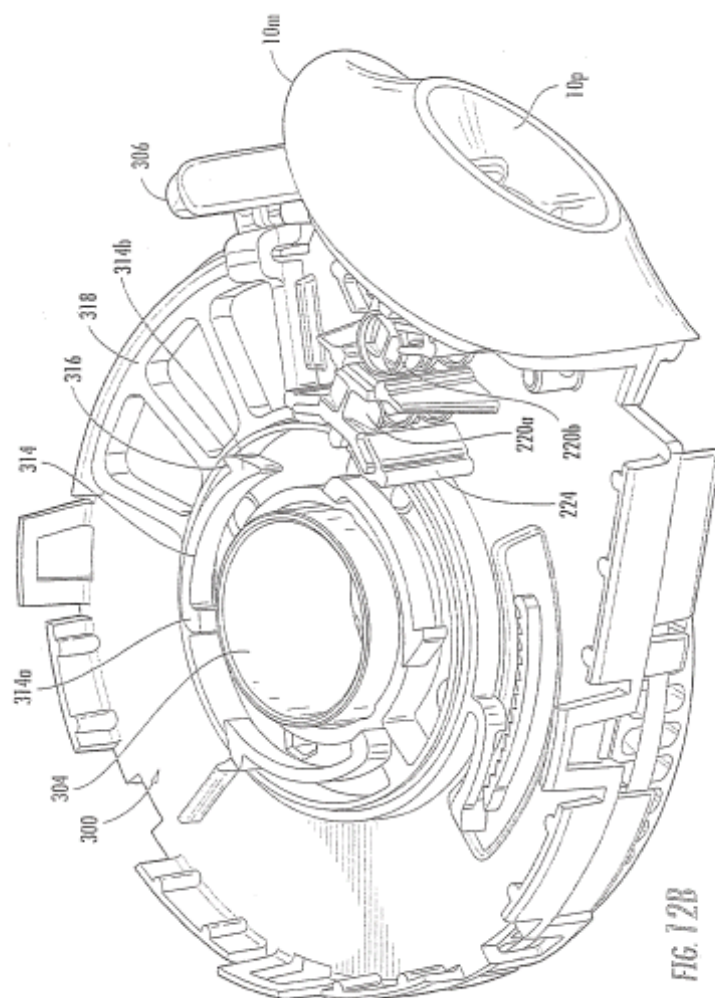
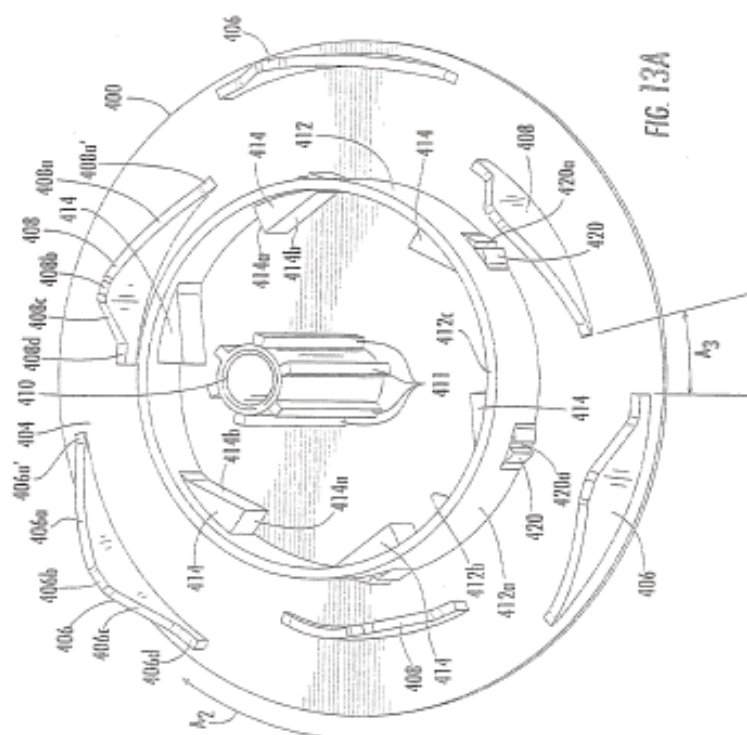
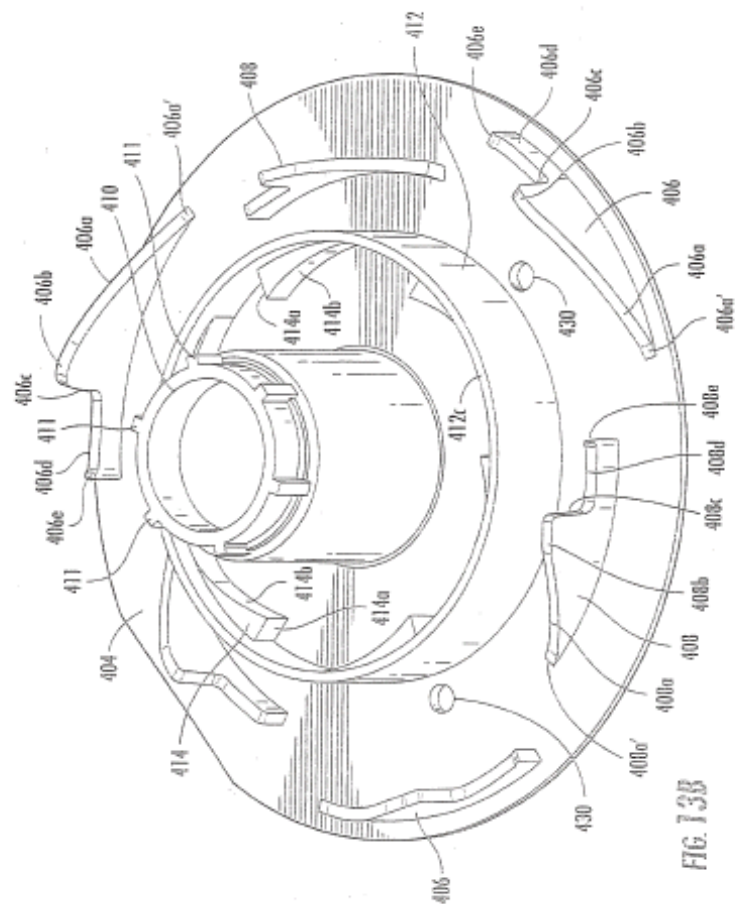


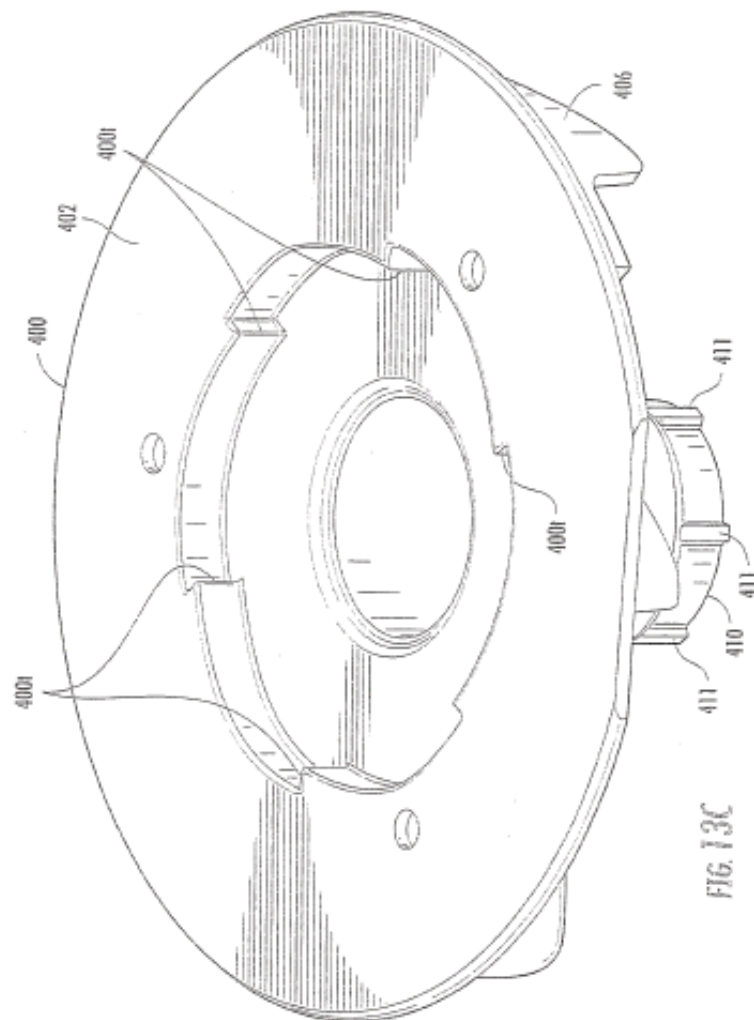
FIG. 11C

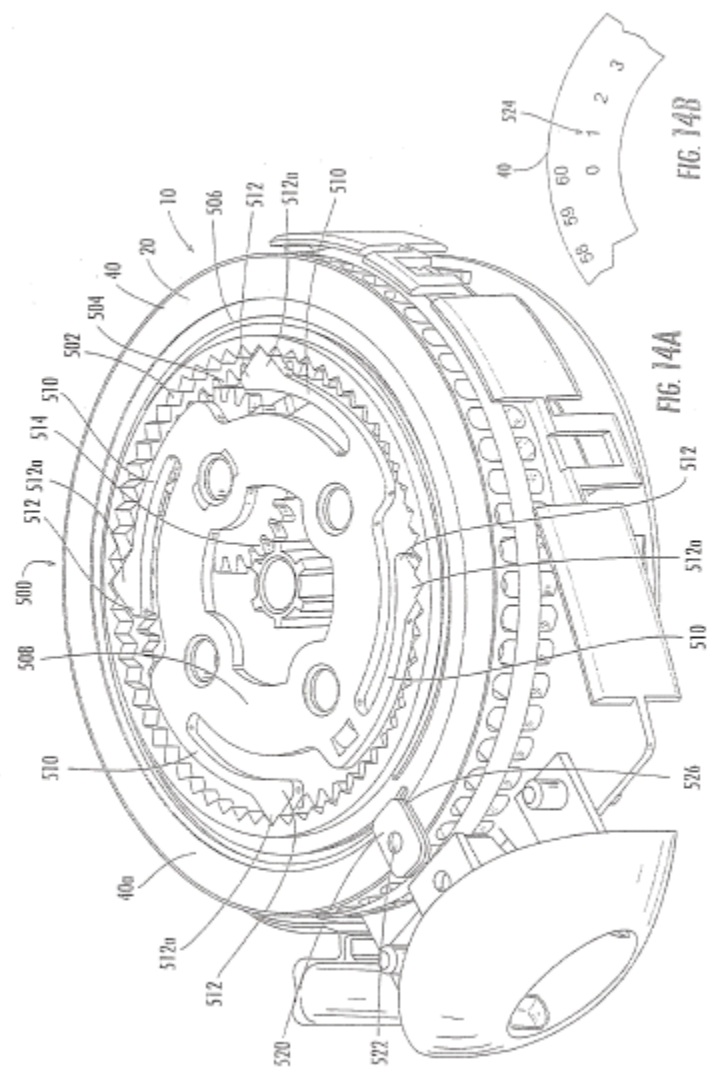


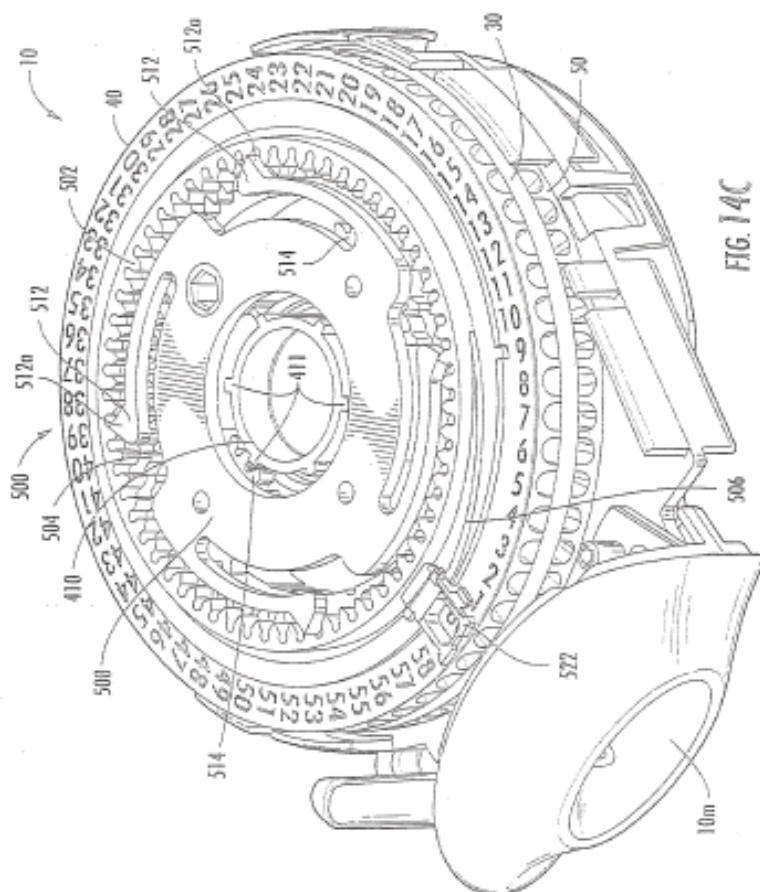


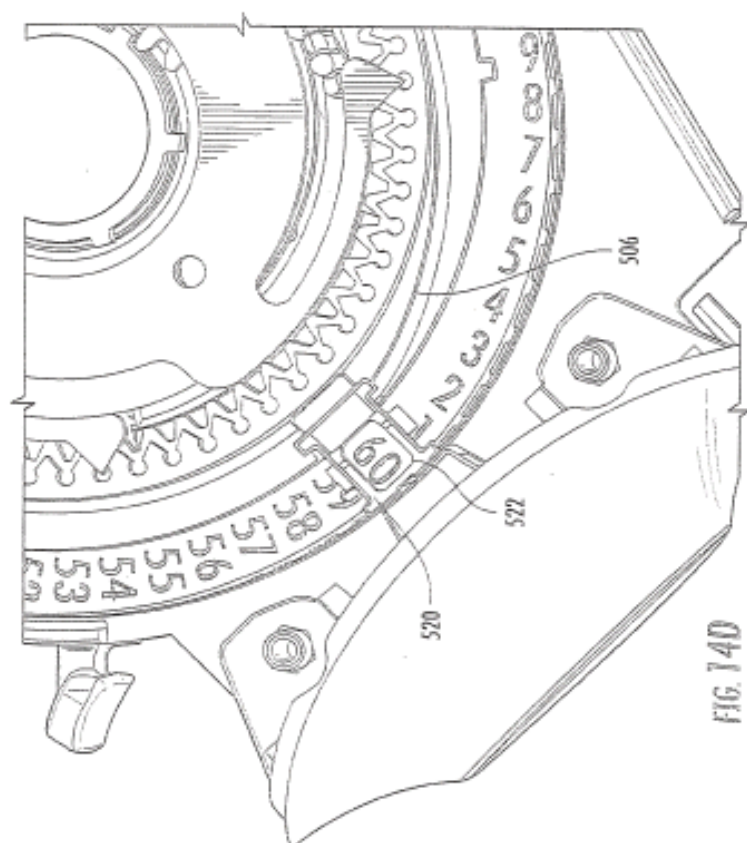


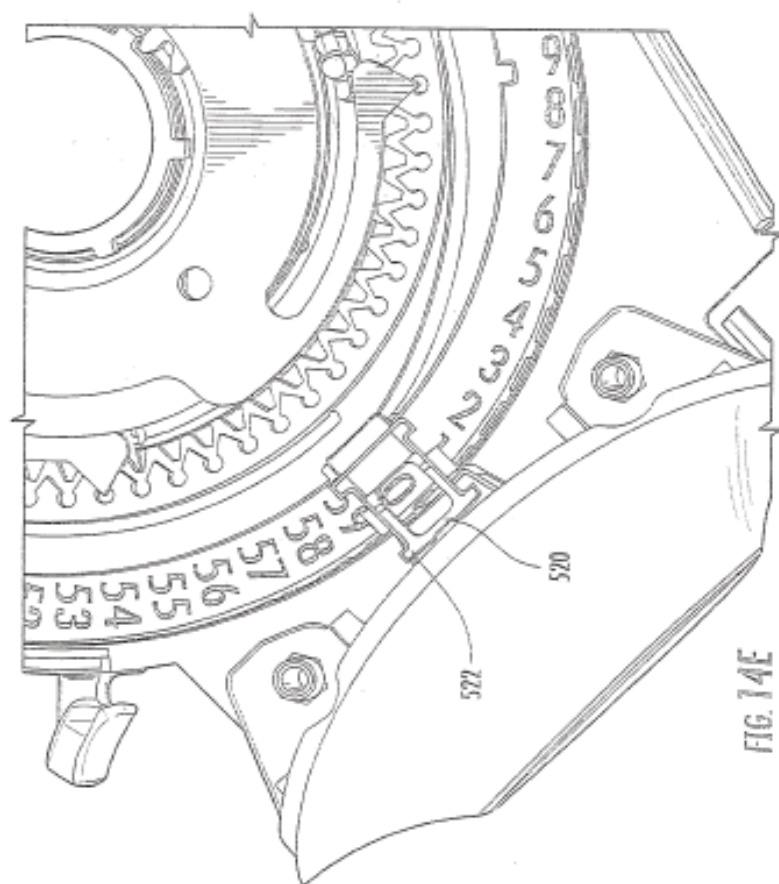


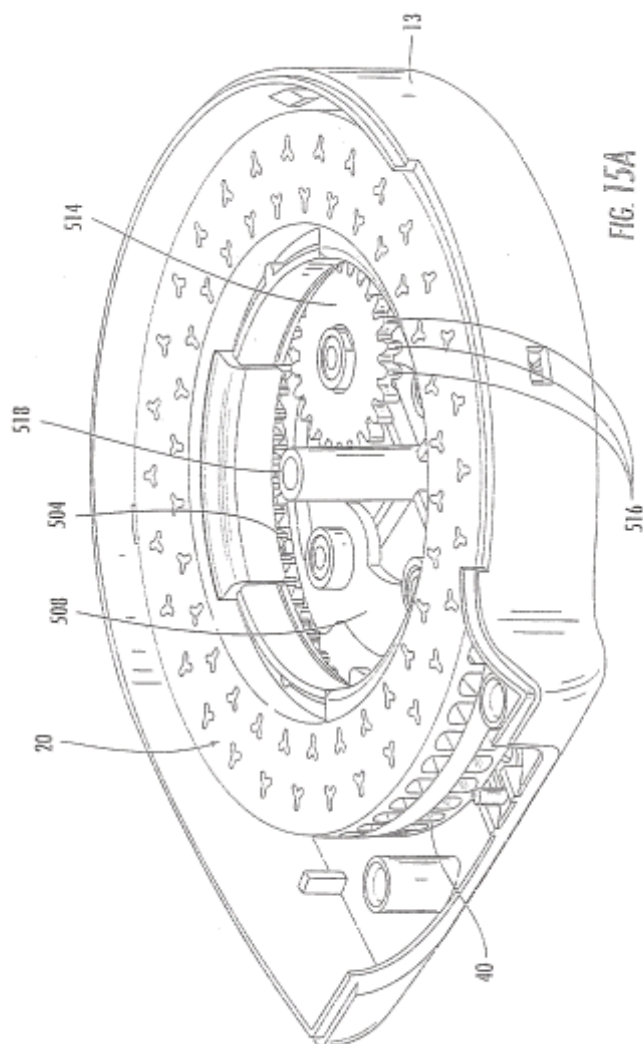


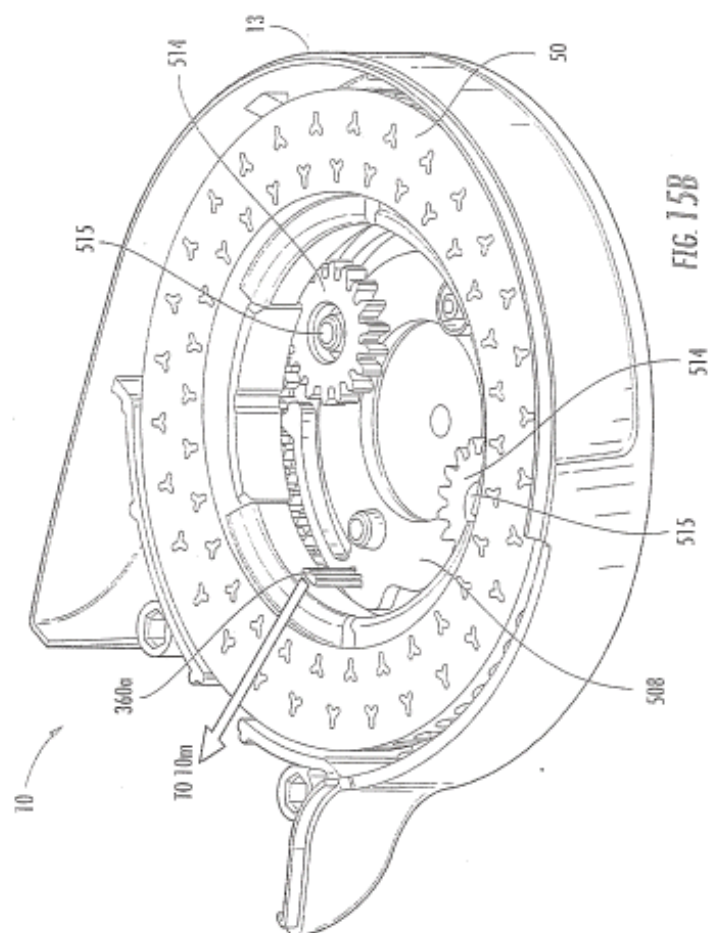


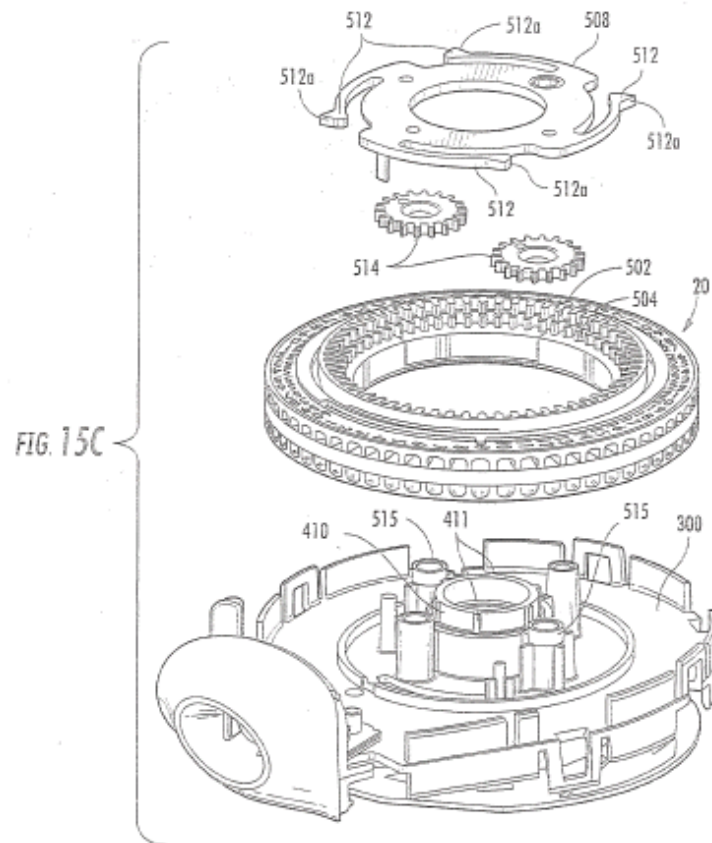


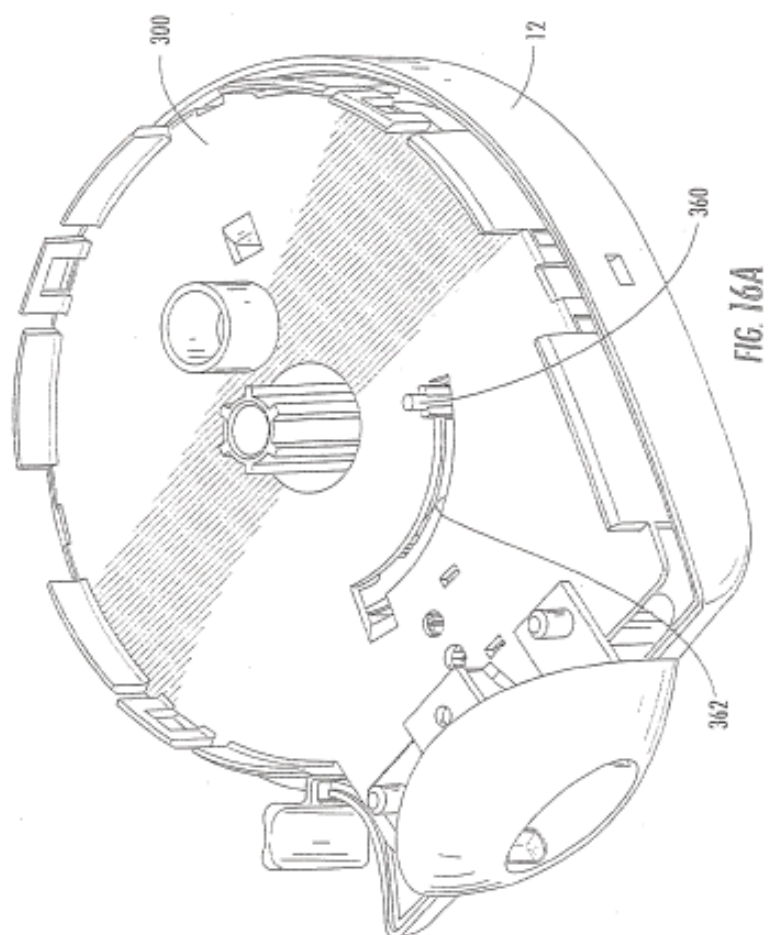


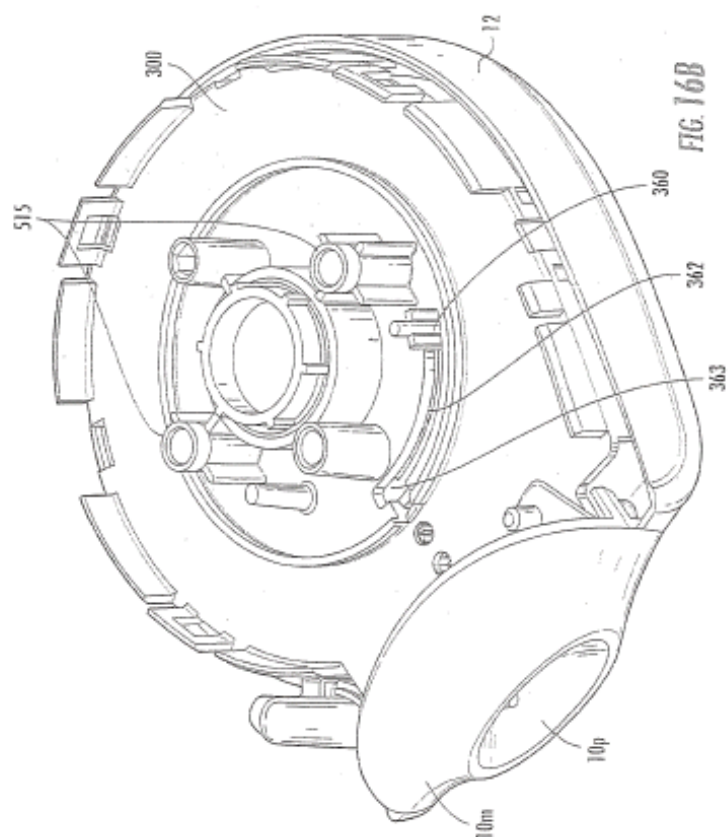


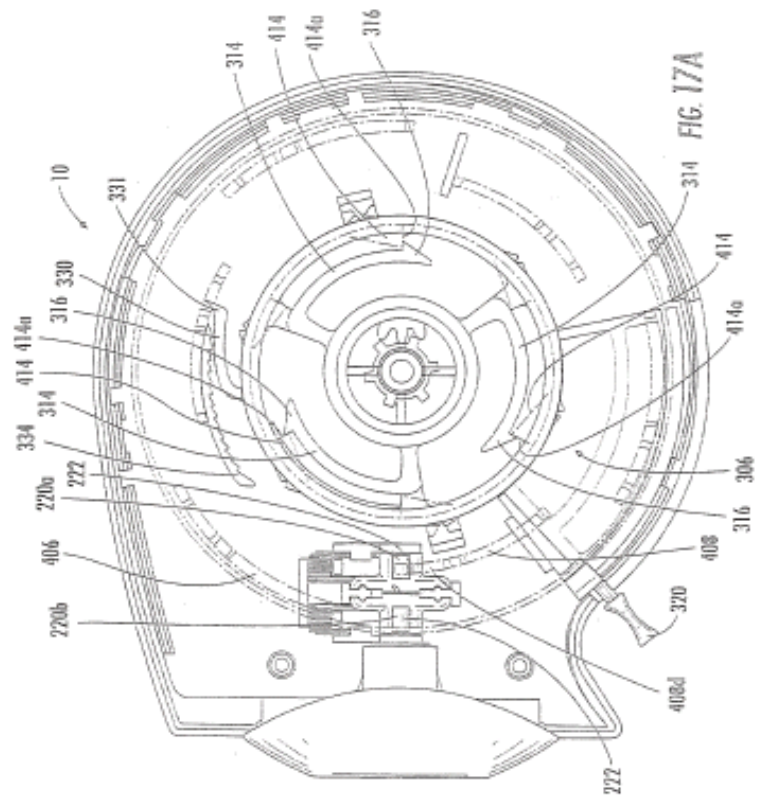


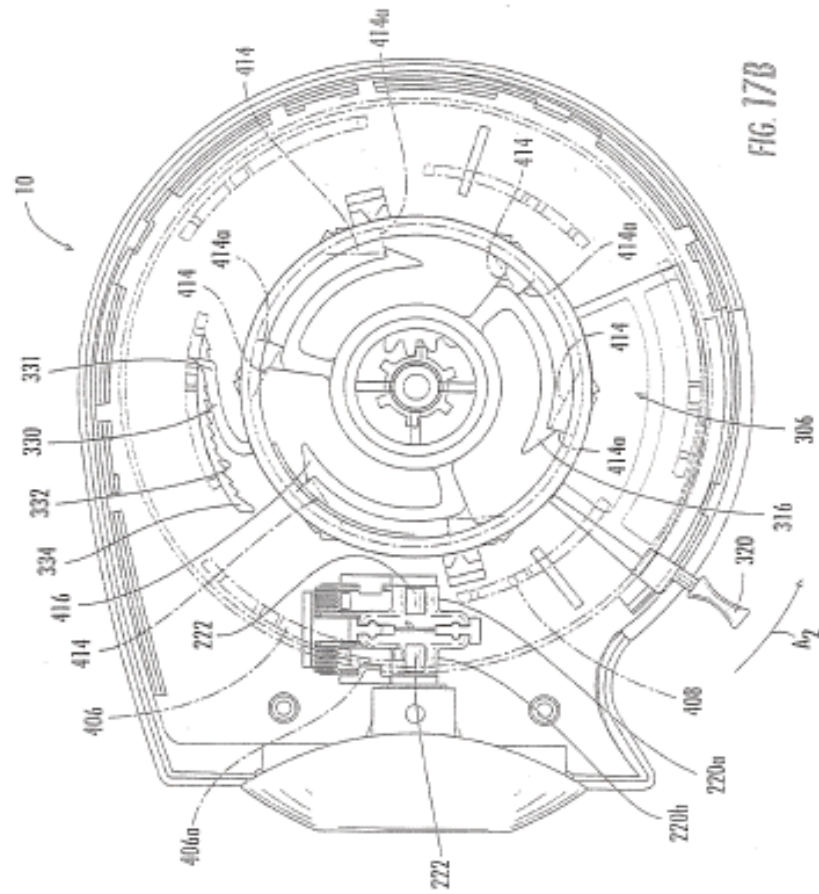


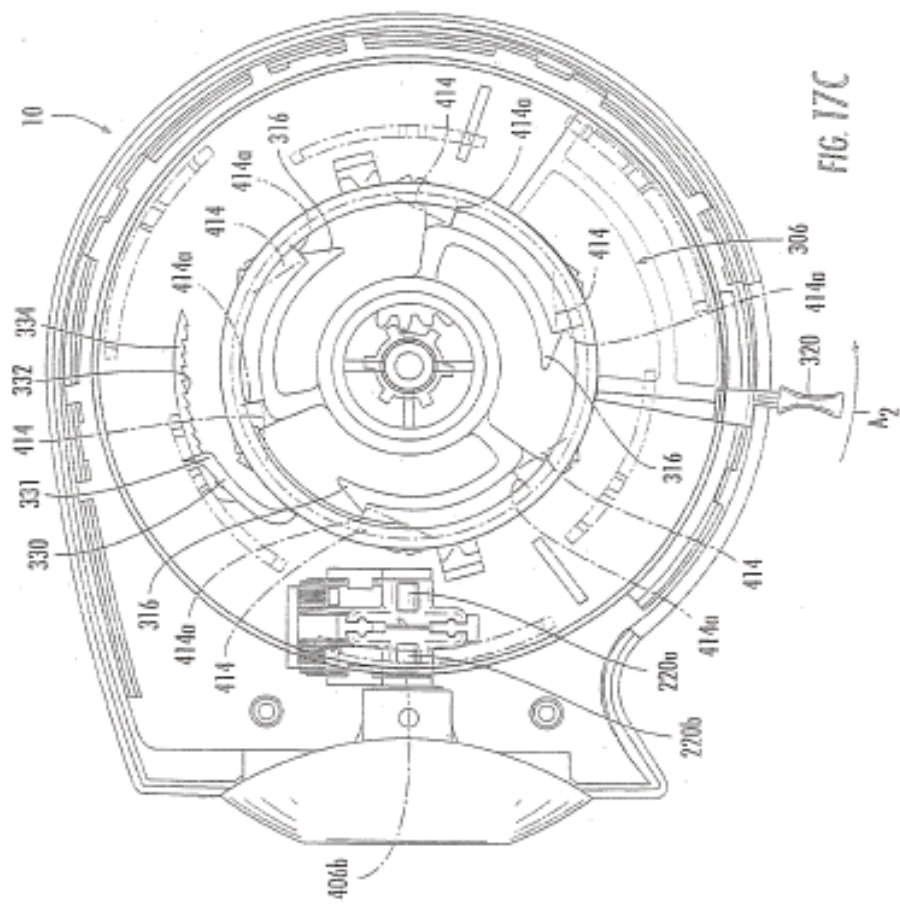


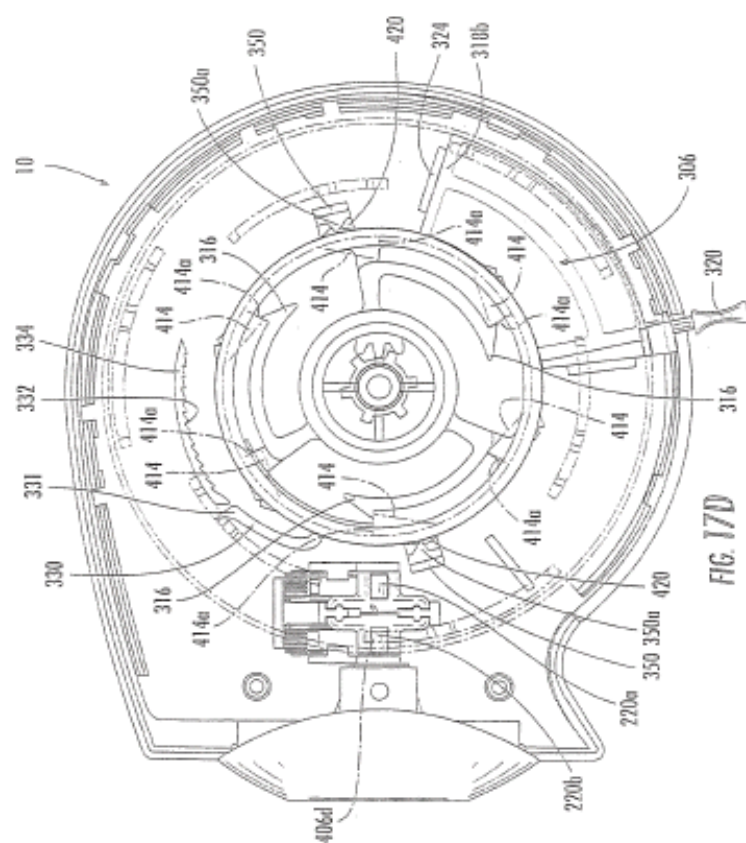


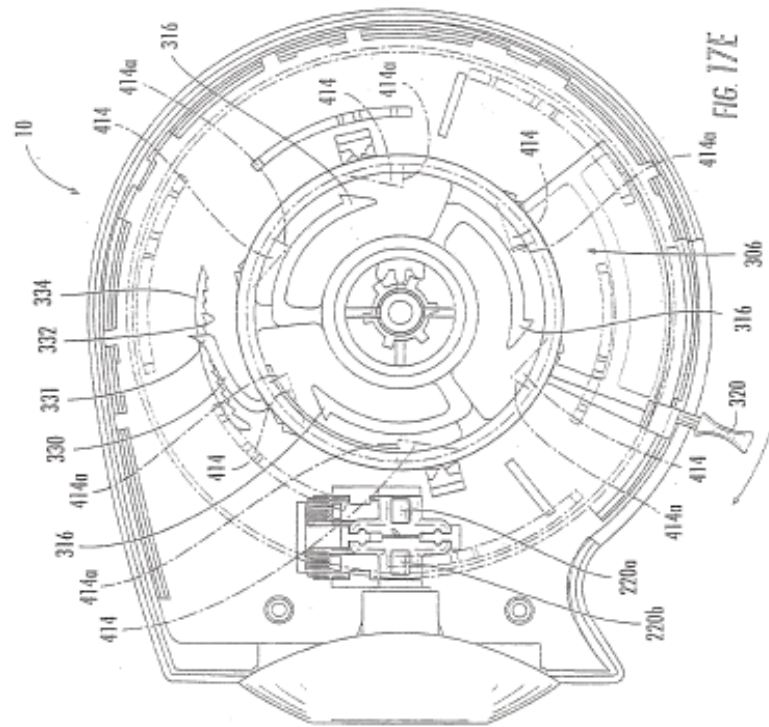












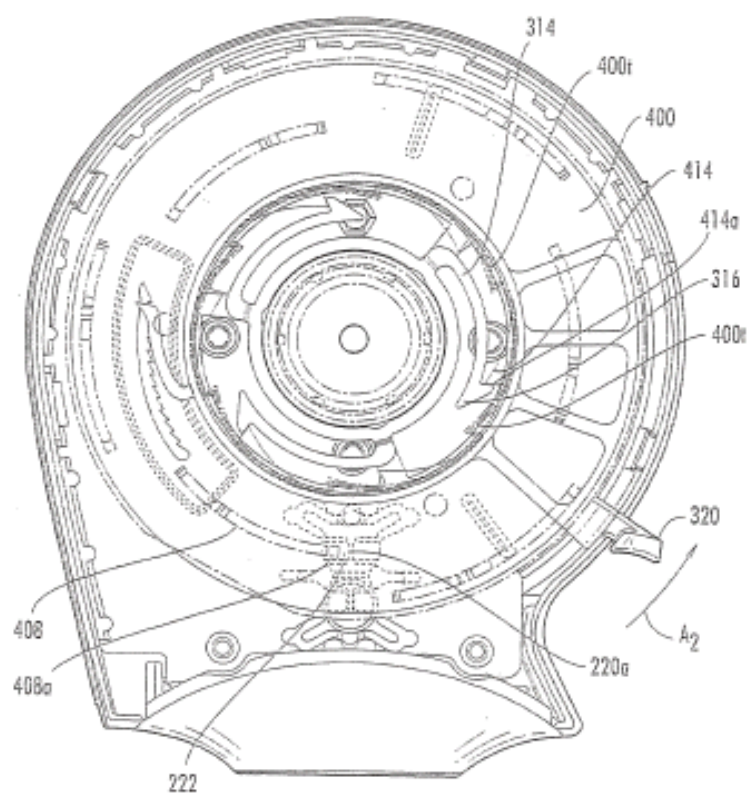
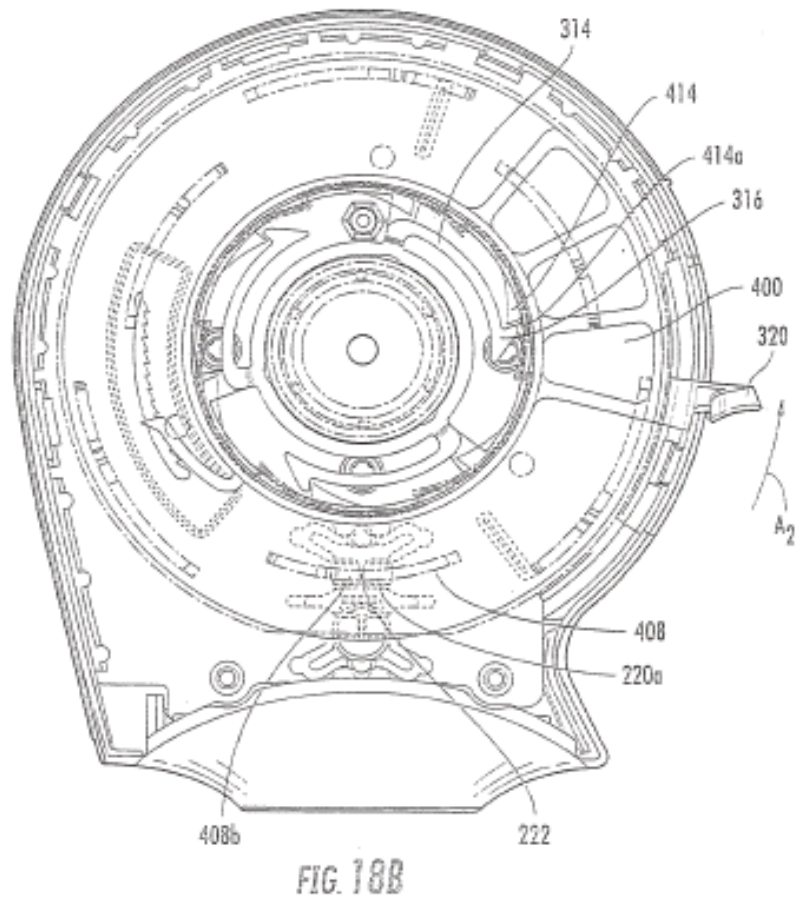


FIG. 18A



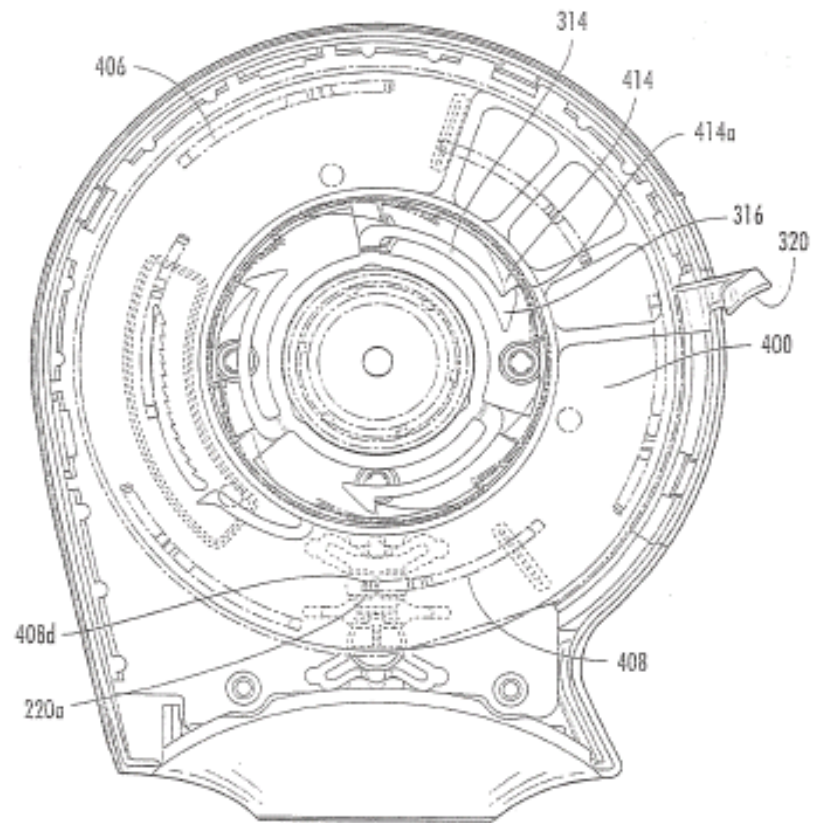


FIG. 18C

