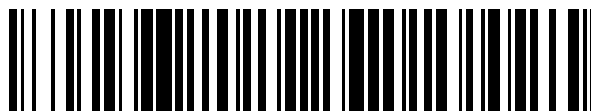


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 309**

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 09816585 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2346554**

54 Título: **Mecanismos inhaladores con perforadores predispuestos radialmente y métodos relacionados**

30 Prioridad:

26.09.2008 US 100482 P
02.10.2008 US 102073 P
30.01.2009 US 148520 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RUCKDESCHEL, THOMAS, W.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 550 309 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

Mecanismos inhaladores con perforadores predispuestos radialmente y métodos relacionados

Campo de la invención

La presente invención está relacionada con inhaladores y puede ser particularmente adecuada para inhaladores de polvo seco.

Antecedentes de la invención

Descritos generalmente, los inhaladores de polvo seco (IPS, en inglés DPI, *Dry Powder Inhalers*) son una alternativa establecida a los inhaladores de dosis medida presurizada (IDMp, en inglés pMDI, *pressurized metered dose inhalers*). Los IPS pueden utilizar: (a) dosis individuales medidas de antemano en ampollas que contienen el fármaco, que se pueden insertar en el dispositivo antes de la dispensación; o (b) depósitos de polvo a granel que están configurados para administrar sucesivas cantidades del fármaco al paciente a través de una cámara de dispensación que dispensa la dosis apropiada. Véase generalmente el documento de Prime et al., *Review of Dry Powder Inhalers*, 26 Adv. Drug Delivery Rev., págs. 51-58 (1997); y el documento de Hickey et al., *A new millennium for inhaler technology*, 21 Farm. Tech., nº. 6, págs. 116-125 (1997). Los documentos DE 19500764 y WO 2004/045487 describen unos IPS que utilizan mecanismos perforadores con el fin de liberar una dosis de polvo seco. Sin embargo, ninguno de los dispositivos emplea un miembro de predisposición con resiliencia para asistir en el movimiento del cartucho perforador con el perforador entre filas a medida que el disco se gradúa, ni ninguno de los dispositivos coloca con precisión ni predispone radialmente el perforador.

En funcionamiento, los dispositivos IPS tratan de administrar una cantidad de dispersión en aerosol uniforme en una forma física deseada del polvo seco (tal como un tamaño o tamaños de partículas) hacia una vía respiratoria del paciente y dirigirla a un lugar(es) de depósito interno deseado.

A pesar de lo anterior, sigue existiendo la necesidad de alternativas a las configuraciones de inhalador y/o mecanismos de apertura.

Compendio de realizaciones de la invención

Unas realizaciones de la invención proporcionan unos perforadores predispuestos radialmente que pueden abrir contenedores de dosis en un inhalador.

Algunas realizaciones están dirigidas a inhaladores con un alojamiento de inhalador que tiene un disco de contenedores de dosis, que tiene unos perímetros interior y exterior montados en el alojamiento. El disco de contenedores de dosis tiene una pluralidad de contenedores de dosis espaciados circunferencialmente con polvo seco en los mismos. Los inhaladores también incluyen un carro de perforador con un perforador montado en el inhalador. El carro de perforador está en comunicación con un miembro con resiliencia que predispone radialmente el carro de perforador para que se desplace radialmente para alinear el perforador con un contenedor de dosis subyacente o superpuesto (típicamente alternando entre filas interior y exterior de contenedores de dosis, en las que se utilizan discos que tienen múltiples contenedores de dosis en filas).

El carro de perforador puede incluir una plataforma que reside sobre o bajo el disco de contenedores de dosis y se comunica con el miembro con resiliencia. La plataforma puede incluir una abertura extendida a través de la misma. El carro de perforador puede incluir un miembro con resiliencia que reside por encima o por debajo de la plataforma. En funcionamiento, el miembro con resiliencia comprime y empuja contra el perforador haciendo que el perforador se desplace abajo y arriba a través de la abertura de plataforma para perforar al menos un sellante asociado con un respectivo contenedor de dosis.

El disco de contenedores de dosis puede tener una parte central abierta, y el miembro con resiliencia (de predisposición radial) se puede montar alineado con la parte central abierta del disco de contenedores de dosis y hace que el carro de perforador se desplace radialmente hacia fuera y hacia dentro con respecto a una línea central extendida hacia arriba del espacio abierto de modo que el perforador puede perforar los sellantes asociados con diferentes contenedores de dosis.

El inhalador puede incluir una plataforma con una abertura extendida a través de la misma. El carro de perforador puede incluir opcionalmente un miembro flexible con forma substancialmente de U conectado a la plataforma. El miembro flexible con forma substancialmente de U puede tener dos patas, un extremo cerrado y un extremo abierto opuesto, orientado de tal manera que las patas de la forma de U residen una encima de la otra, encima o debajo del disco de contenedores de dosis conectado a la plataforma, con el extremo abierto de la "U" mirando a un perímetro exterior del disco de contenedores de dosis. El perforador se puede extender hacia arriba y hacia abajo entre la patas del miembro con forma de U próximo al extremo abierto del mismo alineado con la abertura de plataforma, por lo que el perforador está configurado para desplazarse a través de la abertura para abrir un contenedor de dosis debajo o encima del mismo. Para facilitar la acción de perforación se pueden utilizar otras configuraciones de resorte

o miembros con resiliencia, incluidos, por ejemplo, un resorte plano, un resorte abovedado, arandelas de resorte, miembros elásticos poliméricos, y similares.

En algunas realizaciones, el inhalador tiene un miembro de accionamiento y una ménsula asociada que puede incluir una leva y dientes de engranaje.

- 5 El inhalador también puede incluir un tren de engranajes en el alojamiento de inhalador. El tren de engranajes puede incluir un engranaje impulsor sostenido por una plataforma del carro de perforador, un engranaje loco en comunicación con el engranaje impulsor, y un engranaje de conjunto de embrague en comunicación con el engranaje loco. El engranaje impulsor se puede acoplar con los dientes de engranaje de la ménsula de miembro de accionamiento para hacer rotar el engranaje impulsor, y el engranaje de conjunto de embrague puede estar en comunicación con los dientes de engranaje asociados funcionalmente con el conjunto de disco de dosis. En funcionamiento, el engranaje impulsor hace rotar al engranaje loco, y que, a su vez, cuando está acoplado con el engranaje de conjunto de embrague, hace rotar al engranaje de conjunto de embrague que hace rotar al conjunto de contenedores de dosis para de ese modo graduar un contenedor de dosis a una posición de inhalación en el inhalador.
- 10
- 15 Unas realizaciones de la invención proporcionan conjuntos de contenedores de dosis que pueden definir canales de vías aéreas individuales para uno o más contenedores de dosis que se alinean con un orificio de inhalación y capturan el polvo seco del respectivo contenedor de dosis para definir parte del recorrido de inhalación hacia el orificio de inhalación para dispensar el polvo seco a un usuario del inhalador.
- Otras realizaciones están dirigidas a métodos para hacer funcionar un inhalador. Los métodos incluyen: (a) proporcionar un anillo de contenedores de dosis, que tiene unas aberturas concéntricas escalonadas de contenedor de dosis en una fila interior y en una fila exterior selladas por unas capas sellantes superior e inferior encima y debajo de las aberturas con polvo seco en las aberturas selladas de contenedor de dosis; (b) hacer rotar el anillo de contenedores de dosis para presentar un respectivo contenedor de dosis a una posición de dispensación en el inhalador; (c) hacer avanzar radialmente un mecanismo de perforación para alinear un perforador sobre un contenedor de dosis en la fila exterior para abrir ambas capas sellantes y liberar una primera dosis de polvo seco desde el contenedor de dosis alineado (para la entrega de inhalación a un usuario); y subsiguientemente (d) retraer radialmente el mecanismo de perforación para alinear el perforador sobre un contenedor de dosis en la fila interior para abrir ambas capas sellantes y liberar una segunda dosis de polvo seco desde el contenedor de dosis alineado (para la entrega de inhalación al usuario).
- 20
- 25
- 30 Cabe señalar que aspectos de la invención descritos con respecto a una realización se pueden incorporar en una realización diferente aunque no se describa específicamente con respecto a la misma. Esto es, todas las realizaciones y/o características de cualquier realización se pueden combinar de cualquier manera y/o combinación. El solicitante se reserva el derecho de cambiar cualquier reivindicación presentada originalmente o por consiguiente presentar cualquier nueva reivindicación, incluido el derecho de poder modificar cualquier reivindicación presentada originalmente para que dependa y/o incorpore cualquier característica de cualquier otra reivindicación aunque no se reivindique originalmente de esa manera. Estos y otros objetivos y/o aspectos de la presente invención se explican con detalle en la memoria descriptiva presentada a continuación.
- 35

Breve descripción de las figuras

- 40 La Figura 1 es una vista en perspectiva delantera de un inhalador con una tapa según algunas realizaciones de la presente invención.
- La Figura 2A es una vista en perspectiva superior de un conjunto de contenedores de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.
- La Figura 2B es una vista en despiece ordenado del conjunto mostrado en la Figura 2A.
- 45 La Figura 2C es una vista de corte parcial de canales de vías aéreas alineados con dos contenedores de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.
- La Figura 3A es una vista en perspectiva superior de un anillo de contenedores de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.
- La Figura 3B es una vista en perspectiva superior de un anillo de contenedores de dosis según otras realizaciones de la presente invención.
- 50 La Figura 3C es una vista de corte parcial de un solo contenedor de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.
- La Figura 3D es una vista de corte parcial de un solo contenedor de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 4A es una vista en perspectiva superior muy ampliada de un disco inferior de vías aéreas según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 4B es una vista inferior del disco inferior de vías aéreas que ilustra unas indicaciones opcionales de dosis y un número diferente de pestañas según algunas realizaciones de la presente invención.

- 5 La Figura 5A es una vista en perspectiva superior muy ampliada de un disco superior de vías aéreas según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 5B es una vista en perspectiva muy ampliada de un disco superior de vías aéreas según otras realizaciones de la presente invención.

- 10 La Figura 6 es una vista parcial muy ampliada del conjunto de contenedores de dosis mostrado en la Figura 2A según unas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 7A-7C son unas vistas de corte parcial de un conjunto de contenedores de dosis en un inhalador que coopera con un mecanismo de perforación que tiene una secuencia de funcionamiento en tres fases según algunas realizaciones de la presente invención.

- 15 La Figura 8A es una vista de corte parcial en perspectiva inferior de un inhalador con un conjunto de contenedores de dosis configurado de modo que el anillo exterior de contenedores de dosis esté alineado con canales de vías aéreas en los discos que tienen "sifones" (*sink trap*) para inhibir el derrame según algunas realizaciones de la presente invención.

- 20 La Figura 8B es una vista en perspectiva lateral del dispositivo mostrado en la Figura 8A que ilustra la fila interior de los contenedores de dosis alineados con canales de vías aéreas en los discos que definen "sifones" para inhibir el derrame según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 9A es una vista en perspectiva superior de un conjunto de contenedores de dosis y un mecanismo de perforación según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 9B es una vista superior del dispositivo mostrado en la Figura 9A.

La Figura 9C es una vista lateral del dispositivo mostrado en la Figura 9A.

- 25 La Figura 10 es una vista en despiece ordenado parcial del dispositivo mostrado en la Figura 9A según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 11 es una vista superior de ensamblaje de la parte del dispositivo mostrada en la Figura 10.

La Figura 12 es una vista en sección lateral tomada a lo largo de las líneas 12-12 de la Figura 11, que ilustra un accionamiento de anillo exterior según algunas realizaciones de la presente invención.

- 30 La Figura 13 es una vista superior de ensamblaje de la parte del dispositivo mostrada en la Figura 10.

La Figura 14 es una vista en sección lateral tomada a lo largo de las líneas 14-14 de la Figura 13, que ilustra un accionamiento de anillo interior según unas realizaciones de la presente invención.

La Figura 15A es una vista superior de un anillo de contenedores de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.

- 35 La Figura 15B es una vista fragmentaria ampliada parcial del anillo mostrado en la Figura 15A.

La Figura 16 es una vista lateral del anillo mostrado en la Figura 15A.

La Figura 17A es una vista en corte parcial muy ampliada de un inhalador según algunas realizaciones de la presente invención.

- 40 Las Figuras 17B-17D son unas vistas en perspectiva lateral en corte parcial muy ampliadas de un inhalador con un mecanismo de predisposición según unas realizaciones de la presente invención.

La Figura 17E es una vista en corte muy ampliada de un recorrido de flujo de aire en un inhalador y una unión de recorrido disco a salida según unas realizaciones de la presente invención.

La Figura 18A es una vista en corte parcial muy ampliada de un inhalador según algunas realizaciones de la presente invención.

- 45 La Figura 18B es una vista en corte parcial muy ampliada del inhalador mostrado en la Figura 18A que ilustra un mecanismo de graduación según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19A es una vista en sección parcial ampliada de un mecanismo de perforación alternativo para los contenedores de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19B es una vista en sección parcial ampliada de un mecanismo de perforación similar al mostrado en la Figura 19A según algunas realizaciones de la presente invención.

- 5 La Figura 19C es una vista esquemática delantera parcial de un mecanismo de perforación con un perforador acanalado según 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 delantera parcial de otra configuración de perforador acanalado según algunas realizaciones de la presente invención.

- 10 La Figura 19F es una vista de extremo de un perforador acanalado con cuatro lóbulos según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 19G es una ilustración esquemática en corte parcial de un inhalador con un perforador según algunas realizaciones de la presente invención.

- 15 La Figura 20 es un diagrama de flujo de ejemplos de operaciones que se pueden utilizar para manejar un inhalador según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 21 es un diagrama de flujo de operaciones que se pueden utilizar para fabricar o ensamblar un conjunto de contenedores de dosis según algunas realizaciones de la presente invención.

- 20 La Figura 22A es una vista en perspectiva superior de corte parcial de un mecanismo de perforación con un cabezal de perforación predispuesto radialmente que se acopla a un contenedor de dosis en una fila exterior según unas realizaciones de la presente invención.

La Figura 22B es una vista en perspectiva superior de corte parcial del mecanismo de perforación mostrado en la Figura 22A que ilustra el mecanismo de perforación que se acopla a un contenedor de dosis en una fila interior según algunas realizaciones de la presente invención.

- 25 Las Figuras 23A y 23B son unas ilustraciones esquemáticas de ejemplos de paradas dispuestas en el conjunto de contenedores de dosis y que cooperan con el miembro de carro de perforador para ayudar a alinear radialmente y colocar el perforador según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 24 es una vista en perspectiva superior de corte parcial del mecanismo de perforación mostrado en las Figuras 22A y 22B que ilustra el carro de perforador predispuesto hacia dentro para acoplarse a un engranaje loco según unas realizaciones de la presente invención.

- 30 La Figura 25A es una vista en perspectiva superior de corte parcial del mecanismo de perforación mostrado en las Figuras 22A y 22B que ilustra una palanca de accionamiento que se comunica con una superficie de leva para empujar al carro de perforador según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 25B es una vista en sección lateral de un mecanismo de perforación en un inhalador según algunas realizaciones de la presente invención.

- 35 La Figura 26 es una vista en perspectiva lateral de corte parcial de un inhalador y un mecanismo de perforación según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 27 es una vista en perspectiva inferior de corte parcial del inhalador mostrado en las Figuras 22A y 22B según algunas realizaciones de la presente invención.

- 40 La Figura 28 es una vista superior de corte parcial del inhalador mostrado en la Figura 26 según algunas realizaciones de la presente invención,

La Figura 29 es una vista extrema en perspectiva de corte parcial de un inhalador según algunas realizaciones de la presente invención.

Descripción de realizaciones de la invención

- 45 Ahora se describirá la presente invención con más detalle en lo sucesivo con referencia a las figuras adjuntas, en las que se muestran unas realizaciones de la invención. Esta invención puede, sin embargo, ser realizada de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones presentadas en esta memoria. En todo momento los números similares se refieren a elementos similares. En las figuras, ciertas capas, componentes o características pueden estar exagerados por claridad y las líneas de trazos ilustran características u operaciones opcionales a menos que se especifique de otro modo. Además, la secuencia de operaciones (o etapas) no se limita al orden presentado en las figuras y/o las reivindicaciones a menos que se indique específicamente de otro modo.
- 50

En los dibujos, el grosor de líneas, capas, características, componentes y/o regiones puede estar exagerado por claridad y las líneas de trazos ilustran características u operaciones opcionales a menos que se especifique de otro modo. 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.

- 5 Se entenderá que cuando se hace referencia a que una característica, tal como una capa, región o sustrato, está "sobre" otra característica o elemento, puede estar directamente sobre la otra característica o elemento o también puede haber presentes características y/o elementos intermedios. Por contra, cuando se hace referencia a que un elemento está "directamente sobre" otra característica o elemento, no hay elementos intermedios presentes. Se entenderá también que cuando se hace referencia a que una característica o elemento, está "conectado" o
- 10 "acoplado" a otra característica o elemento, puede estar conectado o acoplado directamente al otro elemento o puede haber presentes elementos intermedios. Por contra, cuando se hace referencia a que una característica o elemento está "directamente conectado" o "directamente acoplado" a otro elemento, no hay elementos intermedios presentes. Aunque se describen o muestran con respecto a una realización, las características descritas o mostradas así se pueden aplicar a otras realizaciones.
- 15 La terminología utilizada en esta memoria tiene la finalidad de describir realizaciones particulares solo y no pretende limitar la invención. Tal como se emplean en esta memoria, se pretende que las formas singulares "una", "uno", "el" y "la" incluyan las formas plurales también, a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. Se entenderá además que los términos "comprende" y/o "que comprende", cuando se utilizan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de características, etapas, operaciones, elementos y/o componentes indicados,
- 20 pero no se oponen a la presencia o adición de otra u otras características, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos. Tal como se emplea en esta memoria, el término "y/o" incluye cualquiera y todas las combinaciones de uno o más elementos enumerados asociados.

- 25 Los términos espacialmente relativos, tales como "bajo", "debajo", "inferior", "sobre", "superior" y similares, se pueden utilizar en esta memoria para facilitar la descripción para describir la relación de un elemento o característica con otro elemento(s) o característica(s) como se ilustra en las figuras. Se entenderá que se pretende que los términos espacialmente relativos abarquen diferentes orientaciones del dispositivo durante el uso o funcionamiento además de la orientación representada en las figuras. Por ejemplo, si un dispositivo en las figuras está invertido, los elementos descritos como "debajo" o "bajo" otros elementos o características estarían orientados "sobre" los otros elementos o características. De este modo, el ejemplo de término "debajo" puede abarcar una orientación de encima
- 30 y debajo. El dispositivo se puede orientar de otro modo (rotado 90 grados o con otras orientaciones) y los descriptores espacialmente relativos utilizados en esta memoria se interpretan en consecuencia. Similarmente, los términos "hacia arriba", "hacia abajo", "vertical", "horizontal" y similares en esta memoria se utilizan solo con la finalidad de explicación a menos que se indique específicamente de otro modo.

- 35 Se entenderá que aunque los términos primero y segundo se utilizan en esta memoria 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 un componente, región, capa o sección de otro componente, región, capa o sección. De este modo, un primer componente, región, capa o sección tratados más adelante podrían denominarse segundo componente, región, capa o sección, y viceversa, sin salir de las enseñanzas de la presente invención. En todo momento los números similares se refieren a elementos similares.

- 40 Salvo que se indique de otro modo, todos los términos (incluidos los términos técnicos y científicos) utilizados en esta memoria tienen el sentido que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Se entenderá además que los términos, tales como los definidos en diccionarios utilizados comúnmente, se deben interpretar como que tienen un significado que es congruente con su significado en el contexto de la memoria descriptiva y la técnica pertinente y no se deben interpretar en un sentido idealizado o excesivamente
- 45 formal a menos que se defina expresamente así en esta memoria. Funciones o construcciones bien conocidas pueden no definirse con detalle por brevedad y/o claridad.

- En la descripción de la presente invención que sigue, se emplean ciertos términos para referirse a la relación posicional de ciertas estructuras relativa a otras estructuras. Tal como se emplea en esta memoria, el término "delantero" o "adelantado" y derivados de los mismos se refiere a la dirección general o primaria que recorre el polvo seco que se va a dispensar a un paciente desde un inhalador de polvo seco; este término pretende ser sinónimo de
- 50 término "aguas abajo", que a menudo se utiliza en la fabricación o entornos de flujo de material para indicar que un cierto material, que se desplaza o sobre el que se actúa, está más alejado en ese proceso que otro material. Por el contrario, los términos "atrasado" y "aguas arriba" y derivados de los mismos se refieren al sentido opuesto, respectivamente, al sentido hacia delante o aguas abajo.

- 55 El término "desaglomeración" y sus derivados se refieren al procesamiento de polvo seco en el recorrido de flujo de aire del inhalador para impedir que el polvo seco permanezca o se aglomere o cohesione durante la inspiración.

Los inhaladores y métodos de la presente invención pueden ser particularmente adecuados para contener dosis parciales o en bolo de uno o más tipos de sustancias en partículas en polvo seco que se formulan para dispersión de inhalante en vivo (utilizando un inhalador) en sujetos, incluidos, pero no limitados a, sujetos animales y típicamente,

humanos. Los inhaladores se pueden utilizar para entrega por inhalación respiratoria nasal y/u oral (boca), pero típicamente son inhaladores orales.

Los términos "sellante", "capa sellante" y/o "material sellante" incluyen configuraciones que tienen al menos una capa de al menos un material y se pueden proporcionar como una capa continua que cubre toda la superficie superior y/o la superficie inferior o se pueden proporcionar como tiras o pedazos para cubrir partes del dispositivo, p. ej., para residir sobre al menos un objetivo o más de las aberturas de contenedores de dosis. De este modo, los términos "sellante" y "capa sellante" incluyen uno o múltiples materiales de capa, comprendiendo típicamente al menos una capa de lámina. El sellante o capa sellante puede ser un material sellante laminado en multicapa delgada con materiales elastoméricos y de lámina. La capa sellante se puede seleccionar para proporcionar estabilidad ante el fármaco ya que puede contactar con el polvo seco en los respectivos contenedores de dosis.

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

El término "superficie primaria" se refiere a una superficie que tiene un área mayor que otra superficie y la superficie primaria puede ser substancialmente plana o puede estar configurada de otro modo. Por ejemplo, una superficie puede incluir protrusiones o rebajes, tales como donde se utilizan algunas configuraciones de ampolla. De este modo, un disco puede tener unas superficies primarias superior e inferior y una superficie menor (p. ej. una pared con un grosor) extendida entre las dos y las conecta.

La sustancia en polvo seco puede incluir uno o más constituyentes farmacéuticos activos, así como aditivos biocompatibles que forman la formulación o mezcla deseadas. Tal como se emplea en esta memoria, el término "polvo seco" se utiliza intercambiamente con "formulación en polvo seco" y significa que el polvo seco puede comprender uno o una pluralidad de constituyentes o ingredientes con uno o una pluralidad de intervalos de tamaño de partículas (promedio). El término polvo seco de "baja densidad" significa polvos secos que tienen una densidad de aproximadamente 0,8 g/cm³ o menos. En realizaciones particulares, el polvo de baja densidad puede tener una densidad de aproximadamente 0,5 g/cm³ o menos. El polvo seco puede ser un polvo seco con tendencias cohesivas o de aglomeración.

El término "rellenar" significa proporcionar una cantidad medida en bolo o subbolo de polvo seco. De este modo, no se necesita que el respectivo contenedor de dosis esté volumétricamente lleno.

En cualquier caso, las cantidades individuales dispensables de formulaciones en polvo seco pueden comprender un solo ingrediente o una pluralidad de ingredientes, ya sean activos o inactivos. Los ingredientes inactivos pueden incluir aditivos añadidos para mejorar la fluidez o para facilitar la entrega en aerosol al 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 intervalo de aproximadamente 0,5 - 50 µm, típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,5 µm - 20,0 µm, y más típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,5µm - 8,0 µm. La formulación en polvo seco también puede incluir ingredientes que mejoran el flujo, que típicamente tienen tamaños de partícula que pueden ser más grandes que los tamaños de partícula de ingredientes activos. En ciertas realizaciones, los ingredientes que mejoran el flujo pueden incluir excipientes que tienen tamaños de partícula del orden de aproximadamente 50 - 100 µm. Unos ejemplos de excipientes incluyen lactosa y trehalosa. También se pueden emplear otros tipos de excipientes, tales como, pero no limitados a, azúcares aprobados por la United States Food and Drug Administration ("FDA") como crioprotectores (p. ej., manitol) o intensificadores de la solubilidad (p. ej. ciclodextrina) u otros excipientes reconocidos generalmente como seguros ("GRAS", del inglés *generally recognized as safe*).

"Agente activo" o "ingrediente activo", tal como se describe en la presente memoria, incluye un ingrediente, agente, fármaco, compuesto o composición de materia o mezcla, que proporciona algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, fármacos, vacunas, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Tal como se emplea en esta memoria, los términos incluyen además cualquier sustancia psicológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado y/o sistémico en un paciente.

El agente o ingrediente activo que se puede entregar incluye antibióticos, agentes antivirales, antiepilépticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios y broncodilatadores, y pueden ser compuestos inorgánicos y/u orgánicos, incluidos, sin limitación, fármacos que actúan en los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, aparato circulatorio sanguíneo, lugares sinópticos, lugares de unión neuroefectora, sistemas endocrino y hormonal, sistema inmunológico, sistema reproductor, sistema esquelético, sistemas autocoides, sistemas digestivo y excretor, sistema de histamina y el sistema nervioso central. Agentes adecuados se pueden seleccionar de, por ejemplo y sin limitación, polisacáridos, esteroides, hipnóticos y sedantes, activadores psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes contra el Parkinson, analgésicos, antiinflamatorios, agentes de contracción muscular, antimicrobianos, antipalúdicos, agentes hormonales incluidos los anticonceptivos, simpaticomiméticos, polipéptidos y/o proteínas (capaces de obtener efectos psicológicos), diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrógenos, antiparásitos, neoplasias, antineoplásicos, hipoglicémicos, agentes y suplementos nutricionales, suplementos para el crecimiento, grasas, agentes antienteritis, electrolitos, vacunas y agentes diagnósticos.

Los agentes activos pueden ser moléculas que aparecen de manera natural o pueden producirse de manera recombinante, o pueden ser análogos de los agentes activos que aparecen de manera natural o producidos de manera recombinante con uno o más aminoácidos añadidos o eliminados. Además, el agente activo puede comprender virus muertos o vivos atenuados adecuados para uso como vacunas. Cuando el agente activo es insulina, el término "insulina" incluye insulina humana natural extraída, insulina humana producida de manera recombinante, insulina extraída de fuentes bovinas y/o porcinas y/u otras, insulina de porcino o bovino u otro donante/extracción producida de manera recombinante y mezclas de cualquiera de las anteriores. La insulina puede ser pura (que está en su forma substancialmente purificada), pero también incluye excipientes formulados comercialmente. En el término "insulina" también se incluyen análogos de insulina en los que uno o más aminoácidos de la insulina que aparece de manera natural o producida de manera recombinante han sido eliminados o añadidos.

Se tiene que entender que la formulación de agente activo en aerosol se puede incorporar más de un agente o ingrediente activo, y que el uso del término "agente" o "ingrediente" no excluye en ningún modo el uso de dos o más de tales agentes. Ciertamente, algunas realizaciones de la presente invención contemplan administrar fármacos en combinación que pueden ser mezclados in situ.

Ejemplos de enfermedades, estados o trastornos que se pueden tratar según unas realizaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), infecciones virales o bacterianas, influenza, alergias, fibrosis quística, y otras dolencias respiratorias, así como diabetes y otros trastornos de resistencia a la insulina. La inhalación de polvo seco se puede utilizar para entregar agentes que actúan localmente, tal como antimicrobianos, inhibidores de proteasa, y ácidos nucleicos/oligonucleótidos, así como agentes sistémicos tales como péptidos como leuprolida y proteínas tales como insulina. Por ejemplo, se puede realizar entrega, basada en inhalador, de agentes antimicrobianos, tales como compuestos antituberculosis, proteínas tales como insulina para terapia de diabetes u otros trastornos relacionados con la resistencia a la insulina, péptidos tales como acetato de leuprolida para el tratamiento de cáncer de próstata y/o endometriosis y ácidos nucleicos o oligonucleótidos para terapia de gen de fibrosis quística. Véase p. ej. el documento de Wolf et al., *Generation of Aerosolized Drugs*, J. Aerosol. Med. pp. 89-106 (1994). Véase también la solicitud de patente de EE.UU. nº de publicación 20010053761, titulada, *Method for Administering ASPB28-Human Insulin*, y la solicitud de patente de EE.UU. nº de publicación 20010007853, titulada *Method for Administering Monomeric Insulin Analogs*. Las cantidades típicas de dosis de la mezcla unificada de polvo seco en los inhaladores pueden variar dependiendo del tamaño del paciente, el objetivo sistémico y el fármaco particular. Las cantidades de dosis y el tipo de fármaco contenido por un sistema de contenedor de dosis pueden variar en cada contenedor de dosis o pueden ser iguales. En algunas realizaciones, la cantidades de dosis en polvo seco pueden ser de aproximadamente 100 mg o menos, típicamente menos de 50 mg, y más típicamente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg.

En algunas realizaciones, tales como estados pulmonares (es decir, asma o EPOC), el polvo seco se puede proporcionar con un peso total de aproximadamente 5 mg (la cantidad de dosis se puede mezclar para proporcionar este peso). Un ejemplo convencional de cantidad de dosis en polvo seco para un adulto medio es inferior a aproximadamente 50 mg, típicamente entre aproximadamente 10-30 mg y para un sujeto pediátrico adolescente medio es típicamente de aproximadamente 5-10 mg.

Una concentración típica de dosis puede ser de aproximadamente 1-5 %. Ejemplos de fármacos en polvo seco incluyen, pero no se limitan a, albuterol, fluticasona, beclometasona, cromolina, terbutalina, fenoterol, β -agonistas (incluidos los β -agonistas de larga duración), salmeterol, formoterol, corticoesteroides y glucocorticoides.

En ciertas realizaciones, la dosis o bolo administrado se pueden formular con un aumento de concentración (un mayor porcentaje de constituyentes activos) respecto las mezclas convencionales. Además, las formulaciones en polvo seco se pueden configurar como dosis administrables más pequeñas comparadas con las dosis convencionales de 10-25 mg. Por ejemplo, cada dosis administrable de polvo seco puede ser del orden de menos de aproximadamente 60-70 % del de las dosis convencionales. En ciertas realizaciones particulares, utilizando los sistemas de dispersión proporcionados por ciertas realizaciones de las configuraciones de IPS de la presente invención, la dosis de adulto se puede reducir a menos de aproximadamente 15 mg, tal como entre aproximadamente 10 μ -10mg, y más típicamente entre aproximadamente 50 μ g-10mg. Una concentración de constituyentes activos puede ser de aproximadamente 5-10 %. En otras realizaciones, la concentraciones de constituyente activo pueden estar en el intervalo de aproximadamente 10-20 %, 20-25 % o incluso mayores. En realizaciones particulares, tales como para inhalación nasal, las cantidades de dosis objetivo pueden ser de aproximadamente 12-100 μ g.

En ciertas realizaciones particulares, durante la inhalación, el polvo seco en una ampolla o compartimento de fármaco particular se puede formular en altas concentraciones de constituyentes farmacéuticos activos substancialmente sin aditivos (tales como excipientes). Tal como se emplea en esta memoria, "substancialmente sin aditivos" significa que el polvo seco está en una formulación activa substancialmente pura con solo cantidades mínimas de otros ingredientes activos no biofarmacéuticos. El término "cantidades mínimas" significa que los ingredientes no activos pueden estar presentes, pero están presentes en cantidades muy reducidas, relativas al ingrediente(s) activo(s), de tal manera que comprenden menos de aproximadamente el 10 % y preferiblemente

menos de aproximadamente el 5 %, de la formulación de polvo seco dispensada, y, en ciertas realizaciones, los ingredientes no activos están presentes solo en cantidades de traza.

En algunas realizaciones, la cantidad de dosis unitaria de polvo seco contenida en un respectivo compartimento de fármaco o contenedor de dosis es inferior a aproximadamente 10 mg, típicamente alrededor de 5 mg de mezcla de fármaco y lactosa u otro aditivo (p. ej., 5 mg LAC), para tratar estados pulmonares tales como el asma. La insulina se puede proporcionar en cantidades de aproximadamente 4 mg o menos, típicamente aproximadamente 3,6 mg de insulina pura. El polvo seco se puede insertar en un contenedor de dosis / compartimento de fármaco de una manera "comprimido" o parcialmente comprimido o se puede proporcionar como partículas de flujo libre.

Algunas realizaciones de la invención están dirigidas a inhaladores que pueden entregar múltiples fármacos diferentes para entrega en combinación. De este modo, 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 dispensar de manera substancialmente concurrente.

Los inhaladores se pueden configurar para proporcionar cualquier número adecuado de dosis, típicamente entre aproximadamente 30-120 dosis, y más típicamente entre aproximadamente 30-60 dosis. Los inhaladores pueden entregar un fármaco o una combinación de fármacos. En algunas realizaciones, los inhaladores pueden proporcionar entre aproximadamente 30-60 dosis de dos fármacos diferentes (en cantidades unitarias iguales o diferentes), para un total de aproximadamente 60-120 dosis unitarias individuales, respectivamente. El inhalador puede proporcionar un suministro de medicina que dure de 30 días a 60 días (o incluso más). En algunas realizaciones, los inhaladores se pueden configurar para contener aproximadamente 60 dosis del mismo fármaco o combinación de fármacos, en cantidades unitarias iguales o diferentes, que puede ser un suministro de 30 días (para una dosificación de dos por día) o un suministro de 60 días para tratamientos de uno por día.

El conjunto de contenedores de dosis y el inhalador pueden ser particularmente adecuados para dispensar medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios. Medicamentos apropiados se pueden seleccionar de, por ejemplo, analgésicos, p. ej. codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina, preparados angiosos, p. ej. diltiazem, antialérgicos, p. ej., cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo, antiinfecciosos, p. ej. cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistaminas, p. ej., methapirileno; antiinflamatorios, p. ej., dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, flunisolida, budesonida, rofleponida, furoato de mometasona o triamcinolona acetónida; antitusígenos, p. ej., noscapina; bronquodilatadores, p. ej., albuterol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, o (-)-4-amino-3, 5-dicloro- α -[[6-[2-(2-piridinil) etoxi] hexil] metil] benzenometanol; diuréticos, p. ej., amilorida; anticolinérgicos, p. ej., ipratropio, tiotropio, atropina o oxitropio; hormonas, p. ej., cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, p. ej., aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; proteínas terapéuticas y péptidos, p. ej., insulina o glucagón. Será claro para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden utilizar en forma de sales (p. ej. como metal alcalino o sales amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (p. ej. alquilésteres más bajos) o como solvatos (p. ej. hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Algunas realizaciones particulares del conjunto de contenedores de dosis y/o del inhalador incluyen medicamentos que se seleccionan del grupo que consiste en: albuterol, salmeterol, propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona y sales o solvatos de los mismos, p. ej. el sulfato de albuterol y el xinafoato de salmeterol. Los medicamentos también se pueden entregar en combinaciones. Ejemplos de formulaciones particulares que contienen combinaciones de ingredientes activos incluyen las que contienen salbutamol (p. ej. como la base libre o la sal de sulfato) o salmeterol (p. ej. como la sal xinafoato) en combinación con un esteroide antiinflamatorio tal como éster de beclometasona (p. ej. el dipropionato) o un éster de fluticasona (p. ej. el propionato).

Cambiando ahora a las figuras, la Figura 1 ilustra un ejemplo de un inhalador multidosis 10 con una tapa 11 y un orificio de inhalación 10p. Sin embargo, esta configuración de inhalador se muestra meramente como completo y las realizaciones de la invención no se limitan a esta configuración de inhalador ya que se pueden utilizar otros factores de forma, tapas y configuraciones de orificio de inhalación.

La Figura 2A ilustra un conjunto de contenedores de dosis 20 con un anillo o disco 30 de contenedores de dosis que tiene una pluralidad de contenedores de dosis 30c. Como se muestra en la Figura 2B, en algunas realizaciones, el anillo o disco de dosis 30 puede incluir una pluralidad de aberturas pasantes espaciadas circunferencialmente 30a que forman una parte de los contenedores de dosis 30c.

Aunque el disco 30 de contenedores de dosis se describe principalmente en esta memoria como utilizado con uno o más discos 40, 50 de vías aéreas, se contempla que el disco 30 de contenedores de dosis se pueda utilizar solo o con otros canales de vías aéreas y las realizaciones no se limitan al uso con discos de vías aéreas.

Las Figuras 3A y 3B ilustran que el disco 30 de contenedores de dosis puede incluir un sellante superior 36 y un sellante inferior 37, mostrados como anillos planos anulares. Las capas sellantes 36, 37 pueden sellar las superficies superior e inferior del disco de dosis 30 con el polvo seco contenido entre las mismas. Las capas sellantes 36, 37

pueden tener materiales iguales o diferentes y pueden incluir lámina, polímeros y/o elastómeros, u otro material o combinaciones de materiales adecuados, incluidos laminados. Típicamente, las capas sellantes 36, 37 son capas sellantes flexibles y delgadas que comprenden lámina. Las Figuras 3A y 3B ilustran que los contenedores de dosis 30c se proporcionan como una pluralidad de contenedores de dosis espaciados circunferencialmente en una o más filas (típicamente concéntricas y/u opcionalmente con contenedores de dosis de línea central radial desviada o escalonados).

Las capas sellantes 36, 37 (cuando se utilicen) se pueden proporcionar como un anillo substancialmente continuo, como se muestra en las Figuras 3A y 3B, o se pueden conectar al disco 30 de contenedores de dosis como tiras o puntos individuales de sellante que se puede colocar encima y debajo de las aberturas 30a. En otras realizaciones, las capas sellantes se pueden proporcionar solo en una superficie primaria del disco de dosis 30, y las aberturas 30a pueden estar cerradas en un lado en lugar de tener aberturas pasantes (no se muestran). En incluso otras realizaciones, el disco de dosis 30 puede tener una configuración tipo ampolla 130 (Figura 17A).

Cambiando de nuevo a las Figuras 2A y 2B, en algunas realizaciones, el disco de dosis 30 es sostenido en un conjunto 20 de contenedores de dosis que incluye un disco inferior 40 de vías aéreas y un disco superior 50 de vías aéreas. En otras realizaciones, el conjunto de contenedores de dosis 20 puede incluir el disco 30 de contenedores de dosis y solo el disco inferior 40 de vías aéreas o el disco superior 50 de vías aéreas. En tal configuración, se puede utilizar otro tipo de vía aérea para el otro lado del disco 30, tal como, pero no limitado a, una vía aérea superior o inferior, fija o "global", se puede utilizar con las vías aéreas individuales proporcionadas por un disco superior o inferior de vías aéreas 50, 40. Además, se contempla que los discos, de vías aéreas, superior e inferior 50, 40 descritos en esta memoria se puedan invertir para el funcionamiento normal (o inadvertidamente para funcionamiento atípico) de modo que el disco inferior de vías aéreas sea el disco superior de vías aéreas y el disco superior de vías aéreas sea el disco inferior de vía aérea.

Como se muestra en las Figuras 2A y 2B, los discos, de vías aéreas, inferior y superior 40, 50, respectivamente, incluyen una pluralidad de canales de vías aéreas espaciados circunferencialmente 41, 51, respectivamente. Típicamente, 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 respectivo canal de vía aérea 51, 41 de uno o ambos de los discos 50', 40' puede estar en comunicación con dos contenedores de dosis diferentes 30c. Esta configuración permitirá la entrega en combinación (simultánea) de polvo seco de dos contenedores en un respectivo par (o uno solo) de canales de vías aéreas o puede permitir a un contenedor de dosis 30c₁ liberar polvo seco para el canal de vía aérea 41 y/o 51, y luego ser utilizado de nuevo más tarde para el otro contenedor de dosis 30c₂. De este modo, unas realizaciones de la invención permiten que algunos o todos los canales de vías aéreas 41, 51 sean utilizados una vez o dos veces. Además, si bien las realizaciones de la invención se ilustran liberando solo una dosis de un solo contenedor de dosis 30c durante una entrega, otras realizaciones permiten a los inhaladores dispensar una combinación de fármacos de modo que dos o más contenedores de dosis 30c pueden utilizar un respectivo canal de vía aérea 41, 51 para la entrega.

En algunas realizaciones, los canales de vías aéreas 41, 51 pueden definir unas vías aéreas que no pueden liberar polvo seco residente en un respectivo canal de vía aérea para el usuario una vez que el inhalador está graduado de nuevo en otra posición de modo que el anillo exterior de contenedores de dosis esté alineado con discos de vías aéreas. Los canales se pueden configurar para tener "sifones" para inhibir el derrame según algunas realizaciones de la presente invención para proporcionar protección contra exceso de dosis (a menos que se utilice la configuración de doble uso por lo que utilizando los canales de vías aéreas solo se puede liberar una sola dosis como se ha indicado arriba).

Cuando se utilizan dos discos de vías aéreas, p. ej., los dos discos inferior y superior 40, 50, el dispositivo inhalador 10 se puede configurar para funcionar incluso cuando está invertido y tiene la misma característica de protección contra sobredosis. El derramamiento de polvo seco desde el inhalador 10 cuando se abre el contenedor de dosis 30c puede verse influido por la gravedad. Por ejemplo, para una forma de boquilla convencional elíptica u ovalada (rectángulo redondeado), hay dos orientaciones primarias de dispositivo (sin invertir o invertido), unas realizaciones de la invención permiten el funcionamiento del dispositivo inhalador en ambas orientaciones. En la realización mostrada, por ejemplo, en la Figura 2A, esto se puede lograr al tener una sección de vía aérea individual para un respectivo contenedor de dosis 30c (o contenedores de dosis en los que se desea administración de fármaco en combinación) por encima y por debajo de los correspondientes contenedores de dosis objetivo 30c.

Las Figuras 2A y 3A ilustran que el disco 30 de contenedores de dosis puede incluir 60 contenedores de dosis 30c, mientras que la Figura 3B ilustra que el disco 30 de contenedores de dosis puede incluir 30 contenedores de dosis 30c. Se puede utilizar mayor o menor número de contenedores de dosis.

Las Figuras 2A, 3A y 3B también ilustran que el disco 30 de contenedores de dosis puede incluir al menos una muesca de graduación 34, mostrada como una pluralidad de muescas de graduación espaciadas circunferencialmente 34. Para ensamblar el conjunto 20, una pestaña en uno de los discos 40, 50 de vías aéreas, típicamente el disco inferior 40, incluye una pestaña extendida radialmente 45 (Figuras 4A, 6) que se alinea con una de las muescas 34, y se acopla a estas, para colocar los canales 41, 51 en alineación con los contenedores de dosis 30c. Se pueden utilizar otros medios de alineación que incluyen la inversa de la configuración descrita de muesca y

pestaña (p. ej., el disco de vías aéreas puede tener la muesca y el disco de contenedores 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 modo que estén espaciados circunferencialmente en una o más filas. Como se muestra en la Figura 3A, los contenedores de dosis 30c están dispuestos en filas concéntricas escalonadas, una fila delantera 31 en un primer radio desde el centro del disco y una fila posterior 32 en un segundo radio diferente. Los contenedores de dosis 30c se pueden disponer de modo que las líneas centrales de los contenedores de dosis 30c de la fila posterior estén desviados circunferencialmente de las líneas centrales radiales de los contenedores de dosis 30c de la fila delantera una distancia "D/2" con los contenedores de dosis de cada fila separados una distancia "D" como se muestra en la Figura 3A. La distancia de desviación puede corresponder a aproximadamente 6 grados de rotación del disco. El disco 30 de contenedores de dosis puede ser un polímero moldeado, copolímero y mezclas y derivados de los mismos, o puede comprender metal, o combinaciones de los mismos, u otros materiales que puedan proporcionar suficiente resistencia a la humedad.

El disco 30 de contenedores de dosis puede tener un diámetro exterior de aproximadamente 50-100 mm, típicamente de aproximadamente 65 mm y un grosor de aproximadamente 2-5 mm, típicamente de aproximadamente 3 mm. El disco 30 puede comprender un copolímero de olefina cíclica (COC). Las aberturas 30a pueden tener un diámetro de aproximadamente 2-5 mm, típicamente de aproximadamente 3 mm y las paredes laterales 30w de los contenedores de dosis 30c pueden tener un ángulo o arrastre de aproximadamente 1-3 grados por lado, típicamente de aproximadamente 1,5 grados, como se muestra en la Figura 3D, para facilitar la retirada de un molde (cuando para formar el disco 30 se utiliza un proceso de moldeo). El contenedor de dosis 30 está configurado para poder proteger el polvo contra la entrada de humedad, al tiempo que proporciona un número deseado de dosis en un tamaño total compacto de inhalador. Las aberturas de dosis individuales 30a están espaciadas entre sí para permitir suficiente área de sellado y grosor de material para la protección antihumedad para el polvo.

Como se ha tratado arriba, las Figuras 3A, 3B y 3C ilustran que los contenedores de dosis 30c pueden estar definidos por unas aberturas 30a selladas por capas sellantes 36, 37 encima y debajo de las aberturas 30a. El sellante puede incluir lámina, polímero y/o elastómero, u otros materiales o combinaciones de materiales adecuados, incluidos laminados. En un inhalador 10 de medicamento de polvo seco, el fármaco en polvo se almacena en un espacio cerrado resistente a la humedad, proporcionado por los contenedores de dosis 30c. Las capas sellantes 36, 37 (cuando se utilicen) se pueden proporcionar como un anillo substancialmente continuo o se pueden conectar al disco 30 de contenedores de dosis como tiras o puntos individuales de sellante que se puede colocar encima y debajo de las aberturas 30a. En otras realizaciones, el sellante solo se proporciona en una superficie primaria del disco de dosis, y las aberturas 30a pueden estar cerradas en un lado en lugar de ser aberturas pasantes (no se muestran). En incluso otras realizaciones, el disco de dosis 30 puede tener una configuración tipo ampolla (Figura 17A).

Unas realizaciones particulares de la invención proporcionan un conjunto de contenedores de dosis 20 que puede proporcionar un sellado adecuado y facilita la conexión de los discos 40, 50 de vías aéreas para el disco o anillo de dosis 30. En algunas realizaciones, el disco 30 de contenedores de dosis contiene unos sellantes 36, 37, que puede ser una capa continua sobre las superficies (primarias) superior e inferior del disco de dosis 30 y los discos, de vías aéreas, superior e inferior 50, 40 pueden contactar con el respectivo sellante y topar con el disco de dosis para permitir un encaje apretado. Los ejemplos de características de conexión mostradas en las Figuras 2A y 6 pueden reducir las fugas de aire al permitir un encaje de cerca de los discos 40, 50 de vías aéreas con el anillo de dosis 30. Los discos 40, 50 pueden emparejar al anillo de dosis 30 y el anillo de dosis puede actuar como "parada" para establecer la profundidad de acoplamiento de las características de ensamblaje en los discos 40, 50 de vías aéreas. Unas realizaciones de la invención proporcionan una característica para graduar los discos 40, 50 de vías aéreas con respecto al anillo de dosis 30, y algunos simples miembros de acoplamiento por rozamiento, tales como, pero no limitados a, "nervaduras de aplastamiento", en uno o ambos discos 40, 50 de vías aéreas para asegurar su conexión entre sí como se tratará aún más a continuación.

La Figura 4A ilustra un ejemplo de un disco inferior 40 de vías aéreas. Como se muestra, el disco 40 define una pluralidad de canales espaciados circunferencialmente 41. Para la configuración de contenedores de dosis concéntricos escalonados, el disco 40 puede incluir canales de vías aéreas alternos largos y cortos 42, 43, respectivamente. Cada canal 41 incluye unas partes extremas opuestas 41a, 41b, una parte extrema (substancial o enteramente) cerrada 41a colocada típicamente adyacente al contenedor de dosis 30c y una parte extrema abierta 41b. La parte extrema abierta 41b se puede fundir con, y/o se colocar adyacente a, el orificio de salida 10p y/o la boquilla 10m (Figuras 7A-7C) y/o constituir un orificio o canal de aire. La admisión y el flujo pueden ser en cualquier dirección y el extremo abierto 41b se puede configurar para mirar al perímetro interior o al exterior del disco 40 (p. ej., estar colocado lo más interior radialmente o lo más exterior radialmente sobre el disco 40). Los canales 41 incluyen paredes laterales extendidas hacia arriba 41w con pares adyacentes de los canales largos y cortos que comparten una de las paredes laterales 41w. Opcionalmente, como se muestra con la línea quebrada con respecto a la característica 48 en la Figura 4A, los canales 41 pueden incluir un pequeño agujero de sangrado 48 que permite al aire entrar pero su tamaño impide que el polvo seco salga por el mismo.

La Figura 4A también ilustra que el disco 40 puede incluir unas pestañas espaciadas circunferencialmente extendidas hacia arriba 47. Una de las mismas incluye la pestaña extendida radialmente 45 tratada arriba. El disco 40 también puede incluir unos rebajes extendidos circunferencialmente que se alinean con las pestañas del disco superior 50 de vías aéreas para emparedar al disco de dosis entre los mismos. Las pestañas 47 pueden incluir nervaduras de aplastamiento 47r que se acoplan emparejadas con las pestañas 57 en el disco superior de vías aéreas para sostener el conjunto de tres piezas 20 con suficiente fuerza sin necesidad de medios de conexión adicionales. La Figura 4A ilustra cuatro pestañas espaciadas circunferencialmente 47 mientras la Figura 4B ilustra tres.

La Figura 4B ilustra que el disco 40 también puede incluir indicaciones de dosis 44 de modo que un usuario puede notar visualmente qué dosis está siendo dispensada o el número de dosis que quedan en el inhalador. Las indicaciones de dosis 44 se pueden alinear con una abertura de lectura de dosis en el alojamiento de inhalador de modo que un usuario pueda evaluar visualmente las indicaciones/información de dosis que son visibles para un usuario cuando una dosis respectiva está graduada o casi graduada, a la posición de dispensación. En el disco superior 50 también se pueden colocar como alternativa unas indicaciones de dosis 44 y alinearse con una abertura de lectura de dosis (no se muestra), o en ambos discos (tampoco se muestra). La Figura 4B ilustra que las indicaciones se pueden colocar a lo largo de la orilla de perímetro exterior de la superficie inferior del disco inferior 40, y numerarse secuencialmente 1-60, pero se pueden utilizar otros patrones, dependiendo de la secuencia de apertura (y el número de dosis en el disco). Esto es, esta numeración puede ser apropiada cuando el inhalador está configurado para abrir un contenedor de dosis en una fila, luego abrir un contenedor de dosis adyacente en la otra fila (p. ej., interior al anillo exterior o exterior al anillo interior de contenedores de dosis), y repetir esta secuencia en serie, cuando se utilizan dos filas de contenedores de dosis. Sin embargo, otras realizaciones pueden abrir todos los contenedores de dosis o todos los contenedores de dosis exteriores, luego abrir los contenedores de dosis de la otra fila o utilizar un patrón alternante diferente de apertura de contenedores de dosis de las filas interior y exterior, y las indicaciones de numeración de dosis en el disco 40 y/o 50 se puede presentar en consecuencia.

La Figura 5A ilustra un ejemplo de un disco superior 50 de vías aéreas. En esta realización, el disco superior 50 de vías aéreas se muestra invertido respecto su posición de uso normal (e invertido respecto la orientación mostrada en la Figura 2A). Como se muestra, el disco 50 define una pluralidad de canales espaciados circunferencialmente 51. Para la configuración de contenedores de dosis concéntricos escalonados, el disco 50 puede incluir canales de vías aéreas alternos largos y cortos 52, 53, respectivamente. Cada canal 51 incluye unas partes extremas opuestas 51a, 51b, la parte extrema cerrada o substancialmente cerrada 51a está colocada típicamente adyacente al contenedor de dosis 30c. La admisión y el flujo pueden ser en cualquier dirección y el extremo abierto 51b se puede configurar para mirar al perímetro interior o al exterior del disco 50 (p. ej., estar colocado lo más interior radialmente o lo más exterior radialmente). La otra parte extrema (abierta) 51b se funde con, y/o se coloca adyacente a, el orificio de salida 10p y/o la boquilla 10m y/o constituye un canal u orificio de aire. Los canales 51 incluyen paredes laterales extendidas hacia abajo 51w con pares adyacentes de los canales largos y cortos que comparten una de las paredes laterales 51w. Opcionalmente, como se muestra con la línea quebrada con respecto a la característica 48 en la Figura 5A, los canales 51 pueden incluir un pequeño agujero de sangrado 48 que permite al aire entrar pero su tamaño impide que el polvo seco salga por el mismo.

Como también se muestra en la Figura 5A, cada canal 51 puede incluir una abertura 55 que está configurada para residir sobre un respectivo contenedor de dosis 30c con la capa sellante superior 36 del contenedor de dosis 30c residiendo sobre la abertura 55. Las aberturas 55 permiten a un mecanismo de perforación (p. ej. de corte o punción) extenderse a través de la abertura y abrir las capas sellantes 36, 37 (Figura 3C). Como se muestra en la Figura 5A, el disco superior 50 también puede incluir una o más nervaduras de graduación 58 y/o unos dientes de engranaje 59 de perímetro interior y otras características que pueden graduar el disco dentro del inhalador para hacer rotar el disco para proporcionar los diferentes contenedores de dosis 30c a una posición de dispensación y/o colocar un mecanismo de perforación sobre el contenedor de dosis objetivo para la dispensación, para abrir el contenedor de dosis 30c. Los dientes de engranaje también o como alternativa pueden estar en el disco de dosis 30 y/o en el disco inferior 40 de vías aéreas (cuando se utiliza). En otras realizaciones, uno o los dos de estos mecanismos de rotación y colocación (o características diferentes) se pueden proporcionar en el disco inferior 40 (cuando se utilice) o en el disco de dosis 30 (no se muestra).

Las Figuras 2A y 6 ilustran el conjunto de contenedores de dosis 20 conectados integralmente entre sí. Las Figuras 2B, 4A y 5A ilustran los ejemplos de componentes de disco, 30, 40, 50. Las pestañas 57 del disco 50 encajan en unos espacios 49 del disco 40 y las pestañas 47 del disco 40 encajan en unos espacios 59 del disco 50 con las nervaduras de aplastamiento 47r topando firmemente en las orillas exteriores de las pestañas 57 para acoplar por rozamiento los componentes junto con el disco 30 de contenedores de dosis emparedados entre los mismos con un encaje a ras mediante un método de ensamblaje relativamente fácil de "encaje a presión". El disco 30 de contenedores de dosis está alineado con los discos, de vías aéreas, superior e inferior a través de la pestaña (extendida radialmente hacia fuera) 45 que se acopla a una de las muescas de alineación 34 del anillo o disco 30 de contenedores de dosis como se ha tratado arriba. Sin embargo, se pueden utilizar otras indicaciones o características de alineación así como otras configuraciones de conexión.

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 inferior 40 de vías aéreas también puede incluir tres pestañas en lugar de cuatro, en esta realización,

véase la Figura 4B). Una de las pestañas 56 puede tener una nervadura de orientación extendida verticalmente 56, mostrada en una superficie de perímetro interior de la pestaña 57. La nervadura de orientación 56 está en el disco superior 50 y coopera con un bastidor de perforación asociado con el mecanismo de perforación fijado en el alojamiento de inhalador de modo que la nervadura de orientación 56 se alinea con el bastidor para establecer una posición inicial correcta según el número de dosis (p. ej., 1) e impide la graduación pasado el número de dosis del conjunto de discos 20. Indicado de manera diferente, la nervadura de orientación 56 coopera con el alojamiento de inhalador para establecer una posición inicial del conjunto de discos 20 y también impide que el conjunto de discos rote alrededor 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 100. Las aberturas 55 se pueden configurar para rodear de cerca al perforador 100 (Figura 18A). El perforador 100 puede ser un perforador acanalado. Como se muestra, la abertura 55 tiene una pluralidad de lóbulos 551, típicamente tres o cuatro lóbulos, para recibir de manera ajustadamente emparejada un perforador (acanalado) con la forma correspondiente, con tres o cuatro lóbulos, 111 (Figuras 19C/19D). Los lóbulos 551 pueden tener diferente orientación en la fila interior versus la fila exterior, p. ej. rotados 180 grados.

Los discos, de vías aéreas, superior e inferior 50, 40 (cuando se utilizan ambos) se pueden conectar al disco 30 de contenedores de dosis para reducir los espacios vacíos en el recorrido de vía aérea definido por los mismos. En otras realizaciones, los discos, de vías aéreas, superior e inferior 50, 40 se pueden conectar entre sí y sostener entre los mismos al disco 30. El disco 30 puede ser una parada para las características de conexión en los discos 40, 50 de vías aéreas. El disco 30 con los sellantes 36, 37 puede tener unas superficies primarias, superior e inferior, substancialmente planas sin necesidad de características de conexión. La parte inferior del disco superior 50 de vías aéreas y la parte superior del disco inferior 40 de vías aéreas pueden residir de manera ajustada directamente contra las respectivas superficies primarias opuestas del disco 30 de contenedores de dosis de modo que los componentes/características de conexión estén solo en los discos superior e inferior 50, 40 permitiendo una interfaz ajustada y suficientemente hermética al aire entre los discos 30, 40, 50 sin espacios vacíos creados por las tolerancias en otras configuraciones de construcción. La conexión de encaje a presión sin el uso de adhesivos, al tiempo que se proporciona la interfaz substancialmente hermética al aire, puede ser ventajosa y rentable. Sin embargo, como se ha indicado arriba, se pueden utilizar otras configuraciones de conexión, incluidas, por ejemplo, soldadura por ultrasonidos, adhesivo, soldadura láser, otras configuraciones de encaje con rozamiento y/o emparejables, el uso de sellos (anillos tóricos, juntas y similares) entre las regiones de conexión de las paredes de los canales de vías aéreas que miran al contenedor de dosis 30c y las capas sellantes 36, 37 encima y/o debajo de los contenedores de dosis 30c del disco, incluidas combinaciones de los mismos, y similares.

Como se muestra en las Figuras 7A-7C, en funcionamiento, pares de canales alineados superior e inferior 41, 51 pueden residir encima y debajo de un respectivo contenedor de dosis 30c y están en comunicación de fluidos a través del contenedor de dosis abierto 30c y la abertura 30a. Esto es, como se muestra en la Figura 7A, un mecanismo de perforación 100 avanza para perforar las capas sellantes superior e inferior 36, 37, respectivamente (Figura 3C). El mecanismo de perforación 100 se puede configurar para extenderse y permanecer en el canal inferior de vía aérea o puede retraerse (parcial o totalmente) antes de la dispensación después de abrir el sellante inferior. Además, aunque se muestra extendiéndose hacia abajo para perforar las capas sellantes, el mecanismo de perforación se puede configurar para extenderse hacia arriba desde el fondo. De cualquier manera, el mecanismo de perforación 100 se puede configurar para ocluir la abertura 55 del disco superior (o inferior).

Como se muestra en la Figura 7B, el mecanismo de perforación 100 se puede retraer entonces parcial o totalmente, o permanecer extendido en el canal inferior (o superior) de vías aéreas, dependiendo de la configuración del mecanismo, pero típicamente está configurado para tapar y/o cooperar con un miembro que puede tapar la abertura 55 del disco superior 50 o del disco inferior 40 (si se perfora desde abajo) u ocluir de otro modo este conducto 55 de modo que el mecanismo de perforación 100 y/o el miembro de cooperación bloquee, ocluya (y/o selle) substancialmente la abertura/agujero 55 (Figuras 2A, 5A). De esta manera, si se invierte el inhalador, se impide que el polvo se derrame fuera del canal 51 debido al bloqueo proporcionado por el mecanismo de perforación 100. El recorrido de flujo de aire 10f puede ser en cualquier dirección desde encima a debajo del contenedor de dosis 30c o viceversa o desde el perímetro interior al exterior o viceversa, mostrado por ejemplo solo en la Figura 7B con la flecha para permitir que el aire fluya a través del canal inferior subiendo a través de la abertura 30a y saliendo por el canal superior 51 a la boquilla 10m. También cabe señalar que la salida o parte extrema abierta del canal 41b, 51b puede mirar al perímetro interior en lugar de al perímetro exterior del conjunto de discos 20, como se muestra en las Figuras 7A-7C (véase, p. ej., la Figura 17A).

Tras la dispensación, el mecanismo de perforación 100 está totalmente retraído como se muestra en la Figura 7C y el conjunto de contenedores de dosis 20 se puede rotar a una posición de dispensación y/o el mecanismo de perforación 100 se puede activar para abrir un contenedor de dosis 30c diferente. En funcionamiento, el conjunto de contenedores de dosis 20 puede ser empujado radialmente hacia fuera para sellar o proporcionar un recorrido de salida ajustado para el canal de vía aérea 41 y/o 51 contra la boquilla 10m.

La Figura 17A ilustra que se puede utilizar un sello sumiso 129, tal como un anillo tórico, para proporcionar un recorrido suficientemente hermético al aire entre el recorrido de salida de flujo de aire 10f (o recorrido corto 10s y/o

boquilla 10m) y el conjunto de discos 20. Se pueden utilizar otras configuraciones de cierre o sello de recorrido de aire.

Las Figuras 17B-17E ilustran una realización del inhalador 10 que puede predisponer el conjunto de discos 20 hacia la boquilla 10m utilizando un conjunto de palanca 80 que puede facilitar una posición precisa repetible del conjunto de discos 20 para perforar, así como controlar la fuga de aire en la unión 10j de boquilla. Con relación a la fuga de aire, unas realizaciones del inhalador proporcionan una conexión apretada que está sincronizada temporalmente con el momento de inhalación, mientras que otras veces, p. ej., durante la graduación del conjunto de discos 20, el inhalador puede permitir un encaje más flojo que facilita la rotación del conjunto de discos 20 en el inhalador 10. En esta realización, la boquilla 10m reside en el perímetro exterior del conjunto de discos 20 con los orificios de salida del conjunto de discos 20 también residiendo en el perímetro exterior del conjunto de disco.

Como se muestra en la Figura 17B, el conjunto de palanca 80 incluye un brazo de palanca 81 que se comunica con una superficie superior del disco superior 50 de vías aéreas y se extiende hacia abajo una distancia para residir espaciado de cerca respecto un perímetro exterior del conjunto de discos 20. El conjunto de palanca 80 también incluye un dedo 82 que reside encima del conjunto de discos 20 y se extiende hacia abajo hacia el conjunto de discos 20. En la realización mostrada, el conjunto de palanca 80 también incluye un poste de carga 84 que reside próximo a un perímetro exterior del conjunto de discos 20. El brazo de palanca 81 incluye un rebaje 83 que está configurado para recibir el dedo 82. Como el dedo 82 reside en el rebaje 83, el poste 84 empuja el conjunto de discos 20 radialmente hacia dentro para crear una unión apretada 10j en el momento de inhalación (Figura 17E). El rebaje 83 puede tener una forma de perímetro abierto y el dedo 82 puede entrar y salir del mismo de manera deslizante. El brazo de palanca 81 puede definir una rampa (inclinada en la dirección hacia el rebaje 83) que se acopla de manera deslizante al dedo 82 y dirige el dedo 82 para que se mueva hacia el rebaje 83. Se pueden utilizar otros medios de predisposición radial para trasladar el disco 30 hacia la boquilla.

El dedo 82 de conjunto de palanca está conectado a la palanca 12n (también etiquetada como 10/ en la Figura 17A) y/o 12n y rota con respecto al bastidor 12 en el alojamiento de inhalador, típicamente con el accionamiento de la palanca 12n por parte del usuario. Cuando la palanca 12n se devuelve desde la posición " de accionada" (dosificación), el dedo 82 es extraído del rebaje 83 de modo que el conjunto de discos 20 es libre para rotar, para graduar a una siguiente posición de dispensación.

Típicamente durante la inhalación, los postes de carga 84 residen radialmente opuestos (opuestos de manera substancialmente diametral a) la boquilla 10m. El brazo de palanca 81 y los postes 84 no rotan. Este componente está fijado a un bastidor 12 que se conecta al alojamiento de inhalador. El dedo 82 rota con respecto al bastidor 12 (y al brazo de palanca 81).

Como se muestra en la Figura 17B, el dedo 82 no contacta con el brazo de palanca 81 durante esta parte del ciclo de carrera del conjunto de palanca 80 para permitir la rotación libre durante la graduación. La Figura 17C ilustra el dedo 82 moviéndose hacia el rebaje 83. La Figura 17D ilustra el dedo 82 en el rebaje 83 para predisponer el disco 30 y/o el conjunto de discos 20 hacia el miembro de recorrido de flujo de salida 10fm. En el momento de la inhalación, el dedo 82 avanza a su posición de extensión total de desplazamiento. La graduación (rotación) del conjunto de discos 20 se produce mientras el brazo 83 está en otro sitio en su recorrido de desplazamiento. Por lo tanto, como se muestra con la flechas en la Figura 17D, el conjunto de palanca 80 puede predisponer el conjunto de discos 20 mientras el dedo 82 está en la extensión alejada del desplazamiento para sellar la unión 10j en el momento apropiado (inhalación), mientras se permite un movimiento libre durante la graduación (típicamente también está sin predisponer el resto del tiempo).

Se reconoce que, durante la fabricación, puede haber una mala coincidencia inducida por tolerancias entre los diámetros del disco de dosis 30 y el disco superior 50 de vías aéreas del conjunto de discos 20. Como se muestra en la Figura 17E, las superficies de pared lateral interior y exterior (mostradas como superficies de pared lateral exterior) de ambos de estos discos, 30, 50, contactan con la boquilla 10m cuando el conjunto de discos 20 se predispone contra ellas. De este modo, como se muestra en la Figura 17E, se puede cortar o formar de otro modo un pequeño alivio 10r en la superficie próxima o de tope del miembro de recorrido de flujo de salida 10fm (que puede ser la boquilla 10m) en la ubicación que coincide con el disco de dosis 30 para asegurar que el disco superior 50 de vías aéreas, que tiene la mayor cantidad de superficie de contacto, sea siempre la parte que contacte con la boquilla o el miembro de recorrido de flujo de salida 10fm en comunicación con la boquilla 10m.

La Figura 19A ilustra una realización de un mecanismo de perforación 100 con un perforador tipo sacacorchos 110. En funcionamiento el sacacorchos se mueve arriba y abajo verticalmente recto, típicamente sin rotación, para crear un forma de boquete deseada (p. ej. circular) a través de las capas sellantes 36, 37. En otras realizaciones, el sacacorchos puede rotar durante la extensión y/o la dispensación. En la realización mostrada, el perforador tipo sacacorchos 110 puede permanecer en el canal inferior 41 mientras el polvo seco es dispensado en el recorrido de flujo de aire y el bloqueo de la abertura 30a puede ser proporcionado por un miembro con resiliencia 120 que se monta en el sacacorchos 110 y se mueve arriba y abajo con el mismo. El mecanismo de perforación 100 puede tener un funcionamiento en dos fases, totalmente arriba (para graduación) y totalmente abajo. La parte más adelantada del sacacorchos puede tener un punto con una configuración que crea una configuración de corte deseada en el sellante (p. ej. lámina). En algunas realizaciones, el perforador tipo sacacorchos 110 puede cortar una

forma con una pestaña en el sellante 36, 37, y luego plegar la pestaña hacia abajo para liberar el polvo seco. La colocación del perforador tipo sacacorchos 110 en el canal 41 durante la dispensación puede proporcionar mejor aerodinámica, turbulencia de flujo por impacto o cizalla para el polvo seco. El miembro con resiliencia 120 puede comprender un bloque de espuma u otro miembro con resiliencia 120 que se puede utilizar para sellar o taponar la

abertura 30a. La Figura 19B ilustra un perforador tipo sacacorchos similar 110 que se utiliza con un conjunto de discos 20 que tiene ambos discos superior e inferior 50, 40 de vías aéreas. Un miembro flexible y/o con resiliencia 100p tal como un tapón de espuma, polimérico y/o elastomérico se puede utilizar para ocluir o sellar la abertura 55 de disco.

Las Figuras 19C y 19D ilustran un mecanismo de perforación 100 con un perforador sólido acanalado 111. La canaladura tiene una configuración de canaladura recta o la canaladura puede tener un giro o giro parcial a lo largo de la longitud, p. ej. los máximos y mínimos de los lóbulos cambian axialmente a lo largo de la longitud de la canaladura. La canaladura puede tener una sección transversal con una pluralidad de lóbulos, típicamente tres o cuatro lóbulos, en la Figura 19C y cuatro lóbulos 111' en la Figura 19F y la abertura 55 puede tener una forma correspondiente (p. ej. una forma perimétrica con tres o cuatro lóbulos). La configuración acanalada se puede extender solo una longitud parcial hacia delante y fundirse en un segmento de diámetro constante que reside en la

abertura 55, y ayuda a ocluir o sellar esta, como se muestra en la Figura 19E. En otras realizaciones, la configuración de perforador sólido o acanalado puede fundirse en un capuchón o tapón 100p que reside sobre y/o en la abertura 55 (véase, p. ej., la Figura 19C). En algunas realizaciones, la canaladura retorcida 111 puede permanecer en el disco inferior 40 durante la dispensación, que puede facilitar la turbulencia y/o la compactación en la vía aérea.

La Figura 19D ilustra que el perforador acanalado 111 puede rotar a medida que perfora la lámina u otro material sellante para formar un agujero redondo o se puede extender recto sin rotación. En otras realizaciones, el perforador acanalado 111 se puede extender o avanzar sin rotación para perforar las capas sellantes 36, 37. La Figura 19E ilustra que el perforador acanalado 111' puede incluir una parte adelantada acanalada 111f con una longitud "L₁" que se funde en una parte sólida 112 que tiene una sección transversal substancialmente circular con una longitud "L₂". L₁ es típicamente más larga que L₂. L₁ puede tener una longitud suficiente para permitir a la parte adelantada acanalada 111f residir en la abertura 30a de contenedor de dosis (típicamente justo debajo de la línea sellante superior o en línea 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 parte continua acoplada a la abertura 55 de disco de vías aéreas.

Como se ha indicado arriba, en algunas realizaciones, el perforador acanalado 111 se puede configurar con lóbulos que se retuercen a lo largo de su longitud (Figura 19D). Por ejemplo, el perforador acanalado 111 puede tener aproximadamente 60 grados de giro a lo largo de su longitud de tal manera que los lóbulos del perforador acanalado giran alrededor de su circunferencia. Durante una carrera de perforación recta (recta adentro y a través del sellante), el perforador acanalado retorcido 111 puede hacer un agujero totalmente redondo en el sellante 36 y/o el 37.

La Figura 19G ilustra un mecanismo de perforación 100 que puede incluir un tapón 100p (similar al mostrado en la Figura 19B para la configuración de sacacorchos) que puede ocluir el conducto 55. El tapón 100p se puede utilizar con cualquier perforador, incluido el sacacorchos 110 (Figura 19A) o el perforador acanalado sólido 111 (Figura 19B) u otra configuración de perforador. El cabezal de perforación puede permanecer en el canal inferior 41 durante la dispensación, como se muestra en la Figura 19E, o el perforador puede retraerse parcialmente a través de un conducto en el tapón (no se muestra) mientras se deja al tapón 100p en posición contra y/o sobre la abertura o conducto 55.

El inhalador 10 puede incluir un dispositivo de accionamiento accesible para el usuario, tal como una palanca, mando, interruptor, deslizadera, manivela, pulsador u otro dispositivo mecánico y/o electromecánico que puede graduar el anillo de dosis o disco 30 para rotar el conjunto 20 para colocar uno o más contenedores de dosis 30c (Figura 2B) en una posición de dispensación en una cámara de inhalación en comunicación de fluidos con el orificio de inhalación 10p (Figura 1) y/o hacer que un mecanismo de perforación 100 (Figuras 7A-7C) abra un contenedor de dosis 30c de la fila delantera, y luego la fila posterior (o viceversa) para liberar medicamento a un recorrido de flujo de aire de inhalación para la inhalación por parte del usuario (como se tratará aún más a continuación). Para liberar el polvo para la inhalación, se abre el contenedor de dosis sellado 30c y se conecta a una vía aérea 41 y/o 51 que a su vez se conecta a la boquilla 10m de inhalador (véanse, p. ej., las Figuras 7A-7C, 17A, 18A). Después de que el fármaco caiga al canal 41 o 51 (dependiendo de en qué orientación está el inhalador), este es un canal "usado" y el fármaco en el mismo se entrega (si el usuario inhala correctamente y a tiempo) o se aísla (si el usuario no inhala y cierra la boquilla o provoca de otro modo la graduación del conjunto de discos 20), y el canal "usado" se gradúa con el contenedor de dosis abierto 30c de modo que no se puede usar de nuevo o de modo que se puede usar de nuevo solo para el otro contenedor de dosis en el canal compartido (como se trata con respecto a la Figura 2C). Cualquier polvo que quede en el contenedor de dosis abierto se separa de la vía aérea cuando se gradúa el siguiente contenedor de dosis a su posición.

En algunas realizaciones, la parte de la vía aérea proporcionada por el canal de vía aérea 41 o 51 adyacente a cada contenedor de dosis 30c es único para ese contenedor de dosis individual 30c. De esta manera, cualquier derramamiento de polvo hacia la vía aérea solo estará disponible para la boquilla y el usuario siempre que el contenedor de dosis esté graduado hacia la conexión con la vía aérea primaria (boquilla). La graduación al siguiente

contenedor de dosis también graduará la sección de vía aérea adyacente fuera de la conexión con el recorrido de vía aérea de inhalación activa, llevando con ella el polvo derramado y/o acumulado.

Las Figuras 8A y 8B ilustran otra realización de un inhalador 10. En esta realización, el canal superior de vía aérea 51 se puede configurar como recorrido tipo "sifón" 51t que tiene una parte del recorrido de flujo de aire que sube y luego gira hacia abajo o viceversa. Esto es, como se muestra, el recorrido 511 puede subir encima de la abertura 30a, luego girar para extenderse hacia abajo una distancia para proporcionar resistencia adicional antiderrame del polvo seco desde la vía aérea/inhalador. Similarmente, el canal inferior de vía aérea 41 se puede configurar para subir una distancia aguas abajo de la abertura 30a de contenedor de dosis para formar un recorrido tipo "sifón" 41t. En algunas realizaciones, solo uno de los discos de vías aéreas (p. ej. el superior o el inferior 50, 40) tiene un recorrido tipo sifón, mientras que en otras, ambos discos 40, 50 tienen configuraciones de vías aéreas con sifones 41t, 51t como se muestra. El conjunto de contenedores de dosis 20 tiene un par de canales alineados 41, 51 que están en comunicación de fluidos una vez que el respectivo contenedor de dosis está abierto 30c que reside debajo y encima del respectivo contenedor de dosis 30c y tiene las configuraciones de sifón 41t, 51t con las que coopera para formar un recorrido de flujo de aire curvilíneo (p. ej., una forma generalmente de "S", con la "S" acostada sobre su lado).

Como también se muestra en las Figuras 8A y 8B, en esta realización, el mecanismo de perforación 100 puede incluir dos miembros de perforación 100a, 100b, uno dedicado a abrir la primera fila de contenedores de dosis 30c y otro para la segunda fila de contenedores de dosis 30c.

Las Figuras 9A-9C y 10-14 ilustran un ejemplo de configuración de inhalador con vías aéreas superior e inferior que forman un recorrido de flujo de aire tipo sifón 51t, 41t según unas realizaciones de la presente invención. Como se muestra, el mecanismo de perforación 100 puede incluir los dos miembros de perforación 100a, 100b montados en un alojamiento que desliza sobre el conjunto de contenedores de dosis 20'. El conjunto de contenedores de dosis 20' puede rotar sobre el mecanismo de perforación 100 ya que un respectivo contenedor(es) de dosis 30c está graduado con una posición de dispensación. Similarmente, el conjunto de contenedores de dosis 20' puede rotar encima del mecanismo de perforación si el mecanismo de perforación está debajo del conjunto de contenedores de dosis 20, 20'.

Las Figuras 10, 12 y 14 ilustran que el disco inferior 40 de vías aéreas puede incluir dos componentes, un miembro superior 40u y un miembro inferior 40l que se conectan para definir los recorridos curvilíneos tipo sifón 41t. Similarmente, el disco superior 50 de vías aéreas puede incluir dos componentes, un miembro superior 50u y un miembro inferior 50l que se conectan para definir los recorridos curvilíneos tipo sifón 51t. En realizaciones particulares, el polvo seco se puede proporcionar como una cantidad medida de antemano de polvo seco 200 y estar sellado en la abertura 30a entre las capas sellantes 36, 37. Como se muestra en la Figura 10, el miembro superior 50u puede incluir una pestaña 150t que se acopla a una ranura 150s en el miembro inferior 50l del disco 50 de vías aéreas para la alineación y/o conexión.

La Figura 12 ilustra un contenedor de dosis 30c en la fila exterior 31 que está siendo abierto por el miembro de perforación 100b y el recorrido de flujo de aire curvilíneo asociado 41t, 51t. La Figura 14 ilustra el miembro de perforación 100a en posición para abrir un contenedor de dosis 30c en la fila interior 32 con el recorrido de flujo de aire asociado 41t, 51t.

Las Figuras 15A, 15B y 16 ilustran un ejemplo de un anillo o disco 30 de contenedores de dosis con dos filas de aberturas 30a utilizadas para contenedores de dosis 30c. El disco 30 de contenedores de dosis puede ser relativamente delgado, tal como de aproximadamente 2-4 mm de grueso. Las aberturas 30a de contenedor de dosis se pueden configurar de modo que la fila interior 32 esté al menos a 2 mm de la fila exterior 31 y de modo que las filas interior y exterior de contenedores de dosis estén espaciadas hacia dentro de los respectivos perímetros aproximadamente 2 mm. Este espaciamiento proporciona suficiente resistencia de permeabilidad a la humedad y/o resistencia al oxígeno.

La Figura 17A ilustra una realización de un inhalador 10 con un largo recorrido de aire de salida 10l comparado con el recorrido de flujo más corto de la Figura 18A. En esta realización, los discos de vías aéreas pueden orientar los canales 41, 51 de modo que los extremos abiertos 41b, 51b se encaren y se abran al interior del disco en lugar de al exterior. La Figura 17A también ilustra que el disco 30 de contenedores de dosis se puede configurar con ampollas 130.

La Figura 17A también ilustra que el mecanismo de perforación 100 puede comprender un cabezal rotatorio 102 de perforador configurado para perforar un contenedor de dosis 30c de la fila interior, luego rotar para perforar el adyacente 30c de la fila exterior.

Como se tratará aún más a continuación, la Figura 18A ilustra que el inhalador se puede configurar con un mecanismo de perforación 100 que se mueve radialmente (p. ej., está predispuesto radialmente), típicamente con un resorte 500 (pero se pueden utilizar otros miembros elásticos o con resiliencia) para abrir un contenedor de dosis 30c en una fila y luego moverse radialmente hacia dentro o radialmente hacia fuera para abrir un contenedor de dosis 30c de la otra fila. Las Figuras 18A, 18B también ilustran que el inhalador 10 puede incluir un mecanismo de

graduación 109 que coopera con los dientes de engranaje 59 del perímetro interior del disco superior 50. Se puede utilizar otros mecanismos de graduación para hacer rotar el conjunto 20 o disco de dosis 30, cuando se utiliza solo, para colocar los diferentes contenedores de dosis 30c en la posición de dispensación.

De este modo, en algunas realizaciones, el orificio 10p de boquilla y un orificio de entrada de aire (no se muestra) pueden estar espaciados aproximadamente una distancia de aproximadamente 12-127 mm (aproximadamente 0,5-5 pulgadas). El inhalador 10 puede tener un recorrido de aire de entrada relativamente corto (medido desde donde se dispone una entrada de aire al orificio de inhalación 10p), tal como entre aproximadamente 12-25,4 mm, tal como se muestra en las Figuras 7A-7C y 18A, o un recorrido de aire más largo, tal como se muestra en la Figura 17A, típicamente entre aproximadamente 50-127 mm (aproximadamente 2-5 pulgadas).

. El recorrido de aire más corto se puede definir para que incluya un recorrido de aire tubular corto extendido entre la ubicación de liberación de polvo seco y la boquilla de inhalación con un segmento promotor de turbulencia que inhibe la aglomeración que se mezcla en la boquilla de inhalador (no se muestra). El recorrido de aire más largo se puede extender a través de una parte mayor o substancialmente toda la anchura o longitud del cuerpo de inhalador. Para tener una exposición más detallada de configuraciones adecuadas de promotores de turbulencia, véase el documento PCT/US2005/032492, titulado, *Dry Powder Inhalers That Inhibit Agglomeration, Related Devices and Methods*, cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia como si se citara totalmente en esta memoria.

El inhalador 10 puede tener un cuerpo que tiene una configuración portátil, relativamente compacta "con tamaño para bolsillo". En algunas realizaciones, el cuerpo de inhalador puede tener una anchura/longitud inferior a aproximadamente 115 mm (aproximadamente 4,5 pulgadas), típicamente inferior a aproximadamente 89 mm (aproximadamente 3,5 pulgadas), y un grosor/profundidad inferior a aproximadamente 51 mm (aproximadamente 2 pulgadas), típicamente inferior a aproximadamente 38 mm (aproximadamente 1,5 pulgadas). El cuerpo de inhalador también se puede configurar para ser generalmente plano en superficies primarias opuestas para facilitar el almacenamiento en bolsillos.

El inhalador puede incluir un circuito que puede controlar ciertas operaciones del inhalador 10. El inhalador 10 puede incluir un puerto de ordenador (no se muestra). El puerto puede ser, por ejemplo, un puerto RS232, una asociación de datos infrarrojos (IrDA) o un bus serie universal (USB), que se pueden utilizar para descargar o subir datos seleccionados hacia/desde el inhalador a una aplicación informática u ordenador remoto, tal como un clínico u otro lugar. El inhalador 10 se puede configurar para, a través de un enlace de comunicación cableada o inalámbrica (un sentido o doble sentido), poder comunicarse con un clínico o farmacia para pedir de nuevo medicinas y/o por cumplimiento del paciente. El inhalador 10 también puede incluir un segundo puerto de comunicación con dispositivo periférico (no se muestra). El inhalador 10 puede ser capaz de comunicarse a través de internet, teléfono, móvil u otro protocolo de comunicación electrónica.

En algunas realizaciones, el circuito puede incluir código de programa informático y/o aplicaciones informáticas que comunican datos adicionales al usuario (opcionalmente a la pantalla) como se ha señalado arriba y/o se comunican con otro dispositivo remoto (el término "remoto" incluye comunicarse con dispositivos que son locales pero típicamente no están conectados durante el uso normal de inhalante).

En algunas realizaciones, el circuito puede estar en comunicación con un dispositivo vibrador (no se muestra). El dispositivo vibrador puede ser cualquier mecanismo vibrador adecuado. El dispositivo vibrador se puede configurar para hacer vibrar el polvo seco en el recorrido de flujo de aire.

En algunas realizaciones, el dispositivo vibrador puede comprender un transductor que está configurado para hacer vibrar el cartucho(s) abierto(s) que contiene el polvo seco. Ejemplos de dispositivos vibradores incluyen, pero no se limitan a, uno o más de: (a) fuentes de ultrasonidos u otras acústicas o basadas en sonido (por encima, por debajo o en longitudes de onda audibles) que se pueden utilizar para aplicar instantáneamente señales de presión no lineal sobre el polvo seco; (b) vibración eléctrica o mecánica de las paredes (paredes laterales, techo y/o suelo) del canal de flujo de inhalación, que puede incluir desviaciones y/o vibraciones inducidas magnéticamente (que pueden utilizar electroimanes o imanes de campo permanente); (c) solenoides, partes piezoeléctricamente activas y similares; y (d) gas (corriente de aire) a impulsos u oscilante, que puede introducir cambios en el flujo volumétrico, la velocidad lineal y/o la presión. Ejemplos de dispositivos vibratorios mecánicos y/o electromecánicos se describen en los n^{os} de patente de EE.UU. 5.727.607, 5.909.829 y 5.947.169. También se pueden utilizar combinaciones de diferentes mecanismos vibratorios.

En algunas realizaciones, el dispositivo vibrador puede incluir un transductor en miniatura disponible comercialmente en Star Micronics (Shizuoka, Japan), con número de referencia QMB-105PX. El transductor puede tener frecuencias de resonancia en el intervalo de aproximadamente 400-600 Hz.

En ciertas realizaciones, el inhalador 10 puede incluir indicaciones visibles (luz destallando o "error" en pantalla y alerta) y/o se puede configurar para proporcionar alertas audibles para advertir al usuario que una dosis ha sido inhalada o liberada correctamente (y/o incorrectamente) desde el inhalador. Por ejemplo, ciertos tamaños de dosis de polvo seco se formulan de modo que puede ser difícil para el usuario saber si ha inhalado el medicamento (típicamente la dosis se pulveriza y entra al cuerpo con poco o sin sabor ni sensación táctil de confirmación). De este

modo, se puede colocar un sensor (no se muestra) en comunicación con el recorrido de flujo en un inhalador y configurarse para que esté en comunicación con un microcontrolador o procesador de señales digitales, cada uno contenido en el inhalador. .

- 5 En funcionamiento, el sensor se puede configurar para detectar un parámetro seleccionado, tal como una diferencia de peso, una densidad de la formulación de aerosol saliente, y similares, para confirmar que la dosis ha sido liberada.

- 10 Los contenedores de dosis sellados 30c se pueden configurar de modo que la tasa de transmisión de vapor de agua pueda ser inferior a aproximadamente 15,5 g/m²/24 horas (1,0 g/100 pulg.²/24 horas), típicamente inferior a aproximadamente 9,3 g/m²/24 horas (0,6 g/100 pulg.²/24 horas) y una tasa de transmisión de oxígeno que sea adecuada para el polvo seco contenido en los mismos. Los conjuntos de contenedor de dosis 20, 20' se pueden configurar con una vida de almacenamiento estable de aproximadamente 1-5 años, típicamente aproximadamente 4 años.

- 15 Los contenedores de dosis 30c pueden tener un volumen (antes de llenar y sellar) inferior a aproximadamente 24 mm³, típicamente entre 5-15 mm³. La densidad aparente de polvo puede ser aproximadamente 1 g/cm³, mientras que la densidad nominal de polvo cuando se llena (como referencia) puede ser aproximadamente 0,5 g/cm³. La compresión máxima de un fármaco al llenar y sellar el contenedor de dosis 30c puede ser inferior a aproximadamente el 5 %, típicamente inferior a aproximadamente el 2 %. El calentamiento máximo del fármaco durante el llenado y sellado se puede mantener en un nivel deseable para no afectar a la eficacia del fármaco o de la formulación.

- 20 La Figura 20 ilustra unos ejemplos de operaciones que se pueden utilizar para manejar un inhalador según unas realizaciones de la presente invención. El dispositivo se puede configurar para tener un funcionamiento automatizado en tres fases para inhibir la entrega de sobredosis, p. ej., puede ser en serie: (a) perforar las capas sellantes, (b) liberar el fármaco (seguido típicamente por la entrega), y (c) graduar el siguiente contenedor de dosis (sin abrir) (de este modo aislando o cerrando cualquier ruta de salida para el polvo seco liberado si no se ha inhalado; o (a) graduar a un contenedor de dosis objetivo (aislando de este modo un canal de vía aérea abierto con anterioridad), (b) perforar las capas sellantes y (c) liberar fármaco o polvo seco desde el contenedor de dosis abierto. Se proporciona un anillo de contenedores de dosis que tiene una disposición concéntrica escalonada de aberturas de contenedores de dosis, selladas por unas capas sellantes superior e inferior, que definen unos contenedores de dosis y conectadas a un disco subyacente con una pluralidad de canales de vías aéreas espaciados circunferencialmente, uno para cada contenedor de dosis, (bloque 300). El contenedor de dosis con el disco subyacente es rotado a una posición de dispensación en el inhalador (bloque 310). El canal de vía aérea asociado con el polvo seco liberado está aislado del recorrido de inhalación de modo que el canal de flujo de aire utilizado no se utiliza para una entrega de inhalación subsiguiente o se utiliza solo una vez más (bloque 325).

- 35 En algunas realizaciones, se hace avanzar un mecanismo de perforación para que abra ambas capas sellantes y libere polvo seco del contenedor de dosis en la posición de dispensación al canal de vía aérea subyacente (bloque 320). El mecanismo de perforación puede permanecer extendido o puede estar parcial o totalmente retraído con el mecanismo de perforación o el miembro de cooperación del mismo ocluyendo la apertura hacia el canal de vía aérea superior. En algunas realizaciones, el mecanismo de perforación se puede retraer parcialmente, dejando que al menos una parte adelantada en la respectiva abertura de contenedor de dosis ocluya y/o tapone la abertura. La etapa de aislamiento puede ser en respuesta a, y/o después de, la etapa de retraer totalmente el mecanismo de perforación desde la abertura de contenedor de dosis (bloque 350) o la etapa de rotación (bloque 310) o ambas.

El método también puede incluir opcionalmente dirigir de manera fluida el polvo seco liberado para el usuario a través del canal de vía aérea.

- 45 La Figura 21 ilustra unos ejemplos de operaciones de fabricación que se pueden utilizar para ensamblar un conjunto de contenedores de dosis según unas realizaciones de la presente invención. Como se muestra, se proporciona un disco de contenedores de dosis (bloque 400) con aberturas espaciadas circunferencialmente. Al menos una capa sellante se conecta a la superficie primaria superior o inferior del disco encima o debajo de las aberturas de contenedor de dosis (bloque 410) (p. ej., sobre las aberturas se puede colocar una capa continua, tiras o pedazos pequeños de capas sellantes). La aberturas de contenedor de dosis se rellenan con polvo seco (obsérvese que "relleno" no exige estar volumétricamente completo) (bloque 420). Típicamente, se llena con polvo entre aproximadamente el 30-75 % en volumen. Conectar una capa sellante a la otra superficie primaria del disco de dosis para proporcionar contenedores de dosis sellados (bloque 430). Colocar el disco de contenedores de dosis entre discos, de vías aéreas, superior e inferior (bloque 440). Alinear contenedores de dosis con canales de vías aéreas espaciados circunferencialmente sobre los discos de vías aéreas de modo que cada contenedor de dosis esté en comunicación con uno diferente de los canales de vías aéreas en los dos discos superior e inferior (bloque 450). Conectar ajustadamente los discos superior e inferior en el disco de contenedores de dosis para proporcionar un conjunto de contenedores de dosis (bloque 460).

Las Figuras 22A-29 ilustran un ejemplo de un mecanismo de perforación 100' que se puede utilizar para abrir contenedores de dosis 30c de un anillo de dosis 30. Esta realización puede ser particularmente adecuada para

discos o anillos 30 de contenedores de dosis que tienen múltiples filas de contenedores de dosis 30c, tales como los que están en una disposición concéntrica escalonada, p. ej., contenedores de dosis 30c espaciados circunferencialmente en filas interior y exterior, 31, 32, con líneas centrales de contenedores de dosis en las filas interior y exterior desviadas entre sí, para acceder a cada contenedor de dosis 30c para la apertura e inhalación de una dosis asociada con el mismo. Las Figuras 22A-29 ilustran un inhalador con un mecanismo 100' que puede graduar el disco o anillo de dosis 30 la misma cantidad cada vez, y alternar entre perforar un contenedor de dosis 30c de una fila interior y perforar un contenedor de dosis 30c de la fila exterior (o viceversa).

El mecanismo de perforación 100' se puede montar en el inhalador 10 y estar predispuesto radialmente para poder desplazarse en vaivén radialmente hacia dentro y hacia fuera para abrir en serie un contenedor de dosis 30c de la fila interior 32 y luego uno de la fila exterior 31 o viceversa. Típicamente, el mecanismo de perforación 100' está predispuesto radialmente para querer extenderse radialmente hacia fuera en la dirección del perímetro exterior o diámetro exterior del disco 30 de contenedores de dosis o conjunto de discos 30.

Haciendo referencia a las Figuras 22A-22B y 25B, el mecanismo de perforación 100' incluye un carro 505 de perforador que sostiene un perforador 520. Como se muestra, el carro 505 de perforador está en comunicación con un miembro con resiliencia elástico 500, que comprende típicamente un resorte helicoidal 500s que puede empujar substancialmente en horizontal (cuando está sostenido en una posición operativa normal) contra el carro 505 para predisponer el carro 505 de perforador en una dirección definida (mostrada como radialmente hacia fuera). El miembro elástico y/o con resiliencia 500 puede ser alargado y estar orientado para extenderse horizontalmente con una constante de resorte suficiente o un parámetro similar dependiendo de cómo está configurado para predisponer radialmente al carro 505 de perforador hacia fuera desde el centro del inhalador 10 y/o del disco 30. En otras realizaciones, el carro 505 de perforador se puede montar en el exterior del disco 30 y/o del conjunto de discos 20 (cuando se utiliza) y estar predispuesto radialmente en una dirección hacia dentro (no se muestra).

Haciendo referencia a las Figuras 24 y 25B, el carro 505 de perforador puede incluir una plataforma 506 que reside encima del disco superior de vías aéreas (cuando se utiliza) y/o encima del disco 30 de contenedores de dosis y un miembro de sujeción 505u. El miembro 505u y/o el perforador 520 se pueden montar en la plataforma 506 (o montarse de otro modo en el inhalador) para sostener el perforador 520 mientras se permite al perforador 520 desplazarse verticalmente para abrir el contenedor de dosis 30c subyacente o superpuesto. El perforador 520 y/o el miembro de sujeción 505u también pueden estar sostenidos y/o constreñidos en paredes o cavidades del alojamiento de inhalador para orientar y/o ayudar a guiar al perforador 520 a posiciones operativas deseadas. El miembro de sujeción 505u de perforador puede comprender un resorte que se puede comprimir elásticamente en funcionamiento mientras permite al perforador desplazarse hacia abajo o hacia arriba para abrir el contenedor de dosis. Como se muestra, el miembro de sujeción 505u de perforador es un resorte plano con forma de "U", pero también se puede utilizar un resorte helicoidal u otra configuración elástica. La plataforma 506 del carro 505 de perforador está en comunicación con el miembro con resiliencia 500 y puede "flotar" en dirección radial para poder desplazarse de manera deslizante en vaivén hacia dentro y hacia fuera una distancia apropiada para alinearse sobre un contenedor de dosis 30c de la fila interior 32, y luego uno de la fila exterior 31 (o viceversa).

Todavía haciendo referencia a las Figuras 24 y 25B, la plataforma 506 puede sostener el miembro 505u e incluye una abertura alineada 506a que permite al perforador 520 extenderse y retraerse verticalmente de manera deslizante a través del mismo. La plataforma 506 puede incluir una parte adelantada 525 que tiene una anchura "W3" que alinea radialmente y/o circunferencialmente el perforador 520 con la fila 31, 32 de contenedores de dosis objetivo, respectivamente. En algunas realizaciones, la plataforma 506 también puede sostener un engranaje impulsor 550 que coopera con un miembro de accionamiento 600 (Figuras 26, 28, 29) con una superficie de leva 606 y unos dientes de engranaje 608 para graduar rotacionalmente el disco de dosis 30 en el inhalador 10 como se tratará aún más a continuación. El miembro adelantado 525 de plataforma 506 se acopla a unas pestañas extendidas hacia arriba 50t o se extiende entre las pestañas 50t adentro de unos espacios 50s, sostenidas típicamente sobre un disco, mostradas en el disco superior 50 de vías aéreas, pero las pestañas se pueden colocar en el disco 30 de contenedores de dosis o en un disco superpuesto y conectado al mismo cuando se utiliza, sin necesidad de un disco superior de vías aéreas. Como alternativa, las pestañas 50t pueden estar en el perímetro exterior del disco inferior de vías aéreas si el mecanismo perforador 100' está configurado para perforar de abajo arriba, en lugar de arriba abajo (mostrado en las figuras como de arriba abajo en funcionamiento normal).

Haciendo referencia a la Figura 24, el miembro adelantado 525 tiene una anchura W3, las pestañas 50t tienen una anchura W1, y los espacios 50s tienen una anchura W2. Típicamente, W3 es mayor o igual a W1 (pero también puede ser menor). W3 es típicamente menor que W2. En funcionamiento, a medida que el disco 30 (y/o el conjunto de discos 20) se gradúa rotacionalmente a una posición de inhalación, el miembro adelantado 525 puede deslizarse hacia delante para contactar con una pestaña 50t o entrar al espacio 50s entre pestañas adyacentes 50t. El hombro 526 del miembro adelantado 525 se acopla a las pestañas adyacentes 50t cuando el miembro adelantado 525 entra al espacio 50s como se muestra en la Figura 22A. Cuando el miembro adelantado 525 contacta con la pestaña 50t, el perforador 520 está colocado radial y circunferencialmente sobre la fila interior 32 de contenedores de dosis, cuando el miembro adelantado 525 entra al espacio 50s, el perforador 520 está colocado sobre la fila exterior 31 de contenedores de dosis.

La Figura 23A ilustra una realización en la que el miembro adelantado 525 tiene una sección transversal que es substancialmente rectangular correspondiente a la forma de los espacios 50s y de las paredes de pestaña. La Figura 23B ilustra que el miembro adelantado 525 puede tener una configuración angulada (mostrada en disminución hacia dentro de arriba abajo) con las pestañas 50t definiendo espacios 50s que tienen una configuración en disminución de emparejamiento. Las pestañas 50t y los espacios 50s se pueden formar directamente en el disco 30 de contenedores de dosis o en otro componente que se comunique con el disco 30 (no se necesita disco superior 50 de vías aéreas).

La Figura 22A muestra el carro 505 de perforador con el miembro adelantado 525 extendiéndose a través del espacio 50s para colocar el perforador 520 sobre un contenedor de dosis 30c de una fila exterior 31. La Figura 22B muestra el carro 505 de perforador con el miembro adelantado 525 detenido por la pestaña 50t para colocar el perforador 520 sobre un contenedor de dosis 30c de una fila interior 32.

Haciendo referencia a las Figuras 24 y 26, como se muestra, el inhalador 10 puede incluir una pluralidad de engranajes cooperativos, un engranaje impulsor 550, un engranaje loco 560 y un engranaje de conjunto de embrague 570. Esta configuración proporciona un tren de engranajes móvil más un embrague de un sentido para la graduación. El engranaje de conjunto de embrague 570 incluye un engranaje inferior 570l que se comunica con un engranaje superior 570u. Como se ha tratado arriba, el engranaje impulsor 550 puede ser sostenido por la plataforma 506. El engranaje loco 560 está en comunicación con el engranaje impulsor 550. El engranaje loco 560 está en comunicación con el engranaje de conjunto de embrague 570 cuando el carro de perforación 505 no está alineado con la fila interior ni con la exterior de contenedores de dosis o no está en una posición de perforación. La Figura 24 ilustra el engranaje loco 560 engranado con un engranaje más grande sobre el conjunto de embrague 570 cuando el carro de perforador está predispuesto hacia un límite hacia dentro. Las Figuras 22A y 22B ilustran que el engranaje loco 560 no se engrana con el engranaje de conjunto de embrague 570 cuando el carro 505 de perforador están en las posiciones de perforación.

Haciendo referencia a la Figura 25A, el miembro de accionamiento 600 rota desde una posición inicial a una de extensión para mover una superficie de leva 605 asociada con el miembro 600. La superficie de leva 605 mueve (p. ej., empuja y/o rota) el engranaje impulsor 550. Cuando el engranaje impulsor 550 está en contacto con la superficie de leva 605, como se muestra en la Figura 25A, los dientes de la ménsula 603 y/o la leva 608 (Figura 26) hacen rotar el engranaje impulsor 550 para provocar la graduación. Cuando el miembro de accionamiento 600 vuelve a una posición inicial, el deslizamiento del engranaje superior 570u con respecto al engranaje de embrague subyacente 570l (Figura 24) del conjunto de engranajes de embrague 570 impide una graduación inversa. El miembro de accionamiento 600 puede incluir una rampa de perforación 610 que está espaciada circunferencialmente de la superficie de leva 605 como se muestra en la Figura 29. La Figura 27 ilustra que la rampa de perforación 610 puede incluir un rebaje de detención 612 en el que puede residir (entrar) la parte superior del perforador 520t. El rebaje de detención 612 se puede colocar en la superficie plana en el extremo de la rampa 610.

Haciendo referencia a la Figura 26, con la rotación del miembro de accionamiento, la ménsula 603 puede empujar al carro 505 hacia dentro y los dientes de la ménsula pueden permitir la graduación del contenedor de dosis. Tras la graduación del disco de dosis 30 y/o el conjunto 20, el carro 505 de perforador se libera a una posición de reposo sobre la base de la posición del disco 30 y/o el conjunto de discos 20 en el alojamiento 10h de inhalador. El accionamiento continuo del miembro de accionamiento 600 (p. ej., la rotación continua a una posición de extensión) hace que el miembro de accionamiento 600 continúe rotando para colocar la rampa de perforación 610 sobre el carro 505 de perforador (Figura 29). El perforador 520 es empujado hacia abajo sobre la base del contacto con la rampa 610 para perforar los sellantes (véase, p. ej., la Figura 18A). La parte superior del perforador 520t puede ser sostenida en el rebaje de detención 612 mostrado en la Figura 27. El perforador 520 puede tener un protocolo operativo perforador y quedarse o perforar y retraerse (retraerse al menos parcialmente). La característica/operación de detención puede proporcionar retroinformación audible para el usuario. La graduación y/o movimiento radial del perforador pueden ser en respuesta a la carrera del miembro de accionamiento 600 (p. ej. palanca).

En algunas realizaciones, la rampa 610 se puede configurar para definir una superficie de permanencia. La ménsula 603 puede graduar el contenedor de dosis con dientes de engranaje, luego caer o desacoplarse para dejar que el carro de perforador encuentre su posición inicial. Entonces, el perforador se puede acoplar a la rampa para perforar, luego retraerse parcialmente y quedarse en esa posición de retracción parcial en respuesta al contacto con la superficie de permanencia durante un tiempo (durante la inhalación), luego retraerse totalmente. Sin embargo, se pueden utilizar diferentes configuraciones de perforador, tales como las descritas arriba en esta memoria.

La Figura 27 también ilustra que la parte inferior del alojamiento 10h puede incluir una garra de trinquete integral 700 que se acopla a las entradas/boquetes 41i hacia los canales de vías aéreas 41 (mostradas como entradas inferiores de vía aérea) para impedir la rotación inversa o retroceso del disco de dosis o conjunto de discos de dosis 20 durante la graduación.

Las Figuras 28 y 29 ilustran que la tapa 11 de boquilla y el miembro de accionamiento 600 se puede conectar cooperativamente de tal manera que, en algunas realizaciones, la tapa 11 de boquilla se puede abrir sin mover el miembro de accionamiento 600, pero cuando el miembro de accionamiento 600 se ha movido su recorrido completo, el cierre de la tapa 11 de boquilla puede devolver automáticamente al miembro de accionamiento de nuevo a su

5 posición inicial u original. El miembro de accionamiento 600 puede ser un solo componente con un perfil semicircular que sostiene la rampa 610 de perforador y una ménsula 603 que tiene una superficie de leva 605 en una relación espaciada circunferencialmente. El miembro de accionamiento 600 se puede montar rotacionalmente en el inhalador 10 y la tapa 11 de boquilla también se puede montar rotacionalmente en el inhalador. El miembro de accionamiento 600 puede incluir un cilindro extendido hacia arriba 601 con una abertura pasante 600a que permite que una extensión de montaje de la tapa 11 de boquilla se extienda a través de la misma de tal manera que la tapa 11 de boquilla y el miembro de accionamiento 600 tengan un eje de rotación común (central).

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

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (10), que comprende:

un alojamiento (10h) de inhalador;

5 un disco (30) de contenedores de dosis que tiene unos perímetros interior y exterior montados en el alojamiento de inhalador, el disco de contenedores de dosis tiene una pluralidad de contenedores de dosis (30c) espaciados circunferencialmente para contener polvo seco en los mismos; y

un carro (505) de perforador con un perforador (520) montado en el alojamiento de inhalador

10 en donde el disco de contenedores de dosis incluye una primera fila (31) de aberturas espaciadas circunferencialmente en un primer radio y una segunda fila (32) de aberturas espaciadas circunferencialmente en un segundo radio de modo que las filas primera y segunda son concéntricas con respecto al centro del disco, y en donde el carro de perforador está configurado para colocar el perforador sobre o debajo del contenedor de la primera fila y luego sobre o debajo de un contenedor de dosis de la segunda fila

15 caracterizado por que, el carro de perforador está en comunicación con un miembro con resiliencia (500) que predispone radialmente el carro de perforador para que se desplace radialmente para alinear el perforador con un contenedor de dosis subyacente o superpuesto,

por lo que el perforador se desplaza automáticamente arriba y abajo para perforar alternadamente unos sellantes (36, 37) encima y debajo de un respectivo contenedor de dosis en la primera fila (31), y luego perforar unos sellantes encima y debajo de un contenedor de dosis en la segunda fila (32).

20 2. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde el carro (505) de perforador comprende una plataforma (506) que está en comunicación con el miembro con resiliencia (500), y en donde el miembro con resiliencia reside en el perímetro interior del disco de contenedores de dosis con una orientación substancialmente horizontal para predisponer el carro de perforador radialmente hacia fuera desde el centro del disco.

25 3. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde el carro (505) de perforador comprende una plataforma (506) que reside sobre y debajo del disco de contenedores de dosis y se comunica con el miembro con resiliencia, en donde la plataforma comprende una abertura (506a) extendida a través del mismo, en donde el carro de perforador comprende un segundo miembro con resiliencia (505u) que reside por encima y por debajo de la plataforma, y en donde, en funcionamiento, el segundo miembro con resiliencia comprime y empuja contra el perforador haciendo que el perforador se desplace abajo y arriba a través de la abertura de plataforma para perforar al menos un sellante (36, 37) asociado con un respectivo contenedor de dosis.

30 4. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde el disco (30) de contenedores de dosis tiene una parte central abierta, y en donde el miembro con resiliencia (500) está montado alineado con la parte central abierta del disco de contenedores de dosis y hace que el carro (505) de perforador se desplace radialmente hacia fuera y hacia dentro con respecto a una línea central extendida hacia arriba del espacio abierto de modo que el perforador puede perforar los sellantes (36, 37) asociados con diferentes contenedores de dosis (30c).

35 5. Un inhalador según la reivindicación 3, que comprende además un miembro de accionamiento (600) en comunicación con el carro (505) de perforador, el miembro de accionamiento comprende una rampa extendida hacia abajo (610), en donde el accionamiento del miembro de accionamiento hace que la rampa contacte con una parte superior (520t) del perforador haciendo que el perforador se desplace hacia abajo a través de la abertura de plataforma y abra un contenedor de dosis (30c) que reside sobre el mismo, y en donde una parte superior (520t) del perforador se acopla a un rebaje de detención (612) que reside en una parte exterior de la rampa para de ese modo sostener el perforador en una posición de retracción parcial.

40 6. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde el disco (30) de contenedores de dosis comprende o está asociado funcionalmente con una pluralidad de pestañas espaciadas circunferencialmente extendidas hacia arriba o hacia abajo, y en donde el carro de perforador está configurado para cooperar con las pestañas (47) para alinear el perforador con un contenedor de dosis subyacente de destino.

50 7. Un inhalador según la reivindicación 6, en donde el disco de contenedores de dosis comprende una fila interior y una exterior de contenedores de dosis espaciados circunferencialmente (30c), en donde las pestañas (47) tienen una anchura "W1" y están espaciadas una anchura "W2", en donde el carro de perforador tiene un miembro adelantado (525) con una anchura "W3", en donde W3 es menor que W2, y en donde, en funcionamiento, el miembro adelantado está configurado para empujar contra una de las pestañas (47) para alinear el perforador (520) con un contenedor de dosis (30c) en la fila interior (32) del disco (30) de contenedores de dosis y cuando el disco de contenedores de dosis rota una distancia circunferencial definida, el miembro adelantado de perforador entra a un espacio entre pestañas adyacentes para alinear el perforador con un contenedor de dosis en la fila exterior (31) del disco (30) de contenedores de dosis.

8. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde los contenedores de dosis (30c) comprenden una capa sellante de techo flexible (36) y una capa sellante de piso flexible (37) que sellan lados opuestos de una abertura (30a) de contenedor de dosis con el polvo seco contenido en la misma.

9. Un inhalador según la reivindicación 1, que comprende además:

- 5 una boquilla (10m) conectada a, o formada en, el alojamiento (10h) de inhalador, una tapa (11) de boquilla que se conecta rotatoriamente al alojamiento de inhalador; y

un miembro de accionamiento (600) que está conectado rotatoriamente al alojamiento de inhalador, en donde el miembro de accionamiento tiene un ciclo de carrera operativo definido con una posición de inicio y una de extensión total y, en funcionamiento, el miembro de accionamiento hace que el disco (30) de contenedores de dosis rote una distancia definida para colocar un contenedor de dosis (30c) en una posición de graduación cuando se mueve a la posición de extensión total, y en donde, cuando se abre la tapa de boquilla, el miembro de accionamiento no se gradúa automáticamente con el disco de contenedores de dosis sino después o cuando el miembro de accionamiento se mueve a la posición de extensión total, el cierre de la tapa de boquilla hace que el miembro de accionamiento vuelva a la posición inicial.

10. Un inhalador según la reivindicación 1, que comprende además un miembro de accionamiento (600) en comunicación con una rampa de perforación (610) y una ménsula, que mira hacia dentro, espaciada circunferencialmente (603) que reside en el alojamiento de inhalador, en donde el miembro de accionamiento está montado rotacionalmente en el alojamiento de inhalador para (a) mover la ménsula para que esté en una posición con el carro (505) de perforador, para empujar al carro de perforador hacia dentro y graduar el contenedor de dosis (30c), luego (b) mover la rampa de perforación (610) para que resida sobre el perforador (520) para forzar al perforador hacia abajo para abrir un contenedor de dosis alineado.

11. Un inhalador según la reivindicación 10, en donde la ménsula define una leva (605) y unos dientes de engranaje (608), en donde los dientes de engranaje de ménsula se comunican con un engranaje en comunicación con el disco de contenedores de dosis, para hacer rotar el disco de contenedores de dosis en el alojamiento de inhalador.

12. Un inhalador según la reivindicación 10, que comprende además un tren de engranajes (550, 560, 570) en el alojamiento (10h) de inhalador, el tren de engranajes comprende un engranaje impulsor (550) sostenido por una plataforma (506) del carro de perforador, un engranaje loco (560) en comunicación con el engranaje impulsor, y un engranaje de conjunto de embrague (570) en comunicación con el engranaje loco, en donde el engranaje impulsor se acopla a los dientes de engranaje (608) de la ménsula (603) de miembro de accionamiento para hacer rotar el engranaje impulsor, y el engranaje de conjunto de embrague está en comunicación con los dientes de engranaje (59) asociados funcionalmente con el disco (30) de contenedores de dosis, de modo que, en funcionamiento, el engranaje impulsor hace rotar al engranaje loco, y que, a su vez, cuando se acopla con el engranaje de conjunto de embrague, hace rotar al engranaje de conjunto de embrague que hace rotar al disco de contenedores de dosis para de ese modo graduar un contenedor de dosis con una posición de inhalación en el inhalador; y opcionalmente en donde el engranaje de conjunto de embrague se acopla selectivamente al engranaje loco solo cuando el perforador (520) no está en la posición de perforación, y en donde el conjunto de engranajes de embrague está configurado para deslizarse cuando el miembro de accionamiento vuelve a la posición inicial para impedir la graduación inversa.

13. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde el perforador está configurado como uno de los siguientes:

(a) un perforador acanalado (111) de tres o cuatro lóbulos; o

- (b) un perforador sólido, con diámetro substancialmente constante, (100) que se fusiona hacia una extremidad afilada;

14. Un método para hacer funcionar un inhalador (10), que comprende:

proporcionar un anillo (30) de contenedores de dosis que tiene una pluralidad de contenedores de dosis (30c) en filas concéntricas espaciadas radialmente interior (31) y exterior (32), estos contenedores de dosis tienen unas respectivas aberturas (30a) de contenedores de dosis y unas capas sellantes superior e inferior, encima y debajo de las aberturas de contenedores de dosis con polvo seco contenido en los mismos;

hacer rotar el anillo (30) de contenedores de dosis para presentar un respectivo contenedor de dosis en una posición de dispensación en el inhalador (10);

hacer avanzar radialmente un mecanismo de perforación una distancia para alinear un perforador (520) sobre un contenedor de dosis en la fila exterior;

abrir ambas capas sellantes (36, 37) del contenedor de dosis alineado para liberar una primera dosis de polvo seco después de la etapa de avanzar radialmente;

subsiguientemente retraer radialmente el mecanismo de perforación para alinear el perforador sobre un contenedor de dosis en la fila interior; y

abrir ambas capas sellantes del contenedor de dosis alineado para liberar una segunda dosis de polvo seco desde el contenedor de dosis después de la etapa de retraer radialmente.

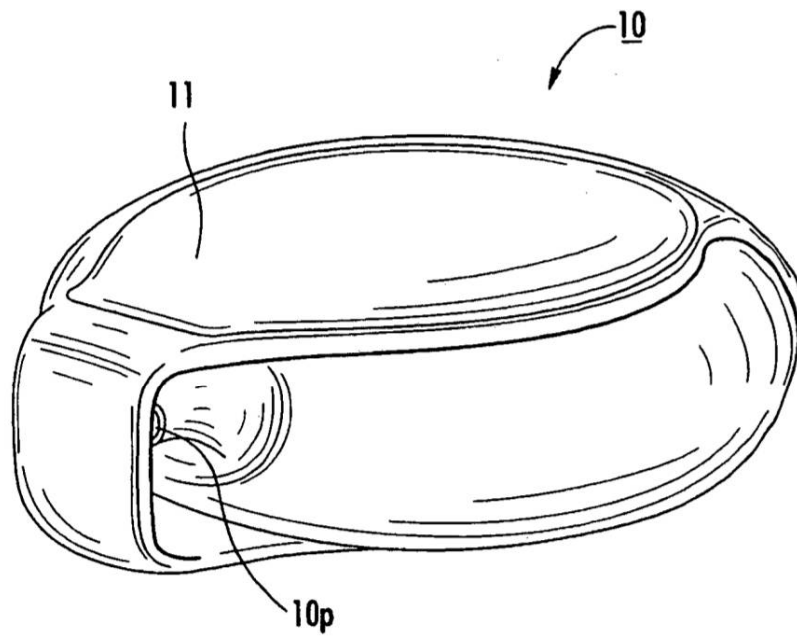


FIG. 1

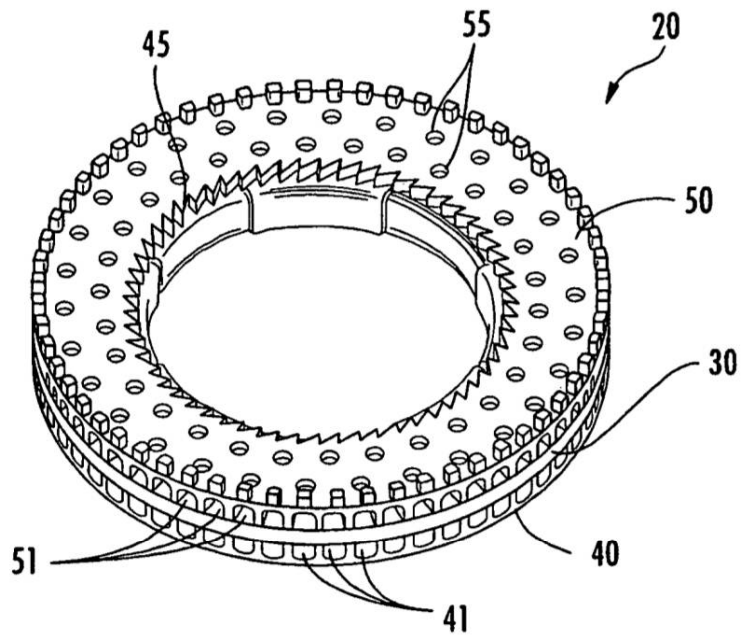


FIG. 2A

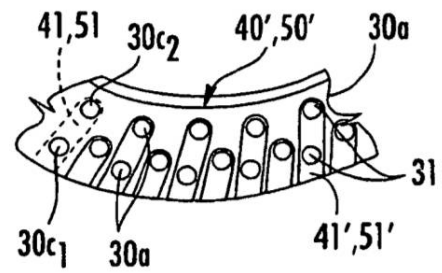


FIG. 2C

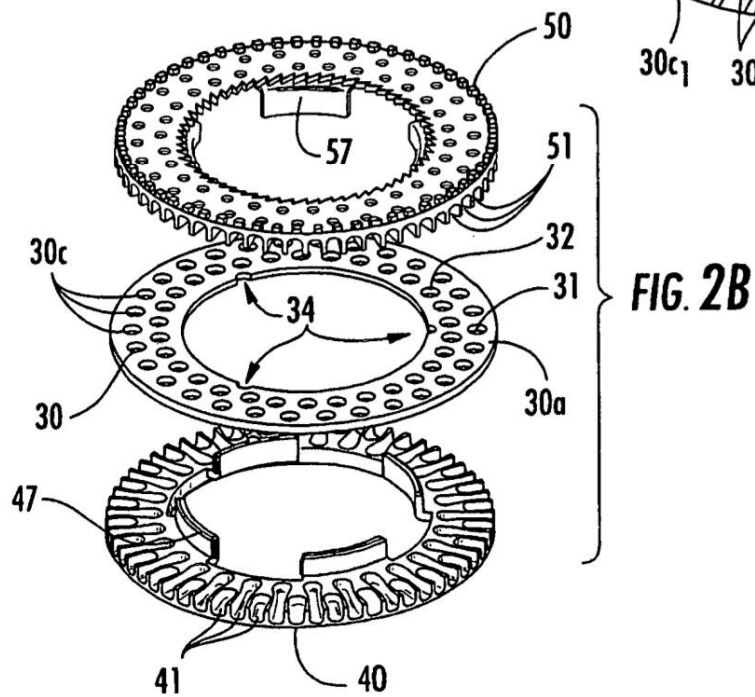


FIG. 2B

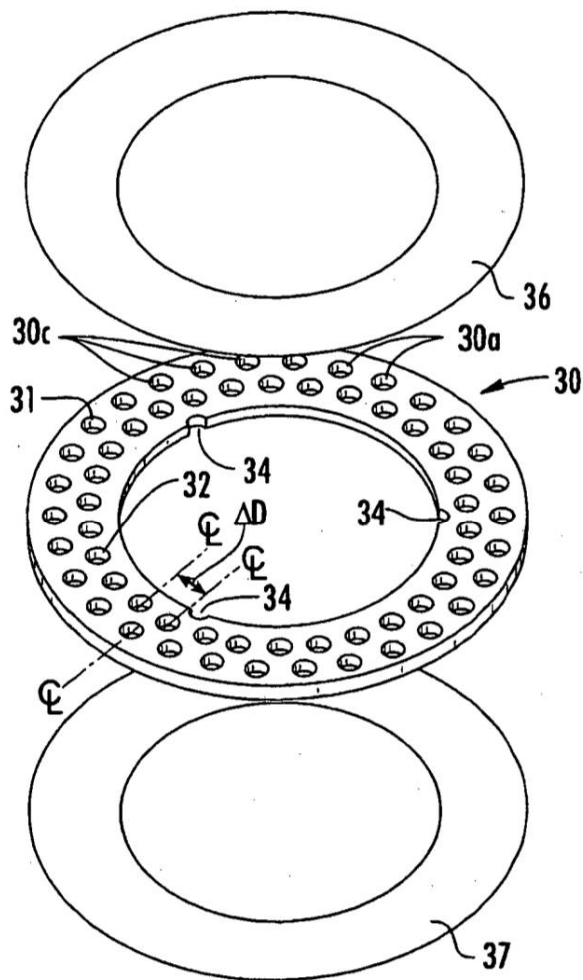


FIG. 3A

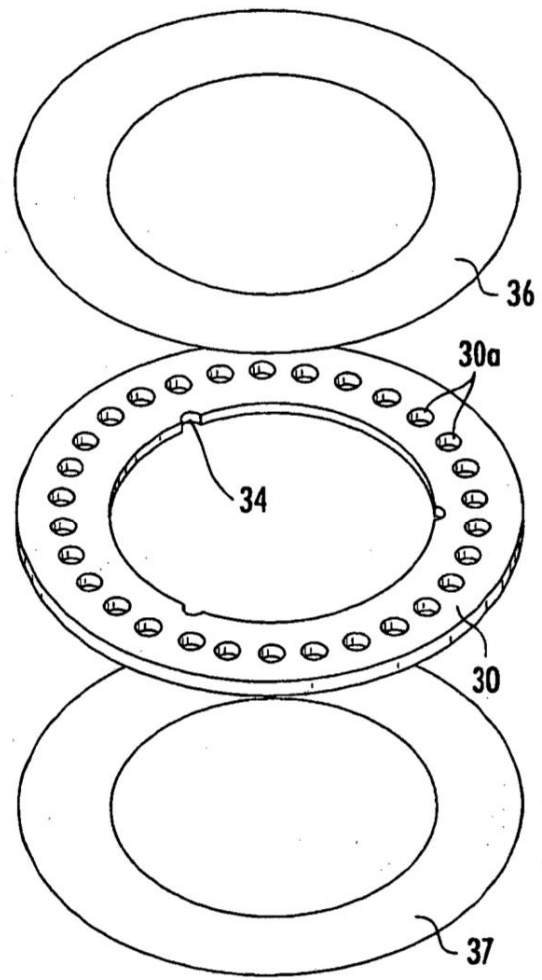


FIG. 3B

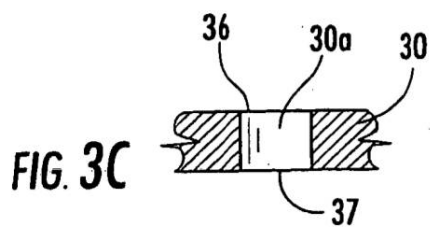


FIG. 3C

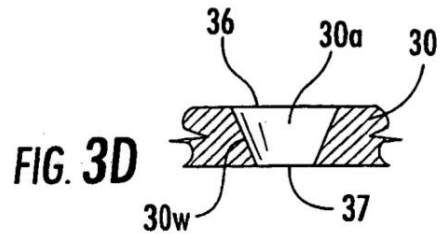


FIG. 3D

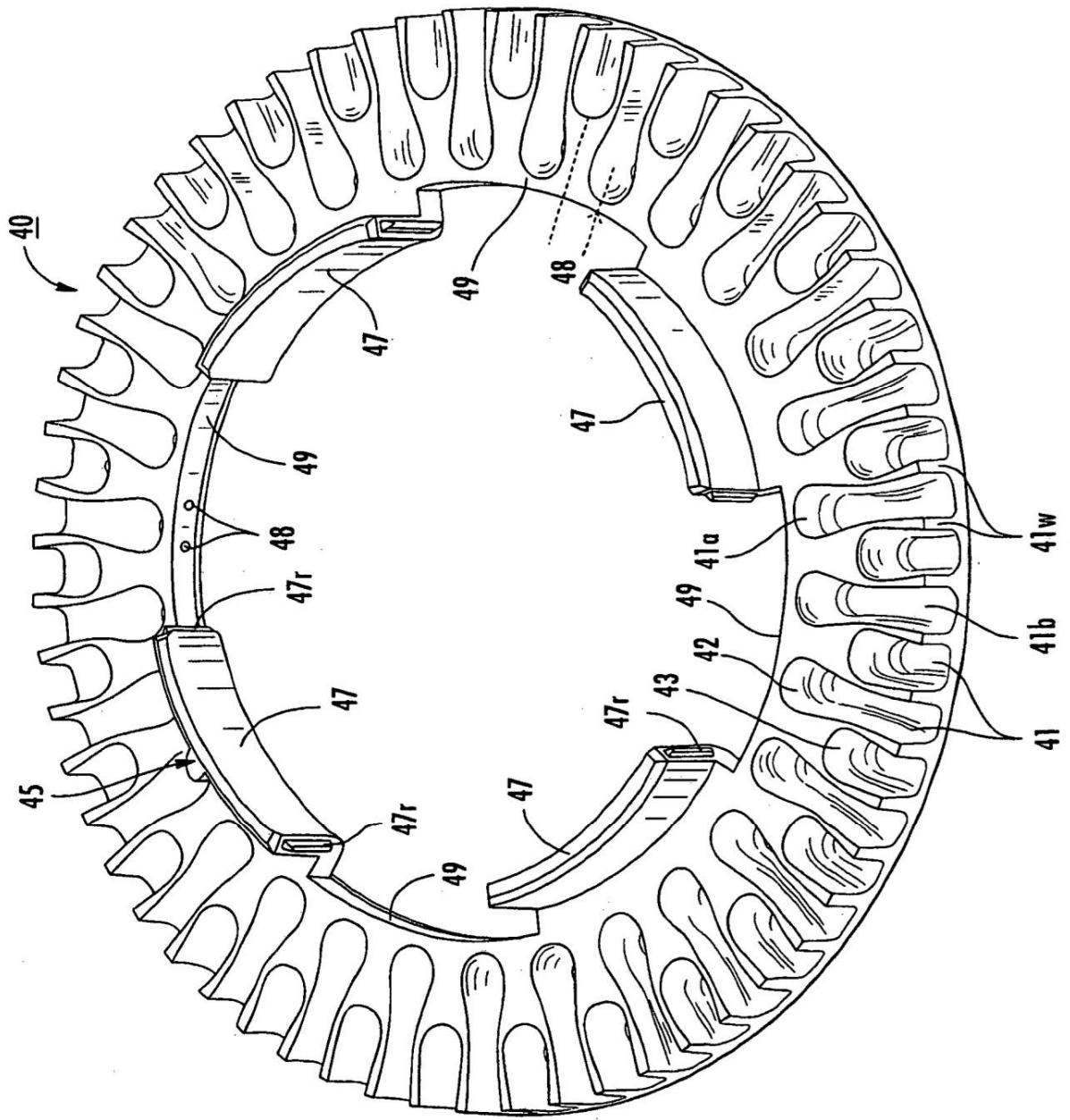


FIG. 4A

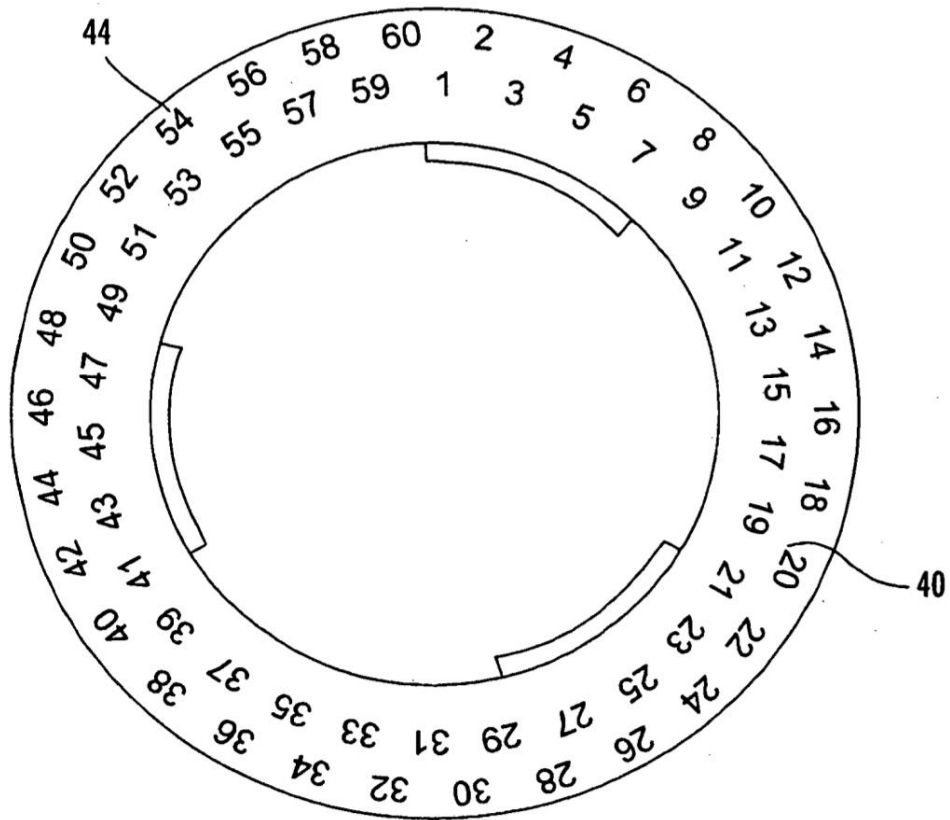


FIG. 4B

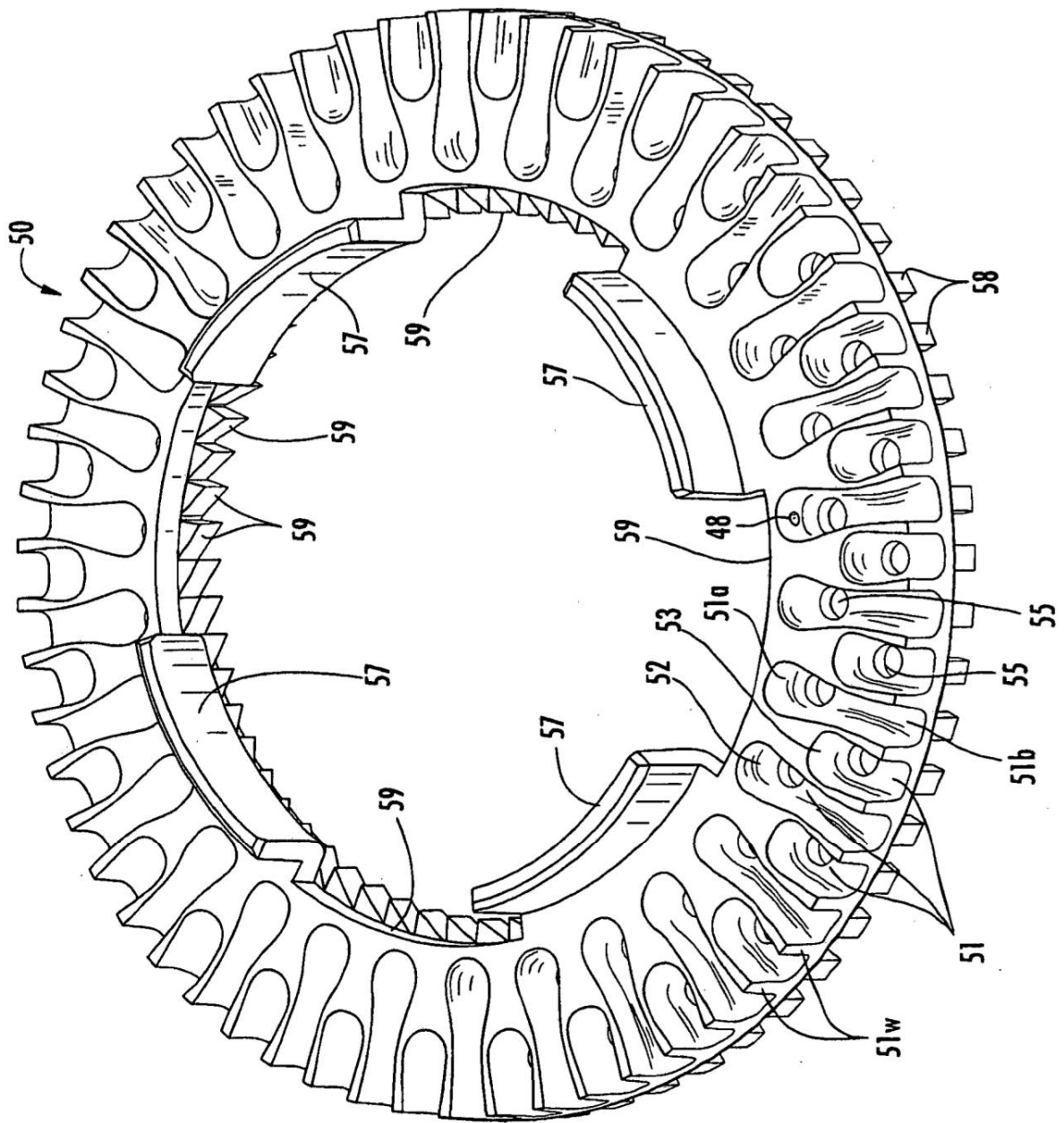


FIG. 5A

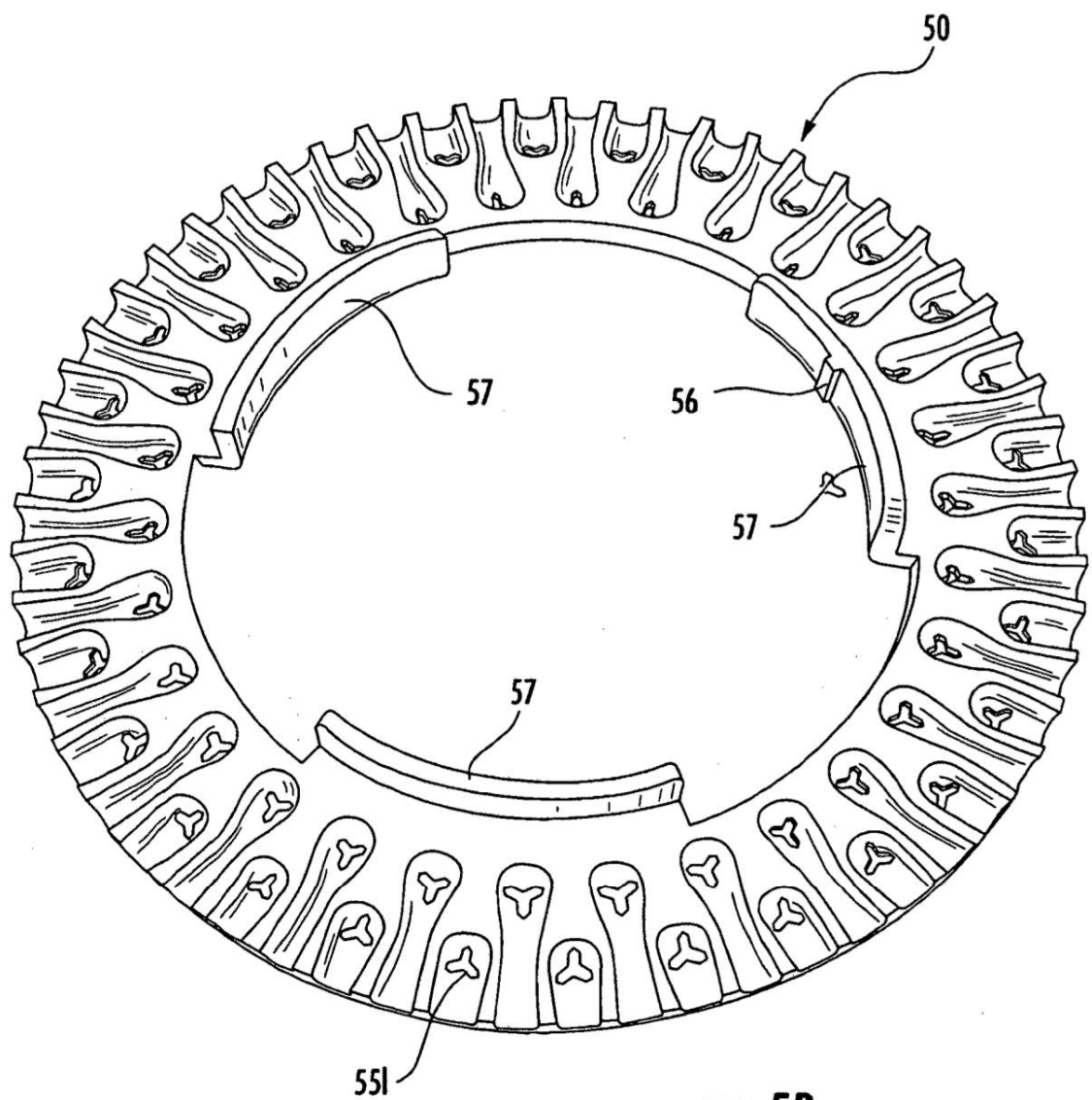
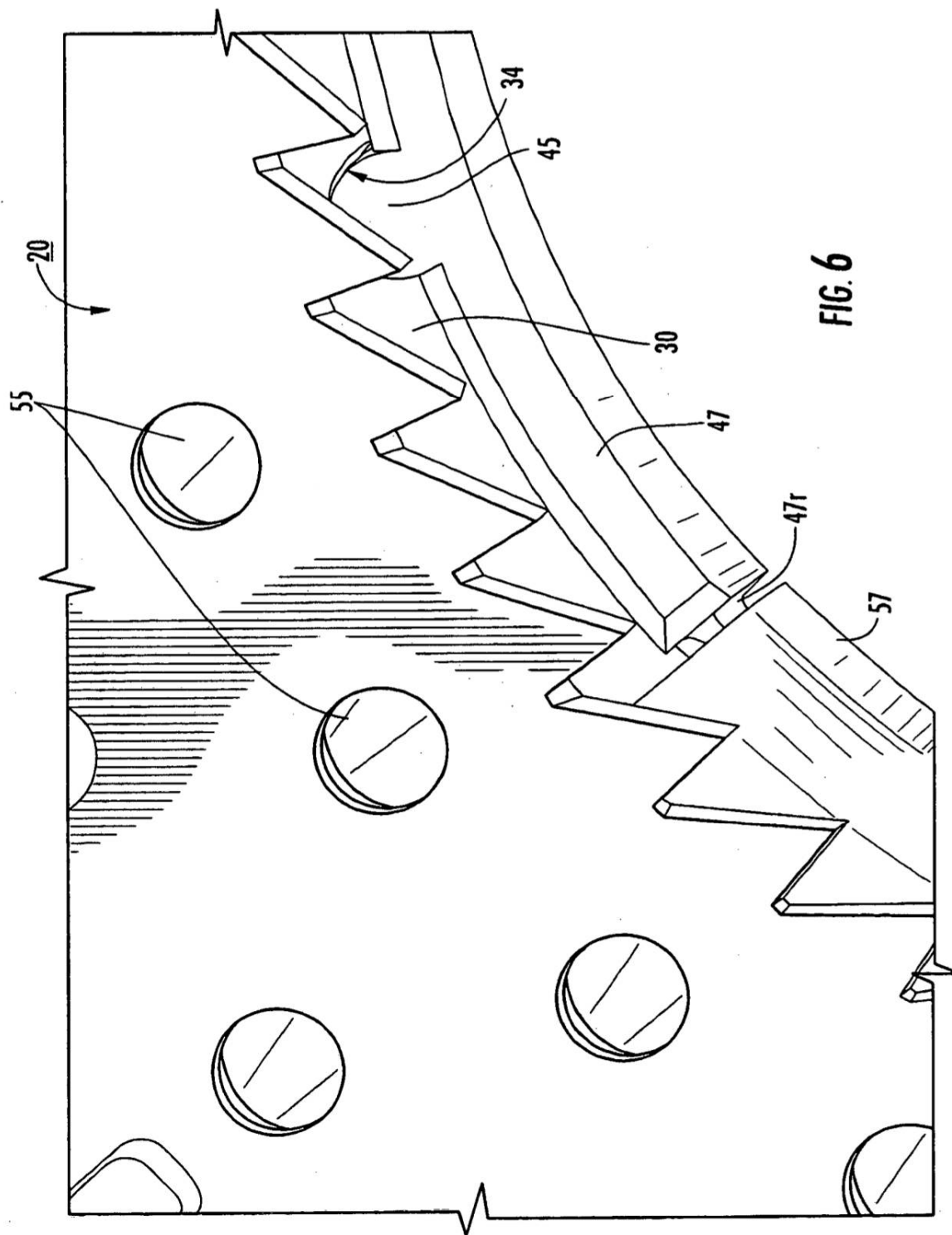
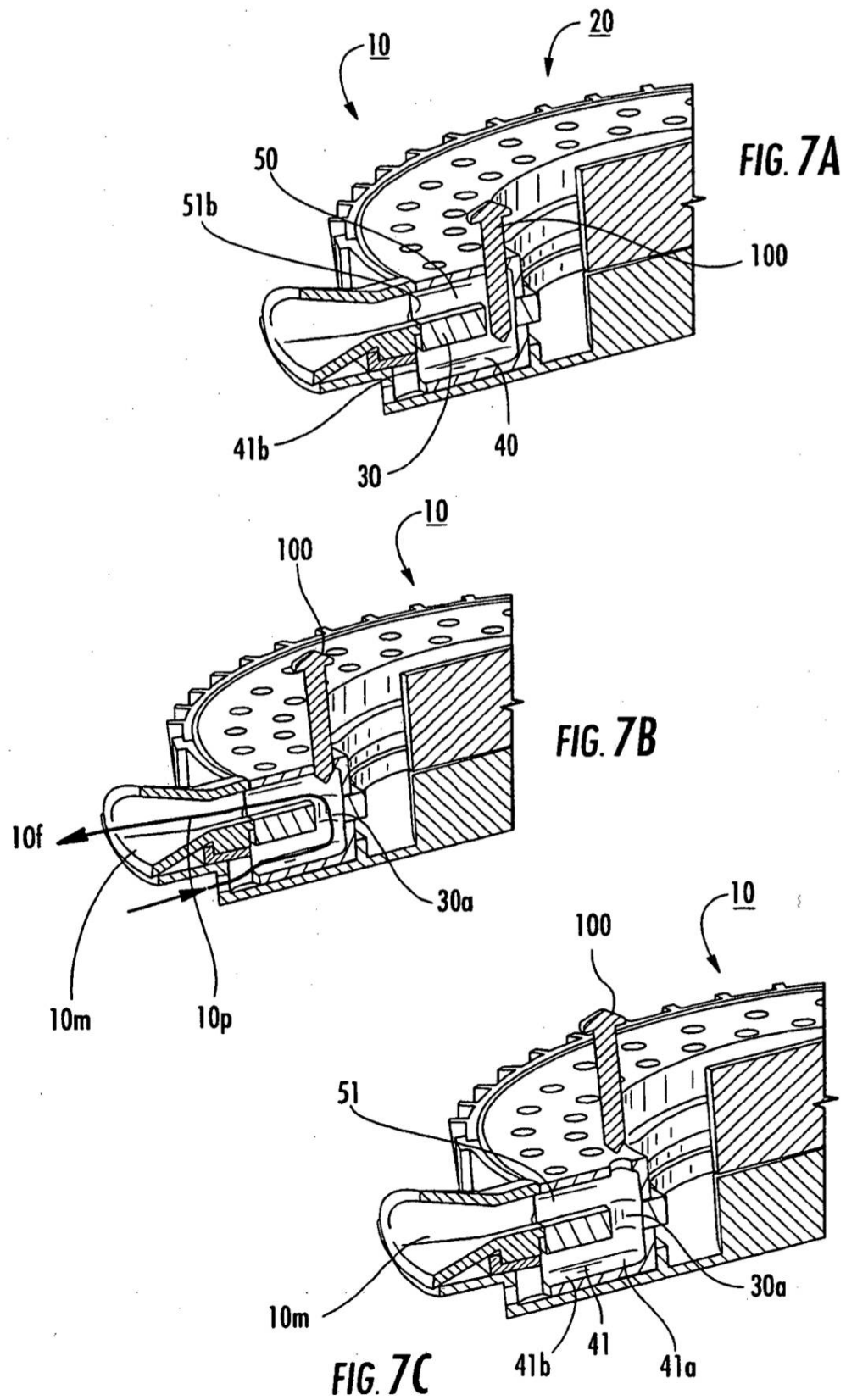


FIG. 5B





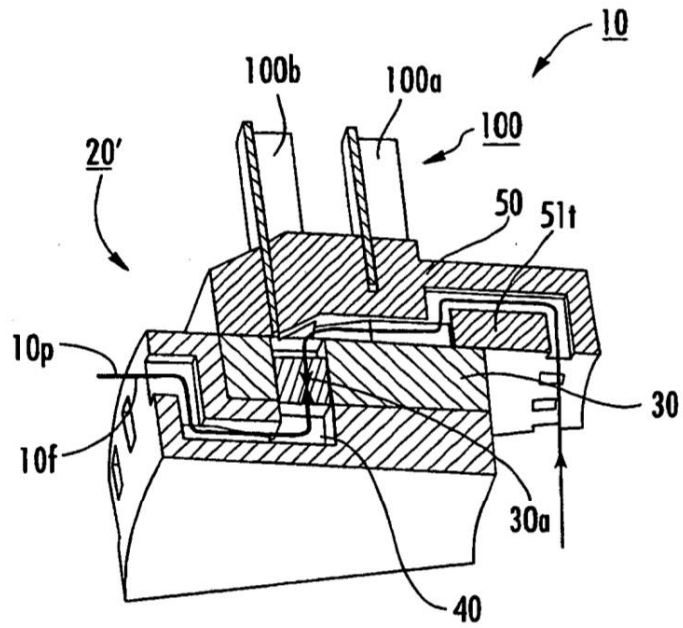


FIG. 8A

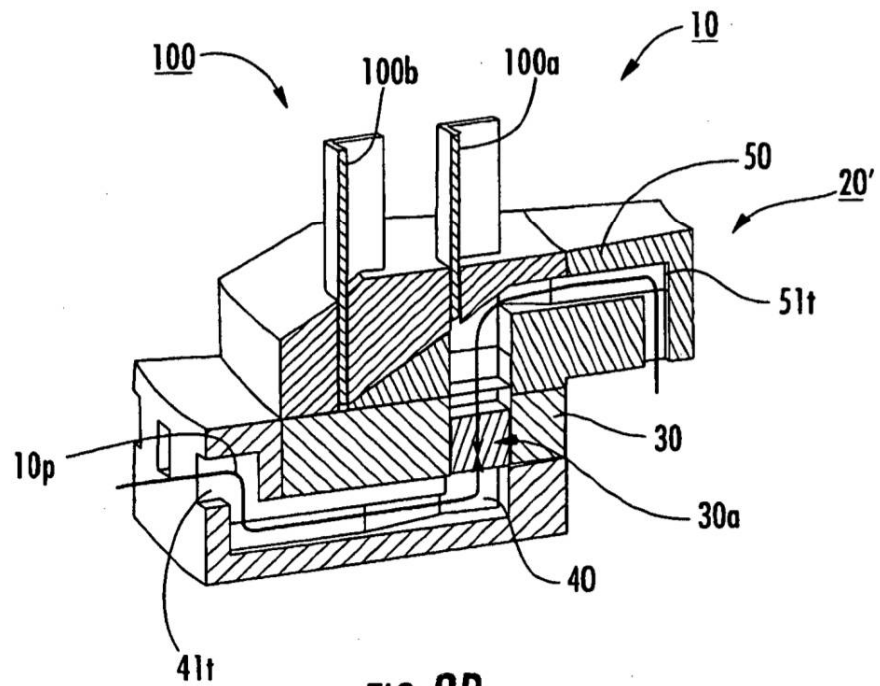


FIG. 8B

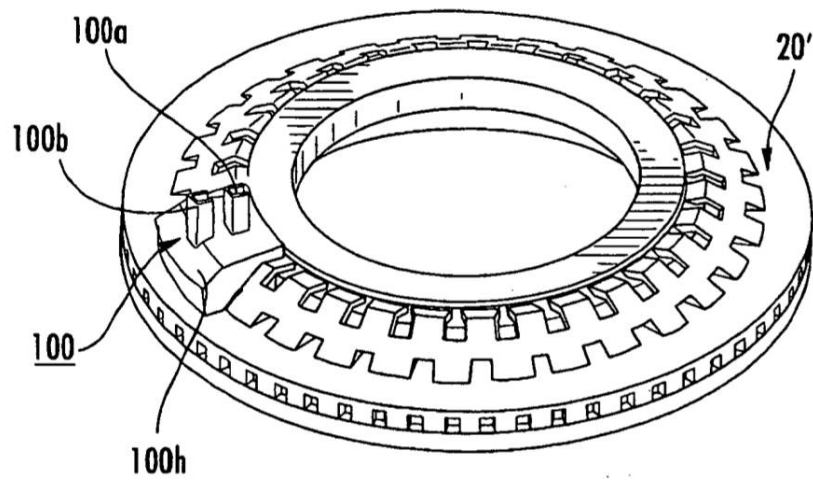


FIG. 9A

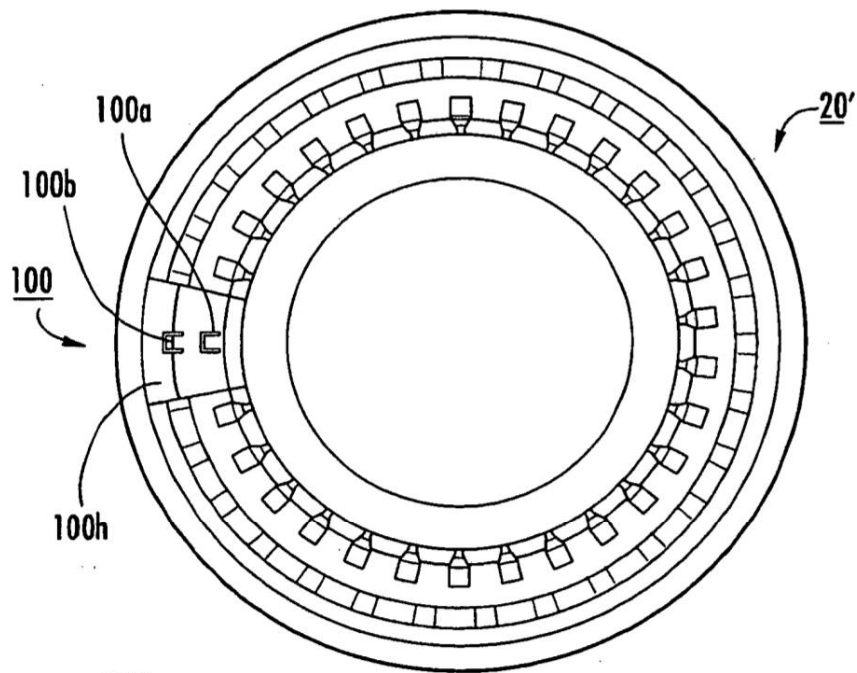


FIG. 9B

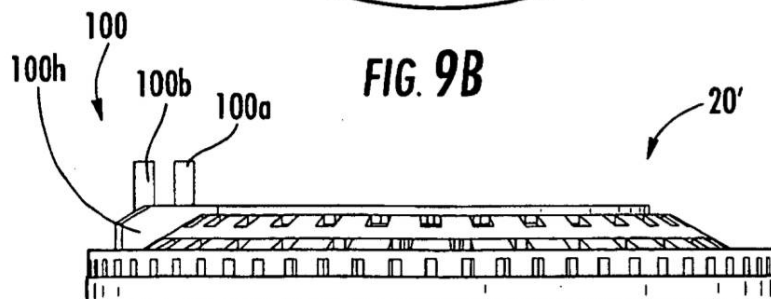
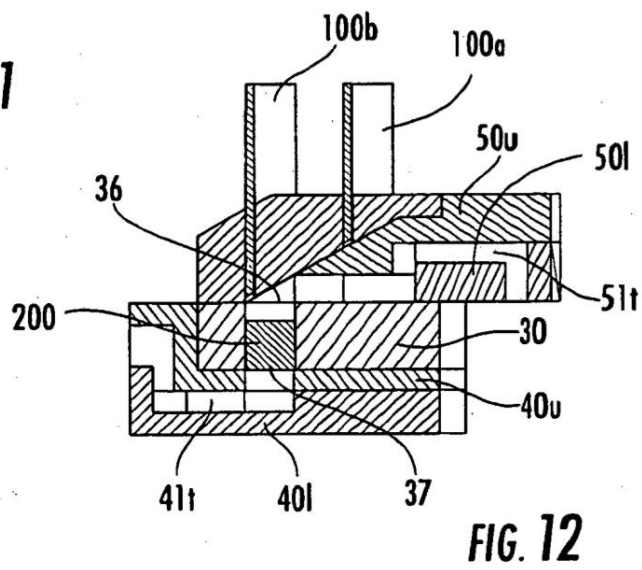
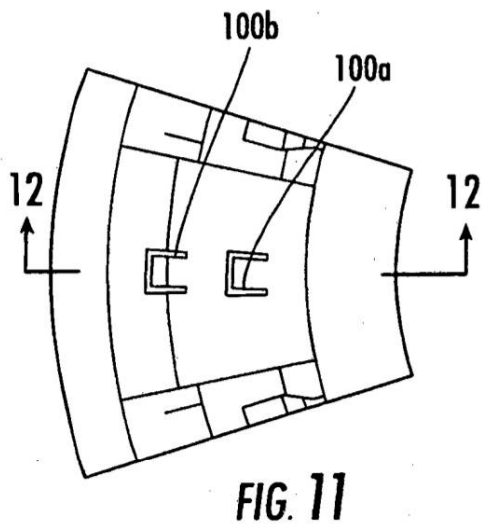
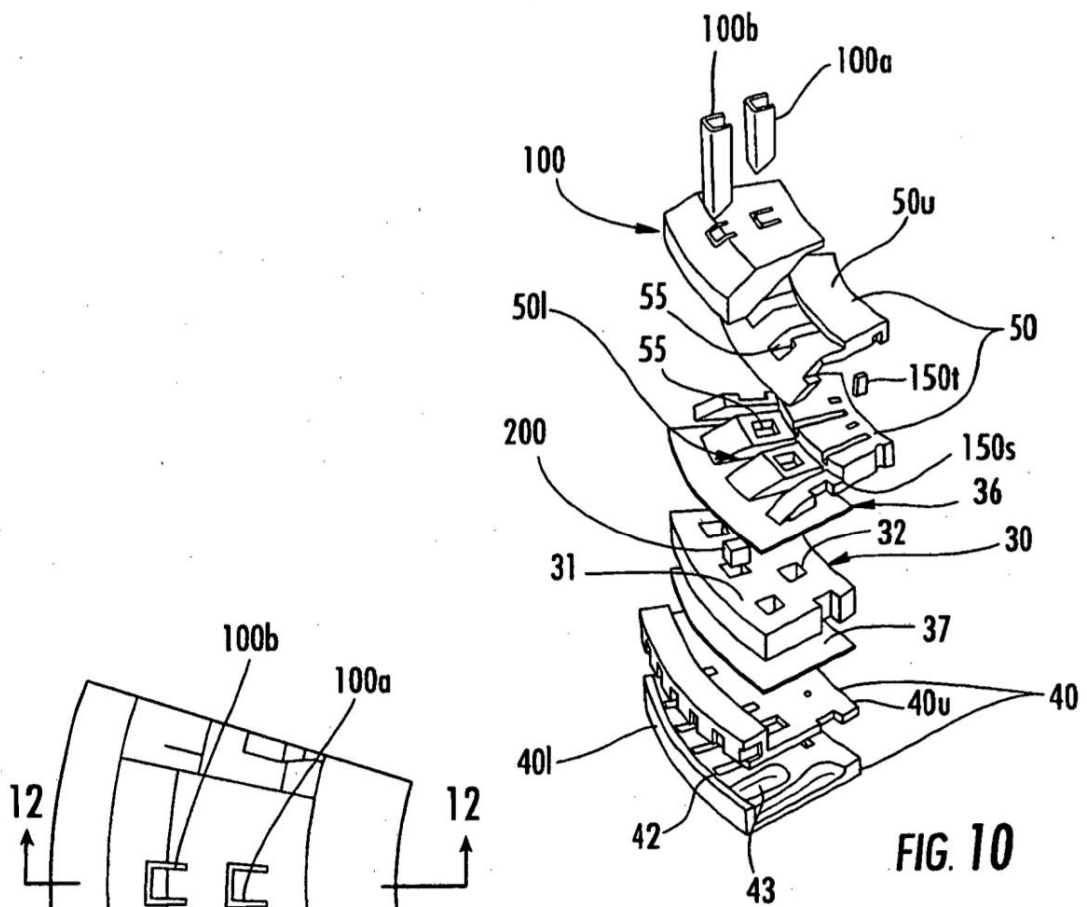
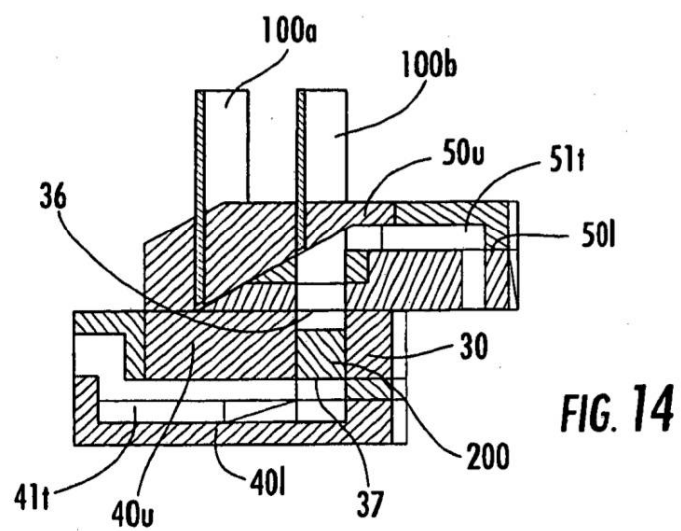
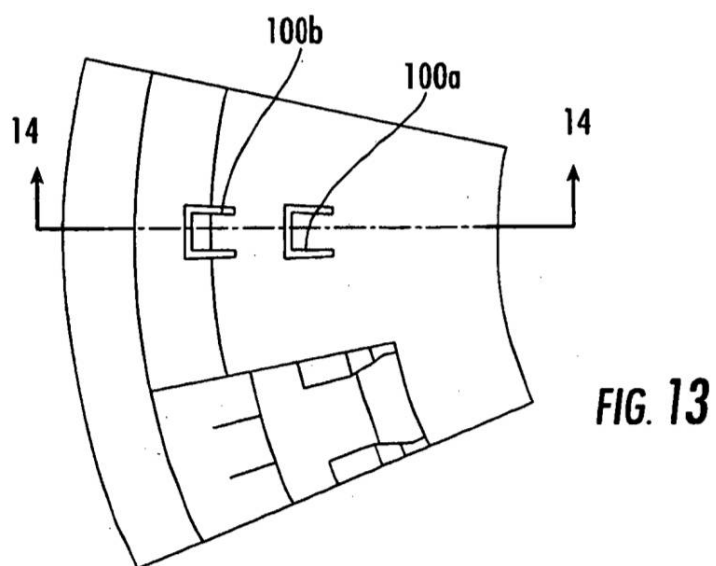


FIG. 9C





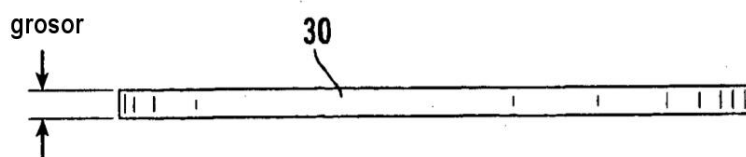
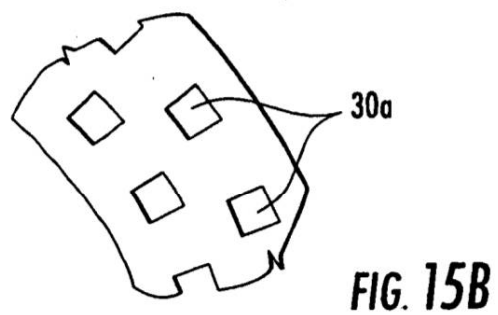
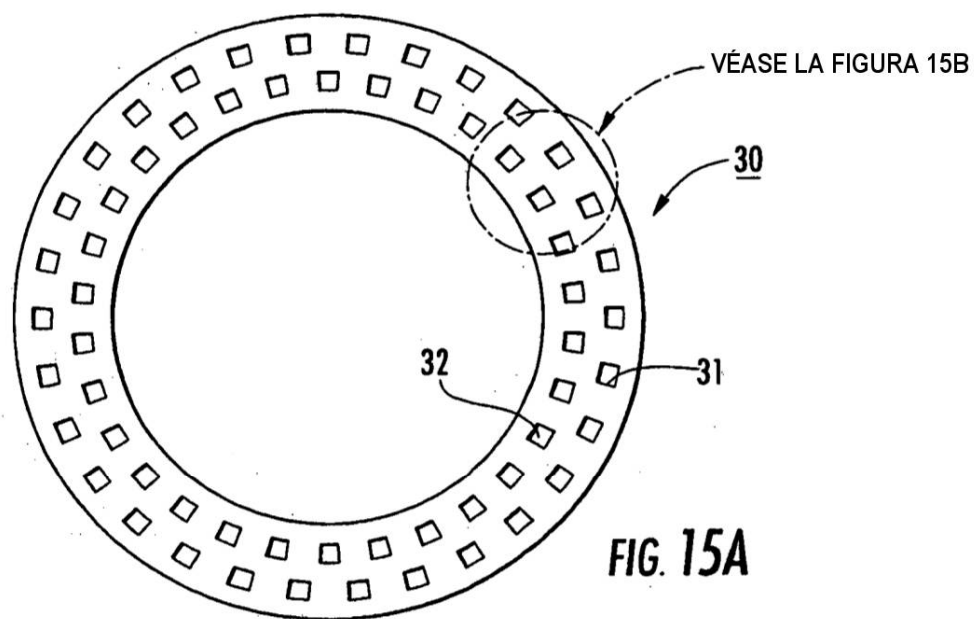


FIG. 16

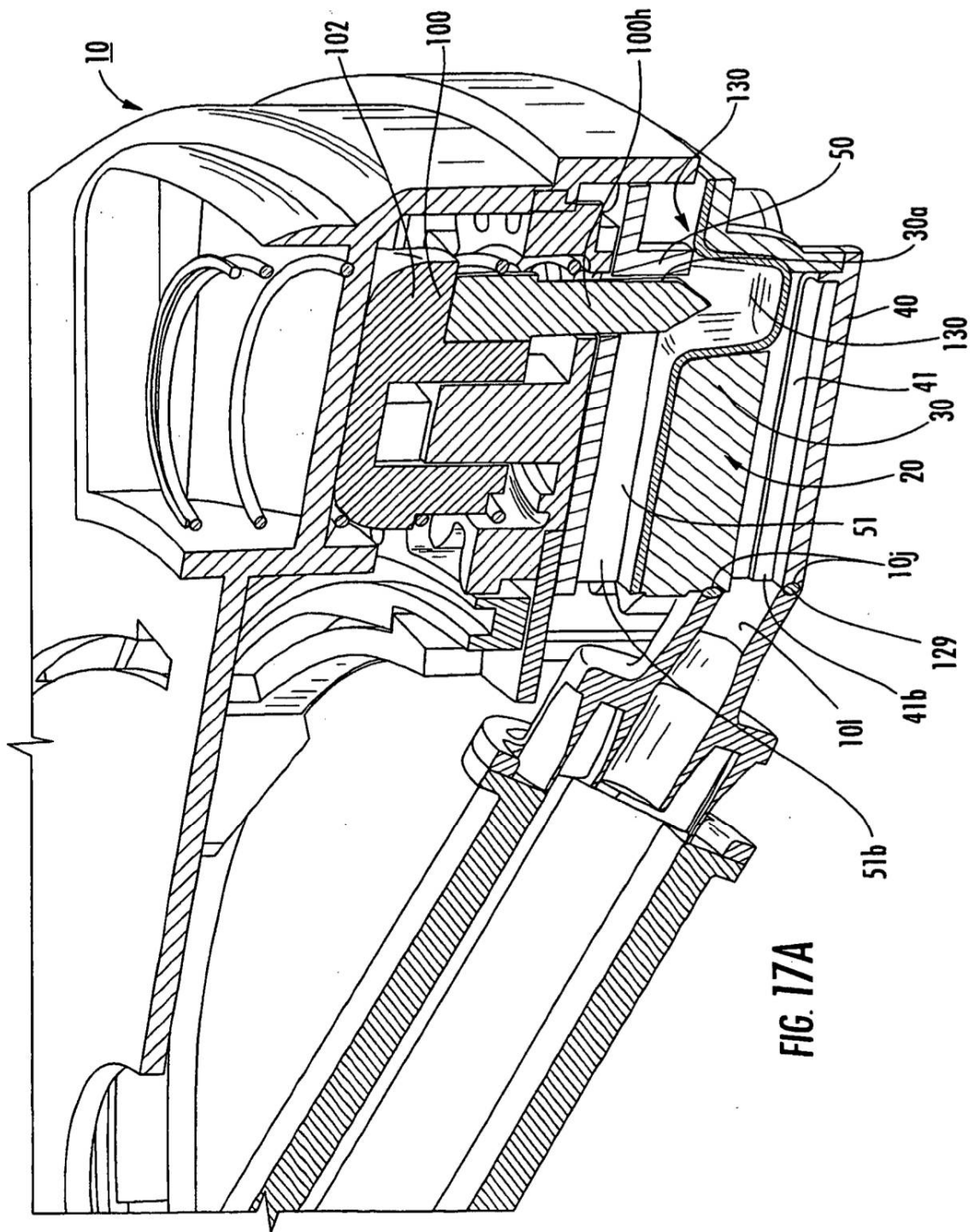
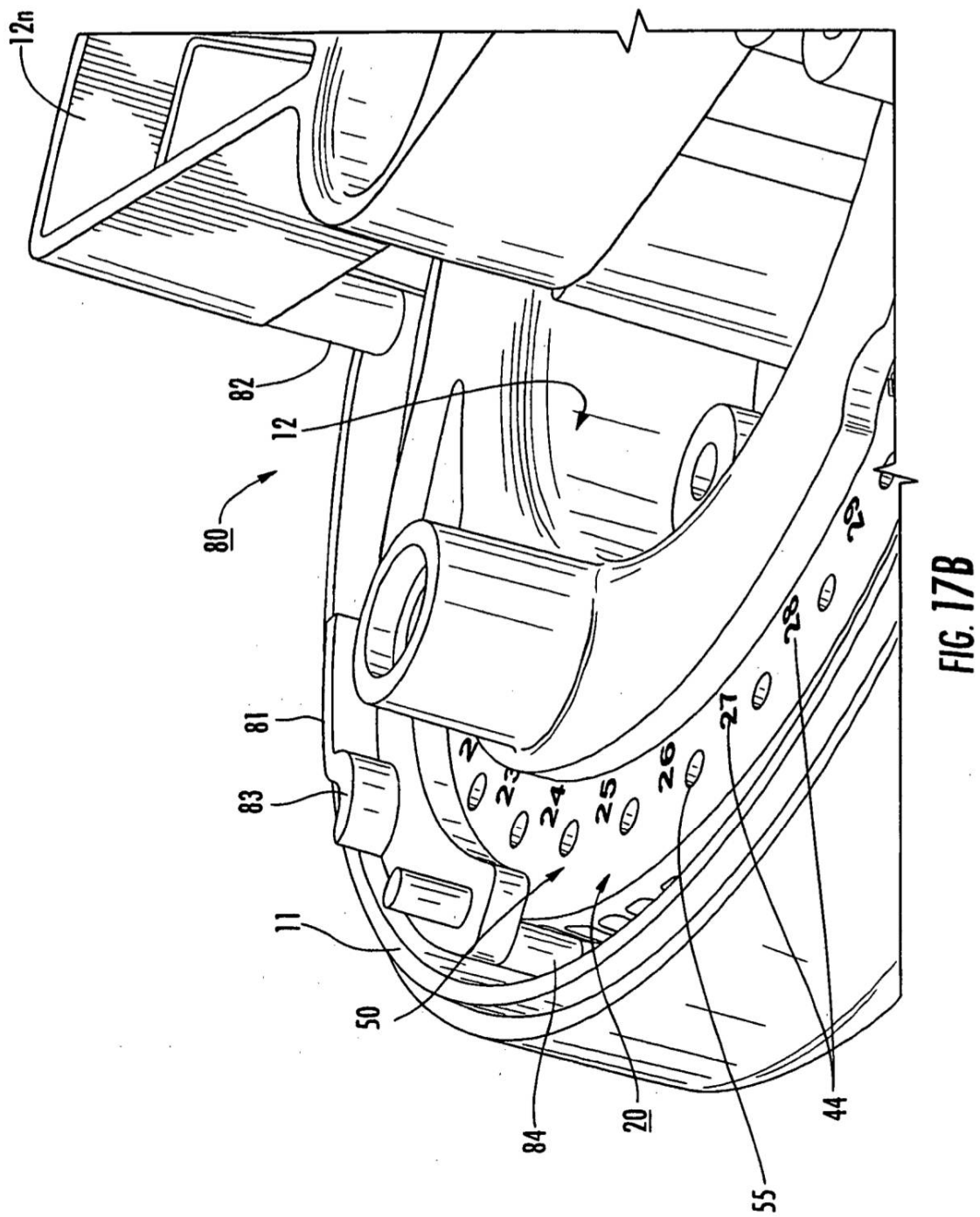


FIG. 17A



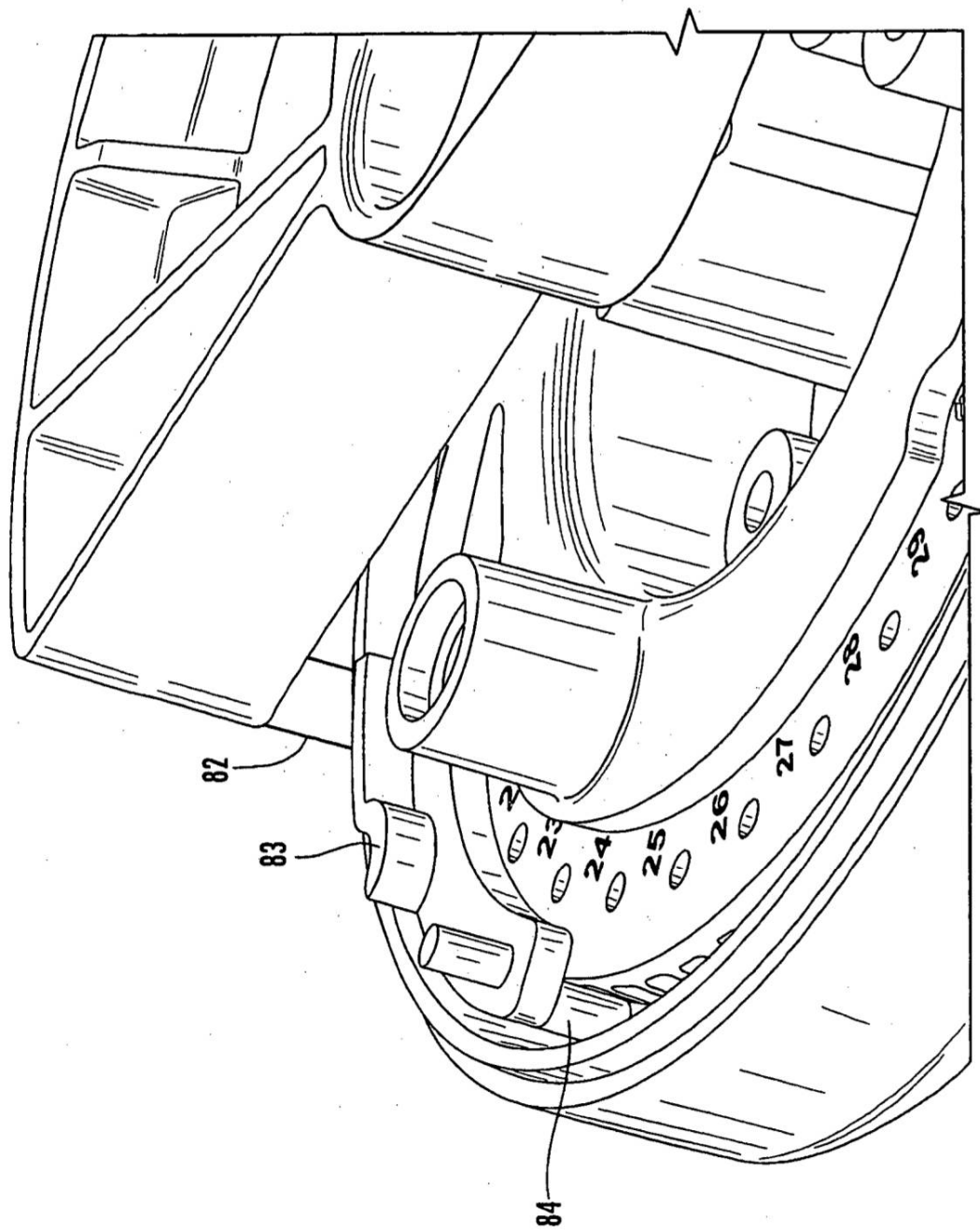
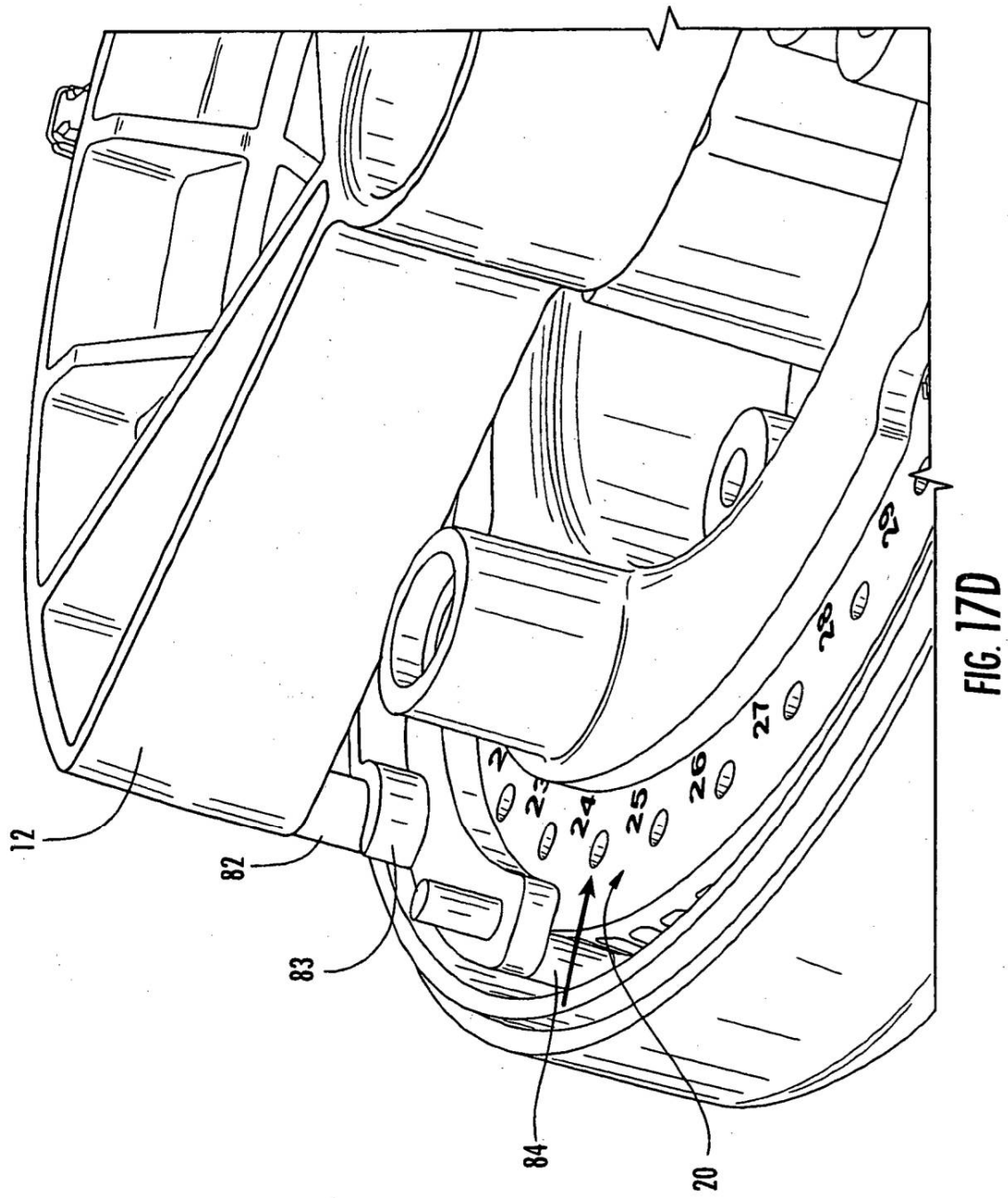
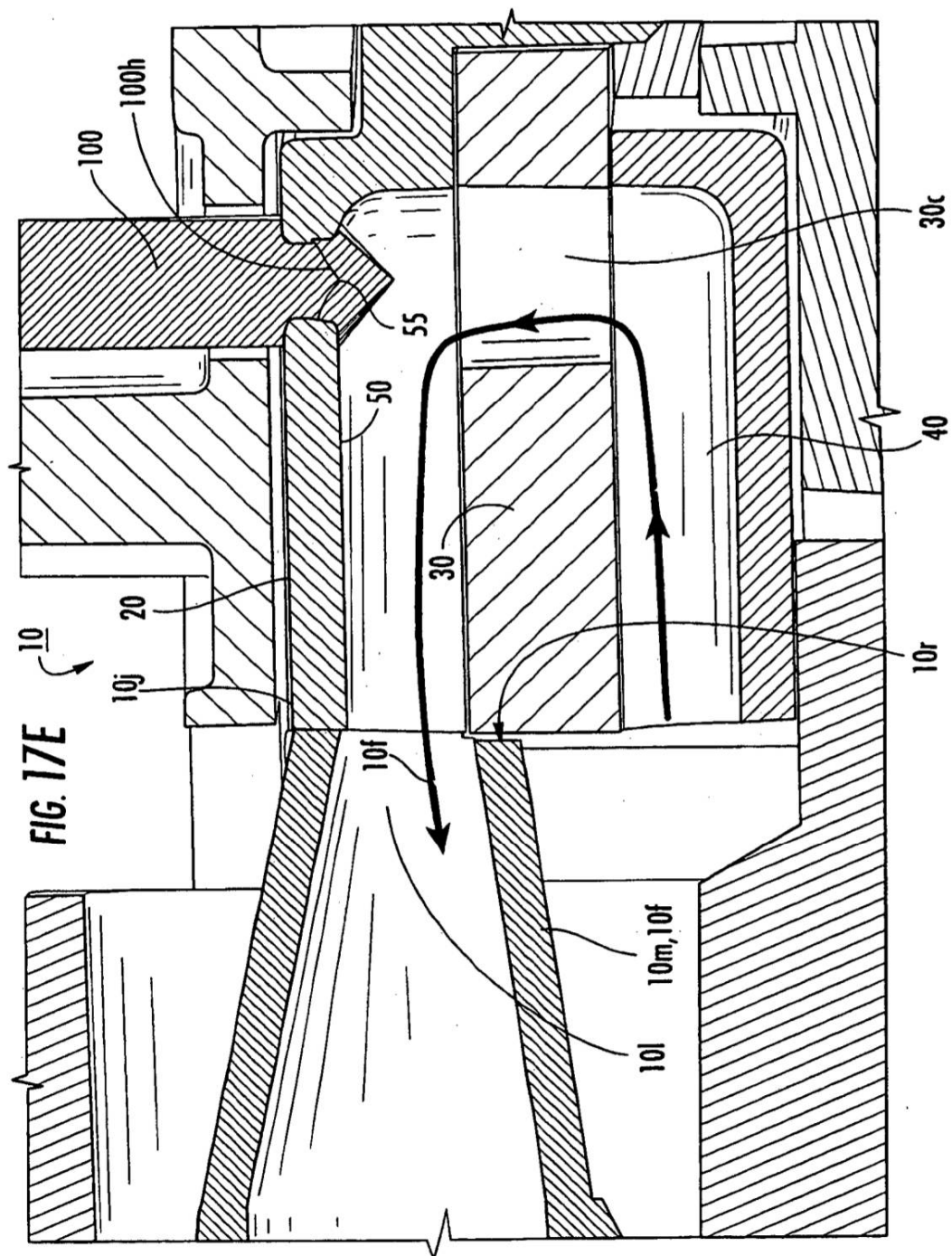
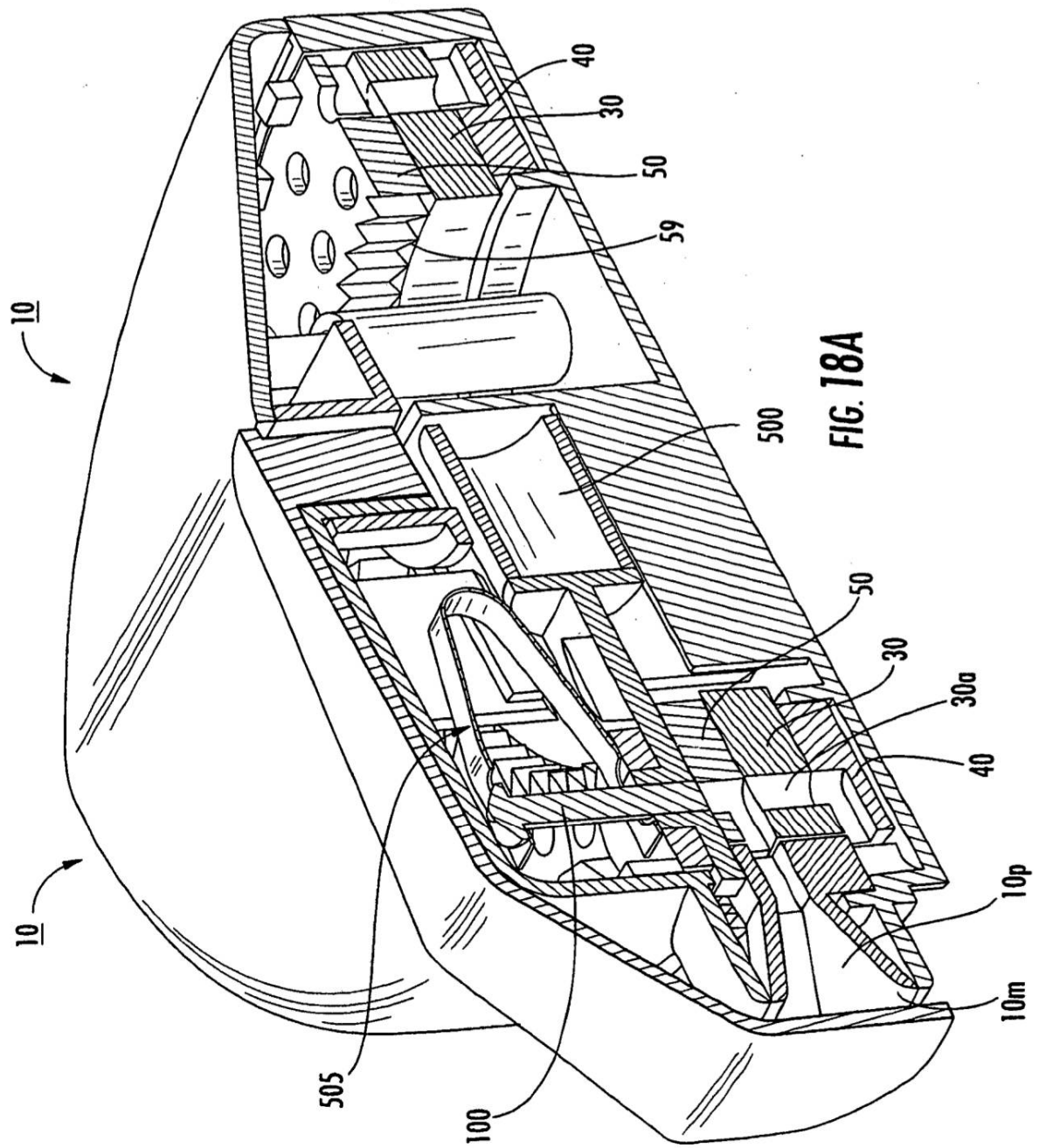


FIG. 17C







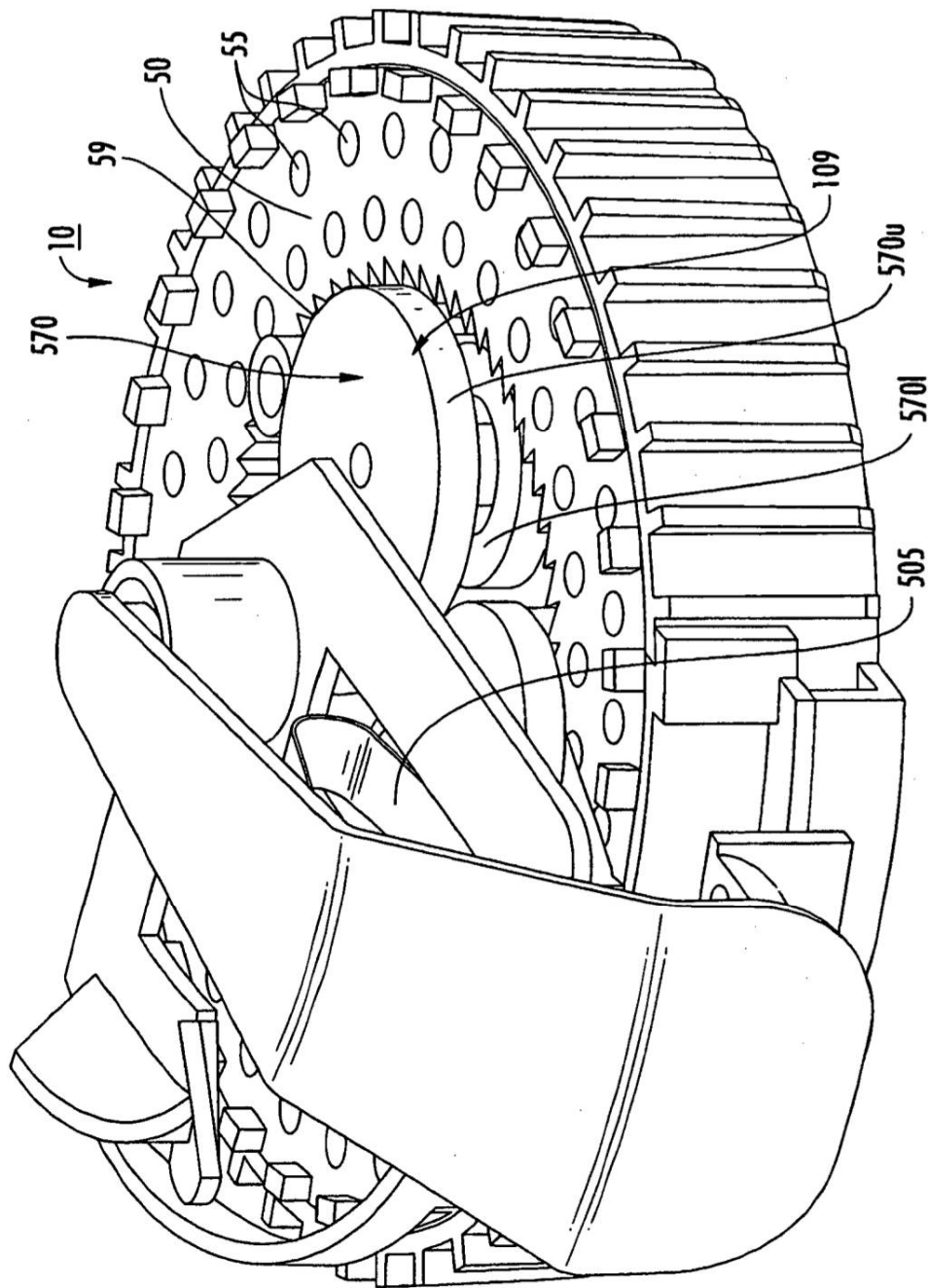
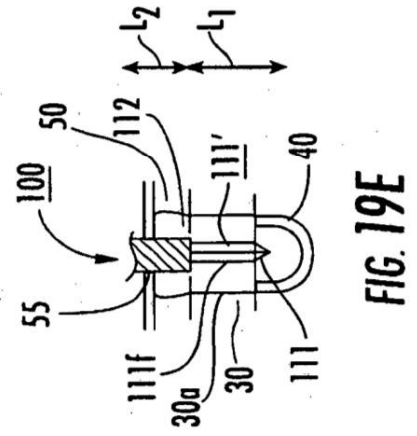
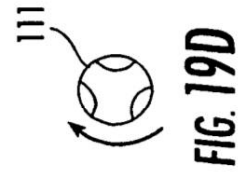
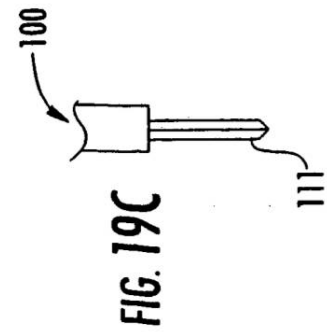
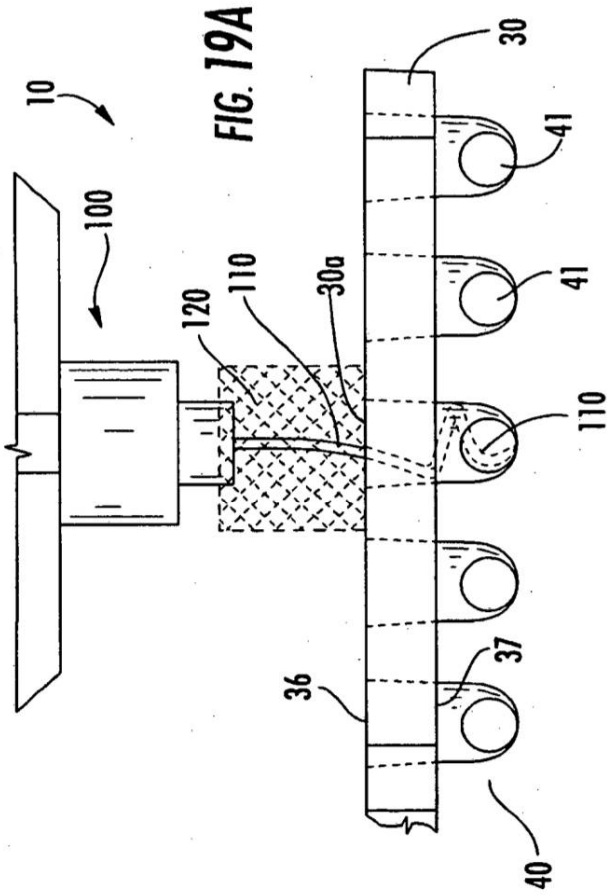
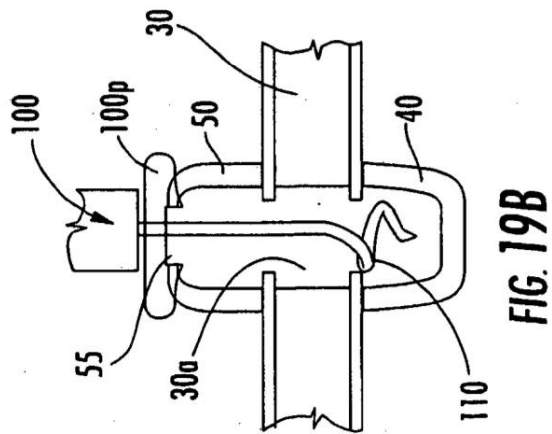


FIG. 18B



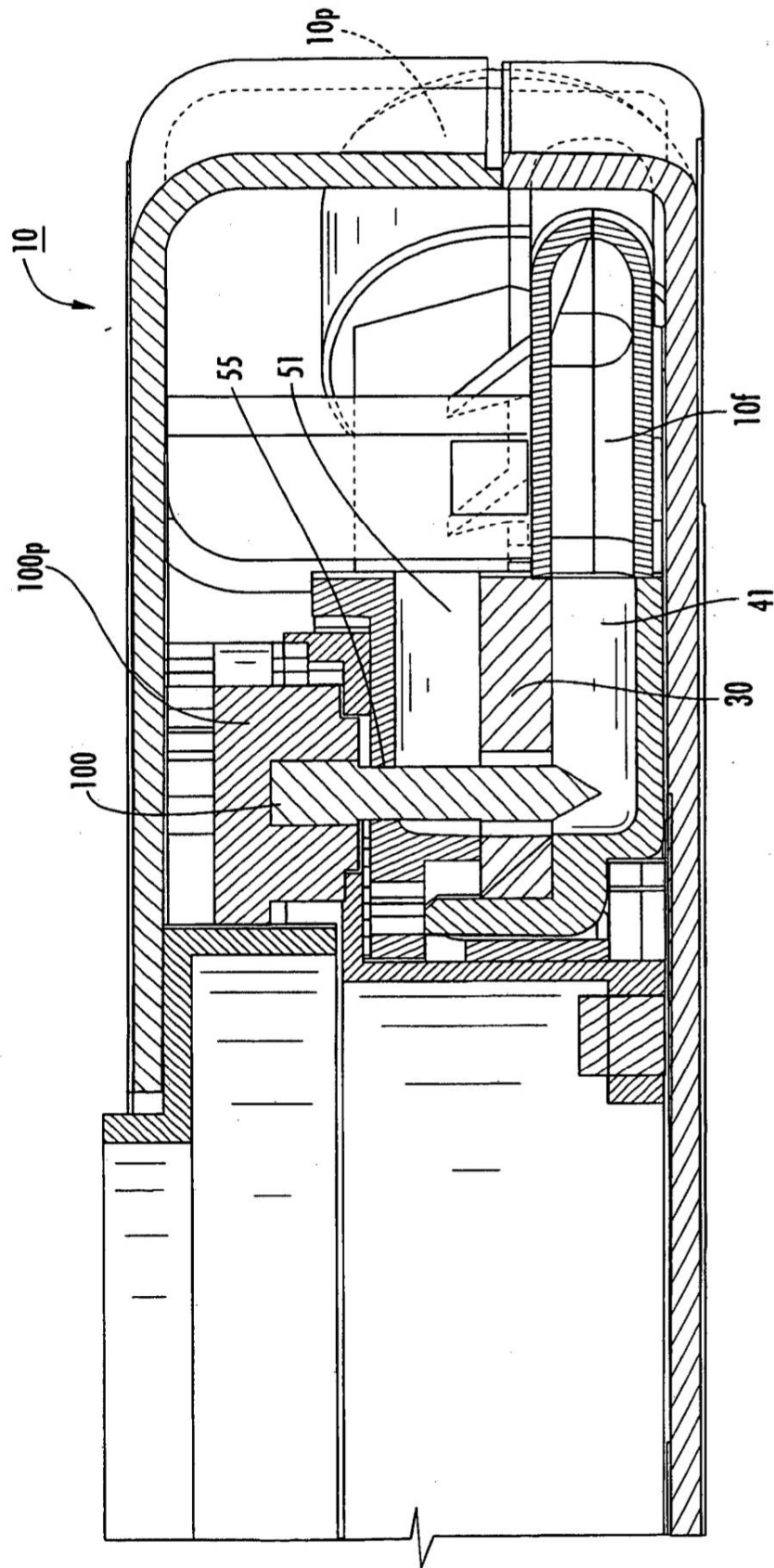


FIG. 19G

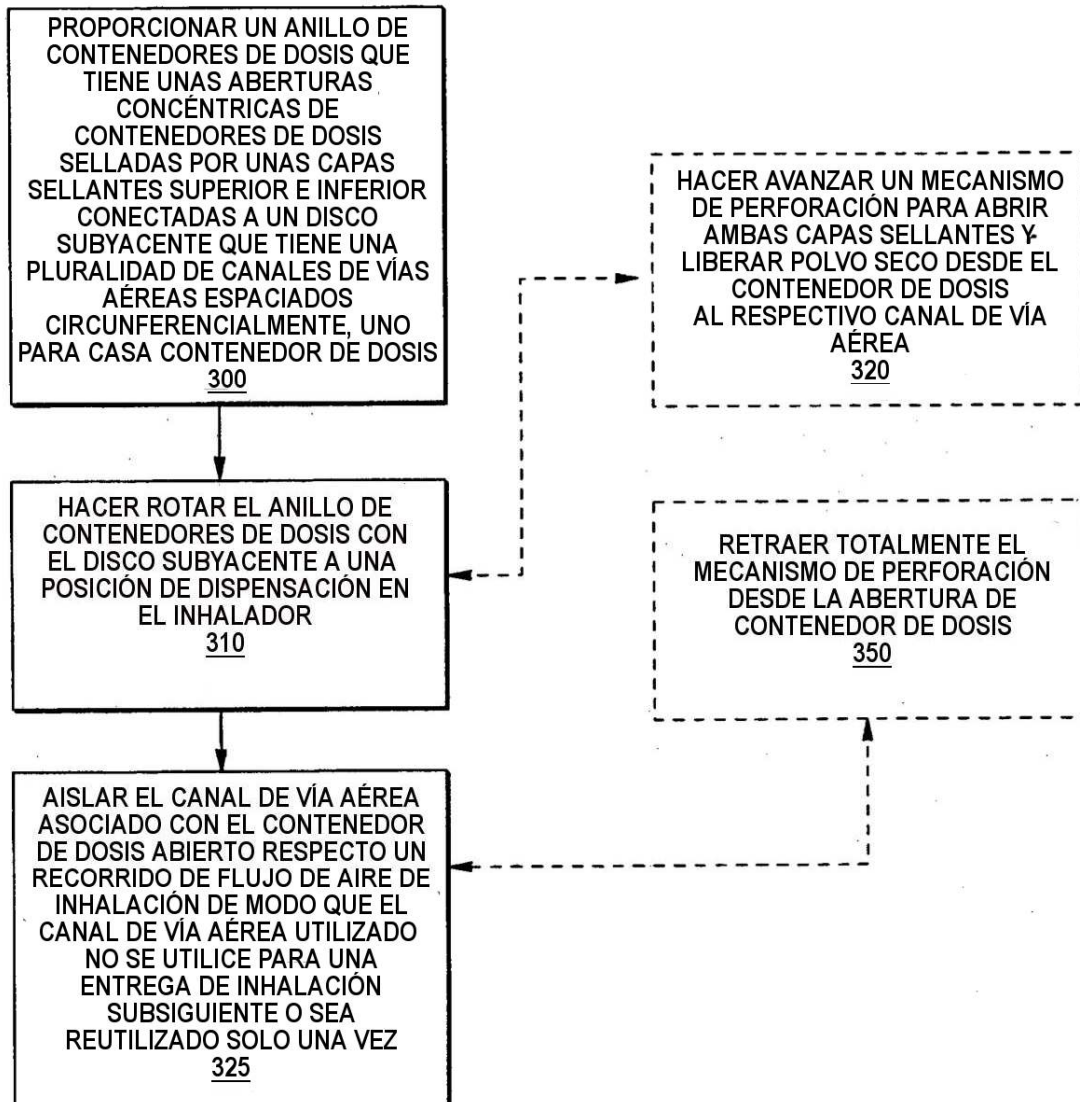


FIG. 20

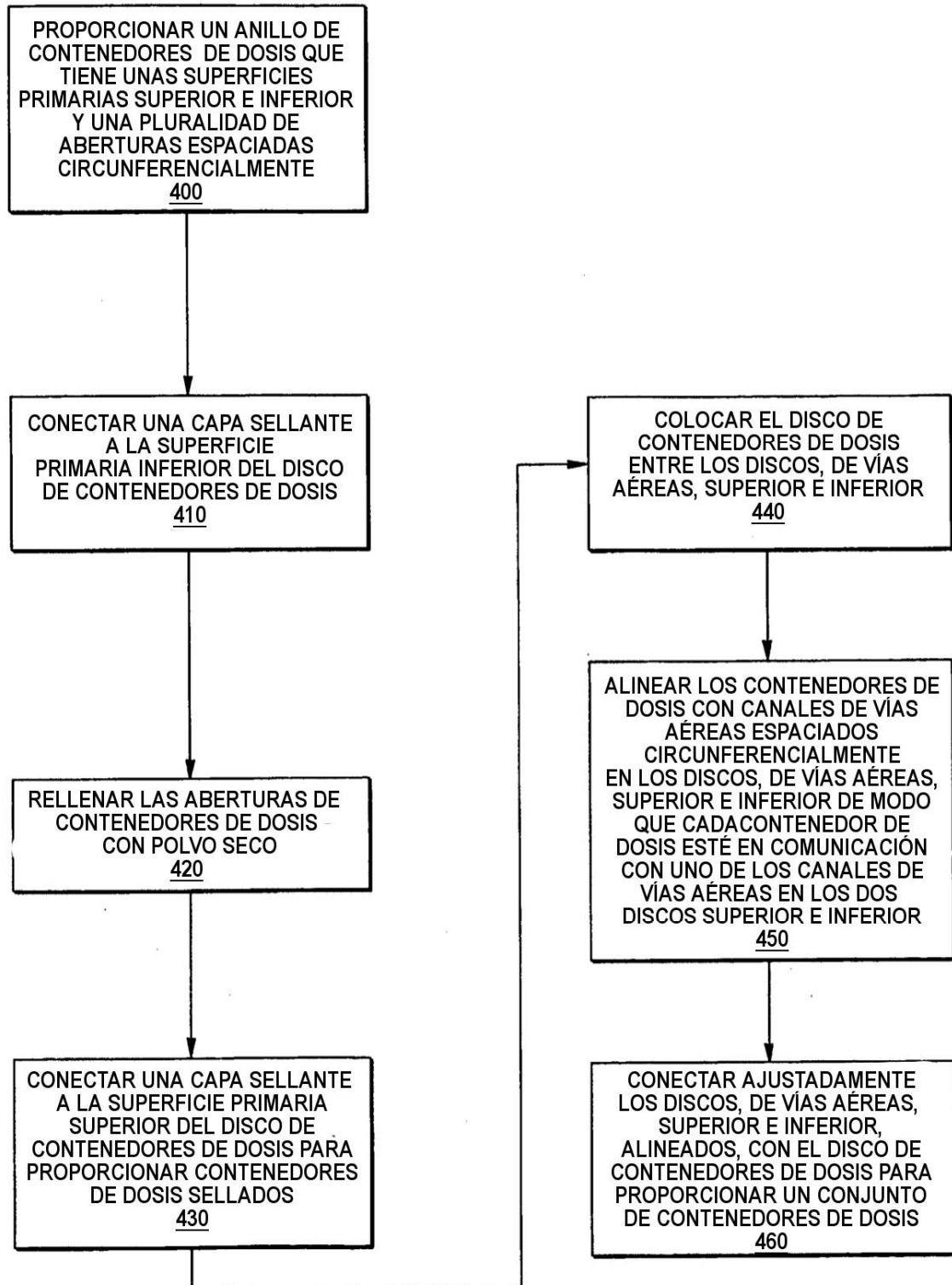


FIG. 21

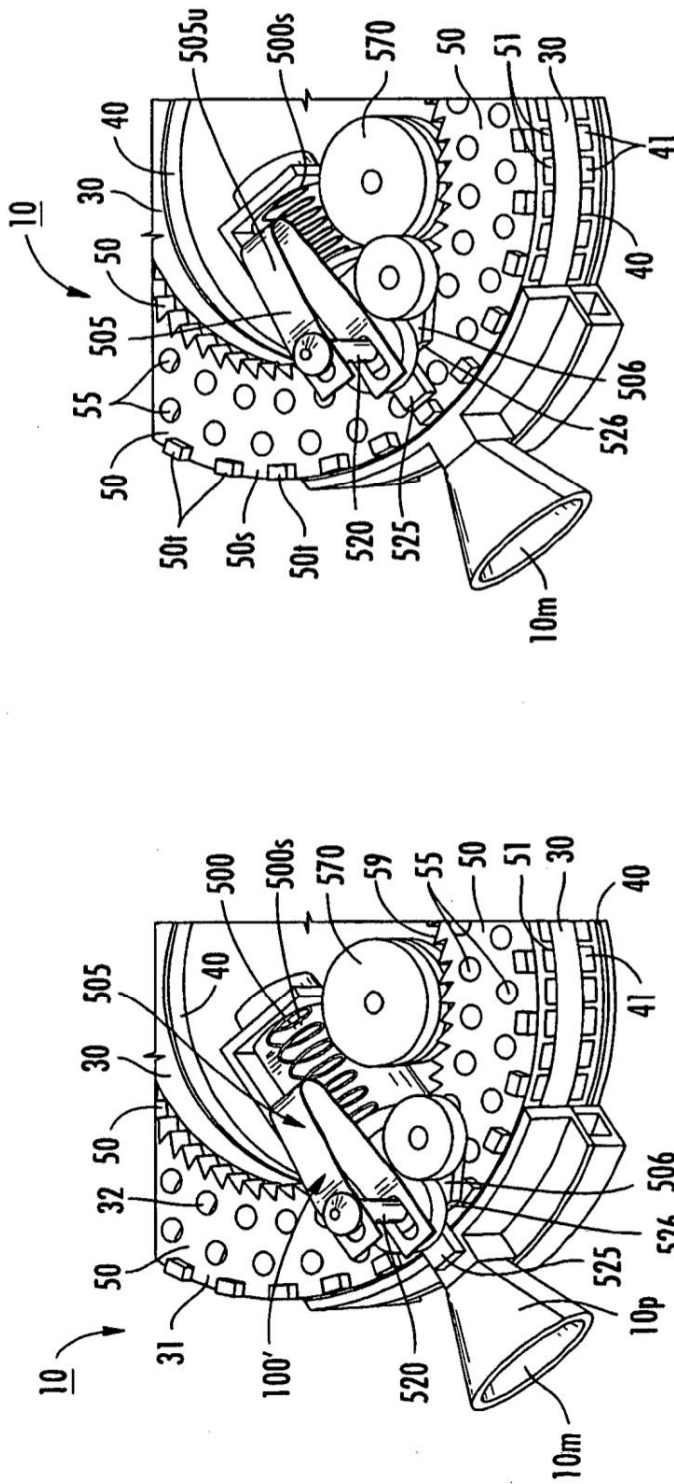


FIG. 22B

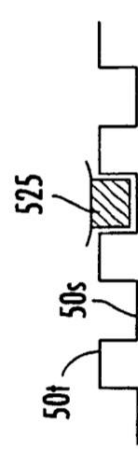


FIG. 23A

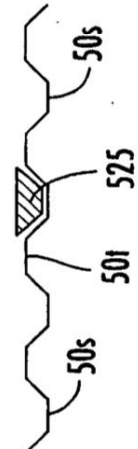


FIG. 23B

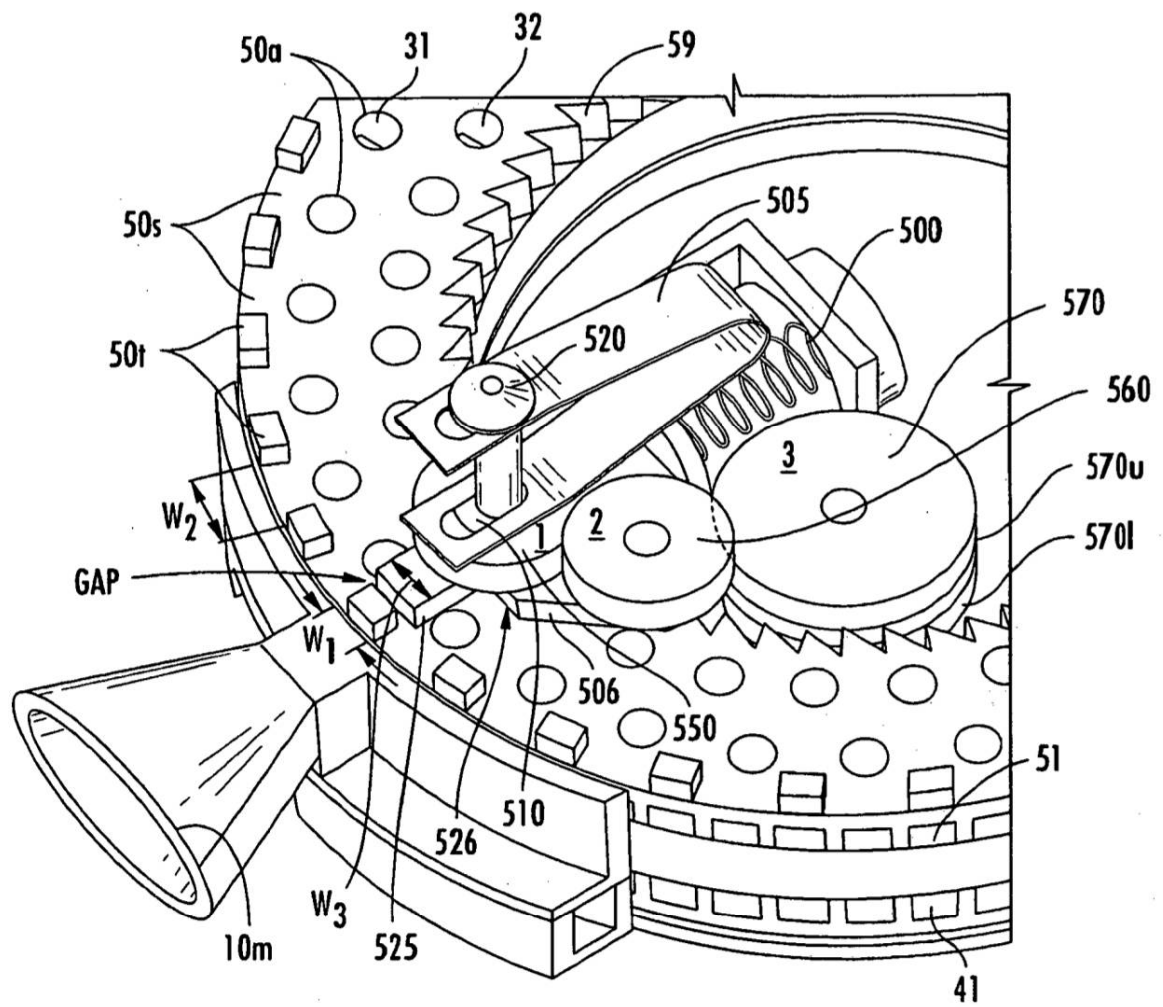


FIG. 24

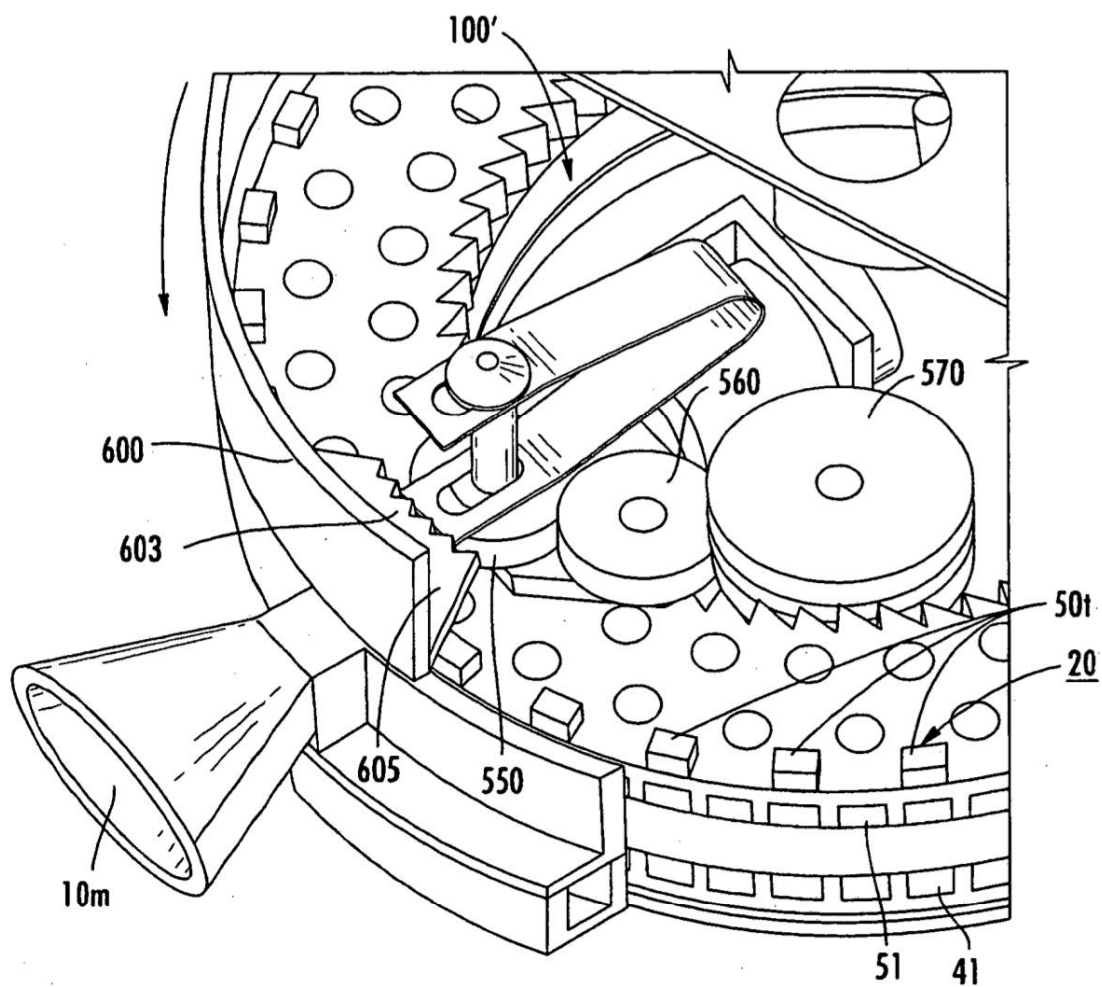
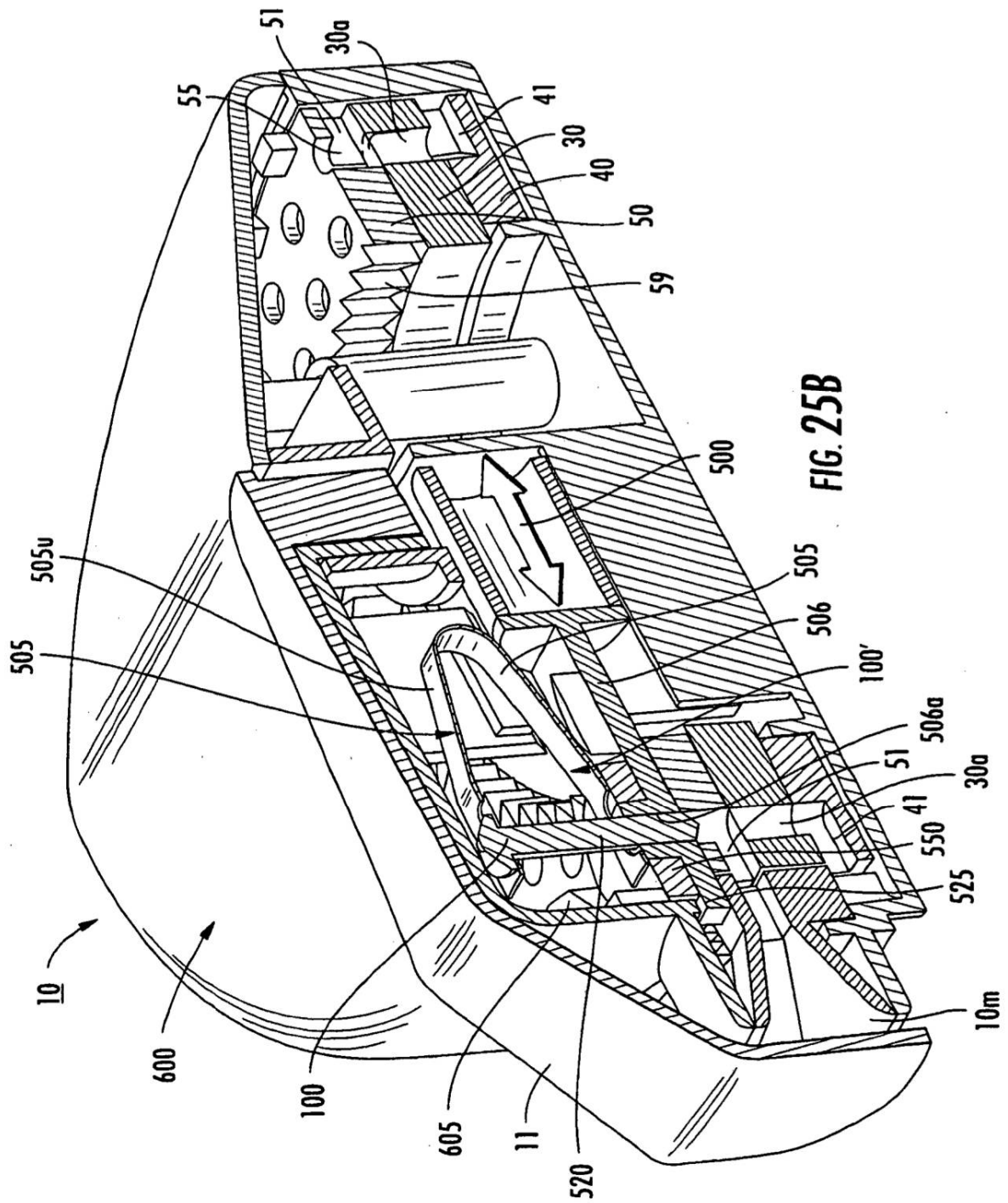


FIG. 25A



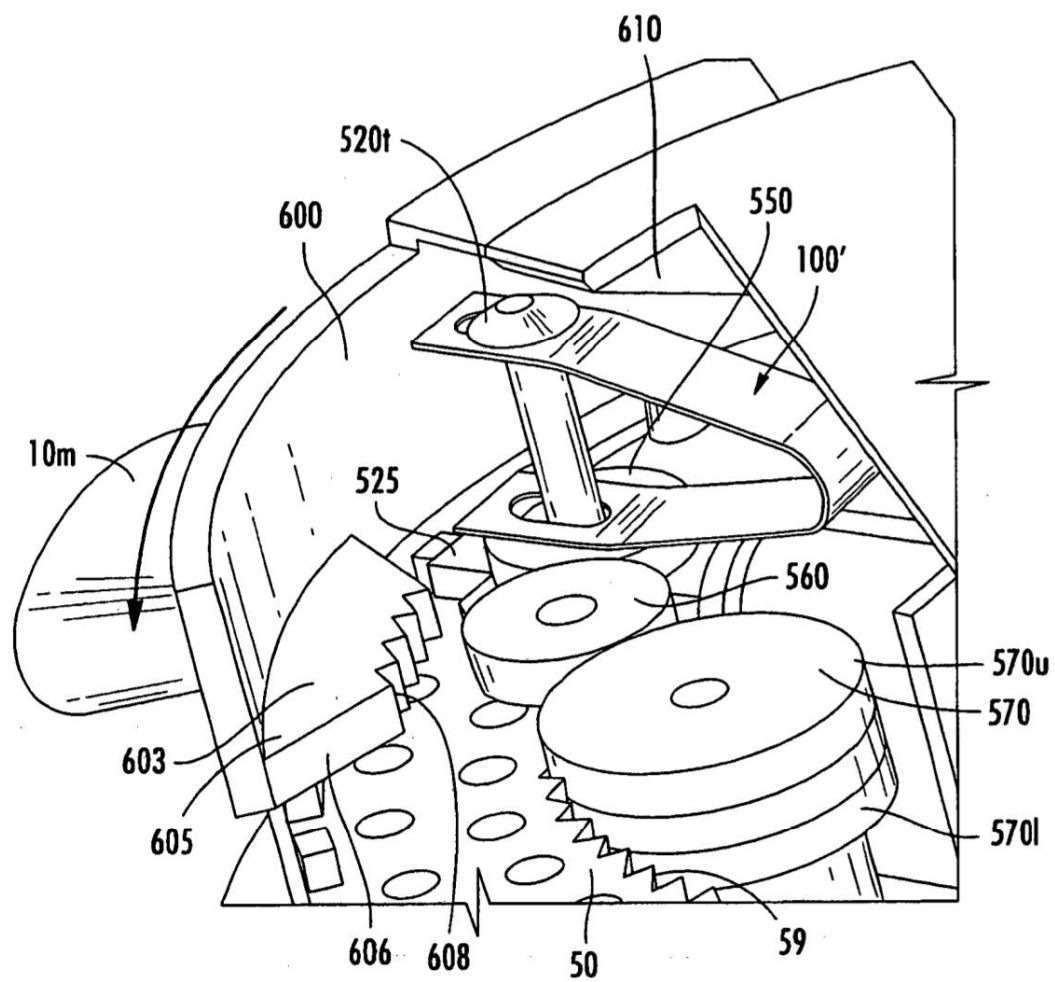


FIG. 26

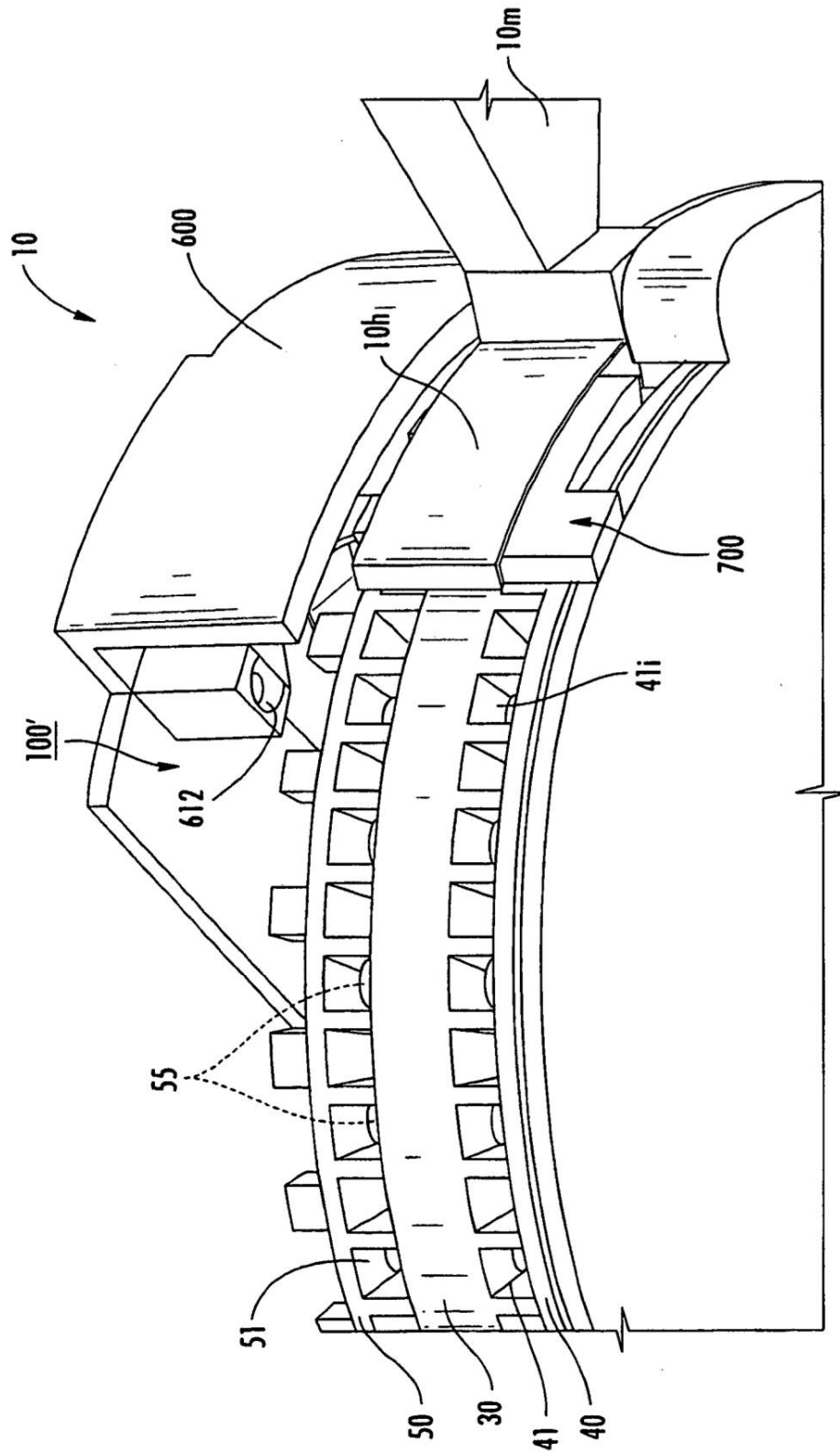


FIG. 27

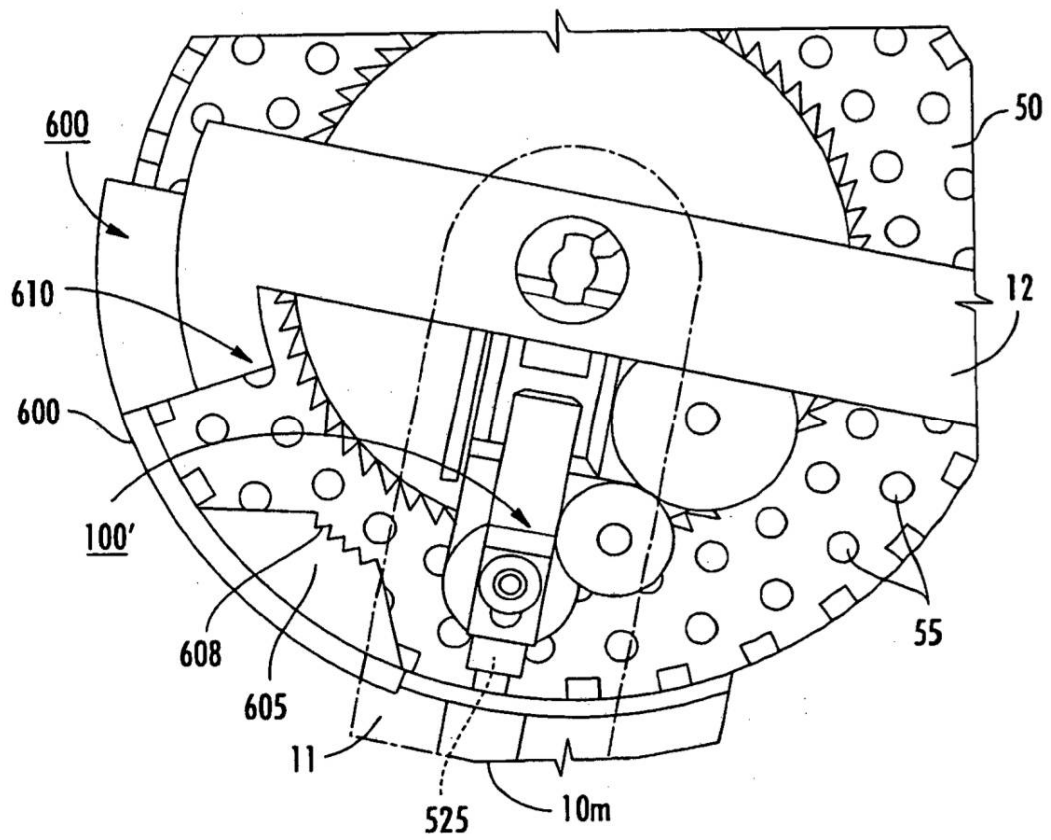


FIG. 28

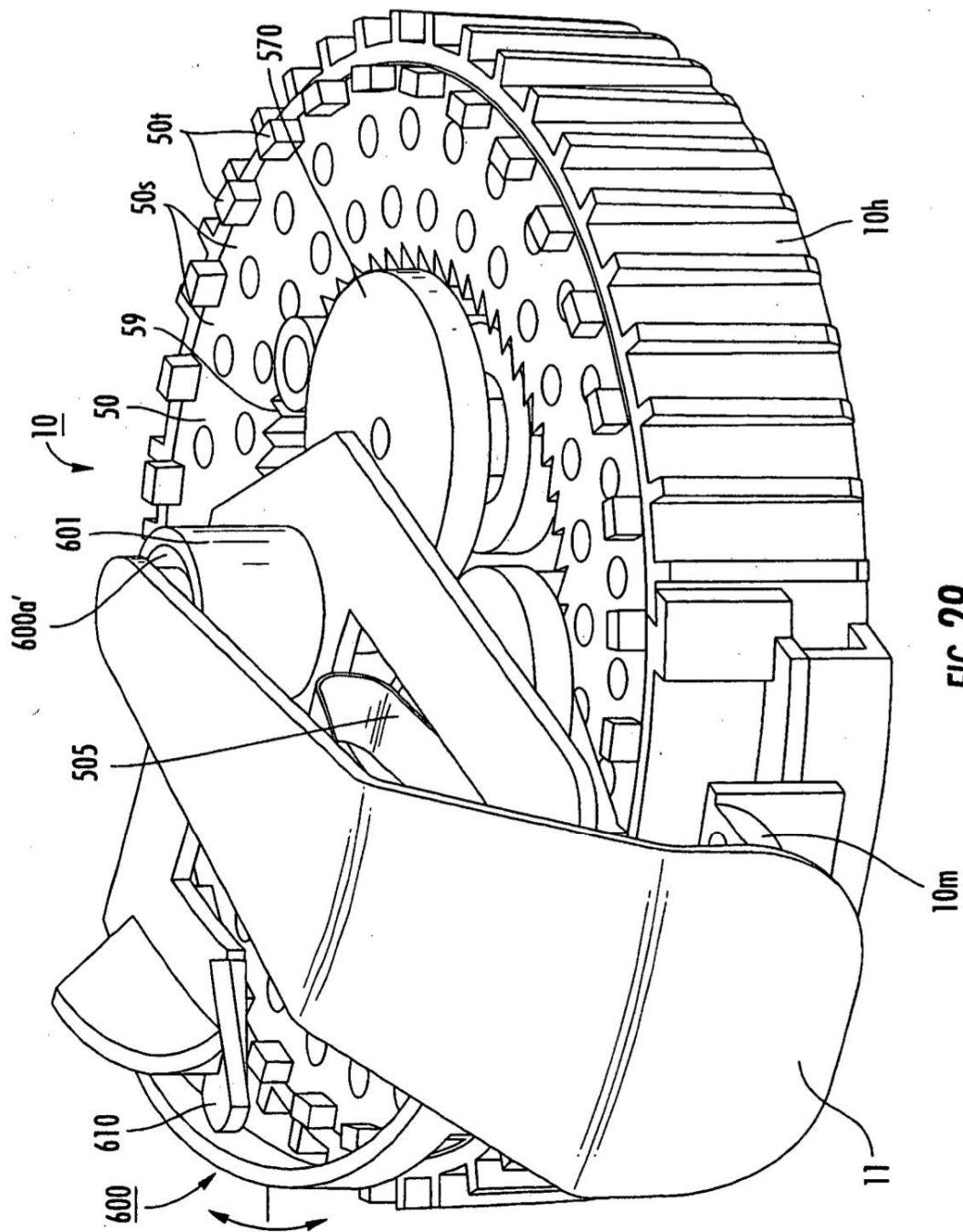


FIG. 29