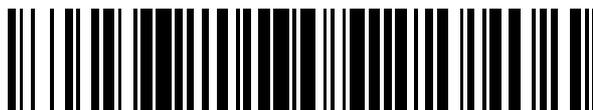


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 875**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2009 E 09724539 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2254629**

54 Título: **Sistema de inhalación de polvo seco**

30 Prioridad:

27.03.2008 US 40112 P
08.01.2009 US 143370 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2016

73 Titular/es:

MANKIND CORPORATION (100.0%)
25134 Rye Canyon Loop, Suite 300
Valencia, CA 91355, US

72 Inventor/es:

SMUTNEY, CHAD C.;
KINSEY, P. SPENCER;
POLIDORO, JOHN M.;
SAHI, CARL R.;
ADAMO, BENOIT;
MCLEAN, SCOTT;
OVERFIELD, DENNIS y
BRYANT, ANTHONY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 560 875 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

Sistema de inhalación de polvo seco

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio según 35 U.S.C. § 119(e) de las Solicitudes Provisionales Estadounidenses número 61/040.112, presentada el 27 de Marzo de 2008 y 61/143.370, presentada el 8 de Enero de 2009.

10 **Campo de la técnica**

Se da a conocer un sistema de administración de medicamentos pulmonares. El sistema incluye un inhalador de polvo seco; y un cartucho de dosis unitaria para usar con el inhalador. El cartucho puede contener una formulación de medicamento para administración pulmonar, por ejemplo, una formulación que comprende una dicetopiperazina y un ingrediente activo que incluye péptidos y proteínas tales como insulina y péptido 1 glucagonoide. El inhalador de polvo seco es compacto y comprende una carcasa y una boquilla que tiene una cámara para instalar el cartucho de dosis unitaria que contiene el medicamento y que puede separarse de su carcasa por facilidad de limpieza.

20 **Antecedentes**

Los sistemas de administración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que introducen ingredientes activos en la circulación son numerosos e incluyen administración oral, transdérmica, inhalación, subcutánea e intravenosa. Los medicamentos administrados por inhalación se administran normalmente utilizando aire con propelentes a una presión positiva con respecto a la presión atmosférica. Tales sistemas de administración de medicamentos administran medicamentos en forma de aerosol, nebulizados o vaporizados. Más recientemente, la administración de medicamentos al tejido pulmonar se ha venido efectuando con inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco pueden ser activados por la respiración para administrar medicamentos convirtiendo las partículas de medicamento de un vehículo en un fino polvo seco que es arrastrado por un flujo de aire e inhalado por el paciente. Los medicamentos administrados mediante el uso de un inhalador de polvo seco ya no están solo previstos para tratar enfermedades pulmonares, sino que también pueden usarse medicamentos específicos para tratar muchas condiciones, incluyendo diabetes y obesidad.

Los inhaladores de polvo seco, utilizados para administrar medicamentos a los pulmones, contienen un sistema de dosificación de una formulación de polvo normalmente suministrada a granel o cuantificada en dosis individuales almacenadas en compartimentos de dosis unitaria, como capsulas de gelatina dura o blísteres. Los contenedores a granel están equipados con un sistema de medición operado por el paciente para aislar una sola dosis de polvo inmediatamente antes de la inhalación. La reproducibilidad de la dosificación exige que la formulación sea uniforme y que la dosis pueda ser administrada al paciente con resultados consistentes y reproducibles. Por consiguiente, el sistema de dosificación debe funcionar para descargar toda la formulación, completa y eficazmente, durante una maniobra de inspiración cuando el paciente toma su dosis. Las propiedades del flujo de la formulación en polvo, y la estabilidad física y mecánica a largo plazo, son más críticas para los recipientes a granel que para los compartimentos de dosis unitaria. Es más fácil conseguir una buena protección antihumedad en los compartimentos de dosis unitaria, tales como los blísteres, aunque las láminas que se usan para sellar los blísteres y la subsiguiente formulación de medicamentos pierden viabilidad con un almacenaje prolongado.

Los inhaladores de polvo seco como los que se describen en la Patente Estadounidense N° 7.305.986 y la Patente Estadounidense N° 10/655.153 (US 20040182387) pueden generar partículas primarias de medicamento o nubes de inhalación adecuadas durante una maniobra de inspiración por desaglomeración de la formulación de medicamento en el interior de una cápsula. La cantidad de medicamento fino descargada por la boquilla del inhalador durante la inhalación depende en gran medida de las fuerzas entre las partículas de la formulación en polvo (entre partículas de medicamento o entre partículas de medicamento y excipiente) y de la eficiencia del flujo de aire medida por la caída de presión y el caudal entrante y saliente del dispensador de polvo seco. Los beneficios de administrar medicamentos a través de la circulación pulmonar son numerosos, e incluyen una rápida absorción en la circulación arterial, evitación de degradación del medicamento por el metabolismo del hígado, facilidad de uso, es decir, carencia de la incomodidad de administración por otras vías de administración.

Los productos para inhaladores de polvo seco desarrollados para inhalación pulmonar han tenido un éxito limitado hasta la fecha, debido a su falta de funcionabilidad. Algunos de los problemas persistentes observados en los inhaladores de la técnica anterior incluyen la resistencia del dispositivo, inconveniencia del equipo, y/o falta de adaptación del paciente. Por lo tanto, los inventores han diseñado y fabricado un inhalador de polvo seco con consistentes propiedades de administración de medicamento, facilidad de uso sin incomodidad, mayor resistencia, y geometrías distintas que permitirán una mayor adaptación del paciente.

65 **Sumario**

Se dan a conocer sistemas de inhalador de polvo seco para la administración pulmonar de productos farmacéuticos.

Los sistemas de inhalación de polvo seco comprenden un dispositivo de inhalación o inhalador de polvo seco y al menos un cartucho que contiene una formulación farmacéutica que comprende al menos un ingrediente activo para su administración a la circulación pulmonar. Los presentes sistemas de inhalación proporcionan dispositivos resistentes que son reutilizables, utilizan cartuchos de dosis unitaria premedida y sus componentes principales pueden desmontarse para facilitar la limpieza. Los dispositivos también proporcionan sistemas de inhalación de alta resistencia que permiten la desaglomeración de partículas secas de polvo, tienen un flujo de aire consistente y son de uso sencillo y fácil.

En una realización, un inhalador de polvo seco comprende una carcasa y una boquilla, cuya carcasa comprende una sección de encaje de boquilla estructuralmente configurada para encajar con la boquilla, y siendo la boquilla desmontable en posiciones predeterminadas con relación a la carcasa, y teniendo un conducto que permite el flujo de aire entre unas bocas de entrada de aire y de salida de aire, y comprendiendo una cámara y una sección de colocación oral; estando además la boquilla estructuralmente configurada para que sea móvil dentro de la carcasa en una posición encajada y desmontable de la carcasa en una posición predeterminada. La boquilla del inhalador de polvo seco está estructuralmente configurada para recibir, mantener y/o liberar de la cámara un cartucho contenedor de medicamento.

En otra realización, la carcasa comprende un contenedor estructuralmente configurado para adaptarse a la boquilla y tiene una o más aberturas para permitir la admisión de aire a la cámara de la boquilla. En tal realización, la carcasa tiene mecanismos de sujeción para mantener la cámara de la boquilla y permitir que el conjunto de la boquilla pueda moverse en el interior de la carcasa hasta una posición de almacenamiento, una posición de carga/descarga del cartucho, una posición de separación de la boquilla, una posición de inhalación, y en orden inverso.

En otra realización más, el conjunto de boquilla encaja la boquilla en la sección de encaje de boquilla de la carcasa. La carcasa puede comprender una sección de admisión de aire que tiene un conducto de aire con una o más primeras aberturas para permitir la admisión de aire ambiente y una segunda abertura en comunicación con la sección de encaje de boquilla que permite el flujo de aire a través del conducto de aire y hasta la sección de encaje con la carcasa. El encaje de la boquilla impide sustancialmente que el aire ambiente penetre en el conducto excepto por la una o más aberturas de la carcasa para admisión de aire. En una realización, la carcasa comprende también una sección de almacenaje de la boquilla.

En otra realización más, el conjunto de boquilla del inhalador de polvo seco puede moverse con relación a la carcasa, y el movimiento de la boquilla dentro de la carcasa puede reconfigurar un cartucho asentado en el inhalador desde una configuración cerrada hasta una configuración abierta, o desde una configuración abierta hasta una cerrada. El movimiento de la boquilla dentro de la carcasa puede ser de varios tipos, tales como translacional o rotacional. En tal realización, el movimiento alrededor de la carcasa es rotacional, y puede ser restringido con respecto a la carcasa en localizaciones predeterminadas para proporcionar la coincidencia de posiciones con la boquilla en uso. En una realización, por ejemplo, el movimiento del conjunto de la boquilla es rotacional y la boquilla puede rotar desde la posición de almacenaje hasta una posición de carga/descarga de cartucho y una posición de inhalación. En otra realización, la boquilla comprende además una sección de colocación oral de la boquilla y una sección de recepción de cartucho que contiene medicamento; estando la sección de recepción de cartucho configurada para permitir y dirigir el flujo de aire a través y alrededor del cartucho.

En una realización adicional, el conducto de aire de la sección de admisión de aire de la carcasa está en comunicación con la boca de salida de aire de la boquilla cuando el cartucho está en una configuración abierta. El conducto de flujo de aire está establecido desde una o más de las primeras aberturas de la carcasa; luego el aire pasa a través del conducto de flujo de aire por el interior de la carcasa y sale por una segunda abertura de la sección de encaje de la boquilla y penetra en la cámara de la boquilla, en donde un porcentaje del volumen de aire de admisión pasa a través del cartucho y un porcentaje del volumen de aire de admisión pasa alrededor del cartucho durante una maniobra de inhalación. En esta realización, el camino del flujo de aire entra después en la cámara de la boquilla y entra y sale del conducto de la sección de colocación oral de la boquilla. En una realización adicional, con un cartucho conteniendo medicamento colocado en la cámara, el flujo de aire que entra en la cámara desde la boca de salida de la carcasa se bifurca de manera que un porcentaje del volumen de aire de admisión pase a través del cartucho y un porcentaje del volumen de aire de admisión pase alrededor del cartucho. Ambos volúmenes de flujo de aire, el que sale del cartucho con un medicamento y el que fluye alrededor del cartucho, convergen antes de entrar y salir por la boca de salida de aire de la sección de colocación oral de la boquilla.

En otra realización, se proporciona un inhalador de polvo seco que comprende una carcasa y un conjunto de boquilla, teniendo la carcasa una pared superior, una pared inferior y unas paredes laterales; teniendo una sección de encaje de boquilla, una sección de almacenaje de boquilla y una sección de admisión de aire que tiene un conducto con una primera abertura para permitir la admisión de aire ambiente y una segunda abertura en comunicación con la sección de encaje de boquilla que permite el flujo de aire a su través; siendo desmontable el subconjunto de boquilla y comprendiendo una cámara estructuralmente configurada para alojar un cartucho y encajar con la sección de encaje de boquilla de la carcasa; extendiéndose desde la carcasa una sección de colocación oral y teniendo una entrada de aire que comunica con la cámara y una salida de aire en comunicación con el aire ambiente.

5 En las realizaciones aquí descritas, se proporciona un inhalador accionado por la respiración, que comprende un inhalador con unos valores de resistencia que pueden ser ajustables o cambiados a voluntad por el paciente, ya sea un adulto o un niño. En una realización, los valores de resistencia del inhalador pueden ser alterados cambiando las geometrías o configuración de los conductos de aire de manera que la distribución de flujo de aire a través del cartucho y alrededor del cartucho pueda variar. En una realización, los valores de resistencia del inhalador pueden variar entre 0,08 y 0,15 $\sqrt{\text{kPa/litros por minuto}}$. En ciertas realizaciones, la distribución del balance de flujo puede variar de aproximadamente 10 % a 30 % a través del cartucho y aproximadamente de 70 % a 90 % pasando alrededor del cartucho.

10 En una realización adicional mas, el sistema de inhalación de polvo seco comprende un inhalador de polvo seco accionado por la respiración, un cartucho que contiene medicamento, cuyo medicamento puede comprender una dicetopiperazina y un agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo comprende péptidos y proteínas. En otra realización, el sistema de inhalación comprende un cartucho que contiene un medicamento en el que el péptido o proteína puede ser una hormona endocrina, incluyendo insulina, péptido glucósico (GLP-1), hormona paratiroidea, proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), y similares.

15 En una realización, el sistema de inhalación de polvo seco puede comprender un cartucho que comprende una formulación para administración pulmonar que puede proporcionarse para el uso con diferentes fuerzas de dosificación, en el que el sistema puede administrar la dosificación con consistencia y de manera lineal. En esta realización, por ejemplo, múltiples cartuchos de una sola dosis, para ser administrados a un sujeto, pueden ser reemplazados o sustituidos indistintamente proporcionando el sistema con un único cartucho de la suma de la fuerza de dosificación de los múltiples cartuchos, en el que el sistema puede administrar una dosis bioequivalente con un único cartucho.

25 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1 ilustra una vista lateral tridimensional de una realización de un inhalador de polvo seco en una posición de almacenaje.

30 La FIG. 2 ilustra la vista del lado posterior del inhalador de polvo seco de la FIG. 1 mostrando el subconjunto de boquilla desplazado desde la posición de almacenaje hasta una posición de carga de cartucho en la que está abierta la caperuza. En esta realización también es la posición en la que puede separarse la boquilla.

35 La FIG. 3 ilustra la vista del lado posterior del inhalador de polvo seco de la FIG. 1 mostrando que el subconjunto de boquilla ha sido desplazado a la posición de inhalación para el uso.

La FIG. 4 ilustra la vista del lado posterior del inhalador de polvo seco de la FIG. 1 mostrando que el subconjunto de boquilla ha sido desplazado a una posición de descarga tras la inhalación.

40 La FIG. 5 ilustra el inhalador de polvo seco de la FIG. 1, mostrando el subconjunto de carcasa y el subconjunto de boquilla desencajados el uno del otro.

La FIG. 6 ilustra una sección de vista superior de un subconjunto de carcasa de un inhalador de polvo seco.

45 La FIG. 7 ilustra en sección transversal el inhalador de polvo seco representado en la FIG. 3.

La FIG. 8 ilustra el inhalador de polvo seco de la FIG. 1, mostrando una vista despiezada del subconjunto de carcasa.

50 La FIG. 9 ilustra el inhalador de polvo seco de la FIG. 1, mostrando el subconjunto de boquilla retirado del componente de carcasa.

La FIG. 10 ilustra el inhalador de polvo seco de la FIG. 1, mostrando una vista despiezada del subconjunto de boquilla.

55 La FIG. 11 ilustra una realización alternativa del sistema de inhalador de polvo seco mostrando el inhalador en una posición de carga de cartucho. La FIG. 11 también representa una realización de cartucho para uso con un inhalador de polvo seco de acuerdo con la presente descripción.

60 La FIG. 12 ilustra la realización de la FIG. 11 con un cartucho cargado en el inhalador de polvo seco con la caperuza abierta.

La FIG. 13 ilustra la realización de la FIG. 11 mostrando el inhalador de polvo seco en una posición de inhalación.

65 La FIG. 14 ilustra la realización de la FIG. 13 mostrando el inhalador de polvo seco en posición de inhalación

como una sección transversal a través del eje medio longitudinal.

La FIG. 15 ilustra una sección transversal de una realización en la que el inhalador de polvo seco está representado en la posición de dosificación y conteniendo un cartucho.

5 La FIG. 16 ilustra una realización de una vista lateral tridimensional de un cartucho para uso con el sistema de inhalador de polvo seco.

10 La FIG. 17 ilustra una realización de una vista posterior tridimensional de un cartucho para uso con el sistema de inhalador de polvo seco.

La FIG. 18 ilustra una realización de una vista tridimensional despiezada del cartucho para uso con el sistema de inhalador de polvo seco.

15 La FIG. 19 ilustra una velocidad de infusión de glucosa (GIR), promediada y corregida a la línea base, para dos cartuchos de 15 U y un cartucho de 30 U de un polvo de inhalación que comprende insulina y fumaril dicetopiperazina, y para 10 IU de AAR.

20 La FIG. 20A muestra una representación esquemática en sección transversal de un cartucho cargado en un portacartuchos para medir la presión a través del cartucho. La FIG. 20B ilustra un diagrama de un circuito de resistencia que ilustra los diversos resistores asociados con el portacartuchos ilustrado en la FIG. 20A.

25 La FIG. 21A ilustra una representación esquemática en sección transversal de una porción del inhalador mostrando las partes componentes. La FIG. 21B ilustra un diagrama de un circuito de resistencia de una realización de inhalador de la FIG. 21A que se usa para medir la resistencia y la presión del dispositivo.

La FIG. 22 representa una gráfica de regresión lineal que ilustra la resistencia R3 medida a través de un portacartuchos ejemplar ensayado, a caudales comprendidos entre 2 y 9 litros/min.

30 Descripción detallada

En las realizaciones dadas a conocer en el presente documento, se dan a conocer sistemas de inhalación de polvo seco para administrar medicamentos farmacéuticos a la circulación pulmonar. Los sistemas de inhalación comprenden un inhalador de polvo seco, accionado por la respiración o activado por la respiración, uno o más cartuchos conteniendo una formulación farmacéutica que comprende una o más sustancias farmacéuticas activas o ingredientes activos, y un vehiculo farmacéutico aceptable.

40 En la FIG. 1 se muestra una realización de un inhalador de polvo seco. En ella, el inhalador de polvo seco **100** comprende una carcasa **102** y un conjunto o subconjunto de boquilla desmontable **104**. La FIG. 1 ilustra el inhalador de polvo seco **100** en una posición cerrada o de almacenaje, en la que una sección **106** de colocación oral de boquilla (ilustrada en la FIG. 2) está guardada bajo una cubierta **108**. La FIG. 1 también ilustra una cubierta o tapa **110** sobre una cámara **112** de boquilla (ilustrada en la FIG. 2). En una realización de la FIG. 1, la carcasa **102** está estructuralmente configurada para que sea de forma relativamente rectangular, y tiene una pared superior **114**, una pared inferior **116**, una pared posterior **118**, una primera pared lateral **120**, una segunda pared lateral **122**, una sección de almacenaje de boquilla **124**, y una sección de admisión de aire como parte de la carcasa **102**.

50 La FIG. 2 ilustra el inhalador de polvo seco **100** de la FIG. 1, mostrando el inhalador en una posición de carga/descarga de cartucho con la tapa **110** abierta para permitir la inserción de un correspondiente cartucho en la cavidad central de la cámara de boquilla **112**. La FIG. 2 también ilustra que el subconjunto de boquilla desmontable **104** puede moverse, rotando sobre el eje y **204**, desde la posición de almacenaje en la carcasa hasta unos 90° con respecto al eje longitudinal x **202** de la carcasa **102**. En ciertas realizaciones, la posición de carga/descarga de cartucho del conjunto de boquilla **104** puede estar en cualquier ángulo predeterminado que se desee. Según se ilustra en la FIG. 2, la sección de encaje de boquilla **122** de la carcasa **102** es de forma relativamente circular sobre la pared lateral y es de menor altura en comparación con el resto de la carcasa **102** para acomodar la cámara de boquilla **112** y puede formar un extremo del inhalador **100**. La carcasa **102** también puede comprender un conducto de aire con una o más primeras aberturas para permitir la admisión de aire ambiente y una segunda abertura en comunicación con la sección de encaje de boquilla **122** que permite el flujo de aire desde la sección de admisión, a través del conducto, hasta la cámara de boquilla **112** en la posición de inhalación.

60 La FIG. 3 muestra el inhalador de polvo seco **100** ilustrado en la FIG. 1, mostrando el conjunto de boquilla desmontable **104** en una posición extendida o de inhalación. En esta realización, el conjunto de boquilla desmontable **104** está rotado sobre el eje y **204** un ángulo de unos 180° con respecto al eje longitudinal x **202** de la carcasa **102**. En algunas realizaciones, dependiendo de la configuración estructural del diseño del cartucho, puede variarse la posición de inhalación del conjunto de boquilla **104**, para adaptarlo al inhalador, y los grados de rotación que puede girarse el cartucho para alinear adecuadamente las aberturas que permiten al aire entrar y salir del cartucho llevando una nube de medicamento hasta la boca de salida **302** de la boquilla.

La FIG. 4 ilustra el inhalador de polvo seco **100** de la FIG. 1, mostrando el conjunto de boquilla desmontable **104** que puede moverse alrededor de la posición de carga/descarga después del uso. Deberá observarse que la tapa **110** permanece cerrada durante el movimiento del conjunto de boquilla desmontable **104** sobre la carcasa **102**. La FIG. 4 también ilustra que la sección de colocación oral de la boquilla **106** puede ser configurada con un depresor de lengua **402** que sirve para presionar adecuadamente la lengua de un usuario.

La FIG. 5 ilustra el inhalador de polvo seco **100** de la FIG. 1 que comprende las partes componentes, el conjunto de boquilla desmontable **104** y la carcasa **102**. Comprendiendo el conjunto de boquilla desmontable **104** una cámara de boquilla **112** estructuralmente configurada con una zona de sujeción de cartucho **502**, uno o más cinturones **504** y una o más bridas **506**, la tapa **110** y una boca de entrada de aire **508** que se comunica con la segunda abertura de la carcasa para encajar con la sección de encaje de boquilla **122** de la carcasa **102**; extendiéndose la sección de colocación oral de boquilla **106** desde la cámara de boquilla **112** y teniendo una boca de entrada de aire **508** que se comunica con la cámara de boquilla **112** y una boca de salida de boquilla **302** que está en comunicación con el aire ambiente. En la FIG. 2 y la FIG. 5 se muestra también una chaveta de accionamiento **510** configurada para tener un indicador **512**, por ejemplo en forma de lágrima, para la adecuada colocación de un cartucho en el inhalador de polvo seco **100**. La adecuada alineación de un cartucho en el inhalador indica la correcta orientación rotacional y determina el buen asentamiento, inserción y vaciado del cartucho durante el uso. En tal realización, un cartucho no puede quedar adecuadamente asentado a menos que la lágrima **1602** del cartucho **1600** (FIG. 11) y la chaveta de accionamiento **510** estén alineadas entre sí.

La tapa **110** está situada sobre la cámara **112** de boquilla y está mecánicamente conectada al conjunto de boquilla desmontable **104** por una bisagra **514**. La tapa **110** tiene una superficie externa y una superficie interna y está estructuralmente configurada con un yunque en su superficie superior interna y relativamente centrado dentro de la parte superior. La tapa **110** solo puede abrirse cuando el conjunto de boquilla desmontable **104** está en la posición de carga/descarga. Cuando el conjunto de boquilla desmontable **104** está encajado en la carcasa **102**, un mecanismo de enclavamiento impide el movimiento hasta una posición de dosificación/inhalación o hasta una posición de almacenaje cuando la tapa **110** esté abierta o levantada. El mecanismo de enclavamiento puede comprender, por ejemplo, uno o más cinturones o brazos radiales flexibles, que están incorporados en las paredes de la cámara de boquilla **112** y actúan como un mecanismo autosincronizante **602** en la FIG. 6. El mecanismo de enclavamiento permite al conjunto de boquilla desmontable **104** obtener una apropiada alineación de las diversas posiciones cuando el inhalador de polvo seco **100** está en uso. La tapa **110** puede mantenerse en una posición cerrada gracias a un mecanismo de bloqueo, por ejemplo una protuberancia cargada por muelle tal como un botón de bloqueo que puede enganchar un trinquete receptor dentro de la carcasa **102**. En una realización alternativa, el mecanismo de bloqueo comprende una extensión ascendente de la pared de carcasa. El mecanismo de bloqueo **602** puede servir también para asegurar el subconjunto de boquilla frente a una rotación adicional. La posición alineada del conjunto de boquilla desmontable **104** permite usar adecuadamente el inhalador e impide el movimiento del conjunto de boquilla desmontable **104** hasta la posición de dosificación si no está apretada la tapa **110**.

La FIG. 5 también ilustra la carcasa **102** separada del conjunto de boquilla desmontable **104** mostrando que la sección de encaje de boquilla **122** tiene una abertura o cavidad **516** con una pared superior **114** parcialmente discontinua para adaptar, recibir y sujetar el conjunto de boquilla desmontable **104**, y está estructuralmente configurada para acomodar la boquilla. La carcasa **102** está configurada para tener una proyección ascendente de la pared o segunda brida **518** alrededor de la porción superior externa de la sección de encaje de boquilla **122** y una protuberancia en su pared inferior, configurada como una chaveta de accionamiento, configurada para coincidir con una estructura de chavetero de un cartucho. La adecuada alineación de un cartucho dentro del inhalador de polvo seco **100** depende de la chaveta de accionamiento **510**, que tiene un indicador **512** y una o más muescas **126** (FIG. 2) en el conjunto de boquilla desmontable **104** y la chaveta de accionamiento **510**, y de la carcasa **102**.

La carcasa **102** comprende una sección de encaje de boquilla **122** que tiene una pared externa, una pared interna y una pared inferior, contiguas a las respectivas paredes laterales e inferior de la carcasa **102**, y configuradas para adaptarse a la sección de mezcla del conjunto de boquilla desmontable **104**. La FIG. 6 ilustra una sección transversal paralela a través del plano medio longitudinal de la carcasa **102** que contiene una porción de la cámara de boquilla **112**. La FIG. 6 ilustra también el mecanismo de enclavamiento **604** (cinturones **504** en la FIG. 5); definiendo la pared interna de cámara **606** un espacio para alojar un cartucho. Una estructura circular o tapón **608** es la pared del conducto de aire de la carcasa **102** que es continua a la pared posterior **118** de la carcasa **102**.

La FIG. 7 ilustra una vista en sección transversal del inhalador de polvo seco **100** en una posición de dosificación o inhalación. Según se aprecia en la FIG. 7, la carcasa **102** tiene una forma sustancialmente rectangular, aunque también son adecuadas otras formas. La carcasa **102** comprende una o más bocas de entrada o primeras aberturas **702**, un conducto de aire **704**, un pistón de carcasa **706** y un muelle **708**, y una boca de salida **710** que se abre a la sección de encaje de boquilla **122** y está alineada con la boca de entrada de la cámara de boquilla **112**. El conducto de aire **704** tiene una o más aberturas **712** que permiten la entrada del flujo de aire.

La sección de encaje de boquilla **122** está parcialmente configurada en forma de copa, comprendiendo además una segunda chaveta de accionamiento **802**, según se aprecia en la FIG. 8, desde la pared inferior **116**, configurada para recibir y mantener un cartucho que contiene medicamento. La FIG. 7 muestra también el encaje entre la brida **506**

de la cámara de boquilla **112** y la carcasa **102**; la bisagra **514**, la tapa **110** y la sección de colocación oral de boquilla **106** con el depresor de lengua **402** y el conducto de flujo de aire **714** del conjunto de boquilla desmontable **104**.

La FIG. 8 representa una vista despiezada de la carcasa **102** ilustrando los componentes integrales del inhalador de polvo seco **100**, incluyendo el tapón **608**, el pistón **706** y el muelle **708** que se montan en el conducto **704**; la estructura externa de la carcasa **102** que comprende la pared posterior **118**, la pared lateral **120**, la pared superior **114** y la pared inferior **116**; la sección de encaje de boquilla **122** con la segunda chaveta de accionamiento **802** y la puerta deslizante **804** que cubre el compartimento de almacenaje para la sección de colocación oral de boquilla **106**. El conducto de aire **704** está configurado con una abertura o agujero **712** que, durante una maniobra de inspiración, permite y dirige hacia la sección de encaje de boquilla **122** el flujo de aire que penetra en la carcasa **102**. La sección de encaje de boquilla **122** puede comprender también un mecanismo de sujeción que puede comprender protuberancias o proyecciones, desde la pared interna de la cámara, que coinciden con la brida **506** y la estructura coincidente **902** de la cámara de boquilla **112**, según se aprecia en la FIG. 9. En esta realización, el pistón **706** y el muelle de compresión **708** actúan como un mecanismo indicador, situado en el conducto de aire **704** de la carcasa **102**, estructuralmente configurado para indicar el esfuerzo inspiratorio. El pistón **706** y el muelle **708** pueden estar colocados en otras posiciones del camino del flujo de aire del inhalador de polvo seco **100**. Durante una maniobra de inspiración, el flujo de aire que penetra en el conducto de aire **704**, dentro de la carcasa **102**, pasa alrededor del pistón **706** y mueve el pistón **706** para comprimir el muelle **708**. Este mecanismo de control del flujo de aire durante la inhalación indica el esfuerzo inspiratorio por medio de una sensación táctil. En una realización, el mecanismo indica el esfuerzo inspiratorio por medio de un clic audible. En otra realización, el mecanismo indica el esfuerzo inspiratorio por medio de una sensación táctil y/o un clic audible. La sección de encaje de boquilla **122** de la carcasa **102** tiene una o más protuberancias, tales como unas estructuras coincidentes **902**, que coinciden con la cámara de boquilla **112** para sujetar la boquilla cuando el inhalador de polvo seco **100** está en uso.

En funcionamiento, se rota el conjunto de boquilla desmontable **104** desde una posición de almacenaje hasta una posición de carga/descarga de cartucho en la que se abre la tapa **110** y se coloca y se asienta firmemente en la cámara de boquilla **112** un cartucho conteniendo medicamento. La tapa **110** contiene en su interior un yunque **1102** (FIG. 11) que, si un cartucho está insertado en la posición correcta, el yunque asegurará además que el cartucho alcance una adecuada alineación vertical. Un empuje descendente de la tapa **110** cierra la cubierta, y el conjunto de boquilla **104** desmontable puede rotar hasta la posición de dosificación, en la que un seguro de alineación mantiene el conjunto **104** de boquilla desmontable en su sitio. Si no se ha logrado la alineación vertical adecuada, no puede cerrarse por completo la tapa **110** y no puede producirse la subsiguiente rotación del conjunto de boquilla desmontable **104**. Esto proporciona un mecanismo de enclavamiento.

La FIG. 9 ilustra un conjunto de boquilla desmontable **104** que ha sido separado de la carcasa **102**. El conjunto de boquilla desmontable **104** comprende la cámara de boquilla **112**, la tapa **110** articulada al conjunto de boquilla desmontable **104** de manera que en una posición cerrada la tapa **110** cubra la cámara de boquilla **112**, y la sección **106** de colocación oral de boquilla que tiene el conducto de aire **714** con la boca de salida de boquilla **302**. La cámara de boquilla **112** comprende la boca de entrada de aire **508**, una o más bridas **506** que tienen unos huecos y una estructura coincidente **902** para coincidir con la carcasa **102** y sujetar a la misma el conjunto de boquilla desmontable **104**. La brida **506**, situada en el extremo inferior de la cámara de boquilla **112**, está estructuralmente configurada para encajar con la carcasa **102**, y comprende múltiples segmentos que tienen huecos entre los segmentos; la sección de huecos contiene la estructura coincidente **902** para coincidir con la carcasa **102**. Los múltiples segmentos de la brida **506** y los huecos entre los segmentos pueden situarse en posiciones predeterminadas de la cámara de boquilla **112** para efectuar una adecuada sujeción del conjunto de boquilla desmontable **104** en la carcasa **102**.

La FIG. 10 es una vista despiezada del conjunto de boquilla desmontable **104**. La cámara de boquilla **112** comprende la chaveta de accionamiento **510** con el indicador **512**, la tapa **110**, la sección de colocación oral de boquilla **106**, el mecanismo de sujeción de cartucho **1002**, un muelle radial **1004**, uno o más cinturones **504** y los trinquetes **1006** de enclavamiento.

En las realizaciones descritas en este documento, el inhalador de polvo seco **100** está estructuralmente configurado para presentar una resistencia graduable al flujo de aire, que es modular. La resistencia del inhalador de polvo seco **100** puede modificarse variando el área de sección transversal en cualquier sección del conducto de aire **714** del inhalador. En una realización, el inhalador de polvo seco **100** puede tener una resistencia al flujo de aire con un valor de aproximadamente 0,08 a 0,13 raíz cuadrada de kPa/litros por minuto.

En una realización alternativa ilustrada en las FIGs 11-14, el inhalador de polvo seco **100** comprende una carcasa **1104** alternativa configurada para ser compacta y comprende una configuración en forma cuadrada que ajusta estrechamente con el conjunto de boquilla desmontable **104**. El conjunto de boquilla desmontable **104** es de estructura similar, si no idéntica en algunas realizaciones, a la realización descrita con respecto a las FIGs 1-10. La FIG. 11 representa un inhalador de polvo seco **1100** alternativo en la posición de carga/descarga de cartucho, con la tapa **110** abierta, la sección de colocación oral de boquilla **106**, la boca de salida de boquilla **302**, el yunque **1102**, la cámara de boquilla **112** y el mecanismo de enclavamiento **604** (FIG. 6). El cartucho **1600** tiene un indicador de lágrima **1602** para alinear con el indicador **512** de la cámara de boquilla **112** para la adecuada inserción. En esta

realización, la carcasa **1104** alternativa tiene una entrada de aire situada en una de las paredes laterales; aunque en realizaciones alternativas la entrada de aire puede ser uno o más orificios colocados en otras posiciones, por ejemplo en la pared inferior **1106** de carcasa alternativa. El inhalador de polvo seco **1100** alternativo puede tener en la carcasa una o más aberturas de tamaño, forma y situación variables.

Los cartuchos tales como el cartucho **1600** pueden ser adaptados al inhalador de polvo seco conteniendo un medicamento en polvo seco para su inhalación, y están configurados para administrar una sola dosis unitaria de un medicamento. En una realización, el cartucho **1600** puede estar estructuralmente configurado para contener una dosis de, por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg a 30 mg de polvo seco para su inhalación.

La FIG. 12 ilustra un inhalador **1100** con el cartucho **1600** cargado y listo para cerrar la tapa **110**. Según puede observarse, la tapa **110** está en la posición abierta, la cámara de boquilla **112** y la carcasa **1104** alternativa con la entrada de aire **1202** alternativa. La FIG. 13 representa el sistema inhalador de polvo seco de la FIG. 12 en la posición de dosificación y listo para la inhalación.

La FIG. 14 representa una sección transversal del inhalador de polvo seco **1100** alternativo de la FIG. 13, mostrando las características internas del sistema de inhalador y cartucho. La tapa **110** sujeta firmemente el cartucho **1600** por medio del yunque **1102**, que luego se instala firmemente en la cámara de boquilla **112**. El conducto de flujo de aire **704** de la sección de colocación oral de boquilla **106** está comunicado con la boca de entrada de boquilla **1402** y la boca de salida de boquilla **302**.

En algunas realizaciones, según se muestra en la FIG. 15, el inhalador de polvo seco **100** comprende un conjunto de boquilla desmontable **104** que comprende la tapa **110**, sobre la zona 502 de sujeción de cartucho, móvil entre una posición cerrada y una posición abierta, que tiene el yunque **1102** que encaja con el cartucho **1600** en una posición cerrada, en el que la carcasa comprende además un mecanismo de control de flujo de aire que comprende una válvula de retención **1502**.

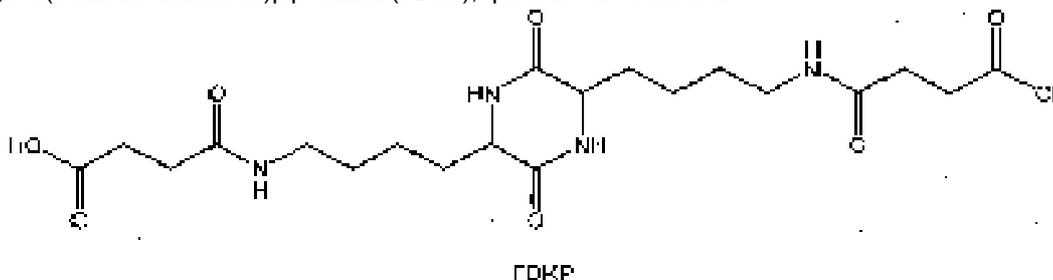
En las realizaciones descritas en este documento, el sistema de inhalador de polvo seco, en uso, tiene una distribución predeterminada de aire alrededor y a través de un cartucho funcionalmente configurado para mezclar un medicamento con aire, formando una nube de polvo para su administración al sistema pulmonar de un paciente. La distribución de aire predeterminada a través del cartucho puede variar de aproximadamente 10 a 30 % del volumen total de flujo de aire que penetra en el inhalador de polvo seco durante la inhalación. La distribución de aire predeterminada alrededor del cartucho puede variar de aproximadamente 70 a 90 % del volumen total de flujo de aire. El flujo de aire predeterminado que rodea el cartucho y el flujo de aire predeterminado que sale a través del cartucho convergen para cortar y desaglomerar además el medicamento en polvo antes de que salga por la boca de salida de la boquilla.

En una realización, el cartucho **1600** que contiene el medicamento, según se muestra en las FIGs 1-6-18, puede comprender una estructura con una forma definida que tiene una pared con una o más primeras aberturas **1604**, una segunda abertura **1702** y una tercera abertura **1802**, una lágrima **1602**, una característica de agarre **1606**, y un primer mecanismo de chaveta de inhalador **1608** y un segundo mecanismo de agarre de inhalador **1610**. El cartucho **1600** tiene una configuración cerrada que puede pasar a una configuración para dosificar un medicamento en polvo, o desde una posición abierta hasta una cerrada después del uso. El cartucho **1600** comprende además una superficie externa y una superficie interna que define un volumen interno; en el que la configuración cerrada restringe la comunicación, tal como el tránsito de aire hacia o a través del volumen interno, y la configuración abierta forma un paso de aire a través del volumen interno para permitir que un medicamento en polvo contenido en el mismo sea aerosolizado y administrado a un paciente en una corriente de flujo de aire creada por el usuario. La configuración abierta se establece proporcionando en las paredes del cartucho una o más aberturas (por ejemplo, primera abertura **1604**, segunda abertura **1702** y tercera abertura **1802**), orificios, ranuras o ventanas que pueden tener los bordes biselados para dirigir el flujo de aire. En una realización, el cartucho **1600** puede estar configurado con dos partes elementales, por ejemplo dos segmentos (por ejemplo, un primer segmento **1802** y un segundo segmento **1806**) que pueden tener en sus paredes unas aberturas que pueden estar alineadas entre sí en la configuración abierta, y estar en posiciones opuestas en las que las aberturas no están alineadas. En una realización, por ejemplo, el cartucho **1600** puede estar estructuralmente configurado en dos elementos separados que pueden ajustar entre sí y moverse el uno sobre el otro, teniendo cada uno unas aberturas que pueden alinearse entre sí, similarmente a las cápsulas descritas en la Patente Estadounidense N° 7.305.986. En esta realización, sin embargo, el cartucho **1600** está diseñado para funcionar integralmente con el inhalador de polvo seco y puede ser movido dentro del inhalador hasta unas posiciones predeterminadas.

En una realización, un método para administrar un ingrediente activo comprende: a) proporcionar un inhalador de polvo seco que comprende una carcasa y una boquilla, comprendiendo la boquilla una cámara que contiene un cartucho con una formulación en polvo seco que comprende una dicetopiperazina y el agente activo; teniendo el inhalador una distribución de flujo de aproximadamente 10 % a 30 % de flujo de aire pasando a través del cartucho, y b) administrar el ingrediente activo a un individuo, que necesite tratamiento, por inhalación rápida y profunda durante 4 a 6 segundos y, opcionalmente, repetir el paso b).

En las realizaciones descritas en este documento, el inhalador de polvo seco puede administrar una dosis de una formulación en polvo seco a un paciente con diferenciales de presión de 2 a 20 kPa.

5 En otra realización adicional, el método para tratar la hiperglucemia y/o la diabetes comprende la administración de una composición en polvo seco inhalable que comprende una dicetopiperazina que tiene la fórmula 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina, en la que X se selecciona del grupo consistente en succinil, glutaril, maleil y fumaril. En esta realización, la composición en polvo seco puede comprender una sal de dicetopiperazina. En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición en polvo seco, en la que la dicetopiperazina es 2,5-diceto-3,6-di(4-fumaril-aminobutil)piperazina (FDKP), que tiene la estructura:



10 con o sin un vehículo, o excipiente, farmacéuticamente aceptable.

15 En una realización, el sistema de inhalación comprende un inhalador de polvo seco activado por la respiración, un cartucho que contiene un medicamento, cuyo medicamento puede comprender una dicetopiperazina y un agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo comprende péptidos y proteínas. En otra realización, el sistema de inhalación comprende un cartucho que comprende un medicamento en el que el péptido o proteína puede ser una hormona endocrina, incluyendo insulina, GLP-1, calcitonina, hormona paratiroidea, proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), y análogos y similares.

20 En otra realización, el medicamento en polvo seco puede comprender una dicetopiperazina y un ingrediente farmacéuticamente activo. En esta realización, el ingrediente farmacéuticamente activo comprende un péptido, una proteína, una hormona, análogos de los mismos y combinaciones de los mismos, en el que el ingrediente activo es insulina, hormona paratiroidea 1-34, péptido 1 glucagónico (GLP-1), oxintomodulina, péptido YY, tirosina cinasa inducible por interleucina 2, tirosina cinasa de Bruton (BTK), cinasa 1 que requiere inositol (IRE1), heparina, o análogos de los mismos. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende fumaril dicetopiperazina e insulina.

30 En una realización particular, el sistema de inhalación de polvo seco puede comprender un cartucho que incluye una formulación para administración pulmonar que comprende FDKP y un péptido incluyendo, por ejemplo, insulina o GLP-1, que puede ser proporcionado para el uso con diferente fuerza de dosificación en un único o múltiples cartuchos. En una realización, el sistema puede administrar la dosificación eficientemente, con consistencia y de manera lineal. En esta realización, por ejemplo, múltiples cartuchos de una sola dosis para administrar a un sujeto pueden reemplazarse o sustituirse indistintamente proporcionando al sistema un único cartucho que tenga la suma de la fuerza de dosificación de los múltiples cartuchos. En una realización adicional, el sistema puede administrar una dosis proporcional, bioequivalente, con un solo cartucho. En una realización ejemplar que usa el sistema para tratar la diabetes con polvos de insulina inhalables, el sistema puede usar dos cartuchos de 15 U de un polvo de inhalación que comprende insulina y FDKP, o el sistema puede usar un solo cartucho de 30 U conteniendo un polvo de inhalación que comprende FDKP y administrar a un paciente dosis bioequivalentes de insulina. Similarmente, el sistema puede ser utilizado para administrar dosis más altas, por ejemplo, pueden usarse tres cartuchos de 15 U de un polvo de inhalación compuesto por insulina y FDKP, o un cartucho de 15 U más un cartucho de 30 U, o un solo cartucho de 45 U que contenga la formulación inhalable de insulina y FDKP. Alternativamente, dos cartuchos de 30 U conteniendo una formulación inhalable de insulina y FDKP pueden intercambiarse por un cartucho de 60 U de la formulación de insulina y FDKP.

45 En las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema de inhalación de polvo seco efectúa una exposición a la insulina proporcional a la dosificación, por lo que las dosificaciones son intercambiables. En una realización, la dosificación puede ser proporcionada como dosis rellena.

50 Ejemplos

Se incluyen los siguientes ejemplos para demostrar ciertas realizaciones de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas divulgadas en los ejemplos dilucidan técnicas representativas que funcionan bien en la puesta en práctica de la presente invención. No obstante, los expertos en la técnica deberán apreciar que, a la luz de la presente divulgación, pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan, y aún así obtener un resultado igual o similar sin salirse del alcance de la invención.

Ejemplo 1**Intercambiabilidad de la fuerza de dosificación**

- 5 El estudio fue efectuado en sujetos con diabetes mellitus tipo 1. Este estudio se efectuó para determinar si una formulación para administración pulmonar que comprendía insulina y dicetopiperazina en la formulación: 1) podría administrarse consistentemente usando diferentes fuerzas de dosificación y 2) si podría alcanzarse una linealidad de dosificación con dosis proporcionales, dado que la intercambiabilidad de las fuerzas de dosificación puede ser importante para la seguridad del paciente. Una insulina inhalada, comercializada por la técnica anterior, no conseguía esto, y las combinaciones de dosis no eran equivalentes, lo que llevaba a un riesgo potencial de dosificación incorrecta. Por lo tanto, un objetivo importante en el desarrollo del sistema de administración pulmonar con una formulación consistente en insulina y FDKP (insulina-FDKP) era conseguir una linealidad de la dosis sobre el margen terapéutico de la dosis.
- 10
- 15 En el estudio se hicieron comparaciones de exposición a la insulina tras la inhalación de dos cartuchos de 15 U de un polvo de insulina para inhalación y de un cartucho de 30 U de polvo de insulina para inhalación. Además se calculó la biodisponibilidad de insulina de un cartucho de 30 U de polvo de insulina-FDKP para inhalación comparada con una inyección subcutánea (sc) de 10-IU de insulina lispro (análogo de acción rápida [AAR]).
- 20 Se efectuó un estudio de administración repetida en ensayo abierto, fase I, monodosis, en sujetos con diabetes tipo 1 (TIDM) para comprobar el perfil farmacocinético o PK de 30 U de insulina-FDKP dosificada como un solo cartucho de 30 U y compararlo con dos cartuchos de 15 U administrados con el presente sistema de inhalación. También se probó una inyección subcutánea de 10 U del análogo de insulina de acción rápida (AAR, HUMALOG® (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN)). Los sujetos (edad: 19-61 años) fueron aleatorizados en 1 a 6 secuencias. Los sujetos activos recibieron insulina-FDKP o AAR entre 4 y 6 horas después de iniciar un clamp hiperinsulinémico-euglucémico. La aleatorización determinó el orden de la dosificación de insulina-FDKP (2 primeras visitas de tratamiento (tx)), y la localización de la inyección de AAR (abdomen, brazo o pierna; 3ª visita tx). Después se tomaron muestras de sangre y se analizó la insulina, insulina lispro y fumaril dicetopiperazina (FDKP (insulina-FDKP tx solo)). Al estudiar la insulina-FDKP, se efectuó la infusión de insulina basal con HUMALOG®, y cuando se estudió el HUMALOG®, se usó insulina humana regular. Las metodologías analíticas permitieron la medición independiente de cada insulina ensayada.
- 25
- 30

La Tabla 1 muestra los resultados del estudio. La exposiciones medias a la insulina (AUC_{0-360}) de un único cartucho de 30 U o dos cartuchos de 15 U fueron comparables. La exposición media a la FDKP (AUC_{inf}) también fue similar. La exposición a insulina y FDKP, t_{max} y $t_{1/2}$ (FDKP) fue la misma independientemente del número de cartuchos. Debido a los perfiles PK significativamente diferentes de la insulina-FDKP y el AAR, la tasa de exposición relativa media (AUC) depende del intervalo de tiempo estudiado. La exposición relativa media a la insulina (insulina-FDKP: HUMALOG® AUC, medias geométricas normalizadas a la dosis) comprobada a intervalos de tiempo de 0-180 min y 0-360 min fue de 24 % a 18 %.

35

40

Tabla 1

Parámetros PK insulina	2 cartuchos de 15 U TI	1 cartucho de 30 U TI I	10 IU Humalog
$AUC_{0-360}(\mu U \cdot \text{min}/\text{mL})$	3337	3397	5915
$AUC_{0-180}(\mu U \cdot \text{min}/\text{mL})$	3121	3199	4432
$C_{max}(\mu U/\text{mL})$	65,72	69,08	42,60
$t_{max}(\text{min})$	10	10	60
90 % CI (Tasa Media Geométrica: AUC_{0-360})	0,846, 1,141		ND
Parámetros FDKP PK			
$AUC_{0-480}(\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL})$	19552	20159	-
$AUC_{0-inf}(\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL})$	23146	24355	-
$C_{max}(\text{ng}/\text{mL})$	118	131	-
$t_{max}(\text{min})$	6	5	-
90 % CI (Tasa Media Geométrica: AUC_{0-480})	0,867, 1,084		

Este estudio evaluó también los efectos de las dosificaciones administradas y los requisitos de velocidad de infusión de glucosa (GIR) de los pacientes del estudio. La FIG. 19 ilustra los resultados de la evaluación de GIR. Los datos muestran la velocidad media de infusión de glucosa (GIR) corregida a la línea base para dos cartuchos de 15 U y un cartucho de 30 U de polvo de insulina-FDKP para inhalación y para la 10 IU de AAR. Después de ambos tratamientos con polvos de insulina-FDKP para inhalación, las GIRs alcanzaron un nivel máximo aproximadamente 30 minutos después de la administración, mientras que la GRI llegó al máximo aproximadamente 150 minutos después de la administración subcutánea de AAR. Las GIRs para el polvo de insulina-FDKP de inhalación volvió a la línea base aproximadamente a los 180 minutos, frente a 300 minutos para el AAR. En conclusión, el efecto de

45

50

bajada de glucosa del polvo de insulina-FDKP para inhalación de ambas formas de dosificación ensayadas fue comparable basándose en GIR AUC, GIR_{max} y GIR_{tmax}.

Ejemplo 2

5

Medición del valor de resistencia del inhalador de polvo seco

La resistencia total del inhalador y el cartucho puede medirse debido a que las bocas de entrada y salida de un cartucho actúan como resistores en serie. En primer lugar, se mide la resistencia debida a la boca de entrada en el portacartuchos. La representación en forma de esquema de circuito para el portacartuchos está ilustrada en las FIGs 20A y 20B, en las que el cartucho reposa en el portacartuchos en una configuración abierta y la circuitería está definida de tal modo que R3 representa la resistencia al flujo de aire que entra en el cartucho; R4 representa la resistencia al flujo de aire que sale del cartucho; Pa es el diferencial de presión a través del cartucho y P representa la presión medida a través de las bocas de entrada y salida. En segundo lugar, se determina la resistencia debida al sistema de inhalador que comprende el inhalador y el cartucho, según se ilustra en las FIGs 21A y 21B, en las que R1 representa la resistencia debida al flotador o válvula; R2 representa la resistencia al flujo de aire alrededor del cartucho; R3 representa la resistencia al flujo de aire a través del cartucho; R4 representa la resistencia al flujo de aire que sale del cartucho; P representa la presión medida; Pa representa la presión a través del sistema y F representa la medida de flujo total. Una vez determinados los valores de los resistores y teniendo las medidas de caída de presión, puede determinarse la distribución del balance de flujo a través y alrededor del cartucho.

Se hicieron mediciones de la configuración de dosificación del cartucho y del sistema cartucho/inhalador, y la resistencia al flujo de aire a través del cartucho, R3, se determinó a partir de la fórmula:

$$R3 = \frac{\sqrt{P}}{F}$$

25

Basándose en las mediciones hechas según se ilustra en las FIGs 20A-21B, se determinó la resistencia debida a las bocas de entrada y salida y se usaron los valores para calcular el balance de flujo del sistema, en particular el balance de flujo a través del cartucho, usando la formula anterior, que se determina como \sqrt{P} dividido por R3. Se calculó que la distribución del balance de flujo a través del cartucho para el presente sistema de inhalador y cartucho estaba en el intervalo de aproximadamente 10 % a 30 % con un promedio de aproximadamente 15,92 %.

30

La resistencia para el sistema de cartucho ensayado en el presente documento puede ser determinada experimentalmente a partir de los valores obtenidos de la misma manera. La resistencia para el presente inhalador, calculada a partir de las mediciones, resultó en unos valores de resistencia al flujo de aire de entre 0,08 y 0,15 $\sqrt{\text{kPa}}$ /litros por minuto. La FIG. 22 representa una curva de regresión lineal que ilustra la resistencia R3, medida a través de un portacartuchos ejemplar, a caudales comprendidos entre 2 y 9 litros por minuto. Según se muestra en la FIG. 22, la resistencia a través del cartucho ensayado (R^2) se determinó como igual a 0,999 $\sqrt{\text{kPa}}$ /litros por minuto.

35

Por consiguiente, los inhaladores pueden ser estructuralmente configurados para que tengan una resistencia variable al flujo de aire variando el área de sección transversal en cualquier sección del camino del flujo de aire del sistema de inhalador y cartucho.

40

Las divulgaciones anteriores son realizaciones ilustrativas. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas divulgadas en el presente documento dilucidan técnicas representativas que funcionan bien en la puesta en práctica de la presente divulgación. No obstante, los expertos en la técnica apreciarán que, a la luz de la presente divulgación, pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas divulgadas y aún así obtener un resultado igual o similar sin salirse del alcance de la invención.

45

De no indicarse lo contrario, se entiende que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción y similares, usados en la memoria técnica y las reivindicaciones, están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, de no indicarse lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria técnica y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener por medio de la presente invención. Por último, y sin pretensión de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico deberá interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos reportados y aplicando las técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los márgenes y parámetros numéricos que establecen el alcance amplio de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos están presentados con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente ciertos errores necesariamente resultantes de la desviación estándar que aparece en sus respectivas mediciones de ensayo.

50

55

60

Los términos “un”, “una”, “el”, “la” y referentes similares usados en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de la siguientes reivindicaciones) deben ser interpretados como cubriendo tanto el singular como el plural, a no ser que se indique lo contrario o que esté claramente contradicho por el contexto. La presentación de márgenes de valores en el presente documento solo pretende servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor independiente que caiga dentro del margen. De no indicarse lo contrario en el presente documento, cada valor individual ha sido incorporado a la memoria técnica como si estuviera contemplado individualmente en la misma. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden ser efectuados en cualquier orden adecuado a no ser que se indique lo contrario o que esté claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquier o todos los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal que”) en el presente documento solo pretende iluminar mejor la invención y no plantea una limitación al alcance de la invención reivindicado: ninguna frase de la memoria técnica deberá interpretarse como indicación de que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la puesta en practica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o realizaciones alternativos de la invención divulgada en el presente documento no deben ser interpretadas como limitaciones. Cada elemento de un grupo puede ser referido y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en el presente documento. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo pueden ser incluidos en, o eliminados de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produzca cualquiera de tales inclusiones o eliminaciones, se considerará que la memoria técnica contiene el grupo según modificado, cumpliendo así la descripción escrita de todos los grupos Markush usados en la reivindicaciones adjuntas.

Ciertas reivindicaciones de esta invención están descritas en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Naturalmente, variaciones de estas reivindicaciones descritas se harán aparentes para los expertos en la técnica al leer la anterior descripción. El inventor espera que artesanos expertos empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores prevén que la invención sea puesta en práctica de manera diferente a la específicamente descrita en el presente documento. En consecuencia, esta invención incluye todas las variaciones y equivalentes del tema descrito en las reivindicaciones adjuntas según lo permita la legislación aplicable. Es mas, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en cualquier posible variación de los mismos está amparada por la invención de no indicarse lo contrario en el presente documento o esté claramente contradicho por el contexto.

Además, a lo largo del presente documento se han hecho numerosas referencias a patentes y publicaciones impresas.

Las realizaciones específicas divulgadas en el presente documento pueden estar además limitadas en las reivindicaciones usando las frases “consistente en” o “consistente esencialmente en”. Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea según presentado o añadido por enmienda, el termino de transición “consistente en” excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. El término de transición “consistente esencialmente en” limita el alcance de una reivindicación a los materiales o pasos específicos y a los que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y nueva(s). Las realizaciones de la invención así reivindicadas están inherentemente o expresamente descritas y habilitadas en el presente documento.

Para terminar, debe entenderse que las realizaciones de la invención divulgadas en el presente documento son ilustrativos de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que puedan emplearse están dentro del alcance de la invención. Así, a título de ejemplo, aunque no de limitación, pueden utilizarse configuraciones alternativas de la presente invención con las enseñanzas del presente documento. En consecuencia, la presente invención no está limitada a lo precisamente mostrado y descrito.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de inhalación para la administración pulmonar de medicamentos, que comprende:

- 5 un inhalador de polvo seco (100) que comprende una carcasa (102) y una boquilla (104), incluyendo dicha carcasa una boca de entrada y una de salida;
un cartucho (1600) adaptado a dicho inhalador de polvo seco y conteniendo un medicamento en polvo seco para inhalación;
comprendiendo dicho sistema de inhalador de polvo seco unos conductos de aire configurados para tener una
10 distribución predeterminada de flujo de aire alrededor y a través de dicho cartucho funcionalmente configurado para mezclar el medicamento con aire formando una nube de polvo para administrar al sistema pulmonar de un paciente; en donde dicha distribución predeterminada de flujo de aire a través de dicho cartucho varía de aproximadamente el 10 al 30 % del volumen de flujo de aire total que entra en dicho inhalador de polvo seco durante la inhalación.
- 15 2. El sistema de inhalación de la reivindicación 1, en el que la distribución de flujo de aire predeterminada alrededor de dicho cartucho varía de aproximadamente el 70 al 90 % del volumen total de flujo de aire.
- 20 3. El sistema de inhalación de la reivindicación 1, en el que el medicamento en polvo seco comprende una dicetopiperazina y un ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado entre un péptido, una proteína, una hormona, análogos de los mismos o combinaciones de los mismos.
- 25 4. El sistema de inhalación de la reivindicación 1, en el que el inhalador y el cartucho están configurados para proporcionar una resistencia al flujo de aire que varía entre 0,08 y 0,15 $\sqrt{\text{kPa/litros por minuto}}$.
- 30 5. El sistema de inhalación de la reivindicación 1, teniendo dicha carcasa una pared superior, una pared inferior, una primera pared lateral y una segunda pared lateral; una sección de encaje de boquilla, una sección de almacenaje de boquilla y una sección de admisión de aire que tiene un conducto con una primera abertura para permitir la admisión de aire ambiente y una segunda abertura en comunicación con la sección de encaje de boquilla que permite el flujo de aire a través de la misma;
siendo dicha boquilla separable de dicha carcasa y comprendiendo una cámara configurada estructuralmente para
35 alojar dicho cartucho y para encajar con dicha sección de encaje de boquilla de dicha carcasa; una sección de colocación oral que se extiende desde dicha cámara y que tiene una entrada de aire que comunica con dicha cámara y una salida de aire en comunicación con el aire ambiente.
- 40 6. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que dicha sección de encaje de boquilla de dicha carcasa tiene una pared externa, una pared interna y una pared inferior contiguas a dicha primera pared lateral, dicha segunda pared lateral y paredes inferiores respectivas de dicha carcasa, y configuradas para adaptarse a dicha cámara de boquilla de dicha boquilla.
- 45 7. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que dicha sección de encaje de boquilla comprende además una protuberancia desde dicha pared inferior configurada para recibir y mantener el cartucho que contiene medicamento.
- 50 8. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que dicha sección de encaje de boquilla comprende además un mecanismo de sujeción desde dicha pared interna configurado estructuralmente para encajar con dicha cámara de boquilla de dicha boquilla.
- 55 9. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que dicha cámara de boquilla comprende además una brida que tiene unos huecos que coinciden con dichas protuberancias o proyecciones de la pared interna de la sección de encaje de boquilla.
- 60 10. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que dicha boquilla es móvil desde una posición de almacenaje hasta una posición de carga de cartucho y hasta una posición de inhalación, y comprende una cámara de mezcla configurada para mantener el cartucho que contiene medicamento y para tener una abertura que se alinea con la segunda abertura de la sección de admisión en dicha posición de inhalación.
- 65 11. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que la cámara de boquilla comprende una entrada de aire y está configurada para sujetar el cartucho que contiene medicamento, y tiene un indicador para permitir la adecuada colocación del cartucho en el inhalador.
12. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que la boquilla comprende una caperuza sobre la cámara, móvil desde una posición cerrada hasta una abierta, teniendo un yunque que encaja con el cartucho en una posición cerrada.
13. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que la carcasa comprende además un mecanismo de

control de flujo de aire que comprende una válvula de retención.

5 14. El sistema de inhalación de la reivindicación 5, en el que en uso, dicho sistema de inhalador de polvo seco tiene la distribución predeterminada de flujo de aire alrededor y a través de dicho cartucho del volumen de flujo de aire que entra en dicha cámara.

10 15. El sistema de inhalación de la reivindicación 14, en el que la distribución predeterminada de flujo de aire a través de dicho cartucho varía aproximadamente entre el 10 % y el 30 % del volumen de flujo de aire que entra en la sección de mezcla y aproximadamente entre el 70 % y el 90 % del volumen de flujo de aire que entra en la cámara de boquilla.

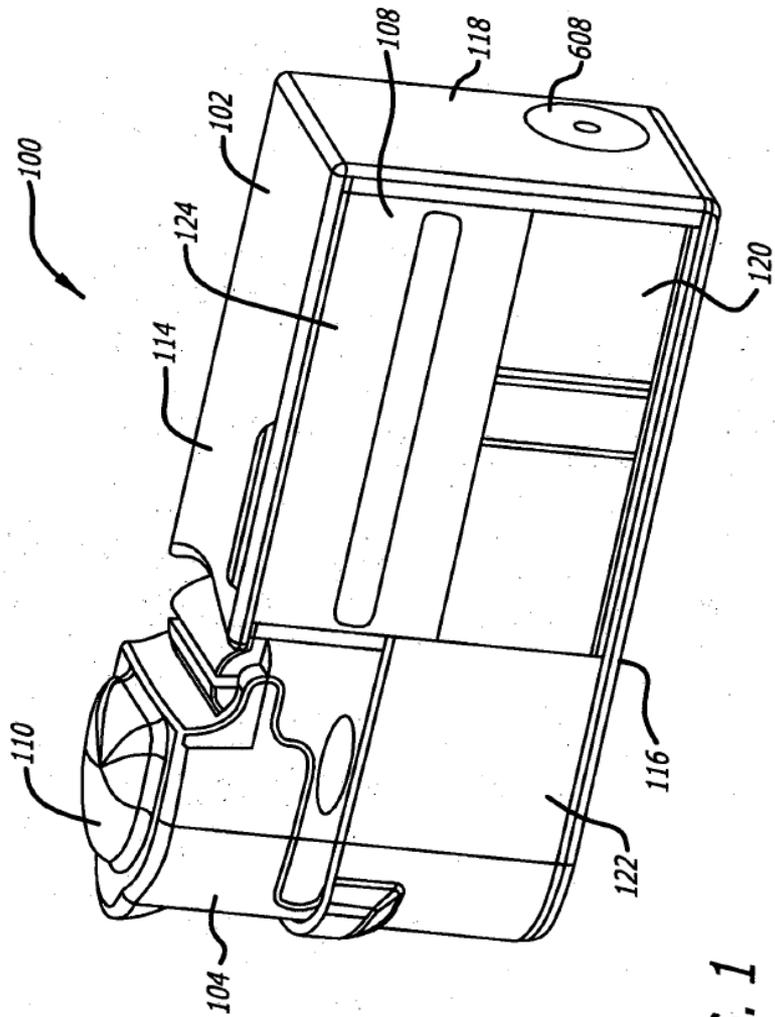


FIG. 1

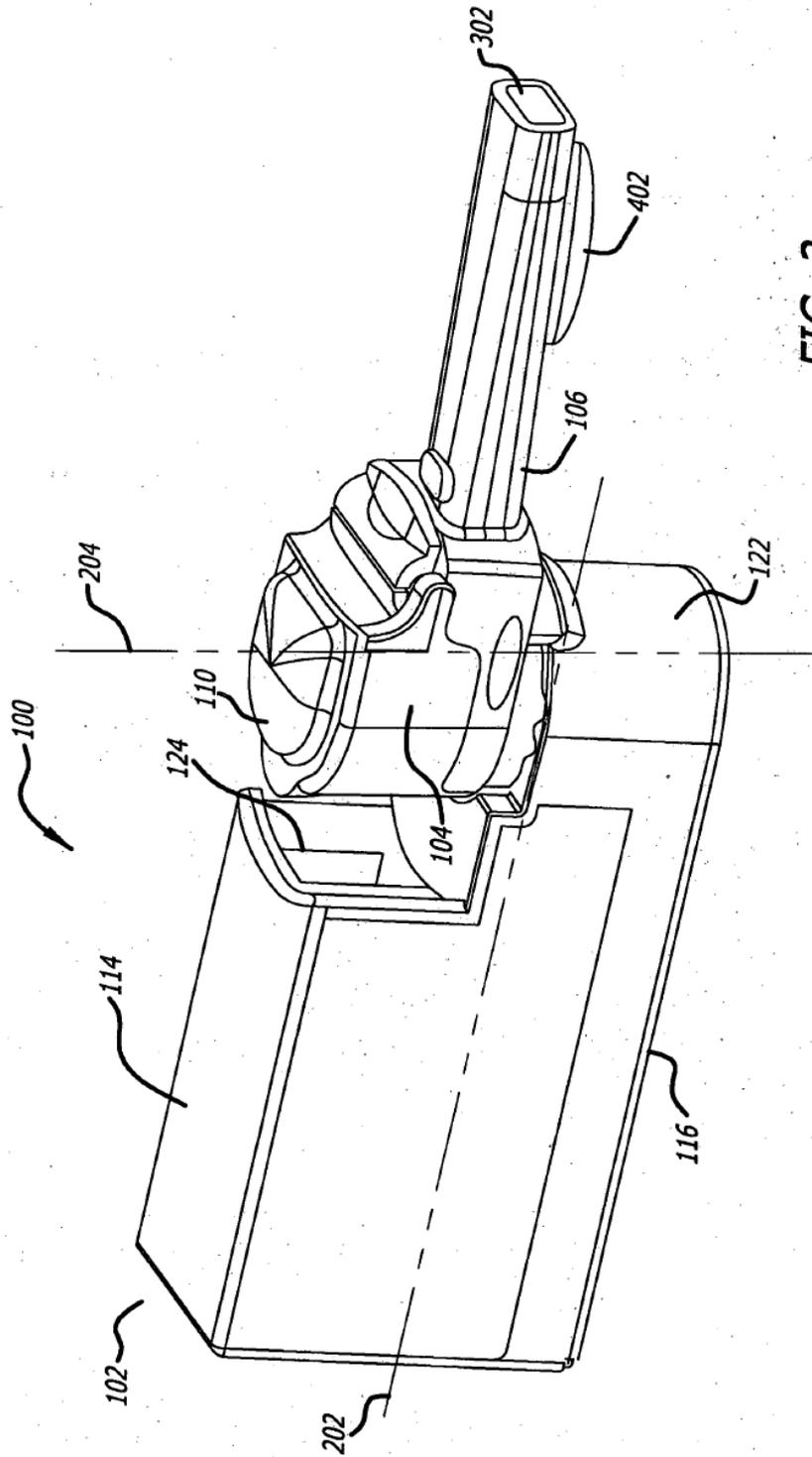


FIG. 3

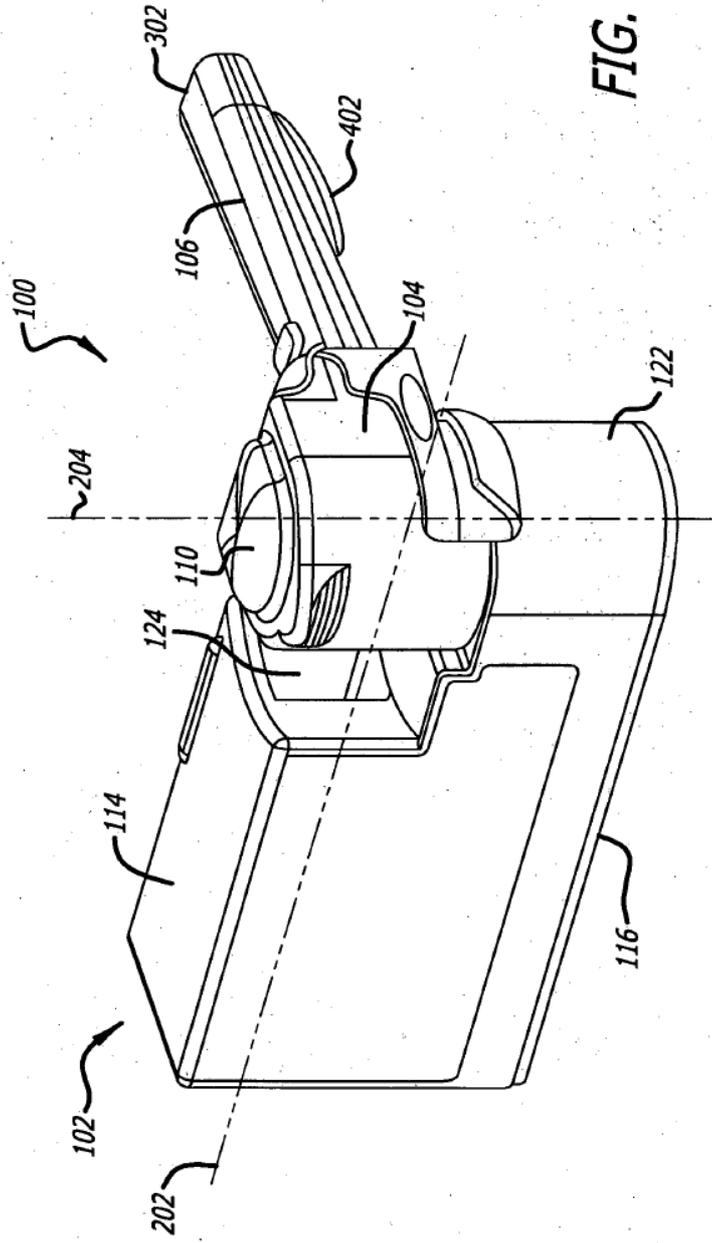


FIG. 4

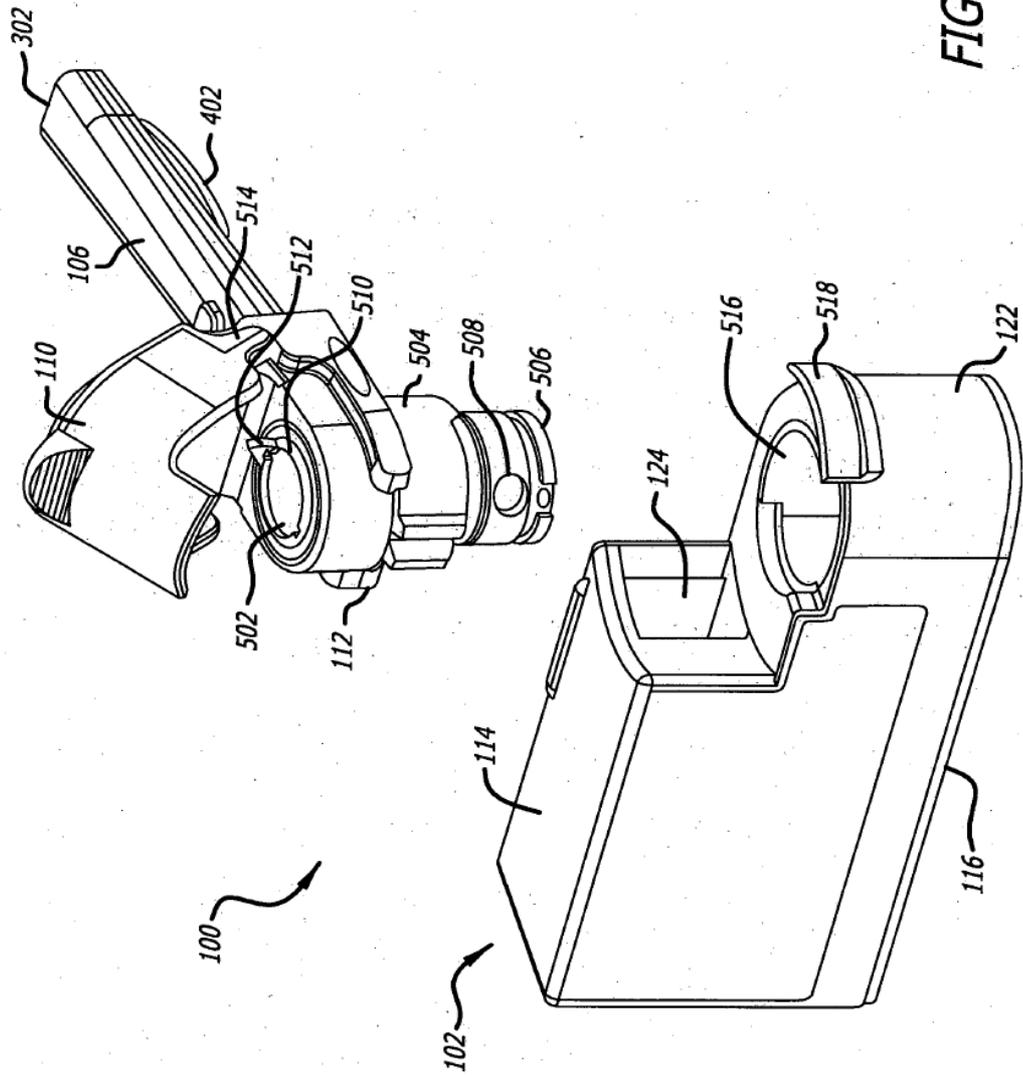
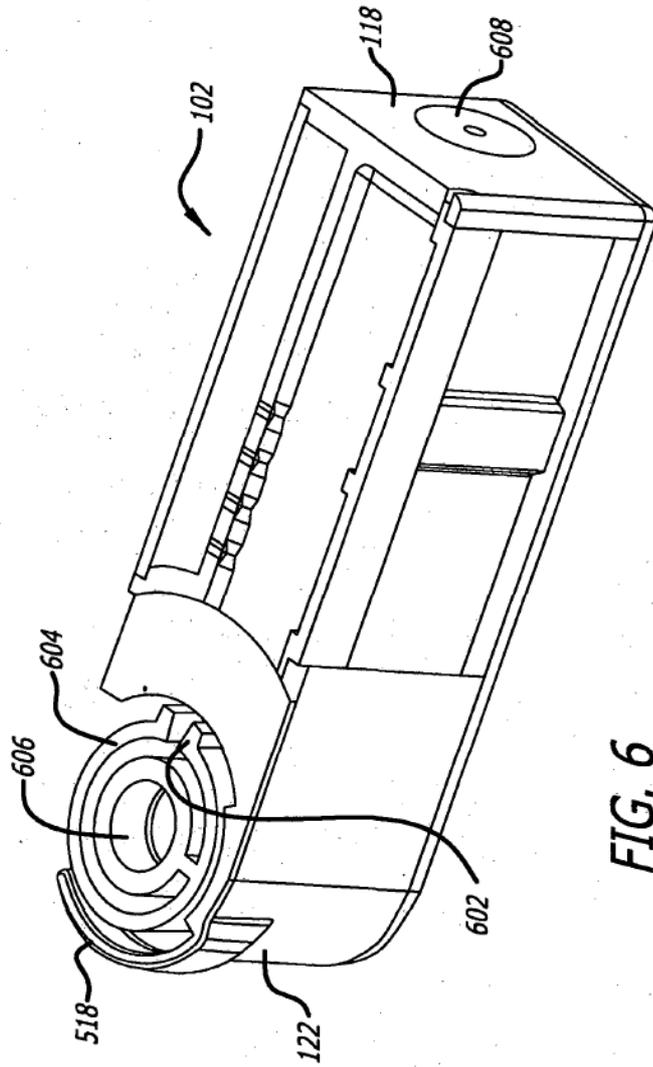


FIG. 5



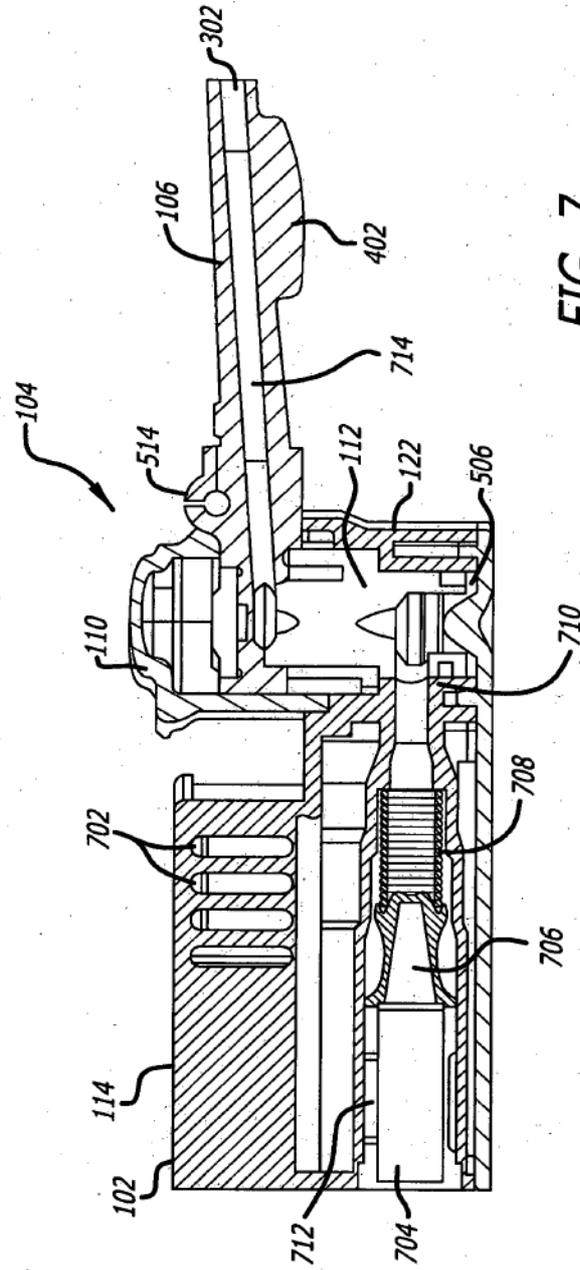
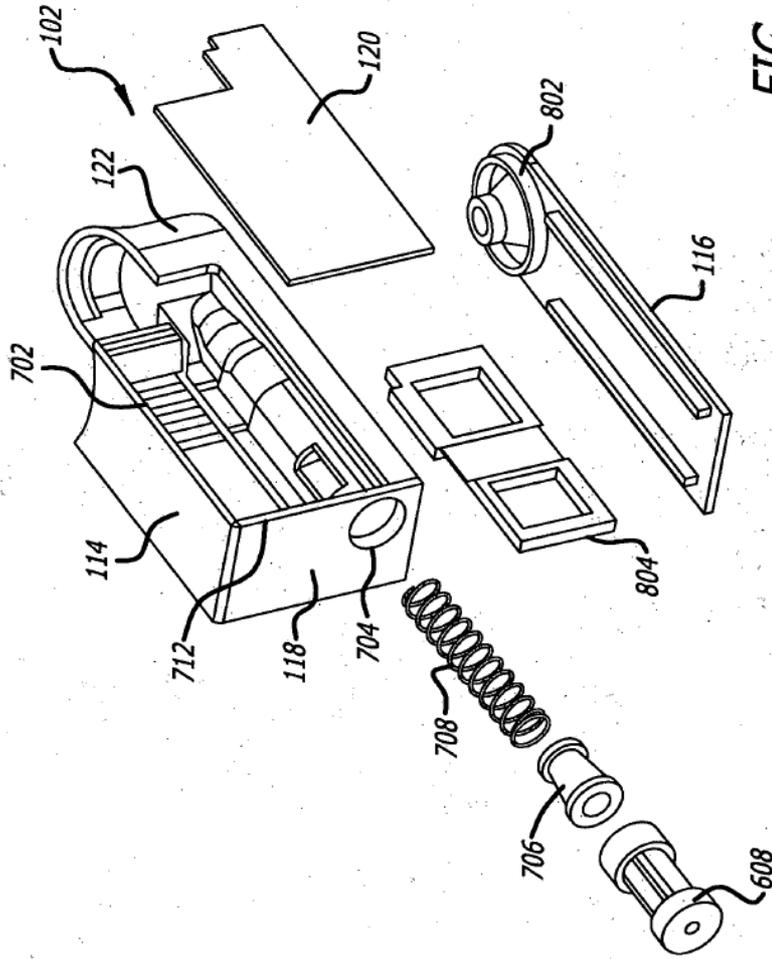


FIG. 7



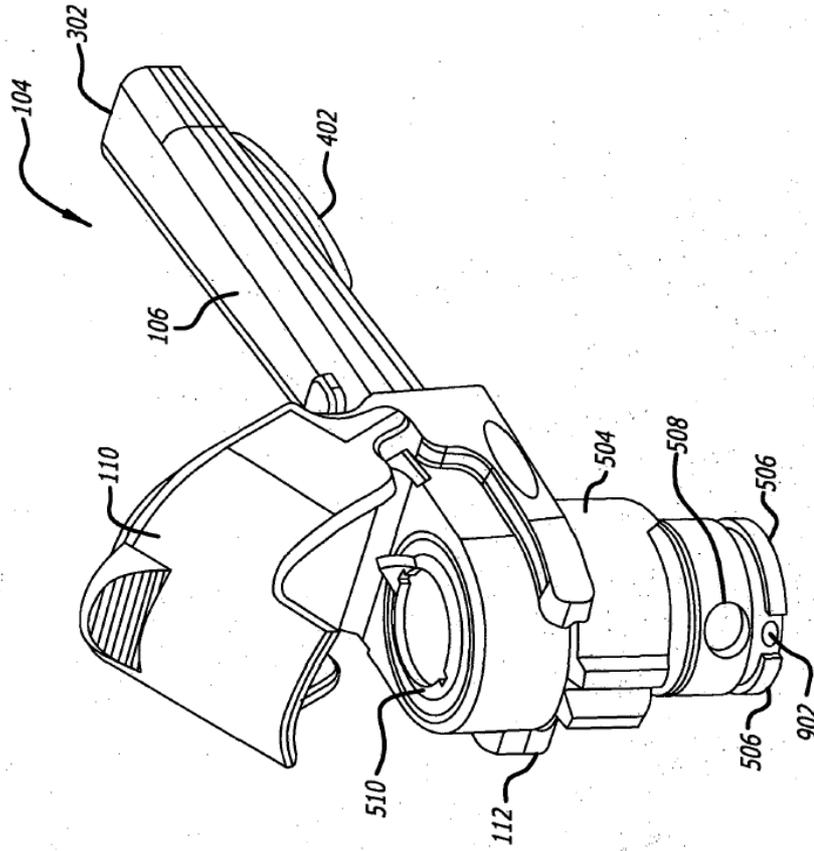


FIG. 9

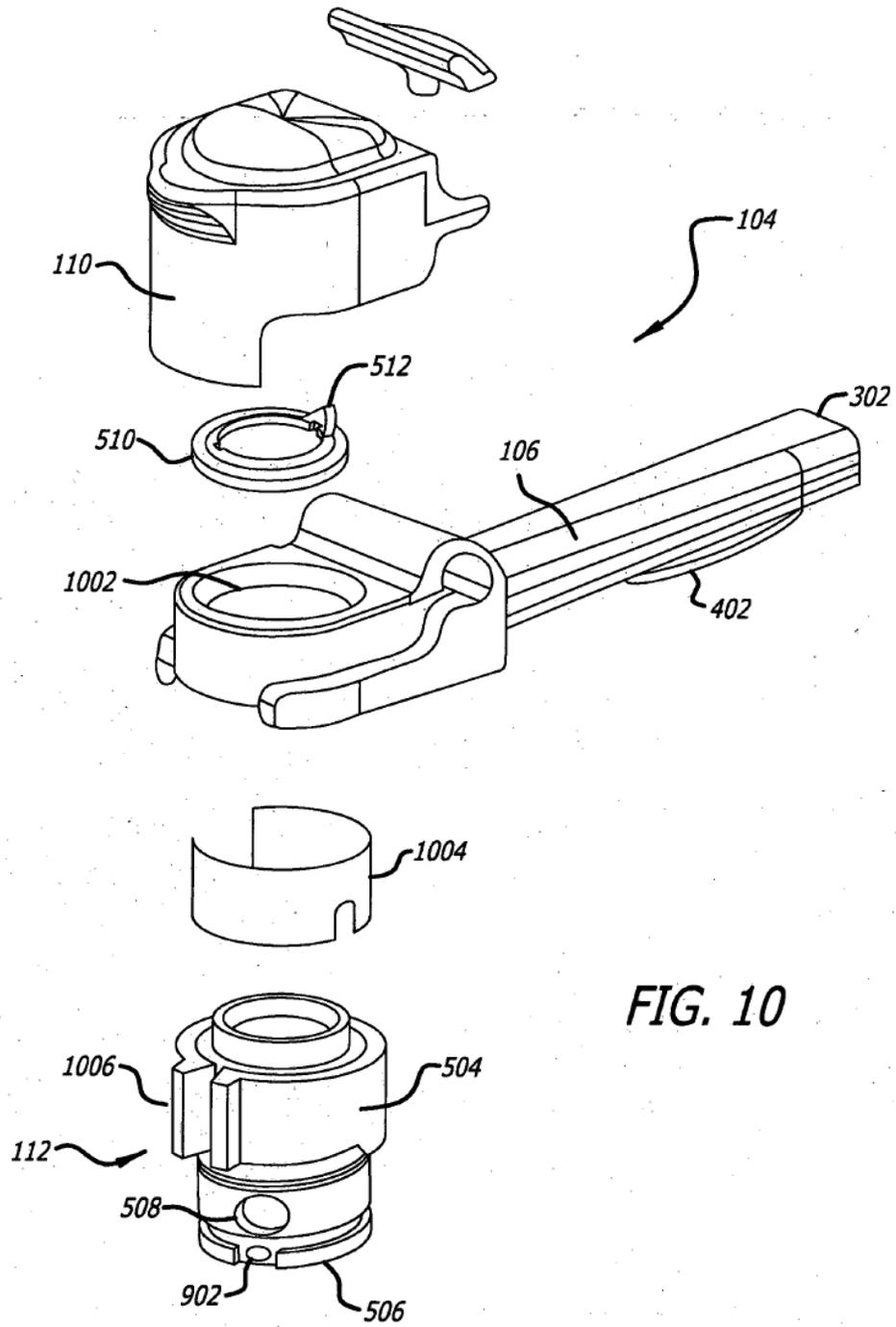


FIG. 10

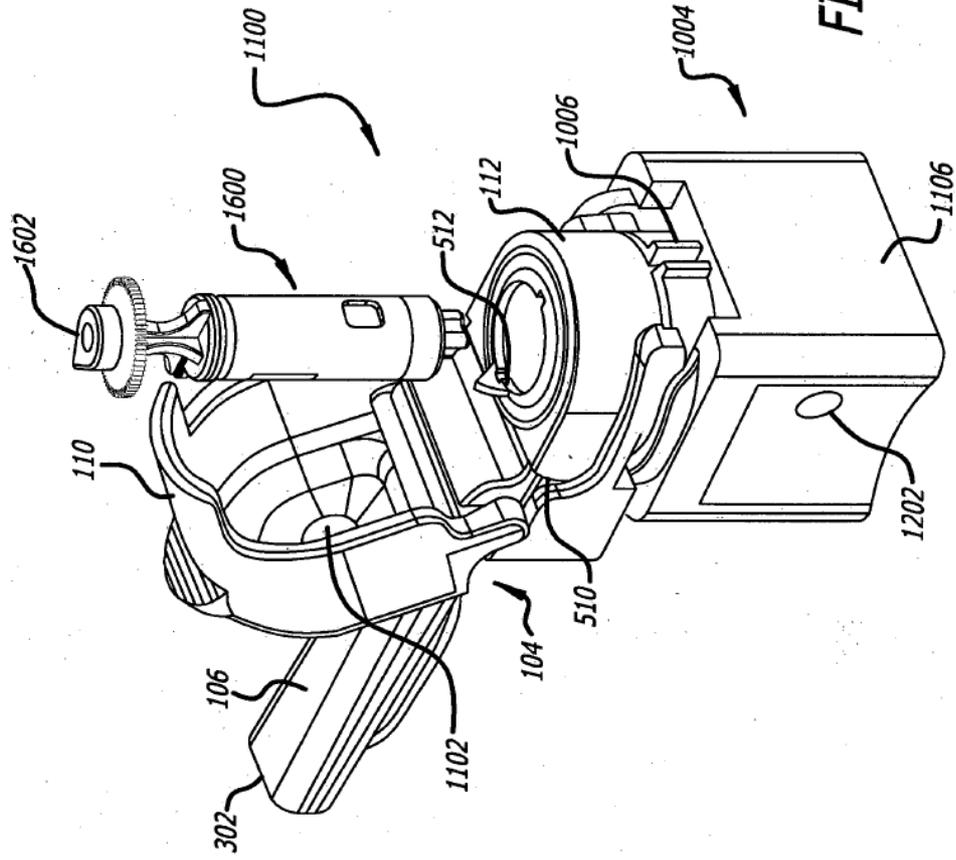
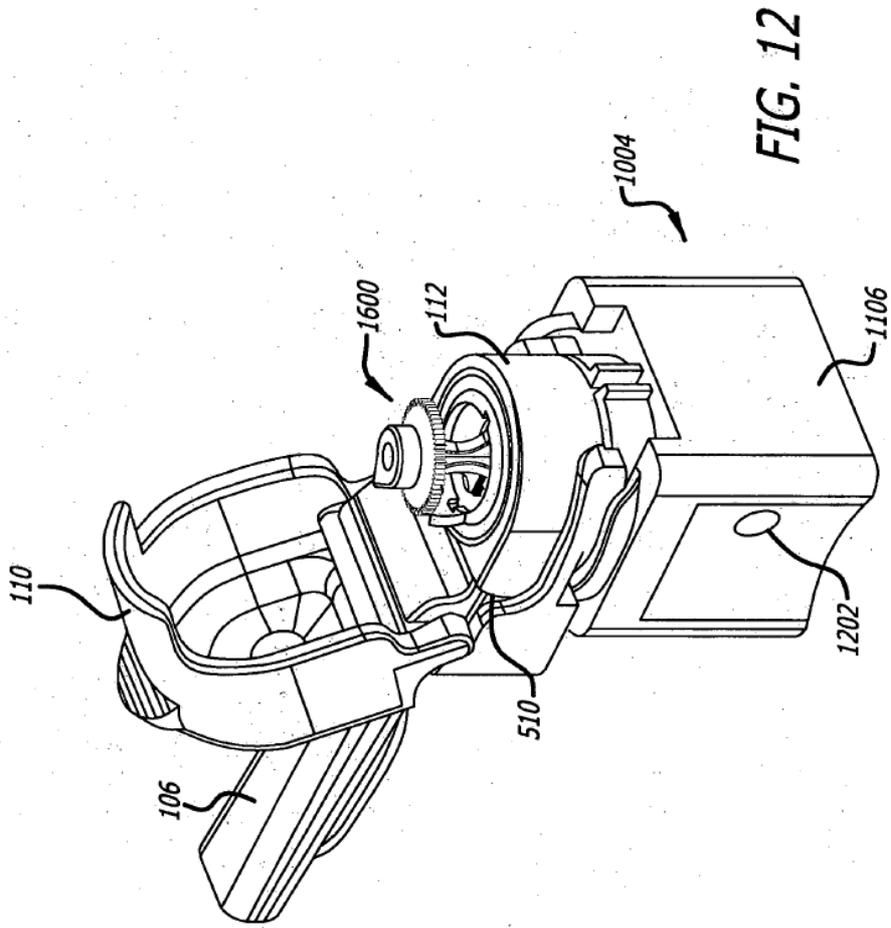
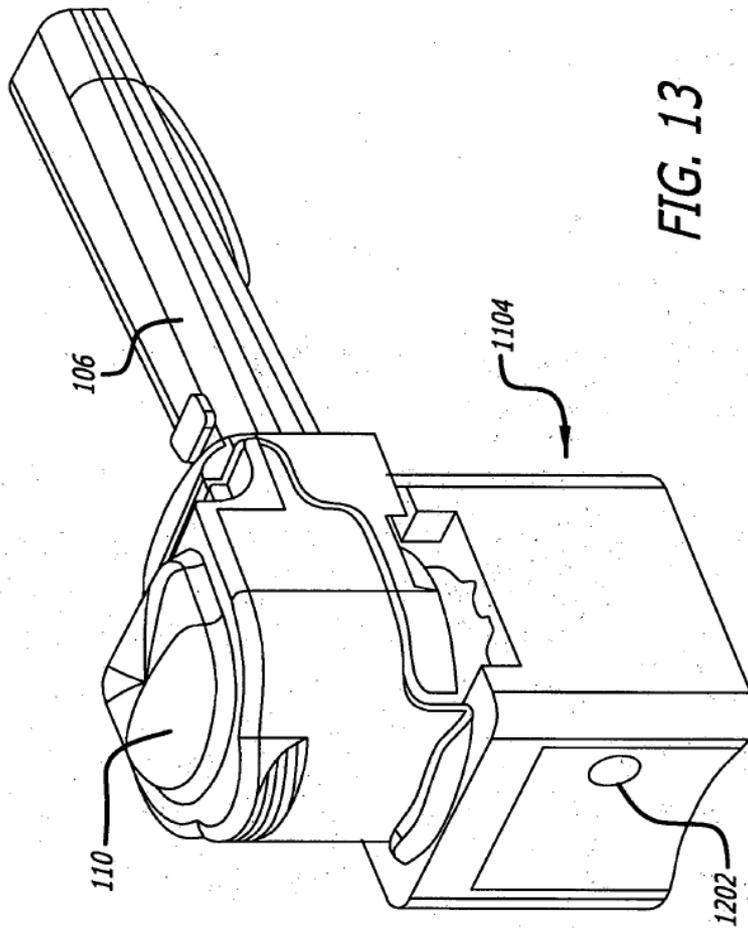


FIG. 11





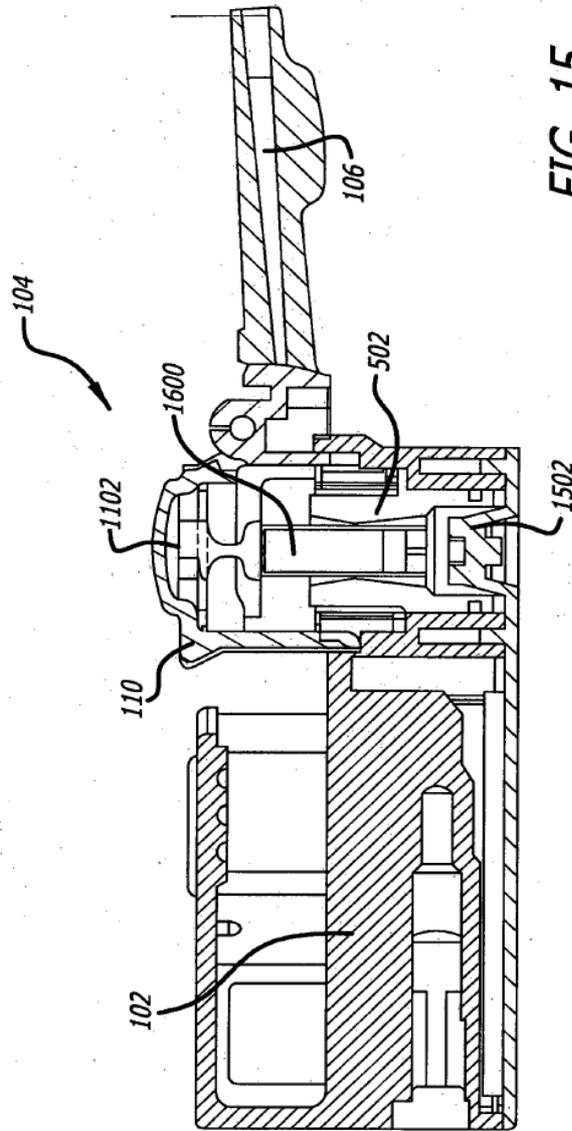


FIG. 15

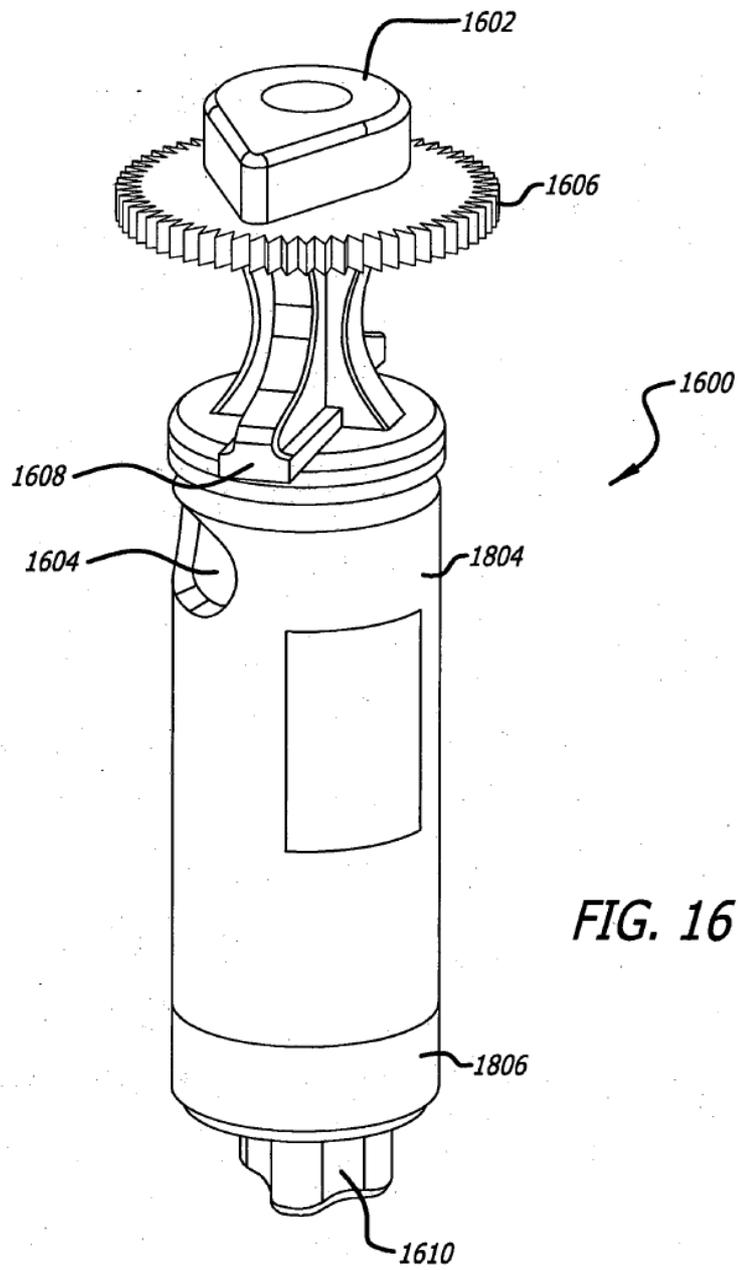


FIG. 16

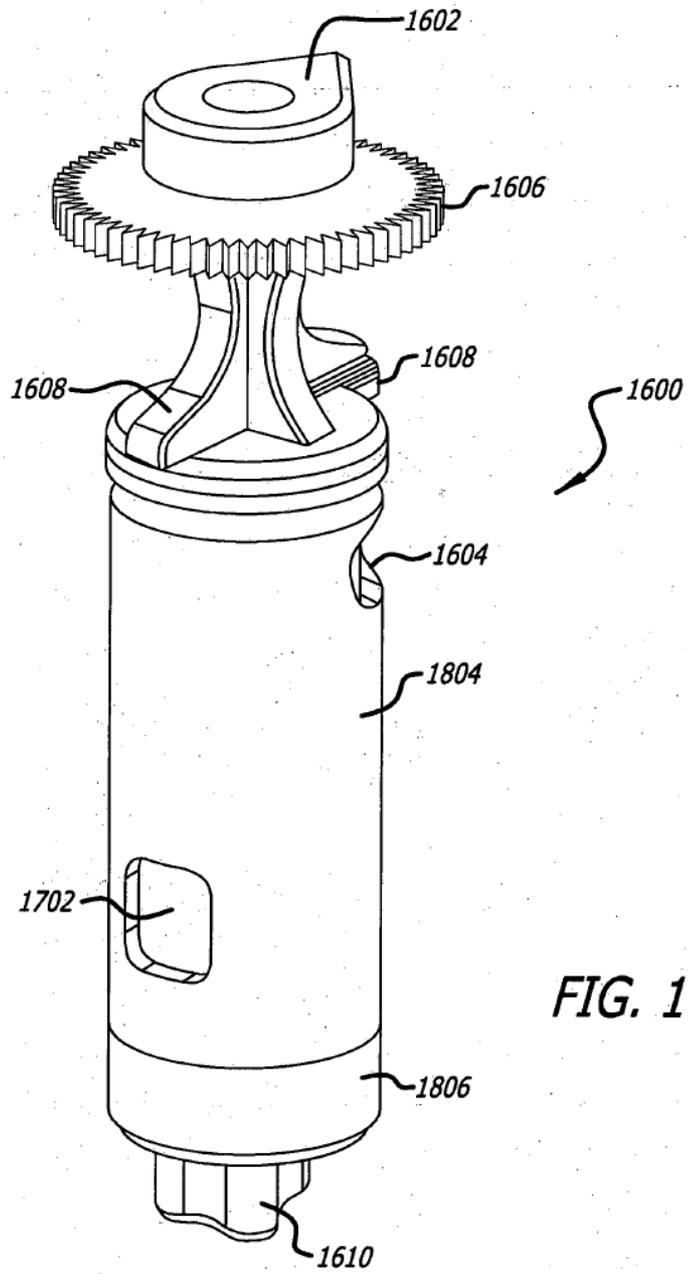


FIG. 17

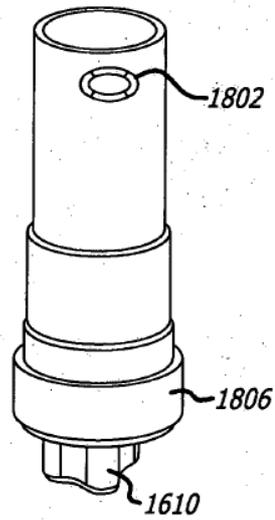
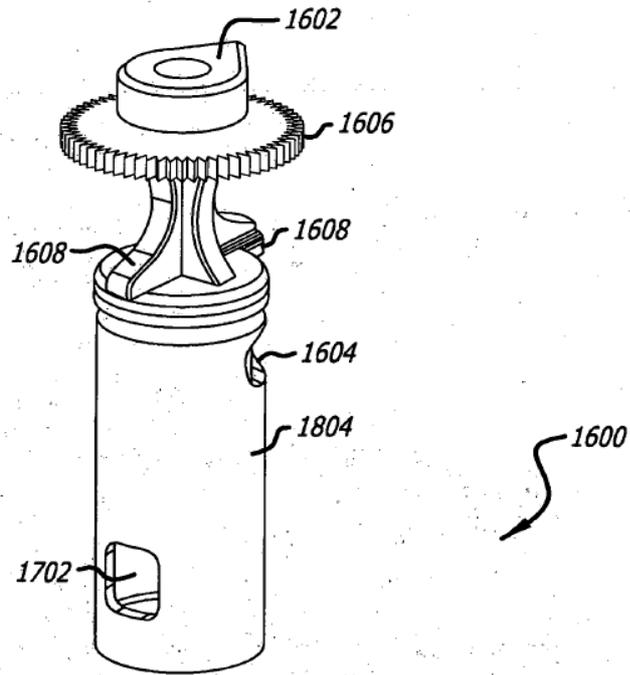


FIG. 18

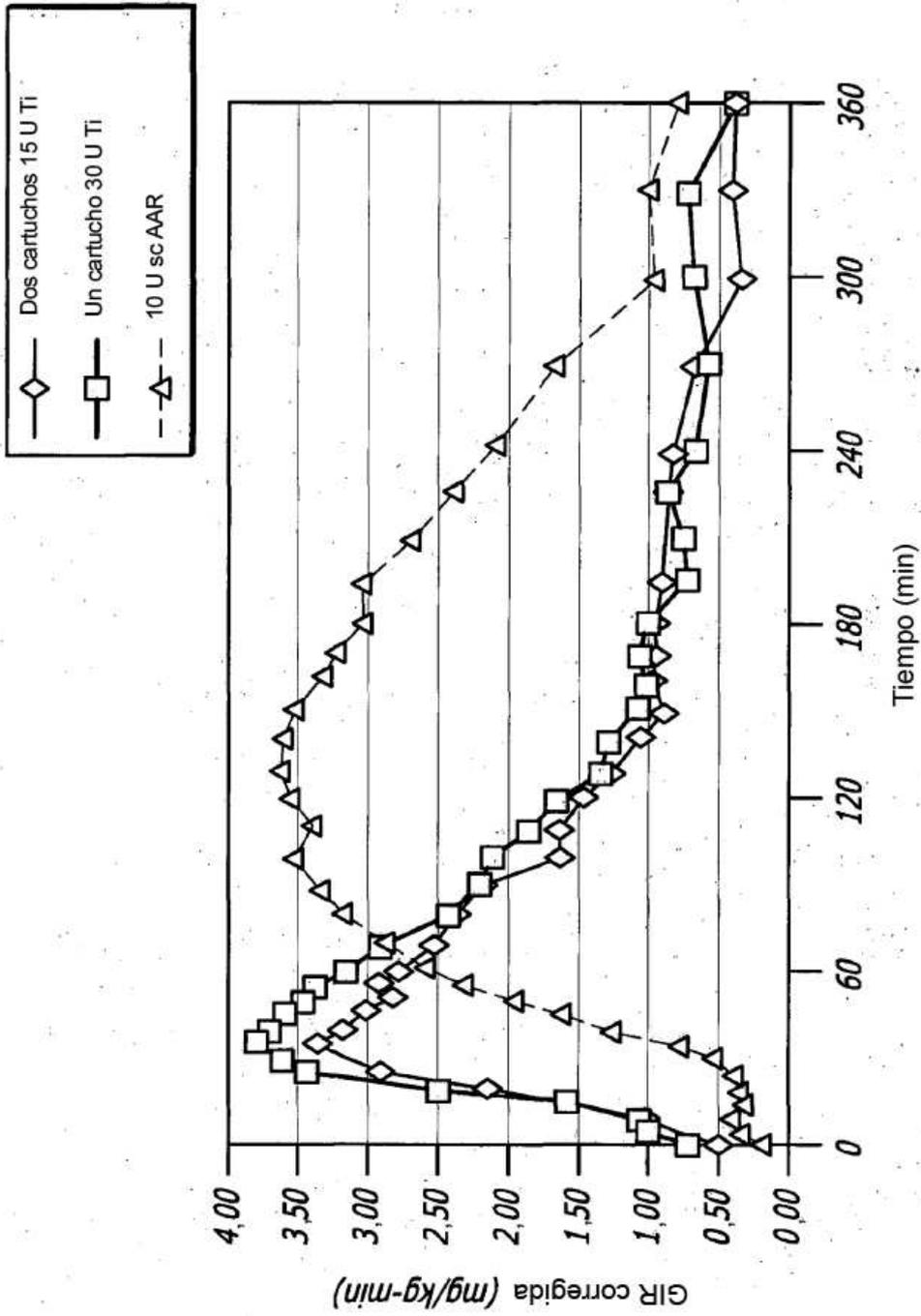


FIG. 19

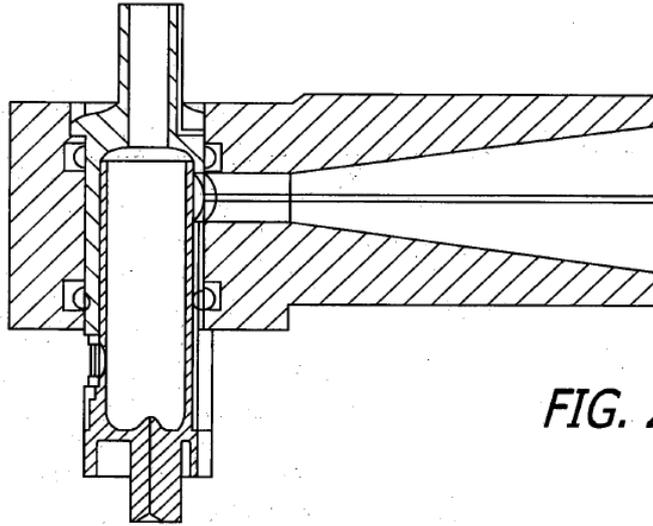


FIG. 20A

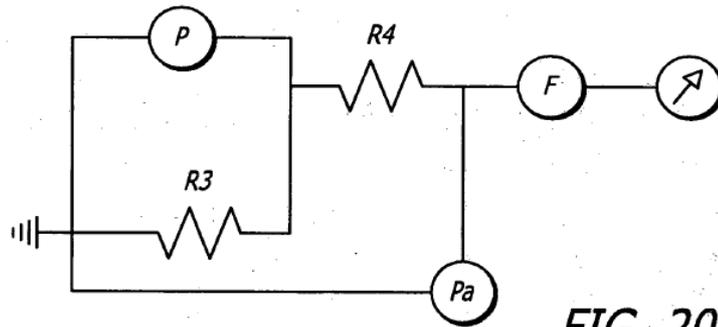


FIG. 20B

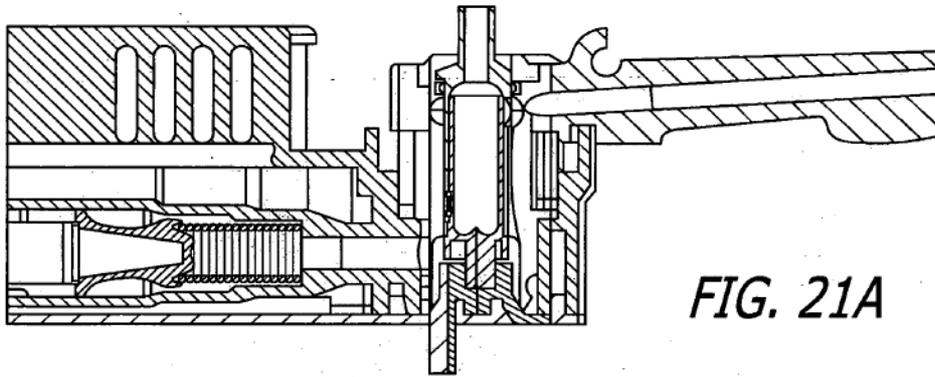


FIG. 21A

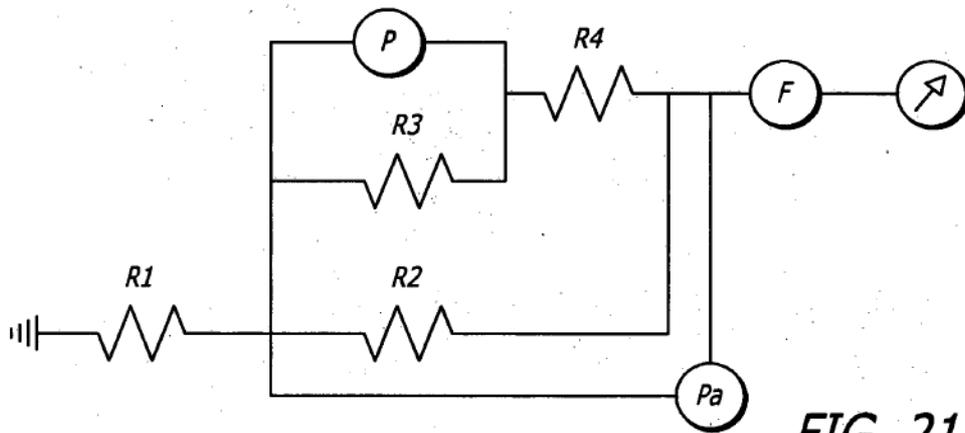


FIG. 21B

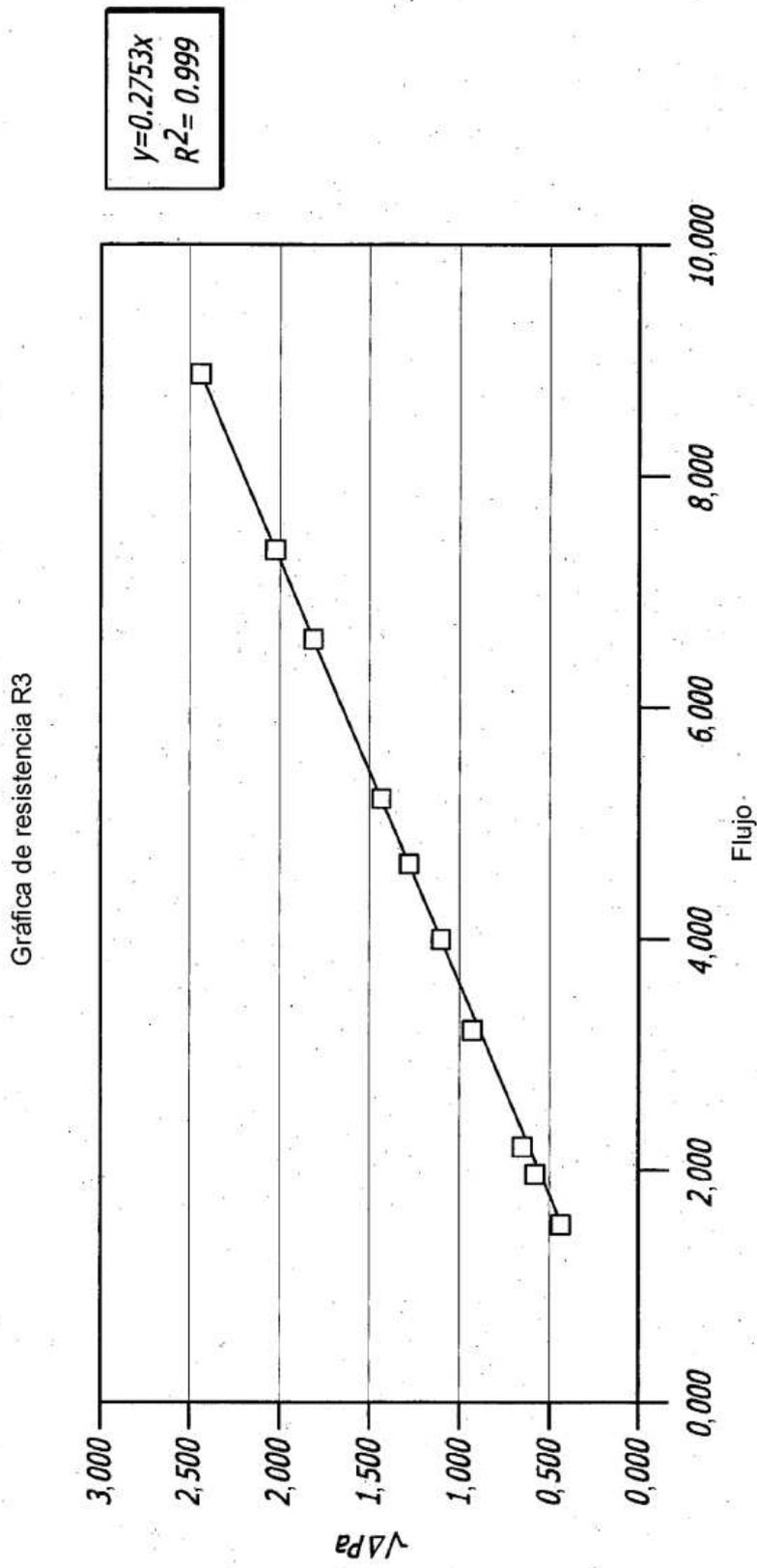


FIG. 22