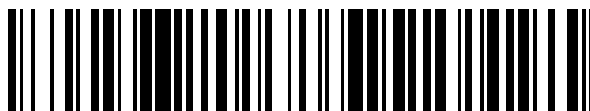


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 400**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2009** **E 09763765 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016** **EP 2293833**

54 Título: **Un inhalador de polvo seco y un sistema para el suministro de fármacos**

30 Prioridad:

13.06.2008 US 61551 P
04.03.2009 US 157506 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
18.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 570 400 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

Un inhalador de polvo seco y un sistema para el suministro de fármacos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad bajo el artículo 35 USC §119(e) de las Solicitudes de Patentes Provisionales de Estados Unidos con n.º de Serie 61/157.506, presentada el 4 de marzo de 2009, y 61/061.551, presentada el 13 de junio de 2008.

10 Campo técnico

La presente descripción se refiere a inhaladores de polvo seco, cartuchos para inhaladores de polvo seco y un sistema para el suministro rápido de fármacos en el tracto pulmonar, incluyendo formulaciones de medicamento DE polvo seco que comprenden agentes activos para el tratamiento de enfermedades como la diabetes y la obesidad para su uso con los inhaladores. En particular, el sistema puede incluir un inhalador de polvo seco con o sin un cartucho de dosis unitaria, y una formulación de suministro de fármacos que comprende, por ejemplo, una dicetopiperazina y un ingrediente activo tal como péptidos y proteínas, incluyendo insulina y el péptido similar al glucagón tipo 1.

20 Antecedentes

Los sistemas de suministro de fármacos para el tratamiento de enfermedades que introducen ingredientes activos en la circulación son numerosos e incluyen la administración oral, transdérmica, por inhalación, subcutánea e intravenosa. Los fármacos suministrados por inhalación se suministran generalmente por medio de una presión positiva con respecto a la presión atmosférica en el aire con propelentes. Tales sistemas de suministro de fármacos suministran fármacos en forma de aerosoles, nebulizados o vaporizados. Más recientemente, el suministro de fármacos al tejido pulmonar se ha logrado con inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco se pueden activar con la respiración o promoverse con la respiración y pueden suministrar fármacos mediante la conversión de las partículas del fármaco en un vehículo en un polvo seco fino que se arrastra en un flujo de aire y se inhalada por el paciente. Los fármacos que se suministran con el uso de un inhalador de polvo seco ya no pueden ser destinados solo para el tratamiento de enfermedades pulmonares, sino que también se pueden utilizar fármacos específicos para tratar muchas enfermedades, incluyendo la diabetes y la obesidad.

Los inhaladores de polvo seco, que se utilizan para suministrar medicamentos a los pulmones, contienen un sistema de dosis de una formulación en polvo normalmente, ya sea en suministro a granel o cuantificado en dosis individuales almacenados en compartimentos de dosis unitarias, tales como cápsulas de gelatina dura o paquetes de blísteres. Los depósitos a granel están equipados con un sistema de medición operado por el paciente con el fin de aislar una dosis única del polvo inmediatamente antes de la inhalación. La reproducibilidad de la dosificación requiere que la formulación del fármaco sea uniforme y que la dosis se pueda suministrar al paciente con resultados consistentes y reproducibles. Por lo tanto, el sistema de dosificación opera idealmente para descargar por completo la totalidad de la formulación de manera efectiva durante una maniobra inspiratoria cuando el paciente está tomando su dosis. Sin embargo, la descarga completa no se requiere siempre que la dosificación reproducible pueda lograrse. Las propiedades de flujo de la formulación en polvo, y la estabilidad física y mecánica a largo plazo a este respecto, son más críticas para los depósitos a granel que para los compartimentos individuales de dosis unitaria. Una buena protección contra la humedad se puede lograr más fácilmente para los compartimentos de dosis unitarias tales como blísteres, sin embargo, los materiales utilizados para la fabricación de los blísteres permiten aire en el compartimento del fármaco y, posteriormente, la formulación pierde viabilidad con un almacenamiento prolongado. Además, los inhaladores de polvo seco que utilizan blísteres para suministrar un medicamento por inhalación pueden sufrir con la inconsistencia de suministro de la dosis a los pulmones debido a variaciones en la arquitectura conducto de aire resultantes de las películas de perforación o películas de desprendimiento de los blísteres.

Los inhaladores de polvo seco tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º 7.305.986 y 7.464.706 pueden generar partículas de fármaco primarias o columnas de inhalación adecuadas durante una maniobra inspiratoria mediante la desaglomeración de la formulación en polvo dentro de una cápsula. La cantidad de polvo fino descargada desde la boquilla del inhalador durante la inhalación depende en gran medida, por ejemplo, de las fuerzas interparticulares en la formulación en polvo y de la eficacia del inhalador para separar las partículas de modo que sean adecuadas para su inhalación. Los beneficios del suministro de fármacos a través de la circulación pulmonar son numerosos e incluyen la rápida entrada en la circulación arterial, la prevención de la degradación del fármaco por el metabolismo del hígado, su facilidad de uso, es decir, falta de incomodidad de administración por otras vías de administración.

Los productos en inhaladores de polvo seco desarrollados para su suministro en los pulmones han tenido un éxito limitado hasta la fecha, debido a la falta de sentido práctico y/o coste de fabricación. Algunos de los problemas persistentes observados con los inhaladores de la técnica anterior, incluyen la falta de robustez de dispositivo, los propelentes utilizados para suministrar el polvo, la consistencia de la dosificación, la incomodidad de los equipos, la

mala desaglomeración, y/o la falta de conformidad del paciente. Por lo tanto, los inventores han identificado la necesidad de diseñar y fabricar un inhalador de polvo con propiedades de suministro de polvo consistentes, fácil de utilizar y sin molestias, y con configuraciones de inhalador discretas que permitan una mejor conformidad del paciente.

5

Sumario

La presente descripción se refiere a inhaladores de polvo seco, cartuchos para inhaladores de polvo seco y un sistema para el suministro rápido de fármacos en el tracto pulmonar, incluyendo polvos secos que comprenden agentes activos para el tratamiento de enfermedades, incluyendo la diabetes y la obesidad. El inhalador de polvo seco se promover con la respiración, ser compacto, reutilizable o desechable, tener diversas formas y tamaños, y componerse de un sistema de vías de conducto de flujo de aire para el suministro rápido y eficaz de un medicamento en polvo. En una realización, el inhalador puede ser un inhalador de dosis unitaria, reutilizable o desechable que se puede utilizar con o sin un cartucho. Por el uso sin un cartucho nos referimos a sistemas en los que las estructuras en forma de cartuchos son integrales al inhalador, como sistemas opuestos en los que se instala un cartucho para su uso por, por ejemplo, el usuario. En otra realización, el inhalador puede ser un inhalador de múltiples dosis, desechable o reutilizable que se puede utilizar con cartuchos de dosis unitaria únicos instalados en el inhalador o estructuras de cartuchos en forma de cartuchos integradas o estructuralmente configuradas como parte del inhalador.

20

El sistema de inhalación de polvo seco comprende un dispositivo de inhalación o inhalador de polvo seco con o sin un cartucho, y que comprende una formulación farmacéutica de un ingrediente activo para su suministro en los pulmones. En algunas realizaciones el suministro es al pulmón profundo (es decir, a la región alveolar) y en algunas de estas realizaciones los agentes activos se absorben en la circulación pulmonar para su suministro sistémico. El sistema puede comprender también un inhalador de polvo seco con o sin un cartucho de dosis unitaria, y una formulación de suministro de fármacos que comprende, por ejemplo, dicetopiperazina y un ingrediente activo tal como péptidos y proteínas, incluyendo la insulina y el péptido similar al glucagón tipo 1.

25

En una realización, el inhalador de polvo seco comprende una carcasa, un mimbro móvil, y una boquilla, en el que el mimbro móvil se configura operativamente para mover un depósito de una posición de contención de polvo a una posición de dosificación. En esta y en otras realizaciones, el mimbro móvil puede ser un patín, una bandeja deslizante o un carro que se puede mover por diversos mecanismos.

30

En otra realización, el inhalador de polvo seco comprende una carcasa y una boquilla, estructuralmente configurado para tener una posición abierta, una posición cerrada y un mecanismo operativamente configurado para recibir, mantener, y reconfigurar un cartucho de una posición de contención a una posición de dispensación, dosificación o suministro de dosis tras el movimiento de dicho inhalador de la posición abierta a la posición cerrada. En las versiones de esta realización, el mecanismo puede reconfigurar también un cartucho instalado en el inhalador de la posición de dosificación a una posición de contención después de su uso cuando se abre el inhalador para descargar un cartucho utilizado. En una realización, el mecanismo puede reconfigurar un cartucho en una configuración desechable o descartable después de su uso. En tales realizaciones, la carcasa se configura estructuralmente para fijarse de forma móvil a la boquilla por diversos mecanismos, entre ellos, una articulación. El mecanismo configurado para recibir y reconfigurar un cartucho instalado en el inhalador de una posición de contención a la posición de dosificación se puede diseñar para operarse manual o automáticamente con el movimiento de los componentes del inhalador, por ejemplo, mediante el cierre del dispositivo desde una configuración abierta. En una realización, el mecanismo para la reconfiguración de un cartucho comprende una bandeja deslizante o patín fijado a la boquilla y situado de forma móvil en la carcasa. En otra realización, el mecanismo se monta o adaptada al inhalador y comprende un mecanismo de engranaje montado integralmente dentro de, por ejemplo, una articulación del dispositivo inhalador. En otra realización adicional, el mecanismo operativamente configurado para recibir y reconfigurar el cartucho de una posición de contención a una posición de dosificación comprende una leva que puede reconfigurar el cartucho después del giro de, por ejemplo, la carcasa o la boquilla.

40

En una realización alternativa, el inhalador de polvo seco se puede hacer como un inhalador desechable de dosis unitaria, de un solo uso que puede estar provisto de un depósito de polvo configurado para contener un medicamento en polvo, en el que el inhalador puede tener una primera y una segunda configuraciones, en el que la primera configuración es una configuración de contención y la segunda configuración es una configuración de dispensación de dosificación. En esta realización, el inhalador se puede proporcionar con o sin un mecanismo para reconfigurar el depósito de polvo. De acuerdo con los aspectos de la última realización el depósito se puede reconfigurar directamente por el usuario.

50

En otra realización adicional, un inhalador que comprende un área de montaje del depósito configurada para recibir un depósito, y una boquilla que tiene al menos dos aberturas de entrada y al menos una abertura de salida; en el que una abertura de entrada de las al menos dos aberturas de entrada está en comunicación fluida con el área del depósito, y una de las al menos dos aberturas de entrada está en comunicación fluida con la al menos una abertura de salida a través de una trayectoria de flujo configurada para eludir el área del depósito.

60

En una realización, el inhalador tiene extremos opuestos, tal como un extremo proximal para hacer contacto con los labios o la boca de un usuario y un extremo distal, y comprende una boquilla y un depósito de medicamento; en el que la boquilla comprende una superficie superior y una parte inferior o superficie inferior. La superficie inferior de la boquilla tiene una primera área configurada relativamente plana para mantener un depósito en una configuración estanca o de contención, y una segunda área adyacente a la primera área que se levanta en relación con la primera área. En esta realización, el depósito se puede mover de la configuración de contención a la configuración de dosificación y *viceversa*, y en la configuración de dosificación, la segunda área elevada de la superficie inferior de la boquilla y el depósito forman o definen una trayectoria de paso de entrada de aire para que el aire ambiente entre en el volumen interior del depósito o exponer el interior del depósito al aire ambiente. En una realización, la boquilla puede tener una pluralidad de aberturas, por ejemplo, un puerto de entrada, un puerto de salida y al menos un puerto para su comunicación con un depósito de medicamento en una posición de dispensación o dosificación, y se puede configurar para tener paneles integralmente conectados que se extienden desde los lados de la superficie inferior del inhalador y con rebordes que sobresalen hacia el centro de la boquilla del inhalador, que sirven como pistas y soporte para el depósito en la boquilla de manera que el depósito se puede mover a lo largo de las pistas de la posición de contención a una posición de dispensación o dosificación y volver a la contención si se desea. En una realización, el depósito de medicamento se configura con proyecciones en forma de alas o aletas que se extienden desde su borde superior para adaptarse a los rebordes de los paneles de la boquilla. En una realización, el depósito de medicamento se puede mover manualmente por un usuario de la posición de contención a una posición de dosificación y de nuevo a la posición de contención después de la dosificación, o por medio de un patín, una bandeja deslizante, o un carro.

En otra realización, un inhalador desechable, de dosis unitaria, de un solo uso se puede construir para tener un patín incorporado y configurado operativamente a la boquilla. En esta realización, un puente sobre el patín puede hacer tope o descansar en un área del depósito de medicamento para mover el depósito a lo largo de las pistas de paneles de la boquilla de la posición de contención a la posición de dispensación o dosificación. En esta realización, el patín se puede operar manualmente para mover el depósito en las pistas de la boquilla.

En una realización, el inhalador de polvo seco comprende una o más entradas de aire y una o más salidas de aire. Cuando el inhalador está cerrado, al menos una entrada de aire puede permitir que el flujo entre en el inhalador y al menos una entrada de aire permite que el flujo entre en un compartimento del cartucho o en el interior del cartucho o depósito adaptado para la inhalación. En una realización, el inhalador tiene una abertura estructuralmente configurada para comunicarse con el área de colocación del cartucho y con un puerto de entrada del cartucho cuando el depósito del cartucho se encuentra en una posición de dosificación. El flujo que entra en el interior del cartucho puede salir del cartucho a través de un puerto o puertos de salida o dispensación; o el flujo que entra en el depósito de un inhalador puede salir a través de al menos una de las aberturas de dispensación. En esta realización, el puerto o puertos de entrada del cartucho se configuran estructuralmente de manera que todo, o una porción del flujo de aire que entra en el interior del cartucho se dirige al puerto o puertos de salida o dispensación. El depósito de medicamento se configura estructuralmente para tener dos lados relativamente curvilíneos, opuestos que pueden dirigir el flujo de aire. En esta realización, el flujo que entra en la entrada de aire durante una inhalación puede circular en el interior del depósito alrededor de un eje relativamente perpendicular al eje de los puertos de dispensación, y por lo tanto, el flujo puede levantar, voltear y fluidizar eficazmente un medicamento en polvo contenido en el cartucho. En esta y en otras realizaciones, el polvo fluidizado en el conducto de aire se puede desaglomerar adicionalmente en partículas de polvo más finas mediante un cambio de dirección o velocidad, es decir, la aceleración o desaceleración de las partículas en la trayectoria de flujo. En ciertas realizaciones, el cambio en la aceleración o desaceleración se puede lograr cambiando el ángulo y geometrías de, por ejemplo, el puerto o puertos de dispensación, el conducto de la boquilla y/o de sus interfaces. En los inhaladores descritos aquí, el mecanismo de fluidificación y aceleración de partículas a medida que viajan a través del inhalador son métodos por los que se efectúa la desaglomeración y el suministro de una formulación de polvo seco.

En las realizaciones particulares, un método para desaglomerar y dispersar una formulación de polvo seco comprende una o más etapas tales como el volteo dentro de una región del depósito primario comenzada y reforzada por el flujo que entra en el depósito; una rápida aceleración del polvo en el flujo a través de los puertos de dispensación que salen del depósito; una aceleración adicional del polvo inducida por un cambio en la dirección o velocidad en la que el polvo sale del puerto de dispensación; el cizallamiento de las partículas de polvo atrapadas dentro de un gradiente de flujo, en el que el flujo en la parte superior de la partícula es más rápido que el flujo en la parte inferior de la partícula; la deceleración del flujo debido a la expansión del área de sección transversal dentro del conducto de aire de la boquilla; la expansión del aire atrapado dentro de una partícula debido a la partícula que se mueve de una región de presión más alta a una región de presión más baja, o las colisiones entre las partículas y las paredes de los conductos de flujo en cualquier punto de las trayectorias de flujo.

En otra realización, un inhalador de polvo seco comprende una boquilla; un patín, bandeja deslizante, o un carro, una carcasa, una articulación, y un mecanismo de engranaje configurado para efectuar el movimiento de la bandeja deslizante o patín; en el que la boquilla y la carcasa se fijan entre sí de forma móvil por la articulación.

Los cartuchos para su uso con el inhalador de polvo seco se pueden fabricar para contener cualquier medicamento de polvo seco para su inhalación. En una realización, el cartucho se configura estructuralmente para poder

adaptarse a un inhalador de polvo seco particular y se puede hacer de cualquier tamaño y forma, dependiendo del tamaño y la forma del inhalador con el que se va a utilizar, por ejemplo, si el inhalador tiene un mecanismo que permite el movimiento de traslación o movimiento de giro. En una realización, el cartucho se puede configurar con un mecanismo de sujeción que tiene, por ejemplo, un borde biselado en la parte superior del cartucho correspondiente a un borde biselado coincidente en un inhalador de modo que el cartucho se asegura durante su uso. En una realización, el cartucho comprende un depósito y una tapa o cubierta, en el que el depósito se puede adaptar a una superficie de la tapa y se puede mover en relación con la tapa o la tapa se puede mover en el depósito y puede alcanzar diversas configuraciones dependiendo de su posición, por ejemplo, una configuración de contención, una configuración de dosificación o configuración después de uso. Como alternativa, la tapa se puede extraer. Un ejemplo de realización puede comprender un recinto para contener un medicamento configurado con al menos una abertura de entrada para permitir el flujo en el recinto; al menos una abertura de dispensación para permitir el flujo hacia fuera del recinto; la abertura de entrada configurada para dirigir al menos una porción del flujo en la abertura de dispensación o en las partículas que se aproximan a la abertura de dispensación dentro del recinto en respuesta a un gradiente de presión. Cada una de la abertura o aberturas de dispensación y la abertura de gas de admisión puede tener independientemente una forma tal como oblonga, rectangular, circular, triangular, cuadrada y ovalada y pueden estar en estrecha proximidad entre sí. Durante la inhalación, un cartucho adaptado para el inhalador en una posición de dosificación permite el flujo de aire entre en el recinto y se mezcla con el polvo para fluidizar el medicamento. El medicamento fluidizado se mueve dentro del recinto de tal manera que el medicamento sale gradualmente del recinto a través de la abertura de dispensación, en el que el medicamento fluidizado que sale de la abertura de dispensación se cizalla y diluye por un flujo secundario que no se origina desde dentro del recinto. En una realización, el flujo de aire en el volumen interior gira de forma circular con el fin de levantar un medicamento en polvo en el depósito o recinto y hacer recircular las partículas de polvo o masa de polvo arrastrada en el volumen interior del depósito haciendo que el flujo se voltee antes de que las partículas salgan de los puertos de dispensación del depósito o uno o más de los puertos de entrada del inhalador o aberturas de salida de aire o de dispensación, y en el que el flujo de recirculación, puede causar que el volteo, o flujo no vortical de aire en el volumen interior actúe para desaglomerar el medicamento. En una realización, el eje de giro es principalmente perpendicular a la gravedad. En otra realización, el eje de giro es principalmente paralelo a la gravedad. El flujo secundario que no se origina desde dentro del recinto actúa además para desaglomerar el medicamento. En esta realización, el diferencial de presión se crea por la inspiración del usuario.

Un cartucho para un inhalador de polvo seco, que comprende: un recinto configurado para contener un medicamento; al menos un puerto de entrada para permitir el flujo dentro del recinto, y al menos un puerto de dispensación para permitir el flujo hacia fuera del recinto; dicho al menos un puerto de entrada se configura para dirigir al menos una porción del flujo que entra en el al menos un puerto de entrada en el al menos un puerto de dispensación dentro del recinto en respuesta a un diferencial de presión

Un cartucho de dosis unitaria para un inhalador que comprende: una parte superior del cartucho sustancialmente plana, con una configuración en forma de flecha, que tiene una o aberturas más de entrada, una o más aberturas de dispensación, y dos paneles laterales que se extienden hacia abajo y hacia cada uno de los dos paneles laterales con una pista; y un depósito acoplado de forma móvil a la pista de los paneles laterales de la parte superior del cartucho, y que comprende una cámara configurada para tener una forma relativamente similar a una taza con dos lados relativamente planos y paralelos y una parte inferior relativamente redondeada, y la superficie interior que define un volumen interior; pudiendo dicho depósito configurarse para alcanzar una posición de contención y una posición de dosificación con la parte superior del cartucho; en el que durante su uso con un inhalador de polvo seco durante una inhalación un flujo que entra en el volumen interior diverge a medida que entra en el volumen interior con una porción del flujo que sale a través de la una o más aberturas de dispensación y una porción del flujo gira en el interior del volumen interior y levanta un polvo en el volumen interior antes de salir a través de las aberturas de dispensación.

En una realización, se proporciona un sistema de inhalación para el suministro de fármacos en los pulmones, que comprende: un inhalador de polvo seco que comprende una carcasa y una boquilla que tiene un puerto de entrada y uno salida, un conducto de aire entre la entrada y la salida, y una abertura estructuralmente configurada para recibir un cartucho; un mecanismo de montaje de cartucho tal como un patín; un cartucho configurado para adaptarse al inhalador de polvo seco y que contiene un medicamento de polvo seco para su inhalación; en el que el cartucho comprende un depósito y una tapa que tiene uno o más puertos de entrada o uno o más puertos de dispensación; el sistema del inhalador de polvo seco tiene, durante su uso, una distribución de equilibrio de flujo de aire predeterminada a través de dicho cartucho con respecto al flujo total suministrado al paciente.

En las realizaciones divulgadas aquí, el sistema del inhalador de polvo seco comprende un equilibrio de flujo másico predeterminado dentro del inhalador. Por ejemplo, un equilibrio de flujo de aproximadamente el 10 % al 70 % del flujo total que sale del inhalador y que entra en el paciente se suministra por los puertos de dispensación o pasa a través del cartucho, mientras que aproximadamente del 30 % al 90 % se genera a partir de otros conductos del inhalador. Por otra parte, el flujo de derivación o el flujo que no entra ni sale del cartucho se puede recombinar con el flujo que sale del puerto de dispensación del cartucho dentro del inhalador para diluir, acelerar y en última instancia, desaglomerar el polvo fluidizado antes de que salga de la boquilla.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el inhalador de polvo seco está provisto de conductos o sistema de tuberías de aire relativamente rígidos y de altos niveles de resistencia de flujo para maximizar la desaglomeración del medicamento en polvo y facilitar su suministro. De acuerdo con ello, la eficacia y la consistencia de la descarga de medicamento en polvo se obtiene a partir del inhalador después del uso repetido puesto que el inhalador está provisto de geometrías de conductos de aire, que siguen siendo las mismas y no se pueden alterar. En algunas realizaciones, el medicamento de polvo seco prescinde de la consistencia del inhalador en menos de aproximadamente 3 segundos, o en general, en menos de un segundo. En algunas realizaciones, el sistema del inhalador puede tener un alto valor de resistencia de, por ejemplo, de aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. Por lo tanto, en el sistema, las caídas de presión de inhalación máximas entre 2 y 20 kPa producen caudales máximos resultante de aproximadamente entre 7 y 70 litros por minuto. Estos caudales dan como resultado que más del 75 % de los contenidos del cartucho se dispensen en masas de carga entre 1 y 30 mg. En algunas realizaciones, estas características de rendimiento se consiguen por los usuarios finales en una sola maniobra de inhalación para producir un porcentaje de dispensación del cartucho de más del 90 %. En ciertas realizaciones, el sistema del inhalador y el cartucho se configuran para proporcionar una dosis única mediante la descarga de polvo del inhalador como un flujo continuo, o como uno o más impulsos de polvo suministrados a un paciente.

En una realización, se proporciona un método para desaglomerar efectivamente una formulación de polvo seco durante una inhalación en un inhalador de polvo seco. El método puede comprender las etapas de proporcionar un inhalador de polvo seco que comprende un depósito que tiene una entrada de aire, puertos de dispensación que se comunican con un conducto de aire de la boquilla y que contienen y suministran una formulación a un sujeto en necesidad de la formulación; generar un flujo de aire en el inhalador por la inspiración del sujeto de modo que aproximadamente del 10 a aproximadamente el 70 % del flujo de aire que entra en el inhalador entra y sale del depósito; permitir que el flujo de aire que entra en la entrada del depósito, circule y voltee la formulación en un eje perpendicular a los puertos de dispensación para fluidificar la formulación con el fin de producir una formulación fluidizada; acelerar las cantidades medidas de la formulación fluidizada a través de los puertos de dispensación y en el conducto de aire, y desacelerar el flujo de aire que contiene la formulación fluidizada en el conducto de aire de la boquilla del inhalador antes de que alcance al sujeto.

En otra realización, se proporciona un método para desaglomerar y dispersar una formulación de polvo seco para su inhalación, que comprende las etapas de: generar un flujo de aire en un inhalador de polvo seco que comprende una boquilla y un depósito que tiene al menos un puerto de entrada y al menos un puerto de dispensación y que contiene una formulación de polvo seco; formando dicho depósito un paso de aire entre al menos un puerto de entrada y al menos un puerto de dispensación y el puerto de entrada dirige una porción del flujo de aire que entra en el depósito hasta al menos un puerto de dispensación; permitir que el flujo de aire voltee el polvo dentro del depósito en un eje sustancialmente perpendicular a al menos una abertura de dispensación a fin de levantar y mezclar el medicamento de polvo seco en el depósito para formar una mezcla de flujo de aire y medicamento; y acelerar el flujo de aire que sale del depósito a través de al menos un puerto de dispensación. En una realización, la boquilla del inhalador se configura para tener una sección transversal en expansión gradual para desacelerar el flujo y minimizar la deposición de polvo en el interior del inhalador y promover el suministro máximo de polvo al paciente. En una realización, por ejemplo, el área de sección transversal de la región de colocación oral de un inhalador puede ser de aproximadamente 0,05 cm² a aproximadamente 0,25 cm² sobre una longitud aproximada de aproximadamente 3 cm. Estas dimensiones dependen del tipo de polvo utilizado con el inhalador y de las dimensiones del propio inhalador.

Un cartucho para un inhalador de polvo seco, que comprende: una parte superior del cartucho y un depósito que define un volumen interior; en el que la parte superior del cartucho tiene una superficie inferior que se extiende sobre el depósito; dicha superficie inferior configurada para acoplarse con dicho depósito, y que comprende un área para contener el volumen interior y un área para exponer el volumen interior al aire ambiente.

En una realización alternativa, se proporciona un método para el suministro de partículas a través de un dispositivo de suministro de polvo seco, que comprende: insertar en el dispositivo de suministro un cartucho para la contención y la dispensación de partículas que comprende un recinto que encierra las partículas, una abertura de dispensación y una abertura de gas de admisión; en el que el recinto, la abertura de dispensación, y la abertura de gas de admisión se orientan de tal manera que cuando un gas de admisión entra en la abertura de gas de admisión, las partículas se desaglomeran, mediante al menos un modo de desaglomeración como se ha descrito anteriormente para separar las partículas, y las partículas junto con una porción del gas de admisión se dispensan a través de la abertura de dispensación; forzar al mismo tiempo un gas a través de un conducto de suministro en comunicación con la abertura de dispensación haciendo de este modo que el gas de admisión entre en la abertura de gas de admisión, de-aglomere las partículas, y dispense las partículas a lo largo con una porción del gas de admisión a través de la abertura de dispensación; y, suministrar las partículas a través de un conducto de suministro del dispositivo, por ejemplo, en una boquilla del inhalador. En realización descrita en la presente memoria, para efectuar la desaglomeración del polvo, el inhalador de polvo seco se puede configurar estructuralmente y estar provisto de una o más áreas de desaglomeración del polvo, en el que las áreas de desaglomeración durante una maniobra de inhalación pueden facilitar el volteo del polvo a través del flujo de aire que entra en el inhalador, la aceleración del flujo de aire que contiene un polvo, la deceleración del flujo que contiene un polvo, el cizallamiento de las partículas de polvo, la expansión del aire atrapado en las partículas de polvo, y/o combinaciones de los mismos.

En otra realización, el sistema de inhalación comprende un inhalador de polvo seco accionado con la respiración, un cartucho que contiene un medicamento, en el que el medicamento puede comprender, por ejemplo, una formulación de fármaco para su suministro en los pulmones, tal como una composición que comprende una dicetopiperazina y un activo agente. En algunas realizaciones, el agente activo comprende péptidos y proteínas, como la insulina, péptido similar al glucagón tipo 1, la oxintomodulina, el péptido YY, la exendina, análogos de los mismos, y similares. El sistema de inhalación de la invención se puede utilizar, por ejemplo, en métodos para el tratamiento de condiciones que requieren el suministro localizado o sistémico de un medicamento, por ejemplo, en métodos para el tratamiento de la diabetes, condiciones pre-diabéticas, infección vías respiratorias, enfermedad pulmonar y la obesidad. En una realización, el sistema de inhalación comprende un kit que comprende al menos uno de cada uno de los componentes del sistema de inhalación para el tratamiento de la enfermedad o trastorno.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa una vista en perspectiva de una realización de un inhalador de polvo seco en una posición cerrada.

La Figura 2 representa una vista en perspectiva del inhalador de polvo seco de la Figura 1 que muestra el inhalador de polvo seco en una posición parcialmente abierta.

La Figura 3 representa una vista en perspectiva del inhalador de polvo seco de la Figura 1 que muestra el inhalador en una posición de carga/descarga del cartucho completamente abierta y que representa el compartimiento interior del inhalador.

La Figura 4A representa una vista en perspectiva del inhalador de la Figura 1 que muestra el inhalador en una posición carga/descarga del cartucho completamente abierta, que representa su superficie interior, incluyendo la superficie interior de la boquilla del inhalador. La Figura 4B representa una vista en perspectiva del inhalador de polvo seco de la Figura 4A que muestra el inhalador en la posición de cartucho de carga/descarga completamente abierta y el cartucho configurado para su colocación en el inhalador. La Figura 4C es el inhalador que se muestra en las Figuras 4A y 4B que muestran un cartucho cargado en el soporte del cartucho.

La Figura 5 muestra el inhalador de polvo seco de la Figura 1 con un cartucho y en una posición totalmente abierta, que se muestra en sección longitudinal media y que contiene un cartucho en el soporte, en la que el depósito del cartucho está en la posición de contención.

La Figura 6 muestra el inhalador de polvo seco de la Figura 1 con un cartucho y en una posición parcialmente abierta, que se muestra en la sección longitudinal media y que contiene un cartucho en el soporte, en la que el cartucho está en una posición de contención.

La Figura 7 muestra el inhalador de polvo seco de la Figura 1 con un cartucho y en una posición cerrada, que se muestra en sección longitudinal media y que contiene un cartucho en el soporte, en la que el cartucho está en una posición de dosificación.

La Figura 8 representa una vista superior del inhalador de polvo seco de la Figura 1 en una configuración completamente abierta y que muestra los componentes del compartimiento interior del inhalador.

La Figura 9 representa una vista en perspectiva de una realización alternativa del inhalador de polvo seco en la posición cerrada o de inhalación.

La Figura 10 muestra el inhalador de polvo seco de la Figura 9 en una posición abierta, mostrando un cartucho instalado en el soporte del cartucho, en la que el cartucho está en una posición de contención.

La Figura 11A y la Figura 11B representan la realización del inhalador de polvo seco de la Figura 9 en una posición abierta (Figura 11A) y cerrada (Figura 11B), que se muestra en una sección longitudinal media con el cartucho en el soporte del cartucho en la posición de contención y la posición de dosificación, respectivamente.

La Figura 12 representa una vista en perspectiva de una realización alternativa del inhalador de polvo seco en la posición cerrada.

La Figura 13 representa una vista en perspectiva de la realización inhalador de polvo seco de la Figura 12 en una posición abierta que muestra el compartimiento interior del inhalador.

La Figura 14 muestra la realización de la Figura 12 en una, posición de carga/descarga abierta que tiene un cartucho instalado en el soporte en la posición de contención.

La Figura 15A muestra la realización de la Figura 12 que muestra el inhalador de polvo seco en la posición cerrada como una sección transversal a través del eje longitudinal. El mecanismo de engranaje para la abertura y el cierre de un cartucho y la abertura y cierre del inhalador se puede observar. La Figura 15B representa la realización de la Figura 12 que muestra el inhalador de polvo seco en la posición cerrada como una sección transversal a través del eje longitudinal medio.

La Figura 15C representa una realización alternativa del inhalador de la Figura 12 que muestra una vista isométrica del inhalador en una posición cerrada. Las Figuras 15D, 15E, 15F, 15G y 15H ilustran vistas lateral, superior, inferior, proximal y distal, respectivamente, del inhalador de la Figura 15C. La Figura 15I muestra una vista en perspectiva del inhalador de la Figura 15C en una configuración abierta que muestra un cartucho correspondiente y una cubierta de la boquilla. La Figura 15J muestra una vista isométrica del inhalador de la Figura 15I en una configuración abierta con un cartucho instalado en el soporte. La Figura 15K representa el inhalador de la Figura 15C en sección transversal a través del eje longitudinal medio con un cartucho instalado en el soporte del cartucho y en una configuración de dosificación, y la Figura J en la configuración cerrada.

La Figura 16 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa del inhalador de polvo seco en la posición cerrada.

La Figura 17 ilustra la realización la Figura 16 en una posición de carga/descarga abierta que tiene un cartucho

instalado en el soporte del cartucho.

La Figura 18 ilustra la realización la Figura 16 en una posición cerrada, de inhalación que tiene un cartucho instalado en el soporte del cartucho en una configuración de dosificación.

La Figura 19 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco de un solo uso, que muestra el depósito en una configuración de contención.

La Figura 20 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 19, en la que el inhalador está en la configuración de dosificación, lo que permite que el aire fluya a través del interior de la taza de contención de polvo.

La Figura 21 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 19 en la sección longitudinal media, en la que el inhalador está en una configuración de contención.

La Figura 22 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 20 en la sección longitudinal, en la que el inhalador está en la configuración de dosificación.

La Figura 23 representa una vista inferior de la realización de la Figura 19, que muestra la superficie inferior de los componentes del inhalador de polvo seco.

La Figura 24 ilustra una vista en perspectiva de otra realización de un inhalador de polvo seco de un solo uso, que muestra la configuración de contención.

La Figura 25 ilustra una vista en perspectiva del inhalador de la Figura 23, en la que se muestra la configuración de dosificación, que permite que el aire fluya a través del interior del depósito de medicamento.

La Figura 26 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 24 en la sección longitudinal media, en la que se muestra el depósito de medicamento en una posición de contención o cerrada.

La Figura 27 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 24 en la sección longitudinal media, en la que se muestra el depósito de medicamento en una posición de dosificación.

La Figura 28 es una vista en perspectiva e inferior del inhalador de la Figura 24, que muestra los componentes superficie inferior del inhalador.

La Figura 29 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco que muestra la configuración de contención.

La Figura 30A y la Figura 30B ilustran vistas en perspectiva del inhalador de la Figura 29 en una posición abierta y que muestran un cartucho instalado en una posición de contención o cerrada.

La Figura 31 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 30 en la sección longitudinal media en la configuración abierta, en la que se muestra el depósito de medicamento en una posición de contención.

La Figura 32 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 31 en la sección longitudinal media, en la que se muestra el depósito de medicamento en una posición de contención y la sección de boquilla se ha asegurado con la carcasa.

La Figura 33 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 29 que muestra el inhalador en una posición de dosificación.

La Figura 34 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 33 en la sección longitudinal media, en la que se muestra el depósito de medicamento en una posición de dosificación.

La Figura 35 ilustra una vista en perspectiva de una realización de cartucho para su uso con el inhalador de la Figura 1 como se muestra también en la Figura 4B que representa el cartucho en una configuración de contención.

La Figura 36 ilustra una vista superior de la realización del cartucho de la Figura 35, que muestra las estructuras de los componentes de la superficie superior del cartucho.

La Figura 37 ilustra una vista inferior de la realización del cartucho de la Figura 35, que muestra las estructuras de los componentes de la superficie inferior del cartucho.

La Figura 38A ilustra una vista en perspectiva de una realización del cartucho de la Figura 35 en sección transversal longitudinal media y en una configuración de contención. La Figura 38B ilustra una vista en perspectiva de una realización del cartucho de la Figura 35 en una sección transversal longitudinal media y en una configuración de dosificación.

La Figura 39A representa una vista en perspectiva de una realización alternativa de un cartucho en una configuración de contención. La Figura 39B a 39F representan la realización del cartucho mostrada en la Figura 39A en vistas superior, inferior, proximal, distal y lateral, respectivamente. La Figura 39G representa una vista en perspectiva de la realización del cartucho mostrada en la Figura 39A en una configuración de dosificación. Las Figuras 39H y 39I son secciones transversales a través del eje longitudinal de la realización del cartucho de las Figuras 39A y 39G, respectivamente.

La Figura 40 ilustra una vista en perspectiva de una realización de cartucho para su uso con el inhalador de la Figura 29 que muestra el cartucho en una configuración de contención.

La Figura 41 ilustra una vista en despiece de la realización del cartucho de la Figura 40, que muestra las partes componentes del cartucho.

La Figura 42 ilustra una vista en perspectiva de una realización del cartucho de la Figura 40 en sección transversal longitudinal media en una configuración de contención.

La Figura 43 ilustra una vista en perspectiva de una realización del cartucho de la Figura 40 en una configuración de dosificación.

La Figura 44 ilustra una vista en perspectiva de una realización del cartucho de la Figura 38 en una sección transversal longitudinal media y en una configuración de dosificación.

La Figura 45 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de cartucho para su uso con un

inhalador de polvo seco que muestra el cartucho en una configuración de contención.

La Figura 46A ilustra una vista en perspectiva de la realización del cartucho de la Figura 45 para su uso con un inhalador de polvo seco que muestra el cartucho en una configuración de dosificación.

La Figura 46B ilustra una vista en perspectiva de una realización del cartucho de la Figura 45 en una sección transversal longitudinal media y en una configuración de dosificación.

La Figura 47A ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de cartucho para su uso con un inhalador de polvo seco que muestra el cartucho en una configuración de contención.

La Figura 47B ilustra una vista en perspectiva de la realización del cartucho de la Figura 47A para su uso con un inhalador de polvo seco que muestra el cartucho en una configuración de dosificación.

La Figura 48 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco que se muestra en una configuración abierta.

La Figura 49 ilustra una vista en despiece de la realización del inhalador de la Figura 48 que muestra las partes componentes del inhalador.

La Figura 50 ilustra una vista en perspectiva del inhalador de la Figura 48 en la configuración abierta y que muestra el tipo y la orientación de un cartucho a ser instalado en el soporte del inhalador.

La Figura 51 ilustra una vista en perspectiva del inhalador de la Figura 50 en la configuración abierta y que muestra un cartucho instalado en el inhalador.

La Figura 52 ilustra una sección longitudinal media del inhalador representado en la Figura 51 que muestra el depósito del cartucho en la configuración de contención y en contacto con el patín y el mecanismo de engranaje en contacto con el patín.

La Figura 53 ilustra una vista en perspectiva del inhalador de la Figura 50 en la configuración cerrada y con un cartucho en el soporte.

La Figura 54 ilustra una sección longitudinal media del inhalador representado en la Figura 53 que muestra el depósito del cartucho en la configuración de dosificación y la trayectoria de flujo de aire establecida a través del depósito.

La Figura 55 es una representación esquemática de la circulación de flujo dentro del área de contención de polvo en un inhalador de polvo seco como se indica por las flechas.

La Figura 56 es una representación esquemática de una realización de un inhalador de polvo seco que muestra las trayectorias de flujo y la dirección de flujo a través del inhalador como se indica por las flechas.

La Figura 57 ilustra una vista en perspectiva de una realización de un inhalador de polvo seco de múltiples dosis.

La Figura 58 ilustra una vista en despiece de la realización del inhalador de la Figura 57 que muestra las partes componentes del inhalador.

La Figura 59 ilustra una vista en perspectiva desde abajo de una parte componente 958 del inhalador representada en la Figura 58.

La Figura 60 ilustra una vista superior en perspectiva de las partes componentes ensambladas del inhalador representado en la Figura 58.

La Figura 61 ilustra una vista superior en perspectiva de la parte componente 958 del inhalador representado en la Figura 58.

La Figura 62 ilustra una vista superior en perspectiva de las partes componentes del conjunto de carcasa del inhalador representado en la Figura 58.

La Figura 63 ilustra una vista en perspectiva del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Figura 58.

La Figura 64 ilustra una vista en perspectiva del sistema de disco de cartucho ilustrado en la Figura 63 en sección transversal.

La Figura 65 ilustra una vista superior en perspectiva del subconjunto de carcasa del inhalador representado en las Figuras 57 y 58.

La Figura 66 ilustra una vista en perspectiva en sección transversal de las partes componentes del inhalador representado en la Figura 58.

La Figura 67 ilustra una vista en perspectiva del inhalador representado en la Figura 57 en sección transversal.

La Figura 68 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco de múltiples dosis.

La Figura 69 ilustra una vista en perspectiva inferior del inhalador representado en la Figura 68.

La Figura 70 ilustra una vista superior de la realización del inhalador de la Figura 68 que muestra el cuerpo del inhalador y la boquilla.

La Figura 71 ilustra una vista frontal del inhalador representado en la Figura 68.

La Figura 72 ilustra una vista lateral del inhalador representado en la Figura 68.

La Figura 73 ilustra una vista en despiece y en perspectiva que muestra la bandeja de cartucho inferior retirada con no todas las partes componentes representadas.

La Figura 74 ilustra una vista en despiece del inhalador representado en la Figura 68 que muestra el sistema de transmisión de engranajes.

La Figura 75 ilustra una vista en perspectiva del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Figura 68.

La Figura 76 ilustra una vista posterior del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Figura 68.

La Figura 77 ilustra una vista frontal del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Figura 68.

La Figura 78 ilustra una vista inferior del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Figura

68.

La Figura 79 ilustra una vista superior del disco de estanqueidad del inhalador representado en la Figura 68.

La Figura 80 ilustra un gráfico de mediciones de la relación de flujo y presión basado en el principio de Bernoulli para un ejemplo de realización de la resistencia al flujo de un inhalador.

La Figura 81 muestra la distribución de tamaño de partícula obtenida con un aparato de difracción por láser utilizando un inhalador y el cartucho que contiene una formulación de polvo seco para su inhalación que comprende partículas de insulina y fumaril dicetopiperazinao.

Descripción detallada

En las realizaciones divulgadas en la presente memoria, se divulga un inhalador de polvo seco, un cartucho para un inhalador de polvo seco y un sistema de inhalación para el suministro de medicamentos farmacéuticos a un paciente por inhalación. En una realización, el sistema de inhalación comprende un inhalador de polvo seco accionado con la respiración, y un cartucho que contiene una formulación farmacéutica que comprende una sustancia farmacéuticamente activa o ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhalador de polvo seco se proporciona en diversos tamaños y formas, y puede ser reutilizable o de un solo uso, es fácil de usar, es barato de fabricar y se puede producir en grandes volúmenes en simples etapas mediante el uso de materiales plásticos u otros materiales aceptables. Además de completar los sistemas, los inhaladores, los cartuchos llenos y los cartuchos vacíos constituyen realizaciones adicionales divulgadas en la presente memoria. El presente sistema de inhalación se puede diseñar para su uso con cualquier tipo de polvo seco. En una realización, el polvo seco es un polvo relativamente cohesivo que requiere de una condición de desaglomeración óptima. En una realización, el sistema de inhalación proporciona un inhalador accionado con la respiración en miniatura, reutilizable en combinación con los cartuchos de un solo uso que contienen dosis pre-dosificadas de una formulación de polvo seco.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "un inhalador de dosis unitaria" se refiere a un inhalador que se adapta para recibir un solo depósito de una formulación de polvo seco y suministra una dosis única de una formulación de polvo seco por inhalación del depósito a un usuario. Se debe entender que en algunas instancias se requerirá proporcionar múltiples dosis unitarias a un usuario con una dosis especificada.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "un inhalador de múltiples dosis" se refiere a un inhalador que tiene una pluralidad de depósitos, comprendiendo cada depósito una dosis pre-dosificada de un medicamento de polvo seco y el inhalador proporciona una única dosis de un medicamento en polvo por inhalación en cualquier momento.

Tal como se utiliza en la presente memoria un "depósito" es un recinto configurado para retener o contener una formulación de polvo seco, un recinto que contiene polvo, y puede ser una estructura con o sin una tapa.

Tal como se utiliza en la presente memoria una "masa de polvo" hace referencia a una aglomeración o aglomerado de partículas de polvo con geometrías irregulares tales como en ancho, diámetro y longitud.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "micropartículas" se refiere a una partícula con un diámetro de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 μm , con independencia de la estructura exterior o interior precisa. Sin embargo cuatro micropartículas de suministro en los pulmones que tienen generalmente menos de 10 μm se desean, especialmente aquellas con tamaños de partículas medios de menos de aproximadamente 5,8 μm de diámetro.

Tal como se utiliza en la presente memoria una "dosis unitaria" se refiere a una formulación de polvo seco pre-dosificada para su inhalación. Como alternativa, una dosis unitaria puede ser un único depósito que tiene múltiples dosis de la formulación que se puede suministrar por inhalación como cantidades individuales medidas. Un cartucho/depósito de dosis unitaria contiene una dosis única. Como alternativa, puede comprender múltiples compartimentos individualmente accesibles, conteniendo cada uno una dosis unitaria.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor.

Los presentes dispositivos se pueden fabricar por diversos métodos, sin embargo, en una realización, los inhaladores y los cartuchos se fabrican, por ejemplo, mediante técnicas de moldeo por inyección, termoconformado, utilizando diversos tipos de materiales plásticos, incluyendo, polipropileno, copolímero de cicloolefina, nylon, y otros polímeros compatibles y similares. En ciertas realizaciones, el inhalador de polvo seco se puede ensamblar utilizando el montaje de arriba hacia abajo de las partes componentes individuales. En algunas realizaciones, los inhaladores se proporcionan en tamaños compactos, tal como de aproximadamente 1 pulgada (2,54 cm) a aproximadamente 5 pulgadas (12,7 cm) de dimensión, y en general, la anchura y la altura son inferiores a la longitud del dispositivo. En ciertas realizaciones, el inhalador se proporciona en diversas formas, incluyendo, cuerpos relativamente rectangulares, formas cilíndricas, ovaladas, tubulares, cuadradas, oblongas y circulares.

En las realizaciones descritas y ejemplificadas en la presente memoria, los inhaladores fluidizan, desaglomeran o en pulverizan efectivamente una formulación de polvo seco mediante el uso de al menos una trayectoria de conducto de flujo relativamente rígida para permitir que un gas tal como el aire entre en el inhalador. Por ejemplo, el inhalador está provisto de una primera trayectoria de aire/gas para entrar y salir de un cartucho que contiene el polvo seco, y una segunda trayectoria de aire que se puede fusionar con la primera trayectoria de flujo de aire que sale del cartucho. Los conductos de flujo pueden, por ejemplo, tener diversas formas y tamaños dependiendo de la configuración del inhalador.

Una realización del inhalador de polvo seco se ejemplifica en las Figuras 1 - 8. En esta realización, el inhalador de polvo seco tiene tres configuraciones, es decir, una configuración cerrada que se ilustra en las Figuras 1 y 7, una configuración parcialmente abierta que se ilustra en la Figura 2 y 6 y una configuración abierta que se ilustra en las Figuras 3-5 y 8. El inhalador de polvo seco **100** como se representa en las Figuras 1-8 tiene un cuerpo relativamente rectangular que tiene un extremo proximal para ponerse en contacto con los labios o la boca del usuario y un extremo distal, con lados superior e inferior, una carcasa **120**, una boquilla **130** y un carro, bandeja deslizante o patín **117**. La Figura 1 ilustra el inhalador de polvo seco en una posición cerrada, en la que la boquilla **130** comprende un cuerpo **112** y tiene una o más entradas de aire **110** (véase también Figuras 5 y 7) y una sección de colocación oral que tiene una salida **135**. Un conducto de aire se extiende a lo largo de la longitud de la boquilla del inhalador **130** de entrada de aire **110** hasta la salida **135**. La boquilla **130** se puede configurar con un estrechamiento en la forma de un reloj de arena aproximadamente en su mitad con respecto a la sección distal para acelerar el flujo de aire, y se configura después con un diámetro más ancho en su extremo proximal, o en la sección de colocación oral para desacelerar el flujo de aire hacia la salida o abertura **135** (véase Figura 7). El conducto de aire **140** (Figura 4A) tiene una abertura **155** para la adaptación de un área o protuberancia **126** de la parte superior del cartucho **156** (Figura 4B) y está en comunicación con un cartucho montado **150** en el inhalador en la posición cerrada (Figuras 6 y 7). Cuando el inhalador está en una posición cerrada o de inhalación como se muestra en la Figura 1, el cuerpo **112** encierra una porción de la carcasa **120** del inhalador **100**. La Figura 1 representa también un soporte del cartucho **115** que se extiende hacia abajo desde el cuerpo del inhalador. En la realización de la Figura 1, la carcasa **120** se configura estructuralmente para tener relativamente una forma rectangular y una pared inferior **123**, paredes laterales **124** con proyecciones Riblet **125** que facilitan un agarre estable para abrir y cerrar el inhalador **100**.

La Figura 2 es la realización del inhalador de polvo seco representada en la Figura 1, que muestra el inhalador en una posición de contención parcialmente abierta, en la que la boquilla **130** muestra una porción de la carcasa **120** que sobresale ligeramente hacia fuera. En esta posición, la boquilla **130** puede pivotar por el giro angular a una configuración abierta para cargar un cartucho, o se puede cerrar a una configuración de dosificación si un cartucho está contenido en el soporte, o para su almacenamiento. En la Figura 2, un cartucho montado en el soporte del cartucho **115** está en una configuración cerrada, de contención de polvo. La Figura 3 ilustra una vista en perspectiva del inhalador de polvo seco de la Figura 1, que muestra el inhalador en una posición de carga/descarga del cartucho completamente abierta y que representa las áreas del compartimiento interior del inhalador. Como se observa en la Figura 3, la boquilla **130**, en la posición completamente abierta del inhalador, se puede mover relativamente aproximadamente 90° del plano vertical Y-Z a un plano horizontal X-Z. A medida que la boquilla **130** gira de la posición abierta a la cerrada, la abertura **155** (Figura 4A) puede acoplar la protuberancia del cartucho **126** (Figura 4B) que permite que la salida o puertos de dispensación **127** estén en comunicación y dentro del suelo del conducto de flujo **140** con un cartucho adaptado en el inhalador.

Como se ilustra en la Figura 3, la carcasa **120** comprende la porción inferior del cuerpo del inhalador, que comprende un soporte del cartucho **115** en la forma de un taza, un mecanismo de sujeción para sujetar el inhalador en la posición cerrada, tal como retenedor a presión **121**, y una abertura de entrada de aire **118** que se comunica con el conducto de aire **140** de la boquilla en la abertura **155** en el suelo de la boquilla sin un cartucho en el soporte **115** en la posición cerrada del inhalador. Con un cartucho instalado en el inhalador y en la posición cerrada, la abertura de entrada **118** se comunica con el puerto de entrada del cartucho **119** cuando el cartucho **150** está en la configuración de dosificación (véase Figura 7). En la posición cerrada del inhalador, el patín **117** se configura en su extremo proximal para corresponder con la forma de la abertura de entrada de aire **118** de la carcasa **120** de manera que la entrada de aire no se ve obstruida en la posición cerrada del inhalador. En esta realización, el movimiento de la boquilla **130** de una posición parcialmente abierta a una totalmente abierta se realiza a través de un movimiento de deslizamiento en el plano X-Z, y el movimiento de la boquilla **130** de una configuración parcialmente abierta a una totalmente abierta es angular girando alrededor del eje Z. Para lograr el cierre completo del inhalador, la boquilla **130** se puede mover en el eje horizontal X y se mueve o se desliza distalmente con respecto a la carcasa **120**. De esta manera, el movimiento de traslación de la bandeja deslizante o patín **117** contra la parte superior del cartucho **156** del cartucho **150** que se retiene en el depósito del cartucho **115** (véase Figura 4) mueve y coloca el protuberancia **126** sobre el depósito del cartucho, de modo que depósito del cartucho **115** se encuentra bajo los puertos de dispensación **127** y en alineación sobre la abertura **155** de la boquilla. Este movimiento de traslación configura también el cartucho **150** para formar una abertura o una entrada de aire **119** en el depósito **151**. Una trayectoria de flujo se establece a continuación con el conducto de aire **140** y la entrada **118** a través de los puertos de dispensación **127**. La protuberancia del cartucho **126** se configura para corresponder estructuralmente y encajar la abertura **155** (Figura 4A) en la sección media del conducto de aire **140** de la boquilla **130** de manera que se encuentre dentro de la pared interior del conducto de aire **140**.

Las Figuras 4A-4C ilustran las vistas en perspectiva del inhalador de polvo seco de la Figura 1, que muestra el inhalador en la posición de carga/descarga del cartucho totalmente abierta. La Figura 4A es una vista frontal del inhalador que muestra la boquilla 130 que comprende la porción superior del cuerpo del inhalador; una abertura 155 situada relativamente en el centro de la superficie interior de la boquilla se comunica con el conducto de aire 140; una entrada de aire 110 y una salida de aire 135 están en comunicación con el conducto de aire 140 del inhalador 100. La carcasa 120 forma la porción inferior del cuerpo del inhalador y comprende un soporte del cartucho 115 y tiene una bandeja deslizante o patín 117 que se mueve con respecto a la carcasa 120. Una articulación 160 (Figura 4A) formada por un retenedor a presión y un vástago acopla la bandeja deslizante o patín 117 en la boquilla 130. La Figura 4B ilustra el inhalador de la Figura 4A y un cartucho 150 configurado para poder adaptarse al inhalador 100. El inhalador se muestra en la posición completamente abierta con un cartucho por encima del depósito 115 del soporte del cartucho todavía sin instalar en el inhalador; comprendiendo la carcasa 120 una abertura o entrada de aire 118, la bandeja deslizante o patín 117, que se acopla a la boquilla 130 que tiene la abertura 155 y la entrada de aire 110. El cartucho 150 comprende un depósito de medicamento 151 y una tapa 156 que comprende una protuberancia 126 con los puertos de dispensación 127. La parte superior del cartucho 156 comprende una primera área 154 que está rebajada de tal manera que su pared inferior está en contacto con el borde superior del depósito 151 y cierra de forma estanca el depósito 151 en una posición de contención. Aunque en esta realización, la primera área 154 está rebajada para la facilidad de fabricación, la primera área 154 puede tener diseños alternativos, siempre que forme un cierre estanco aceptable para contener un polvo seco. Una segunda área de la parte superior del cartucho 156 contiene la protuberancia 126 y esta porción de la parte superior del cartucho está ligeramente en relieve y es hueca en su superficie inferior de manera que cuando el depósito del cartucho 115 se mueve a una posición de dispensación, el borde superior del depósito 151 forma una abertura o entrada de aire con la parte superior del cartucho 156 para crear una trayectoria a través de la entrada del cartucho y los puertos de dispensación. La Figura 4B muestra el cartucho 150 en una posición de contención, que es la posición en la que el cartucho está cerrado y no permite establecer una trayectoria de flujo a través de su compartimiento interior. Como se observa en la Figura 4C, el cartucho 150 se instala en inhalador 100 y el inhalador está en la configuración abierta.

La Figura 5 también muestra el inhalador de polvo seco de la Figura 4C en una posición totalmente abierta, mostrada en sección longitudinal media y que contiene el cartucho 150 en el soporte, en la que el depósito 151 de cartucho está en la posición de contención y se ajusta en el soporte de depósito 115. La parte superior del cartucho 156 y el área rebajada 154 se representan claramente como formando un cierre estanco con el depósito 151. El área de la parte superior del cartucho 156 bajo la protuberancia se puede observar como estando en forma cóncava y en relieve en comparación con el área 154.

La Figura 6 muestra el inhalador de polvo seco de la Figura 4A en una posición parcialmente abierta en la sección longitudinal media y que contiene el cartucho 150 con el depósito del cartucho 115 instalado en el soporte del cartucho 115. En esta realización, el depósito del cartucho 115 está en una posición de contención; ajustándose a presión la protuberancia 126 en la abertura 155 del conducto de flujo de aire 140, que permite que el puerto de dispensación 127 esté en comunicación fluida con el conducto de aire 140. Como se observa en la Figura 6, la bandeja deslizante o patín 117 hace tope con la parte superior del cartucho 156, y la boquilla y la bandeja deslizante 117 se pueden mover como una unidad de manera que la parte superior del cartucho se puede mover sobre el depósito 151 tras el cierre del dispositivo para alcanzar la posición de dispensación. En la posición cerrada o de dispensación, el mecanismo de sujeción ilustrado por retenedores de presión 121 (Figura 3) mantiene la carcasa 120 y la boquilla 130 acopladas firmemente. En esta realización, la carcasa 120 se puede desacoplar de la boquilla 130 liberando los retenedores de presión y moviendo la boquilla 130 sobre la carcasa 120 en la dirección opuesta para alcanzar una configuración parcialmente abierta que hace que el cartucho 150 se reconfigure de la posición de dosificación a la configuración de contención.

El cartucho 150 se puede configurar de forma móvil desde una posición de contención hasta una posición de dosificación en el inhalador tras la reconfiguración de la unidad del inhalador a una posición cerrada como se muestra en la Figura 7. En la posición de dosificación, el depósito del cartucho 115 está en alineación con la protuberancia 126, y el puerto de entrada de aire 119 se forma por el depósito del cartucho 115 y la parte superior del cartucho 156, que está en comunicación con los puertos de dispensación 127 que establecen un conducto de aire a través del cartucho 150.

La Figura 7 representa, además, una sección longitudinal media del inhalador de polvo seco de la Figura 1 en una posición cerrada y listo para la inhalación y que contiene el cartucho 150 en el soporte 115, en la que el depósito del cartucho 115 está en una posición de dosificación. Como se observa en la Figura 7, la protuberancia del cartucho 126 se configura estructuralmente para encajar en la abertura 155 del inhalador de modo que el flujo de aire que sale del cartucho a través de los puertos de dispensación o salida 127 entra en la trayectoria del flujo de aire que entra en el conducto de aire en 110. La Figura 7 ilustra también la entrada de aire del cartucho 119 formada por la parte superior del cartucho 156 y el depósito del cartucho 115 en la configuración de dosificación y en proximidad de la entrada de aire 119 a los puertos de dispensación 127. En una realización, la protuberancia 126 con los puertos de dispensación 127 se sitúan en la sección más estrecha del conducto de aire 140 de la boquilla 130.

La Figura 8 representa una vista superior del inhalador de polvo seco de la Figura 1 en una configuración

completamente abierta y que muestra los componentes del compartimiento interior del inhalador. Como se observa en la Figura 8, la boquilla 130 se fija de forma móvil o articulada a la carcasa 120 por conjunto de articulación 160, a través de la bandeja deslizante o patín 117 que se conecta de forma acopada con la boquilla 130 mediante una articulación 160, 161 y a una carcasa 120 interior. El patín 117 se puede mover en el plano horizontal de la carcasa 120 y se puede evitar que se mueva más en la dirección de la boquilla por los rebordes 134, que sobresalen hacia fuera y se puede detener por el rebaje 137 de la carcasa. El soporte de depósito del cartucho 115 se forma integralmente dentro de la pared inferior de la carcasa 120 que tiene la abertura 118 que permite que el aire ambiente en el inhalador suministre el flujo de aire al cartucho en una posición de dosificación. El patín 117 se mantiene dentro de la carcasa, por ejemplo, extendiéndose salientes o rebordes 133 desde las paredes laterales de la carcasa en su espacio interior.

En otra realización, un inhalador de polvo seco se proporciona con una forma relativamente cilíndrica. La Figura 9 a la Figura 11B ilustran esta realización, en la que el inhalador comprende una carcasa 220 fijada integralmente a la boquilla 230, y una bandeja deslizante o patín 217. En las Figuras 9 y 10, el patín 217 se representa comprendiendo una cubierta exterior 257 que está se dispone telescópicamente y se sitúa concéntricamente y que cubre parcialmente la carcasa 220. El patín 217 comprende además un mecanismo de sujeción, tal como nervaduras 225 en la superficie exterior de la cubierta 257 para sujetar de forma segura el patín 217 del inhalador al deslizarse sobre la carcasa 220 para abrir y cerrar el dispositivo. El patín 217 comprende, además, la ranura 221 en su superficie interior en su extremo orientado hacia la boquilla para fijar de forma acoplable con el anillo de retención 224 los segmentos de la boquilla 230 para sujetar el inhalador en una configuración cerrada.

Como se observa en la Figura 11A, el patín 217 comprende también el soporte del cartucho 215 configurado para recibir el cartucho 250. El soporte del cartucho 215 está integralmente estructurado con la cubierta exterior 257 para que el movimiento de la carcasa exterior 257 mueva el soporte del cartucho mientras se cierra el inhalador. La Figura 11A ilustra también la colocación del cartucho 250 dentro del inhalador y en el que el cartucho se puede observar como teniendo la parte superior 256, la protuberancia 226, los puertos de dispensación 227 y un depósito 251 en una posición de contención. En esta realización, el movimiento del patín 217 efectúa la traslación del depósito del cartucho 251 a la posición de dosificación en alineación con los puertos de dispensación 227 y la configuración del puerto de entrada 219 como se observa en la Figura 11B.

En esta realización, la carcasa 220 tiene forma tubular y se configura estructuralmente para tener una entrada de aire 210 con uno o más conductos de aire, por ejemplo, conductos de aire, tales como conductos de aire 245, 246. Proyecciones o nervaduras superficiales 225 de la superficie exterior de la cubierta de patín 257 permiten agarra con facilidad el dispositivo inhalador 200 durante su uso. Como se observa en la Figura 9, el inhalador comprende la porción de boquilla 230 y la carcasa 220, la entrada de aire 210 y la salida de aire 235. Como se muestra en la Figura 10, el inhalador 200 se puede configurar para una configuración abierta en la que un usuario puede cargar y/o descargar un cartucho. Al agarrar las nervaduras 222 y 225, la cubierta exterior 257 del patín se puede mover fuera de la boquilla 230, y se puede acceder, a continuación, al soporte del cartucho. La Figura 10 muestra el inhalador 200 en una posición de carga/descarga del cartucho abierta y mostrando al patín 217 completamente retraído de la boquilla 230 para permitir el acceso al compartimiento interno para cargar o descargar un cartucho. La Figura 10 ilustra también el cartucho 250 instalado en el soporte del cartucho 215 del patín 217 y el mecanismo tal como la cubierta exterior 257 para el accionamiento y la abertura del cartucho a la trayectoria de flujo de aire tras el acoplamiento de la cubierta exterior 257 del patín en anillo de retención 224 de la boquilla de modo que el dispositivo está en la posición cerrada, o de inhalación. El cierre del dispositivo se efectúa por el movimiento de traslación del patín 217 sobre la carcasa 220 y el acoplamiento del patín 217 con la boquilla 230 a lo largo de eje horizontal X. Como se puede observar en la Figura 11B, la acción de cierre del patín 217 mueve el cartucho 250 hasta que la parte superior del cartucho 256 haga tope con la superficie de rebaje 223 de la boquilla, después de lo que el movimiento continuo del patín 217 hasta una posición cerrada hace que la porción de depósito del cartucho 251 se mueva desde una posición de contención en el lado opuesto de la cubierta del cartucho 256 de modo que los puertos de dispensación 227 se alinean relativamente sobre el depósito o taza 251. Un conducto de entrada de aire se crea entre el depósito 251 y la parte superior 256 del cartucho, entrada de aire que está en comunicación con el interior del depósito 251 y la salida o puertos de dispensación 227 de la protuberancia 226.

La Figura 11A es una vista en perspectiva de una sección longitudinal media de la realización de la Figura 10 en una configuración abierta. La Figura 11B es una vista en perspectiva de una sección longitudinal media de la realización de la Figura 10 en una configuración de dosificación, cerrada. Como se observa en las Figuras 11A y 11B, el inhalador comprende la boquilla 230 que tiene una forma troncocónica, el conducto de aire 240 que se estrecha hacia la abertura 255 para acoplarse con la protuberancia 226 del cartucho en la parte superior del cartucho 256 del cartucho 250 en una posición cerrada. La boquilla 230 comprende también la salida de aire 235. Las Figuras 10 y 11 muestran también que la carcasa 220 se puede fijar integralmente a la boquilla 230 y comprender segmentos de anillos de retención 224 para acoplarse con el patín 217 en la posición cerrada. La Figura 11B muestra el inhalador 200 en la configuración de dosificación que tiene el conducto de la trayectoria aérea 240 en comunicación con el cartucho 250 a través del puerto de dispensación 227 y la entrada del cartucho 219. En la configuración cerrada, la carcasa 220 del inhalador sobresale más allá de patín 217 y el depósito del cartucho se traslada a una posición de dosificación debajo de la protuberancia 226.

En una realización alternativa, se proporciona un inhalador de polvo seco 300, que comprende una boquilla, un mecanismo de patín o bandeja deslizante y una carcasa. En esta realización ilustrada en las Figuras 12 a 15, el inhalador tiene relativamente una forma rectangular con la boquilla 330 que comprende la porción superior del cuerpo 305 del inhalador; una sección de colocación oral 312; una entrada de aire 310; un conducto de aire 340 que se extiende de la entrada de aire 310 a la salida de aire 335. La Figura 12 ilustra el inhalador en la posición cerrada mostrando las diversas características de la parte exterior del inhalador 300 que incluyen el canal de aire 311, que puede dirigir el aire al puerto de entrada 375. Un área 325 para sujetar el inhalador se configura en el cuerpo 305 del inhalador para su facilidad de uso, y sirve también como una superficie para empujar o apretar para liberar los pestillos 380.

La Figura 13 ilustra una vista en perspectiva de la realización de la Figura 12 en una configuración abierta, o posición de carga y descarga de cartucho. Como se ilustra en la Figura 13, la boquilla 330 se fija acoplablemente a la carcasa 320 a través de una articulación fijada a mecanismo de engranaje 360, 363. La boquilla 330 tiene una abertura 355 que está en comunicación fluida con el conducto de aire 340; una salida de aire 335 y una reborda 358 definen una estructura rectangular que rodea la abertura 355. La Figura 13 representa también la carcasa 320 como comprendiendo un soporte del cartucho 315; mostrando una sección del patín 317 a través del área de colocación del depósito del cartucho, las proyecciones 353 para sujetar la parte superior 356 del cartucho en su lugar y retenedores a presión 380 para cerrar la porción de cuerpo de la boquilla del inhalador.

La Figura 14 ilustra una vista en perspectiva de la realización de la Figura 13 en una configuración abierta en la que un cartucho se puede cargar o descargar en el soporte del cartucho. La Figura 14 ilustra un inhalador que comprende una boquilla 330 que comprende la porción superior del cuerpo 305 del inhalador y que tiene una abertura 355 relativamente situada centralmente en el cuerpo y rodeada por el reborda 358; la sección de colocación oral 312 de la boquilla se configura para extenderse desde el cuerpo del inhalador y tiene una salida de aire para su colocación en la cavidad oral de un paciente durante la dosificación. El inhalador comprende además una carcasa 320 que se fija acoplablemente a la boquilla 330 mediante un mecanismo de engranaje. En esta realización, el mecanismo de engranaje es, por ejemplo, una cremallera y piñón 363 (véase también Figura 15A) que permite un movimiento angular de la boquilla en relación con la carcasa. El mecanismo de cremallera 363 se acopla al patín 317 para efectuar el movimiento del depósito del cartucho 351 350 para moverse de forma deslizante debajo de la parte superior del cartucho y bajo la protuberancia 326 del cartucho cuando el inhalador está en la posición cerrada. La Figura 14 ilustra también la posición del cartucho 350 instalado en el soporte 315 y que muestra las partes internas del compartimiento, incluyendo la protuberancia 326 con los puertos de dispensación 327; el mecanismo de engranaje 360, 363 y los retenedores a presión 380 que ayudan a mantener el dispositivo en una configuración cerrada. Como se observa en la Figura 13, la boquilla 330 forma la porción superior del cuerpo del inhalador, y comprende una sección de colocación oral 312 con el conducto de aire 340 y la entrada de aire 310 y la salida de aire 335.

La Figura 15A y la Figura 15B representan la realización de la Figura 12 que muestra el inhalador de polvo seco en la posición cerrada/de inhalación como secciones transversales a través del eje longitudinal con un cartucho 350 en la posición de dosificación en el interior del soporte del cartucho 315 de la carcasa 320. La Figura 15A ilustra el mecanismo de engranaje 362, 363 conectado acoplablemente al patín 317 para abrir y cerrar el inhalador y que al mismo tiempo moverá un depósito del cartucho a la posición de dosificación o dispensación tras el cierre del dispositivo.

La Figura 15B representa la realización de la Figura 12 y la Figura 14 que muestra el inhalador de polvo seco en la posición cerrada/de inhalación como una sección transversal a través del eje longitudinal medio. Como se puede observar, el cartucho 350 está en la posición de dosificación, en la que la protuberancia 326 encaja o se acopla con la abertura 355 del conducto de aire 340 para permitir que el flujo procedente de los puertos de dispensación 327 salga de cartucho 350 y se incorpore en la trayectoria de flujo en el conducto 340. La Figura 14 muestra también la parte superior del cartucho 359 retenida de forma segura en su posición mediante las proyecciones 353 en el área de colocación del cartucho. Las Figuras 15A y 15B muestran el depósito del cartucho 351 configurado en la posición de dosificación y que tiene el puerto de entrada de aire 356 en estrecha proximidad con y en comunicación con los puertos de dispensación 327. El patín 317 hace tope con el depósito del cartucho para mantenerlo en su lugar para la inhalación. En esta realización, el puerto de entrada de aire 375 que conduce a la entrada del cartucho 319 se configura para discurrir por debajo y en paralelo al conducto de aire 340. El movimiento del cartucho en esta realización se efectúa por la abertura y cierre de la boquilla 330 con respecto a la carcasa en el que el mecanismo de engranaje abre y cierra el cartucho mediante el movimiento de traslación del patín 317. Como se muestra en la Figura 15B y durante su uso, el flujo de aire entra en el inhalador a través de la entrada de aire 310 y al mismo tiempo en la entrada de aire 375 que entra en el cartucho 350 a través de la entrada de aire 319. En un ejemplo de realización, el volumen interior que se extiende del puerto de entrada 310 al puerto de salida 335 es superior a aproximadamente $0,2 \text{ cm}^3$. En otros ejemplos de realizaciones, el volumen interior es de aproximadamente $0,3 \text{ cm}^3$, o aproximadamente $0,3 \text{ cm}^3$, o aproximadamente $0,4 \text{ cm}^3$ o aproximadamente $0,5 \text{ cm}^3$. En otro ejemplo de realización, este volumen interior de más de $0,2 \text{ cm}^3$ es el volumen interior de la boquilla. Un polvo contenido dentro del depósito del cartucho 351 se fluidiza o arrastra en el flujo de aire que entra en el cartucho a través del volteo del contenido de polvo. El polvo fluidizado sale después gradualmente a través del puerto de dispensación 327 y en el conducto de aire 340 de la de boquilla y, adicionalmente, se desaglomera y se diluye con el flujo de aire que entra en

la entrada de aire 310, antes de salir por el puerto de salida 335.

La Figuras 15C - 15K representan una realización alternativa 302 del inhalador 300 representado en las Figuras 12 15B. El inhalador comprende una carcasa 320, una boquilla 330, un mecanismo de engranaje, y un patín y se puede
5 fabricar utilizando, por ejemplo, cuatro partes ensambladas de arriba hacia abajo. La boquilla 330 comprende además un conducto de aire 340 configurado para discurrir a lo largo del eje longitudinal del inhalador y tiene una porción de colocación oral 312, una entrada de aire 310 y una salida de aire 335 configurada para tener su superficie angular o biselada en relación con el eje longitudinal del conducto de aire, y la abertura de puerto del cartucho 355 que está en comunicación fluida con la carcasa 320 y/o un cartucho instalado en la carcasa 320 para permitir que el
10 flujo de aire entre en conducto de aire 340 procedente de la carcasa o de un cartucho instalado en el inhalador durante su uso. La Figura 15C ilustra el inhalador 302 en vista isométrica en una posición cerrada que tiene un cuerpo más fino 305 del inhalador 300 formado por la carcasa 320 y la porción de cubierta 308 de la boquilla 330, que se extiende sobre y acopla la carcasa 320 con un mecanismo de bloqueo 312, por ejemplo, un saliente. Las Figuras 15D, 15E, 15F, 15G y 15H ilustran vistas lateral, superior, inferior, proximal y distal, respectivamente, del
15 inhalador de la Figura 15C. Como se muestra en las figuras, el inhalador 302 comprende la boquilla 330 que tiene una sección de colocación oral 312, una porción extendida configurada como una cubierta 308 que se puede fijar a la carcasa 320 en al menos una ubicación que se muestra en la Figura 15J. La boquilla 330 puede pivotar para abrirse desde una posición proximal de las manos de un usuario en una dirección angular por el mecanismo de articulación 313. En esta realización, el inhalador 302 se configura también para tener un mecanismo de engranaje
20 363 como se ilustra en la Figura 15J. El mecanismo de engranaje 317 se puede configurar con la boquilla como parte del mecanismo de articulación para acoplar la carcasa 320, carcasa que se puede configurar también para acoplarse con el patín 317. En esta realización, el patín 317 se configura con una cremallera que se acopla a la rueda dentada configurada en el mecanismo de articulación. El mecanismo de articulación 363 permite el movimiento de la boquilla 330 a una configuración abierta o de carga de cartucho, y configuración o posición de
25 cierre del inhalador 302 en una dirección angular. El mecanismo de engranaje 363 en los inhaladores 300, 302 puede accionar el patín para permitir el movimiento concurrente del patín 317 dentro de la carcasa 320 cuando el inhalador se efectúa para abrir y cerrar al estar configurado integralmente como parte del mecanismo de engranaje 363. Durante su uso con un cartucho, mecanismo de engranaje 363 del inhalador puede reconfigurar un cartucho mediante el movimiento del patín 317 durante el cierre del inhalador, de una configuración de contención de
30 cartucho después de que un cartucho se instala en la carcasa del inhalador, a una configuración de dosificación cuando el inhalador se cierra, o a una configuración desechable después de un sujeto ha efectuado la dosificación de una formulación de polvo seco. En la realización ilustrada en la presente memoria, la articulación y el mecanismo de engranaje se proporcionan en el extremo distal del inhalador, sin embargo, se pueden proporcionar otras configuraciones de manera que el inhalador se abre y cierra para cargar o descargar un cartucho similar a una
35 almeja.

En una realización, la carcasa 320 comprende una o más partes componentes, por ejemplo, una porción superior 316 y una porción inferior 318. Las porciones superior e inferior se configuran para adaptarse entre sí en una junta estanca, formando un recinto que aloja el patín 317 y los mecanismos de articulación y/o de engranaje 363. La
40 carcasa 320 se configura también para tener una o más aberturas 309 para permitir el flujo de aire en el interior de la carcasa, un mecanismo de bloqueo 313, tales como salientes o anillos de retención para acoplar y asegurar la porción de cubierta 308 de la boquilla en la posición cerrada del inhalador 302. La carcasa 320 se configura también para tener un soporte del cartucho o área de montaje de cartuchos 315 que se configura para corresponder al tipo de cartucho para su uso con el inhalador. En esta realización, el área de colocación o soporte del cartucho es una
45 abertura en la porción superior de la carcasa 320, abertura que permite también que la porción inferior o depósito del cartucho se apoyen sobre el patín 317 una vez que un cartucho se instala en inhalador 302. La carcasa puede comprender además áreas de agarre 304, 307 configuradas para ayudar a un usuario del inhalador a sujetar con seguridad y firmeza el inhalador para abrirlo para cargar o descargar un cartucho. La carcasa 320 puede comprender además rebordes configurados para definir un canal de aire o conducto, por ejemplo, dos rebordes
50 paralelos 303 que se configuran también para dirigir el flujo de aire a la entrada de aire 310 del inhalador y en una entrada de aire del cartucho del conducto de aire del cartucho situado en el inhalador. Los rebordes 310 se configuran también para evitar que un usuario obstruya el puerto de entrada 310 del inhalador 302.

La Figura 15I representa una vista isométrica del inhalador de la Figura 15C en una configuración abierta con la
55 cubierta de la boquilla, por ejemplo, el tope 342 y el cartucho 170 que se configuran para corresponder al área de montaje de cartucho y permitir que un cartucho se instale en el soporte del cartucho 315 para su uso. En una realización, la reconfiguración de un cartucho desde una posición de contención, según lo previsto después de su fabricación, se puede efectuar una vez que el cartucho se instala en el soporte del cartucho 315, que se configura dentro de la carcasa 320 y para adaptarse al inhalador de modo que el cartucho tiene una orientación correcta en el
60 inhalador y solo se puede insertar o instalar de una sola forma u orientación. Por ejemplo, el cartucho 170 se puede configurar con un mecanismo de bloqueo 301 que coincide con un mecanismo de bloqueo configurado en la carcasa del inhalador, por ejemplo, el área de montaje o soporte del inhalador puede comprender un borde biselado 301 que correspondería a un borde biselado 180 en el cartucho, por ejemplo, el cartucho 170 que se va a instalar en el inhalador. En esta realización, los bordes biselados forman el mecanismo de bloqueo que evita que el cartucho se
65 salga del soporte 315 durante el movimiento del patín 317. En una realización particular ilustrada en las Figuras 15J y 15K, la tapa del cartucho se configura con el borde biselado de manera que se mantiene seguro en la carcasa

durante su uso. Las Figuras 15J y 15K muestran también el mecanismo de cremallera 319 configurado con el patín 317 para efectuar el movimiento de un depósito del cartucho 175 del cartucho 170 de manera deslizante bajo la parte superior del cartucho para alinear el depósito debajo de la superficie inferior de la parte superior del cartucho configurado para tener el puerto de dispensación en una posición o configuración de dosificación cerrada del inhalador cuando el inhalador 302 está listo para la dosificación a un usuario. En la configuración de dosificación, un puerto de entrada de aire se forma por el borde de la parte superior del cartucho y la orilla del depósito, ya que la superficie inferior de la parte superior del cartucho se levanta en relación con la superficie inferior de contención. En esta configuración, un conducto de aire se define a través del cartucho por la entrada de aire, el volumen interior del cartucho que está expuesto al aire ambiente y las aberturas en la parte superior del cartucho o puerto de dispensación en la parte superior del cartucho, conducto de aire que está en comunicación fluida con el conducto de aire 340 de la boquilla.

El inhalador 302 puede incluir además un tope de boquilla 342 para proteger la parte de colocación oral de la boquilla. La Figura 15K representan el inhalador de la Figura 15C en sección transversal a través del eje longitudinal medio con un cartucho instalado en el soporte del cartucho y en una configuración abierta, y en la configuración cerrada en la Figura 15K.

La Figura 15J ilustra la posición del cartucho 350 instalado en el soporte o área de montaje 315 y que muestra las partes internas del compartimento, incluyendo la protuberancia 326 con los puertos de dispensación 327; el mecanismo de engranaje 360, 363 y los retenedores a presión 380 que ayudan a mantener el dispositivo en una configuración cerrada.

En otra realización adicional, se divulga el inhalador de polvo seco 400 que tiene un cuerpo relativamente redondo y que comprende la boquilla 430; la sección de soporte 415 del cartucho y la carcasa 420 como se ilustra en las Figuras 16-18. La Figura 16 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa del inhalador de polvo seco en la posición cerrada, en la que la boquilla 430 comprende la porción superior del cuerpo del inhalador y la carcasa 420 comprende la porción inferior del inhalador en la posición de dosificación. La boquilla 430 comprende también la sección de colocación oral 412 que tiene el puerto de salida de aire 435.

La Figura 17 ilustra la realización de la Figura 16 en una configuración abierta, de carga/descarga que muestra el cartucho 450 asentado en el soporte 415 del cartucho, que muestra la parte superior 456 del cartucho 450. En esta realización, el mecanismo para accionar el movimiento del cartucho 450 de una posición de contención a una configuración abierta es, por ejemplo, una leva. Un mango o palanca 480 que contiene el cartucho 450 se puede mover mediante el giro de la palanca 480 a la posición cerrada. En la posición cerrada, el cartucho 450 dentro de la palanca 480 se mueve bajo la porción de colocación oral 412 de la boquilla 430.

La Figura 18 ilustra una sección longitudinal media de la realización representada en la Figura 16 en una posición de inhalación, cerrada con el cartucho 450 instalado en el soporte 415 del cartucho en una configuración abierta. Como se observa en la Figura 18, en la configuración de dosificación del cartucho, una entrada de aire 459 se forma o define por un espacio entre la parte superior del cartucho 456 y el depósito 451, que está en comunicación con los puertos de dispensación 427 en la protuberancia 426. Los puertos de dispensación 427 están en comunicación fluida con el conducto de aire 440, por lo que durante una maniobra de inhalación, el flujo de aire que entra conducto de aire 440 del cartucho 450 sale del cartucho y se combina con el flujo de aire en el conducto de aire que entra en la entrada de aire 410 y un flujo es barrido en la dirección de salida de aire 435.

La Figura 19 a la Figura 28 ilustran dos realizaciones alternativas del inhalador de polvo seco. En estas realizaciones, el inhalador de polvo seco se configura estructuralmente para un solo uso como un inhalador de dosis unitaria y el cartucho ensamblado en una unidad desechable, de un solo uso. Los inhaladores en esta realización se fabrican para contener la formulación de fármaco pre-dosificada, de dosis unitaria deseada dentro del depósito del cartucho formado. En estas realizaciones, el depósito también es capaz de moverse de una posición de contención a una configuración de dosificación o dispensación.

Las Figuras 19 a 23 ilustran vistas en perspectiva de una realización de un inhalador de polvo seco para un solo uso. La Figura 19 muestra el inhalador en una configuración de contención. En esta realización, el inhalador 500 comprende una superficie superior 563 y una parte inferior o superficie inferior 562; una boquilla 530 y un conjunto de cartucho montado o patín 590. La boquilla 530 tiene una forma alargada y se configura estructuralmente con una entrada de aire 510 y un puerto de salida de aire 535. Un conducto de aire se extiende desde la entrada de aire 510 hasta la salida de aire 535 creando una trayectoria secundaria para el flujo de aire que entra en el inhalador 500 durante la inhalación.

La Figura 20 ilustra una vista en perspectiva de la realización del inhalador que se muestra en la Figura 19, en la que el inhalador está en la configuración de dosificación que establece una trayectoria de flujo a través del interior del cartucho y los puertos de dispensación, en la que el inhalador está listo para su uso. La Figura 20 ilustra la boquilla 530 que tiene un área de sección transversal cada vez más amplia del conducto de aire 540 del puerto de entrada de aire 510 al puerto de salida de aire 535, estrechándose más en el extremo 510 del puerto de entrada. La boquilla 530 se configura también estructuralmente para tener una extensión lateral o paneles 532 que se extienden

integralmente desde las paredes del conducto 540 de la boquilla que soportan el patín 590. Se proporciona un espacio entre la pared del conducto de aire 540 de la boquilla y el panel que permite que el patín 590 se deslice sobre la boquilla 530. El patín 590 tiene un primer puente 567 que atraviesa la boquilla 530 en el lado superior, y tiene alas o rebordes 565 que permiten la sujeción o agarre manual del patín 590 para configurar el dispositivo de la posición de contención a de dosificación, y *viceversa*.

La Figura 21 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 19 en la sección longitudinal media en una posición de contención. En la Figura 21, el depósito del cartucho 551 se adapta integralmente a la boquilla 530 de manera que se nivela y se cierra de forma estanca contra la superficie de la boquilla 530. El depósito 551 tiene estructuras en forma de ala que se pueden suspender y moverse en pistas configuradas en la superficie inferior de los paneles o pistas de boquilla 532. Los paneles de boquilla 532 se configuran estructuralmente de modo que el movimiento del depósito 551 está contenido dentro de los paneles 532. La Figura 23 representa la superficie inferior 562 que muestra el patín 590 configurado para tener un segundo puente 568 en el lado inferior del inhalador 500 que se puede configurar para estar en contacto con el depósito 551 para su movimiento de traslación de la posición de contención a la posición de dispensación o dosificación. Cuando el patín 590 se mueve hacia el puerto de entrada 510, el mismo lleva el depósito 551 en traslación a una posición abierta y para su alineación con los puertos de dispensación 527 ubicados en el suelo del conducto de boquilla 540. En la configuración de dosificación, se define un puerto de entrada por la orilla del depósito y la superficie inferior de la boquilla para permitir que el volumen interior quede expuesto al aire ambiente. La configuración de dosificación define también un conducto de aire entre el puerto de entrada, el volumen interior del depósito y los puertos de dispensación para permitir que un flujo transite al depósito y suministre una dosis del polvo contenido en el mismo. La alineación completa del depósito 551 y los puertos de dispensación 527 se consigue moviendo el patín de la posición de contención a la posición de dosificación hasta que el patín no se pueda mover más en el panel 532. La Figura 22 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 20 en la sección longitudinal en la que el cartucho está en la posición abierta o de dosificación. En esta configuración, un paso de aire primario se establece a través del depósito como se representa por la entrada 556 y el puerto de dispensación 527 con el volumen interior del depósito. Un paso de flujo secundario se proporciona por el conducto de boquilla 540 desde la entrada de aire 510 hasta la salida 535 que se configura para proporcionar un flujo que incide en un flujo que sale de los puertos de dispensación para probar la fuerza de cizalla y promover la desaglomeración de las partículas de polvo a medida que salen de los puertos de dispensación durante su uso.

Las Figuras 24-28 ilustran vistas en perspectiva de otra realización adicional de un inhalador de polvo seco de un solo uso. En esta realización, el inhalador 600 tiene una superficie superior 665 y una parte inferior o superficie inferior 652 y comprende la boquilla 630 y el depósito 651. La Figura 24 muestra el componente de depósito 651 en una configuración de contención. En esta realización, el inhalador 600 comprende la boquilla 630 y el depósito montado 651 fijados y pudiendo moverse en relación con la boquilla 630. La boquilla 630 tiene una forma alargada y se configura estructuralmente con un puerto de entrada de aire 610 y de salida de aire 635. Un conducto de aire 640 se extiende de la entrada de aire 610 a la salida de aire 635 que se configura para crear una trayectoria adicional o secundaria para el flujo de aire que entra en el inhalador 600 durante la inhalación. La Figura 28 muestra la superficie inferior 652 de la boquilla 630 que se configura con paneles laterales paralelos 612 a cada lado del inhalador, configurada para tener proyecciones o alas 653 para sujetar o agarrar de forma segura el inhalador 600. Los paneles 612 se configuran en sus extremos inferiores con, por ejemplo, un reborde para formar una pista para adaptar y soportar las alas laterales 666 en el depósito del cartucho. La Figura 26 muestra la superficie inferior 652 de la boquilla 630 configurada para soportar el depósito del cartucho en una posición de estanqueidad o de contención, y en esta área, la superficie inferior 652 se nivela contra la parte superior del depósito del cartucho 651. La superficie inferior 615 de la boquilla se configura para tener una forma cóncava o hueca de modo que cuando el depósito 651 se mueve a la posición de inhalación o dosificación, se crea una entrada de aire 656 por la pared del depósito y la superficie inferior de la boquilla. Después, se establece una trayectoria de flujo de aire entre la entrada 656 y puerto de dispensación 627.

La Figura 25 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 24 en la que el componente de cartucho está en la configuración abierta que permite que el aire fluya a través del interior del cartucho. La Figura 26 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 24 en la sección longitudinal media, en la que el depósito 651 está en la posición de contención. La Figura 27 ilustra una vista en perspectiva del inhalador que se muestra en la Figura 25 en la sección longitudinal media en la que el cartucho está en la posición abierta o de dosificación. En una configuración de dosificación, el puerto de entrada 656 del depósito forma un conducto de aire con el puerto de dispensación 627 que está en comunicación con el conducto de aire 640 de la boquilla. El depósito 651 se soporta por las alas de depósito 666 a través de pistas paralelas y la superficie inferior del dispositivo.

Las vistas en perspectiva de una realización alternativa del inhalador de polvo seco se ilustran en las Figuras 29-34. En esta realización, el inhalador puede estar en una configuración de contención cerrada y en una configuración de dosificación cerrada. Las figuras presentan al inhalador con o sin un cartucho, y presentan su cuerpo relativamente circular, en forma de disco formado por una porción de la boquilla 730 y la carcasa 720, y con superficies superior e inferior. La boquilla 730 tiene un puerto de entrada 710 y un puerto de salida 735, y la abertura 755 en su superficie inferior. La boquilla 730 se configura para definir la porción superior 731 del cuerpo del

inhalador y se fija de forma que pueda moverse mediante una articulación 760, que permite que el inhalador se abra desde una posición de contención en un movimiento angular para cargar y descargar un cartucho. La boquilla 730 se puede mover también de forma giratoria en relación con la carcasa 720 desde una posición de contención hasta una posición de dosificación, cerrada del inhalador a través de y en un ángulo de aproximadamente 180°. La Figura 5 30A ilustra también un cartucho de medicamento 780 para su uso con este inhalador que también está representado en las Figuras 40 a 44 y comprende una parte superior o tapa 756 y el depósito 751 configurado para encajar en el soporte 715 dentro de la carcasa 720. La carcasa 720 comprende el soporte 715 del cartucho y se configura para definir la porción inferior del cuerpo del inhalador. Las Figuras 30A, 30B y 31 muestran el inhalador en una configuración de contención, en la que la boquilla 730 y la carcasa 720 pueden permitir la carga de un cartucho. 10 Cuando un cartucho de medicamento se instala en el soporte 715 como se ilustra en las Figuras 30B, 31, 32 y 34, la boquilla 730 tiene un mecanismo de acoplamiento con la carcasa, tal como un anillo de retención y puede girar en relación con la carcasa 720. La Figura 30A muestra, además, que la boquilla 730 se puede acoplar con una estructura intermedia o rotador 717 que se configura para adaptarse a la carcasa 720 por un mecanismo de anillo y la ranura y se configura para contener un cartucho. Como se muestra en la Figura 32, la boquilla 730 se acopla 15 también a la parte superior 756 del cartucho definiendo un conducto de aire entre la parte superior del cartucho y el conducto de aire 740 de la boquilla, donde el movimiento conjunto de la boquilla 730 y de la parte superior 756 del cartucho mueve la carcasa 720 para situar la protuberancia 726 del cartucho sobre el depósito 751, alineando los puertos de dispensación 727 sobre el depósito 751 y el soporte 715. Un puerto de entrada 719 se define por la parte superior del cartucho 756 sobre el depósito 751 para permitir la entrada de aire en el cartucho 780 y a través de los 20 puertos de dispensación 727 en una configuración de dosificación. Las Figuras 33 y 34 ilustran el inhalador en una configuración de dosificación cerrada, en la que el giro del inhalador sobre el depósito del cartucho 751 define también una comunicación de flujo de aire entre un puerto de entrada 710 del inhalador del cuerpo del inhalador situado sobre la articulación 760 y el interior del cuerpo del inhalador con la entrada del cartucho 719 situando el inhalador en una configuración de dosificación-cerrada. Una porción del flujo de aire que entra en el cuerpo del 25 inhalador a través del puerto de entrada 710 entra en la entrada del cartucho 719 y sale a través de los puertos de dispensación 727 en la abertura 755 de la boquilla que se reúne después con el aire de derivación que entra en el conducto 740 de la boquilla antes de alcanzar el puerto de salida 735 y a un usuario. En esta realización, el inhalador se configura para tener una estructura de registro en sitios predeterminados para indicar la posición de dosificación y la posición de contención una vez que se alcanzan durante el movimiento de giro de la boquilla. Al igual que con otras realizaciones de la presente memoria, una porción del flujo, durante su uso, diverge y permanece 30 circulando en el volumen interior del depósito para promover el arrastre y levantamiento de un medicamento en polvo en el depósito y promover la desaglomeración del polvo para formar pequeñas masas de polvo que pueden salir a través de los puertos de dispensación.

Las realizaciones de cartuchos para su uso con los inhaladores se han descrito anteriormente, tales como cartuchos 35 150, 170, 780, y 800 ilustrados, respectivamente, en las Figuras 4B y 35; Figuras 151 y 39A; Figura 40 y Figura 45. Los presentes cartuchos se configuran para contener un medicamento de polvo seco en una posición de almacenamiento, cerrada de forma estanca o de contención y se pueden reconfigurar dentro de un inhalador de una posición de contención de polvo a una configuración de inhalación o dosificación. En ciertas realizaciones, el 40 cartucho comprende una tapa o parte superior y un depósito que tiene una o más aberturas, una configuración de contención y una configuración de dosificación, una superficie exterior, una superficie interior que define un volumen interior; y la configuración de contención restringe la comunicación con el volumen interior y la configuración de dispensación forma un paso de aire a través de dicho volumen interior para permitir que un flujo de aire entre y salga del volumen interior en una forma predeterminada. Por ejemplo, el depósito del cartucho se puede configurar de 45 manera que un flujo de aire que entra en el cartucho de entrada de aire se dirige a través de las salidas de aire dentro del volumen interior para dosificar el medicamento que abandona el cartucho de modo que el régimen de descarga de polvo esté controlado; y en el que el flujo de aire en el cartucho puede voltearse sustancialmente perpendicular a la dirección de flujo de salida de aire, mezclando y fluidizando un polvo en el volumen interior antes de que salga a través de las aberturas de dispensación.

Las Figuras 35-38B ilustran adicionalmente el cartucho 150 que comprende la parte superior o la tapa 156 y el depósito 151 define un espacio o volumen interior. La Figura 36 ejemplifica la parte superior del cartucho 156 que 50 tiene extremos opuestos y que comprende el área de rebaje 154 y la protuberancia 126 en los extremos de un eje longitudinal X, y un conjunto relativamente rectangular de paneles 152 a lo largo de los lados y en el eje longitudinal X, que se configuran y fijan integralmente a la parte superior 156 en sus extremos. El borde 158 de la parte superior del cartucho 156 se extiende hacia abajo y es continuo con los paneles 152. Los paneles 152 se extienden hacia 55 abajo desde ambos lados de la parte superior 156 en el eje longitudinal X y se separan del área de la protuberancia 126 y del área de rebaje 154 con un espacio o hendidura longitudinal 157. Las Figuras 35-37 muestran también cada panel 152 que comprende además un reborde 153 estructuralmente configurado para acoplarse con las proyecciones o alas 166 del depósito 151, soportar el depósito 151 y permitir que el depósito 151 se pueda mover de una posición de contención bajo el área de rebaje 154 a una posición de dosificación bajo el área de la protuberancia 126. Los paneles 152 se configuran estructuralmente con un tope 132 en cada extremo para evitar que el depósito 151 se mueva más allá de su extremo, donde se fijan al borde 158. En esta realización, el depósito 151 o la tapa 156 se 60 puede mover, por ejemplo, mediante movimiento de traslación sobre la parte superior 156, o la parte superior 156 se puede mover en relación con el depósito 151. En una realización, el depósito 151 se puede mover deslizándose sobre los rebordes 153 en la tapa 156 cuando la tapa o parte superior 156 es estacionaria, o la tapa 156 se puede

mover deslizándose sobre un depósito estacionario 151 dependiendo de la configuración del inhalador. El borde 158 cerca de la protuberancia 126 tiene un área de rebaje que forma parte del perímetro del puerto de entrada 119 en la configuración de dosificación del cartucho.

La Figura 37 ilustra una vista inferior del cartucho 150 que muestra la relación de las estructuras en una configuración de contención, tales como el depósito 151, los puertos de dispensación 127, los paneles 152, los rebordes 153 y el área bajo la protuberancia 126 o superficie inferior 168 que es relativamente hueca o rebajada. La Figura 38A ilustra una sección transversal a través del eje longitudinal medio X del cartucho 150 en una configuración de contención y que muestra el depósito 151 en estrecho contacto con la tapa 156 en el área de rebaje 154 y soportado por los rebordes 153. La superficie inferior de la protuberancia 126 es hueca y se puede observar relativamente en una posición más alta que el borde superior del depósito 151. La Figura 38B ilustra el cartucho 150 en una configuración de dosificación en la que el borde superior del depósito 151 y el panel 158 bajo el área de la protuberancia 126 forman un puerto de entrada 119 que permite la entrada del flujo en el interior del cartucho 115.

En otra realización, un cartucho de traslación 170 se ilustra en las Figuras 39A-39I, que es una realización alternativa del cartucho 150 y se puede utilizar con, por ejemplo, el inhalador 302 representado en las Figuras 15C-15L. La Figura 39A representa el cartucho 170 que comprende un recinto que comprende una parte superior o tapa 172 y un depósito 175 que define un espacio interior, en el que el cartucho se muestra en una configuración de contención. En esta configuración de cartucho, la parte superior del cartucho 172 se configura para formar una junta con el depósito 175 y el depósito o la tapa se puede mover uno con respecto al otro. El cartucho 170 se puede configurar de una posición de contención (Figuras 39A y 39H) a una posición de dosificación (Figuras 39C - 39G y 39I) y a una posición desechable (no mostrado), por ejemplo, en el medio del cartucho, para indicar que el cartucho ha sido utilizado. La Figura 39A ilustra también las diversas características de cartucho 170, en el que la parte superior 172 comprende paneles laterales 171 configurados para cubrir parcialmente el exterior del depósito. Cada panel lateral 172 comprende un reborde 177 en su borde inferior que forma una pista para apoyar las estructuras en forma de ala del depósito 175, permitiendo el movimiento del depósito 175 a lo largo del borde inferior de la parte superior 172. La parte superior del cartucho 172 comprende además una superficie exterior relativamente plana en un extremo, un protuberancia relativamente rectangular 174 que tiene una abertura o puerto de dispensación 173, y un área cóncava o de rebaje configurada internamente para mantener el contenido del depósito 175 en una junta estanca. En una realización, el puerto de dispensación se puede configurar para tener diferentes tamaños, por ejemplo, la anchura y la longitud de la abertura puede tener de aproximadamente 0,025 cm a aproximadamente 0,25 cm de ancho y de aproximadamente 0,125 cm a aproximadamente 0,65 cm de longitud en su entrada en el interior del cartucho. En una realización, la entrada del puerto de dispensación mide aproximadamente 0,06 cm de ancho y 0,3 cm de longitud. En ciertas realizaciones, la parte superior del cartucho 172 puede comprender diversas formas que pueden incluir superficies de agarre, por ejemplo, los rebordes 176, 179 y otras configuraciones para orientar el cartucho en la orientación correcta para su colocación apropiada en el soporte, y un mecanismo de sujeción, por ejemplo, un borde achaflanado o biselado 180 para adaptarse de forma segura a un inhalador correspondiente. Los rebordes, la geometría externa de la protuberancia, pestañas, y diversas otras formas pueden constituir superficies de incrustación que pueden indicar, facilitar y/o requerir la colocación adecuada del cartucho en el inhalador. Además, estas estructuras pueden variar de un sistema de emparejamiento inhalador -cartucho a otro con el fin de correlacionar un medicamento o dosis particular proporcionada por el cartucho con un inhalador particular. De tal manera, se puede evitar que un cartucho destinado a un inhalador asociado a un primer medicamento o dosis se coloque en o se opere con un inhalador similar asociado a un segundo medicamento o dosis.

La Figura 39B es una vista superior que ejemplifica la forma general de una parte superior del cartucho 172 con la protuberancia 174, el puerto de dispensación 173, el área de rebaje 178 y las pestañas 176 y 179. La Figura 39C es una vista inferior del cartucho 170 que muestra el depósito 175 en una posición de contención, estando soportado por sus proyecciones en forma de ala 182 por cada reborde 177 desde la parte superior 172. La Figura 39D representa un cartucho 170 en una configuración de dosificación que comprende además una entrada de aire 181 formada por una muesca en la parte superior del cartucho 172 y el borde superior del depósito 175. En esta configuración, la entrada de aire 181 está en comunicación con el interior del cartucho y forma un conducto de aire con el puerto de dispensación 173. Durante su uso, la entrada de aire del cartucho 181 se configura para dirigir el flujo de aire que entra en el interior del cartucho en el puerto de dispensación 173.

La Figura 39F ilustra una vista lateral del cartucho 150, mostrando la relación de las estructuras en una configuración de dosificación, tales como el depósito 175, la protuberancia 174, los paneles laterales 172, y la pestaña 176. La Figura 39G ilustra un cartucho 170 en una configuración de dosificación para su uso y que comprende un depósito 175 y una parte superior 172 que tiene una entrada de aire relativamente rectangular 181 y un puerto de dispensación relativamente rectangular 173 que se perfora a través de una protuberancia 174 que se sitúa relativamente en el centro de la superficie superior de la parte superior del cartucho 172. La protuberancia 174 se configura para encajar en una abertura dentro de una pared de una boquilla de un inhalador. Las Figuras 39H y 39I ilustran las secciones transversales a través del eje longitudinal medio X del cartucho 170 en una configuración de contención y una configuración de dosificación, respectivamente, que muestra el depósito 175 en contacto con la superficie inferior de la tapa 172 del área de rebaje 178 y soportado por los rebordes 177 que forman pistas para que el depósito se deslice de una posición a otra. Como se muestra en la Figura 39H, en la configuración de contención,

el depósito 175 forma una junta con la superficie inferior de la parte superior del cartucho 172 en el área rebaje 178. La Figura 39I representa el cartucho 170 en la configuración de dosificación en la que el depósito está en el extremo opuesto del área de rebaje 181 y el depósito 175 y la parte superior del cartucho forman una entrada de aire 181 que permite que el aire ambiente entre en el cartucho 170, así como para formar un conducto de aire con el puerto de dispensación 173 y el interior de del depósito 175. En esta realización, la superficie inferior de la parte superior del cartucho donde se alcanza la posición de dosificación es relativamente plana y la superficie interior del depósito 175 se configura para tener algo parecido a una forma de U. La protuberancia 174 se configura para sobresalir ligeramente por encima de la superficie superior de la parte superior del cartucho 172.

En otra realización del cartucho, el cartucho 780 se describe anteriormente con referencia a la Figura 30A y se ilustra aquí en las Figuras 40-44. El cartucho 780 se puede adaptar a los inhaladores de polvo seco divulgados en aquí y es particularmente adecuado para su uso con un inhalador con un mecanismo giratorio para mover el inhalador de una configuración de contención a una posición de dosificación, en el que la parte superior del cartucho se puede mover en relación con el depósito, o mover el depósito en relación con la parte superior para conseguir la alineación de los puertos de dispensación con el depósito para una posición de dosificación, o mover ya sea el depósito o la parte superior a la configuración de contención.

Como se ha descrito anteriormente, las Figuras 40-44 ilustran otras vistas en perspectiva de la realización del cartucho 780 para su uso con, por ejemplo, el inhalador de la Figura 29, y muestran un cartucho en una configuración de contención que comprende una parte superior o tapa 756 del cartucho y el depósito 751 integralmente unidos entre sí. El depósito 751 y la parte superior 756 se pueden mover uno en relación con otro en un movimiento de giro de una posición de contención a una posición de dosificación o inhalación y al revés. La parte superior 756 del cartucho tiene relativamente una forma circular y comprende también una área rebajada 754 y un área elevada o protuberancia 726 que tiene puertos de dispensación 727 y un panel circular 752 que se extiende hacia abajo para encerrar y fijarse a un depósito 751 y que define un espacio interior. La parte superior 756 tiene también un borde superior elevado o canto superior 759 configurado para adaptarse a inhalador y una ranura en la superficie interior del panel 752 para acoplarse con el depósito 751.

La Figura 41 ilustra una vista en despiece de la realización del cartucho de la Figura 40, que muestra el depósito 751 define una cámara 757 para contener un medicamento que es continua con una porción superior relativamente circular 747 de diámetro más ancho que dicha cámara y configurada para tener un mecanismo de acoplamiento para acoplarse y moverse en relación con la parte superior 756 del cartucho. La Figura 42 muestra, por ejemplo, que el canto superior 758 del depósito puede tener una configuración circular, por ejemplo, un anillo de retención para acoplarse con la ranura 761 del panel 752 para formar el cartucho 780. La Figura 42 ilustra también una vista en perspectiva de la realización del cartucho de la Figura 40 en sección transversal a través del eje perpendicular y en la configuración de contención, que muestra el área de rebaje 754 que cierra herméticamente el depósito 751 y superficie inferior 767 de la protuberancia 726 es hueca. Cuando el área rebajada 754 está sobre cámara del depósito o el volumen interior 757, el cartucho está en una configuración de contención como se ilustra en la Figura 42.

La Figura 43 ilustra una vista en perspectiva de una realización del cartucho de la Figura 40 en una configuración de dosificación, en la que la cámara 757 del depósito 751 está directamente debajo de la protuberancia 726 y el cartucho se configura para tener un puerto de entrada 719 en comunicación con los puertos de dispensación 727. La Figura 44 ilustra una vista en perspectiva de esta realización en sección transversal y en una configuración de dosificación para mostrar la entrada de aire 719 y la posición del depósito y de la protuberancia 726 con los puertos de dispensación 727. En esta realización, el área de rebaje 754 de la tapa 756 y el área 747 del depósito forman un pilar o junta estanca entre sí.

El puerto de entrada de aire de un cartucho para su uso con los presentes inhaladores se puede configurar en cualquier punto en el cartucho, de manera que un medicamento en polvo dentro del depósito puede permanecer en una posición de contención antes de su inhalación. Por ejemplo, las Figuras 45, 46A, 46B, 47A y 47B ilustran dos realizaciones alternativas de un cartucho para su uso con el inhalador de polvo seco, que comprende una tapa o parte superior 856, un depósito 851 configurado estructuralmente como en las Figuras 35-39 anteriores. En esta realización, sin embargo, a entrada de aire 819 en el interior del cartucho se puede incorporar dentro de la parte superior o tapa del cartucho 851 junto con uno o más puertos de dispensación 827. En esta realización, el cartucho comprende un depósito 851 y una tapa o parte superior 856. La tapa o la parte superior 856 puede estar provista de una ranura en su superficie interior para acoplarse con el canto superior 851 del depósito como mecanismo de bloqueo. El cartucho puede también estar provisto de una junta 860 para contener un medicamento en polvo dentro del cartucho y se puede fabricar, por ejemplo, de una película de plástico o papel metalizado laminado. La junta 860 se puede fabricar para contener un solo cartucho para un uso de dosis única o múltiples cartuchos de dosis única en una tira. La tapa 856 contiene al menos dos puertos que al menos uno trabaja como una entrada de aire y otro como un puerto de dispensación. Las Figuras 46A y 46B ilustran la realización del cartucho de la Figura 45 que comprende un depósito 851 que se puede adaptar a una tapa 856, en el que la tapa relativamente cuadrada tiene un puerto de entrada 819 relativamente redondo y dos puertos de salida 827 y un panel lateral 852 configurado para tener una ranura para adaptarse al depósito 851, en el que depósito 851 tiene relativamente una forma de taza y tiene un saliente en su borde superior para acoplar la tapa 856. La Figura 46B ilustra una vista en perspectiva de una

realización del cartucho de la Figura 45 en una sección transversal y en una configuración de dosificación. En esta realización, la entrada de aire superior del cartucho puede tener diversas configuraciones. Por ejemplo, las Figuras 47A y 47B ilustran una realización alternativa del cartucho 800, en las que la parte superior del cartucho 856 es relativamente semicircular y plana en forma con un puerto de entrada de aire en forma rectangular. En esta

realización, la parte superior del cartucho y el depósito se pueden fabricar de un material termoconformado, por ejemplo, material de tereftalato polietileno para facilitar la producción.

En realizaciones descritas en la presente memoria, los cartuchos se pueden configurar para suministrar una dosis unitaria única, pre-dosificada de un medicamento de polvo seco. Los cartuchos tales como los cartuchos 150, 170, 780 y 800 se pueden configurar estructuralmente para contener una dosis de, por ejemplo, 0,1 mg a aproximadamente 50 mg de una formulación de polvo seco. Por tanto, el tamaño y la forma del depósito pueden variar dependiendo del tamaño del inhalador y de la cantidad o masa de medicamento en polvo a ser suministrado. Por ejemplo, el depósito puede tener una forma relativamente cilíndrica con dos lados opuestos relativamente planos y tener una distancia aproximada entre aproximadamente 0,4 cm y aproximadamente 2,0 cm. Para optimizar el rendimiento del inhalador, la altura de la parte interior del cartucho a lo largo del eje Y puede variar dependiendo de la cantidad de polvo que pretende quedar contenido dentro de la cámara. Por ejemplo, una carga de 5 mg a 15 mg de polvo puede requerir óptimamente una altura de aproximadamente 0,6 cm a aproximadamente 1,2 cm.

En una realización, se proporciona un cartucho de medicamento para un inhalador de polvo seco que comprende: un recinto configurado para contener un medicamento; al menos un puerto de entrada para permitir el flujo dentro del recinto, y al menos un puerto de dispensación para permitir el flujo hacia fuera del recinto; el al menos un puerto de entrada se configura para dirigir al menos una porción del flujo que entra en el al menos un puerto de entrada en el al menos un puerto de dispensación dentro del recinto en respuesta a un diferencial de presión. En una realización, el cartucho del inhalador se forma de un plástico de polietileno de alta densidad. El cartucho tiene un depósito que tiene una superficie interior que define un volumen interior y que comprende una parte inferior y paredes laterales contiguas entre sí, y con una o más aberturas. El mismo puede tener una estructura en forma de taza y tiene una abertura con una orilla y se forma por una parte superior del cartucho y una parte inferior del depósito que se pueden configurar para definir uno o más puertos de entrada y uno o más puertos de dispensación. La parte superior del cartucho y la parte inferior del depósito se pueden configurar para una posición de contención, y para una posición de dispensación o dosificación.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el inhalador de polvo seco y el cartucho forman un sistema de inhalación que se puede configurar estructuralmente para efectuar una resistencia al flujo de aire sintonizable o modular, ya que se puede efectuar variando el área de sección transversal en cualquier sección de los conductos de flujo de aire del sistema. En una realización, el sistema del inhalador de polvo seco puede tener un valor de resistencia al flujo de aire de aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. En otras realizaciones, una válvula de retención se puede emplear para evitar el flujo de aire a través del inhalador hasta que una caída de presión deseada, tal como hasta alcanzar 4 kPa, momento en el que la resistencia deseada alcanza un valor dentro del intervalo dado aquí.

Las Figuras 48-54 ilustran otra realización del inhalador de polvo seco. La Figura 48 ilustra un inhalador 900 en una configuración abierta que se configura estructuralmente de manera similar al inhalador 300 que se muestra en las Figuras 12-15B. El inhalador 900 comprende la boquilla 930 y el subconjunto carcasa 920 que se fijan entre sí por una articulación de manera que la boquilla 930 pivota en relación con el subconjunto de carcasa 920. La boquilla 930 comprende además paneles laterales integralmente formados 932 más anchos que la carcasa 920, que se acoplan con los salientes de carcasa 905 para alcanzar la configuración cerrada del inhalador 900. La boquilla 930 comprende, además, la entrada de aire 910, la salida de aire 935; el conducto de flujo de aire 940 que se extiende de la entrada de aire 910 a la salida de aire 935 para ponerse en contacto con los labios o la boca de un usuario, y la abertura 955 en el suelo o superficie inferior que se comunica con el conducto de flujo de aire 940 del inhalador. La Figura 49 ilustra el inhalador 900 en una vista en despiece, que muestra las partes componentes del inhalador, incluyendo la boquilla 930 y el subconjunto de carcasa 920. Como se representa en la Figura 49, la boquilla se configura como un solo componente y comprende además una barra, cilindro o tubo 911 configurado con dientes o engranaje 913 para su articulación con la carcasa 920 de modo que el movimiento de la boquilla 930 con respecto a la carcasa 920 en una dirección angular consigue el cierre del dispositivo. Se puede proporcionar un canal de aire 912 en la carcasa que puede dirigir un flujo de aire hacia la entrada de aire 910 de la boquilla. El canal de aire 912 se configura de manera que, durante su uso, un dedo del usuario colocado sobre el canal puede no limitar u obstruir el flujo de aire en el conducto de aire 940.

La Figura 48 ilustra el subconjunto de carcasa 920 que comprende un área de colocación o montaje del cartucho 908 y una muesca 918 que se configura para definir una entrada de aire cuando el inhalador está en una configuración cerrada. La Figura 49 ilustra la carcasa 920 como un recinto, que comprende además dos partes componentes para facilidad de fabricación, aunque menos o más partes se pueden utilizar, incluyendo una bandeja 922, y una cubierta 925. La bandeja 922 se configura con muescas 914 configuradas cerca de su extremo distal que alojan la barra, cilindro o tubo 911 en la formación de una articulación con la boquilla 930. La bandeja 922 aloja también el patín 917. El patín 917 se configura para poder moverse dentro de la bandeja 922 y tiene un área de recepción de cartucho 921 y una estructura en forma de brazo que tiene aberturas 915 para acoplar los dientes o

engranajes 913 de la boquilla 930 de manera que durante el cierre del dispositivo para su uso, el movimiento de la boquilla 930 con respecto al carcasa 920 mueve el patín en una dirección proximal, lo que da como resultado que el patín haga tope con un depósito del cartucho asentado en el soporte del inhalador o área de montaje 908 y lleva el depósito de una posición de contención a una posición de dosificación. En esta realización, un cartucho asentado en el soporte del cartucho 908 tiene la abertura de entrada de aire en una configuración de dosificación dirigida hacia el extremo proximal del inhalador o del usuario. La cubierta 925 de la carcasa se configura de manera que se puede fijar de forma segura a la bandeja 922 al tener, por ejemplo, los salientes 926 que se extienden desde el borde inferior como un mecanismo de sujeción. La Figura 50 ilustra el inhalador 900 en la configuración abierta que representa la posición y orientación de un cartucho 150 en una configuración de contención para su montaje en el inhalador. La Figura 51 ilustra además el inhalador 900 en la configuración abierta con el cartucho 150 asentado en el soporte del cartucho en la configuración de contención. La Figura 52 ilustra una sección longitudinal media del inhalador de la Figura 51 que muestra la posición del engranaje 913 en relación con el patín 917 en la configuración de contención del depósito del cartucho 115, que hace tope con el patín 917. En esta realización, el depósito 151 se mueve en relación con la parte superior del cartucho 156. Tras cerrar el inhalador 900 (Figura 53) y a medida que la boquilla 930 se mueve para alcanzar una configuración cerrada, el patín 917 empuja el depósito 151 hasta alcanzar la configuración de dosificación y la abertura de boquilla 955 se desliza sobre la protuberancia del cartucho 126 de modo que los puertos de dispensación 127 están en comunicación con el conducto de boquilla 940 y una trayectoria de flujo de aire se establece para la dosificación a través de la abertura de entrada de aire 918, la entrada de aire del cartucho 919 y los puertos de dispensación 127 en el conducto de aire 940. Como se observa en la Figura 54, la boquilla 930 y, por tanto, el conducto de aire 940 tienen una configuración de reloj de arena en forma relativamente cónica aproximadamente en el medio con respecto al extremo distal. En esta realización, el patín 917 se configura de modo que cuando el inhalador está abierto después de su uso, el patín no puede reconfigurar un cartucho en la configuración de contención. En algunas variaciones de esta realización, puede ser posible o deseable reconfigurar el cartucho.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, las aberturas de inhalación, por ejemplo, 155, 255, 355, 955 pueden estar provistas de una junta, por ejemplo, nervaduras aplastadas, superficies conformables, sellos y juntas tóricas para evitar la fuga de flujo de aire en el sistema, de modo que el flujo de aire viaja solamente a través del cartucho. En otra realización, para efectuar la junta, la junta se puede proporcionar en el cartucho. Los inhaladores también están provistos de una o más áreas de desaglomeración, que se configuran para minimizar la acumulación o deposición de polvo. Las áreas de desaglomeración se proporcionan, por ejemplo, en el cartucho, incluyendo, el depósito y los puertos de dispensación, y en una o más ubicaciones en el conducto de aire de la boquilla.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el sistema del inhalador de polvo seco se configura para tener una distribución de equilibrio de flujo predeterminada durante su uso, teniendo una primera trayectoria de flujo a través del cartucho y una segunda trayectoria de flujo a través de, por ejemplo, el conducto de aire de la boquilla. La Figura 55 y la Figura 56 representan una representación esquemática de los conductos de aire establecidos por las configuraciones estructurales del cartucho y del inhalador que dirigen la distribución de equilibrio de flujo. La Figura 55 representa la dirección general del flujo dentro de un cartucho en la posición de dispensación o dosificación de un inhalador de polvo seco como se muestra por las flechas. La Figura 56 ilustra el movimiento del flujo en una realización de un inhalador de polvo seco que muestra las trayectorias de flujo del inhalador en la posición de dosificación como se indica por las flechas.

El equilibrio del flujo másico dentro de un inhalador es de aproximadamente el 10 % al 70 % del volumen que pasa a través de la trayectoria de flujo del cartucho, y aproximadamente del 30 % al 90 % a través de la porción inicial del conducto de boquilla. En esta realización, la distribución del flujo de aire a través del cartucho mezcla el medicamento por volteo para fluidizar o pulverizar el medicamento de polvo seco en el depósito del cartucho. El flujo de aire que fluidiza el polvo dentro del depósito levanta después el polvo y dejar que el mismo salga poco a poco del depósito del cartucho a través de los puertos de dispensación, a continuación, la cizalla del flujo de aire que entra en el conducto de boquilla converge con el flujo de aire que contiene el medicamento que emana del depósito del cartucho. El flujo de aire de salida predeterminado o medido precedente del cartucho converge con el flujo de aire de derivación que entra en el conducto de aire de la boquilla para diluir y desaglomerar más el medicamento en polvo antes de salir del orificio de salida de la boquilla y entrar dentro del paciente.

En otra realización adicional, se proporciona un sistema de inhalación para el suministro de una formulación de polvo seco a un paciente, que comprende un inhalador que comprende un área de montaje del depósito configurada para recibir un depósito, y una boquilla que tiene al menos dos aberturas de entrada y al menos una abertura de salida; en el que una abertura de entrada de las al menos dos aberturas de entrada está en comunicación fluida con el área del depósito, y una de las al menos dos aberturas de entrada está en comunicación fluida con la al menos una abertura de salida a través de una trayectoria de flujo configurada para eludir el área del depósito para suministrar la formulación de polvo seco al paciente; en el que el conducto de flujo configurado para eludir el área del depósito suministra del 30 % al 90 % del flujo total que pasa a través del inhalador durante una inhalación.

En otra realización, se proporciona también un sistema de inhalación para el suministro de una formulación de polvo seco a un paciente, que comprende un inhalador de polvo seco que comprende una región de depósito y un depósito; dicho inhalador de polvo seco y el depósito combinados se configuran con conductos de flujo rígidos en

una configuración de dosificación y una pluralidad de regiones estructurales que proporcionan un mecanismo para la desaglomeración del polvo en el sistema de inhalación durante su uso; en el que al menos uno de la pluralidad de mecanismos de desaglomeración es una abertura de exclusión por tamaño de aglomerado en la región de depósito que tiene una dimensión más pequeña entre 0,5 mm y 3 mm.

5 En una realización alternativa, se proporciona un sistema de inhalación para el suministro de una formulación de polvo seco a un paciente, que comprende un inhalador de polvo seco que comprende una boquilla y un depósito; dicho inhalador de polvo seco y el depósito combinados se configuran con conductos de flujo rígidos en una configuración de dosificación y una pluralidad de regiones estructurales que proporcionan un mecanismo para la
10 desaglomeración del polvo en el sistema de inhalación durante su uso; en el que al menos uno de la pluralidad de mecanismos de desaglomeración es un conducto de aire configurado en la boquilla que dirige el flujo a una abertura de salida en comunicación fluida con el depósito. En las realizaciones particulares, el sistema de inhalación incluye un depósito que comprende además unos mecanismos para la desaglomeración de polvo cohesiva que comprenden una estructura en forma de taza configurada para guiar un flujo que entra en el depósito para girar, recircular en el
15 volumen interior de la estructura en forma de taza y levantar un medicamento en polvo con el fin de arrastrar los aglomerados de polvo en el flujo hasta que la masa de polvo sea lo suficientemente pequeño antes de salir del depósito. En esta realización, la estructura en forma de taza tiene uno o más radios configurados para evitar el estancamiento del flujo.

20 En las realizaciones descritas en la presente memoria, el cartucho se configura estructuralmente teniendo la abertura de entrada en las proximidades de los puertos de dispensación en un eje horizontal y vertical. Por ejemplo, la proximidad de la entrada a los puertos de dispensación puede ser inmediatamente al lado de la entrada de aire a aproximadamente dentro de una anchura del cartucho, aunque esta relación puede variar dependiendo del caudal, las propiedades físicas y químicas del polvo. Debido a esta proximidad, el flujo desde la entrada atraviesa la
25 abertura hasta los puertos de dispensación dentro del cartucho creando una configuración de flujo que inhibe al polvo fluidizado o el polvo arrastrado en el flujo de aire, salga del cartucho. De esta manera, durante una maniobra de inhalación, el flujo que entra en el depósito del cartucho puede efectuar el volteo de la formulación de polvo seco en el depósito del cartucho, y se puede evitar que el polvo fluidizado que se acerca a la salida o puertos de dispensación de un cartucho fluya para entrar en el puerto de entrada del cartucho, de ese modo, se puede restringir el flujo dentro del cartucho que sale del depósito del cartucho. Debido a las diferencias en la inercia, densidad,
30 velocidad, interacción de cargas, posición del flujo, solamente ciertas partículas pueden recorrer la trayectoria necesaria para salir de los puertos de dispensación. Las partículas que no pasan por el puerto de salida deben seguir girando hasta que alcancen la masa, carga, velocidad o posición adecuada. Este mecanismo, en efecto, puede dosificar la cantidad de medicamento que sale del cartucho y puede contribuir a la desaglomeración de polvo. Para ayudar más a la dosificación, el polvo fluidizado de salida, el tamaño y el número de puertos de dispensación se pueden variar. En una realización, se utilizan dos puertos de dispensación, configurados para tener una forma circular, cada uno de 0,10 cm de diámetro y situados cerca de la abertura de entrada sobre la línea central media del depósito a aproximadamente 0,2 cm de la línea central hacia el puerto de entrada de aire. Otras realizaciones pueden, por ejemplo, tener puertos de dispensación con diversas formas, incluyendo rectangular, en los que el área
40 de sección transversal del uno o más puertos de dispensación se extiende de 0,05 cm² a aproximadamente 0,25 cm². En algunas realizaciones, los tamaños en que varían los puertos de dispensación pueden ser de aproximadamente 0,05 cm a aproximadamente 0,25 cm de diámetro. Otras formas y áreas de sección transversal se pueden emplear, siempre que sean similares en cuanto al área de sección transversal a los valores dados a la misma. Como alternativa, para los polvos más cohesivos se puede proporcionar un área de sección transversal más grande del puerto de dispensación. En ciertas realizaciones, el área de sección transversal del puerto de dispensación se puede aumentar en función del tamaño de los aglomerados en relación con la dimensión de abertura mínima del puerto o puertos de modo que la longitud con respecto a la anchura del puerto siga siendo más grande. En una realización, la abertura de admisión es más ancha en dimensión que la anchura del puerto o puertos de dispensación. En las realizaciones en las que la abertura de admisión es rectangular, la abertura de
50 entrada de aire comprende una anchura que varía de aproximadamente 0,2 cm a aproximadamente la anchura máxima del cartucho. En una realización, la altura es de aproximadamente 0,15 cm, y la anchura de aproximadamente 0,40 cm. En realizaciones alternativas, el depósito puede tener una altura de aproximadamente 0,05 cm a aproximadamente 0,40 cm. En las realizaciones particulares, el depósito puede tener de aproximadamente 0,4 cm a aproximadamente 1,2 cm de anchura, y de aproximadamente 0,6 cm a aproximadamente 1,2 cm de altura. En una realización, el depósito comprende uno o más puertos de dispensación y cada uno de los puertos puede tener un diámetro entre 0,012 cm y aproximadamente 0,25 cm.

En sistemas de inhalación particular, se proporciona un cartucho para un inhalador de polvo seco, que comprende una parte superior del cartucho y un depósito, en el que la parte superior del cartucho se configurada relativamente
60 plana y tiene una o más aberturas y uno o más rebordes con pistas configuradas para acoplarse al depósito; depósito que tiene una superficie interior que define un volumen interior y se fija de forma móvil a las pistas en el uno o más rebordes en la parte superior del cartucho y que se puede configurar para alcanzar una posición de contención y una posición de dispensación o dosificación moviéndose a lo largo de las pistas del uno o más rebordes.

65 En otra realización, el sistema de inhalación comprende un recinto que tiene uno o más puertos de salida

configurados para excluir una masa de polvo de una composición de polvo seco que tiene una dimensión más pequeña superior a 0,5 milímetros y menos de 3 mm. En una realización, un cartucho para un inhalador de polvo seco, que comprende un recinto que tiene dos o más partes rígidas; teniendo el cartucho uno o más puertos de entrada y uno o más puertos de dispensación, en el que uno o más puertos de entrada tienen un área de sección transversal total que es superior al área de sección transversal total de los puertos de dispensación, incluyendo donde el área de sección transversal total de uno o más puertos de dispensación se extiende de 0,05 cm² a aproximadamente 0,25 cm².

En una realización, un método para desaglomerar y dispersar una formulación de polvo seco para su inhalación, que comprende las etapas de: generar un flujo de aire en un inhalador de polvo seco que comprende una boquilla y un depósito que tiene al menos un puerto de entrada y al menos un puerto de dispensación y que contiene una formulación de polvo seco; formar dicho depósito un conducto de aire entre el al menos un puerto de entrada y el al menos un puerto de dispensación y dicho puerto de entrada dirige una porción del flujo de aire que entra en dicho depósito hasta el al menos un puerto de dispensación; permitir que el flujo de aire voltee el polvo dentro del depósito con el fin de levantar y mezclar el medicamento de polvo seco en el depósito para formar una mezcla de flujo de aire y medicamento; y acelerar el flujo de aire que sale del depósito a través del al menos un puerto de dispensación. En esta realización, el medicamento en polvo que pasa a través de los puertos de dispensación puede acelerar inmediatamente debido a la reducción del área de sección transversal de los puertos de salida en relación con el puerto de entrada. Este cambio en la velocidad puede desaglomerar adicionalmente el medicamento en polvo fluidizado y pulverizado durante la inhalación. Además, debido a la inercia de las partículas o grupos de partículas en el medicamento fluidificado, la velocidad de las partículas que salen por los puertos de dispensación no es la misma. El flujo de aire que se mueve más rápido en el conducto de boquilla imparte una resistencia o fuerza de cizallamiento en cada partícula o grupo de partículas del polvo fluidizado que se mueve más lentamente que salen de por el puerto o puertos de salida o de dispensación, lo que puede desaglomerar adicionalmente el medicamento.

El medicamento en polvo que pasa a través del puerto o puertos de dispensación se acelera de inmediato debido a la reducción en el área de sección transversal de los puertos de salida o de dispensación en relación con el depósito, que se diseñan para ser más estrechas en el área de sección transversal que la entrada de aire del depósito. Este cambio en la velocidad puede desaglomerar adicionalmente el medicamento en polvo fluidizado. Además, debido a la inercia de las partículas o grupos de partículas en el medicamento fluidificado, la velocidad de las partículas que salen de los puertos de dispensación y la velocidad del flujo que pasa por los puertos de dispensación no son las mismas.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el polvo que sale de los puertos de dispensación puede acelerarse aún más, por ejemplo, mediante un cambio impartido en la dirección y/o velocidad del medicamento fluidizado. El cambio direccional del polvo fluidizado que abandona el puerto de dispensación y que entra en el conducto de la boquilla se puede producir a un ángulo de aproximadamente 0° a aproximadamente 180°, por ejemplo, aproximadamente 90°, con respecto al eje del puerto de dispensación. El cambio en la velocidad de flujo y en la dirección puede desaglomerar adicionalmente el polvo fluidizado a través de los conductos de aire. El cambio de dirección se puede lograr a través de cambios en la configuración geométrica del conducto de flujo de aire y/o evitando que el flujo de aire que sale de los puertos de dispensación con un flujo de aire secundario entre en la entrada de la boquilla. El polvo fluidizado en el conducto de la boquilla se expande y desacelera a medida que entra la porción de colocación oral de la boquilla antes de salir debido a un aumento del área de sección transversal en el conducto. El gas atrapado dentro de los aglomerados se expande también y puede ayudar a separar las partículas individuales. Este es un mecanismo de desaglomeración adicional de las realizaciones descritas en la presente memoria. El flujo de aire que contiene el medicamento puede entrar en la cavidad oral del paciente y suministrarse de manera efectiva, por ejemplo, en la circulación pulmonar.

Cada uno de los mecanismos de desaglomeración descritos en la presente memoria y parte del sistema de inhalación representan un enfoque de múltiples etapas que maximiza la desaglomeración del polvo. La desaglomeración máxima y el suministro de polvo se pueden obtener mediante la optimización del efecto de cada mecanismo individual, incluyendo, uno o más conductos de aceleración/deceleración, resistencia, o expansión del gas atrapado dentro de los aglomerados, interacciones de las propiedades del polvo con las propiedades del material de los componentes del inhalador, que son características integrales del presente sistema del inhalador. En las realizaciones descritas en la presente memoria, los inhaladores están provistos de conductos de aire o sistema de tuberías relativamente rígidos para maximizar la desaglomeración del medicamento en polvo de manera que no haya consistencia en el medicamento en polvo descargado del inhalador durante su uso repetido. Puesto que los presentes inhaladores están provistos de conductos que son rígidos o permanecen iguales y no pueden alterarse, las variaciones en la arquitectura de los conductos de aire resultantes de la perforación de películas o desprendimiento de películas asociadas a los inhaladores de la técnica anterior que utilizan envase de blíster se evitan.

En una realización, se proporciona un método de desaglomerar una formulación en polvo en un sistema de inhalación de polvo seco, que comprende: proporcionar la formulación de polvo seco en un depósito que tiene un volumen interior de un inhalador de polvo seco; permitir un flujo entre en dicho depósito que se configura para dirigir un flujo para levantar, arrastrar y hacer circular la formulación de polvo seco hasta que la formulación de polvo

comprende masas de polvo suficientemente pequeñas como para pasar a través de una o más aberturas de dispensación en una boquilla. En esta realización, el método puede comprender además la etapa de acelerar las masas de polvo arrastradas en el flujo que sale de la una o más aberturas de dispensación y que entra en la boquilla.

En realizaciones descritas en la presente memoria, un medicamento de polvo seco se dispensa con una consistencia desde el inhalador en menos de aproximadamente 2 segundos. El presente sistema del inhalador tiene un alto valor de resistencia de aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,20 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. Por lo tanto, en el sistema que comprende un cartucho, caídas de presión de inhalación máximas aplican entre 2 y 20 kPa para producir caudales máximos resultantes a través del sistema entre aproximadamente 7 y 70 litros por minuto. Estos caudales dan como resultado una dispensación de más del 75 % de los contenidos del cartucho en masas de carga de entre 1 y 30 mg de polvo. En algunas realizaciones, estas características de rendimiento se consiguen por los usuarios finales dentro de una sola maniobra de inhalación para producir un porcentaje de dispensación del cartucho de más del 90 %. En ciertas realizaciones, el sistema del inhalador y el cartucho se configuran para proporcionar una dosis única mediante la descarga de polvo desde el inhalador como un flujo continuo, o como uno o más impulsos de polvo suministrados a un paciente. En una realización, se proporciona un sistema de inhalación para el suministro de una formulación de polvo seco para el pulmón de un paciente, que comprende un inhalador de polvo seco configurado para tener conductos de flujo con una resistencia total a fluir en una configuración de dosificación que varían en valor de 0,065 a aproximadamente de 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. En esta y en otras realizaciones, la resistencia total al flujo del sistema de inhalación es relativamente constante en un intervalo de presión diferencial entre 0,5 kPa y 7 kPa.

La configuración estructural del inhalador permite que el mecanismo de desaglomeración produzca fracciones respirables superiores al 50 % y partículas de menos de 5,8 μm . Los inhaladores pueden descargar más del 85 % de un medicamento en polvo contenido dentro de un depósito durante una maniobra de inhalación. En general, los inhaladores en la presente memoria representados en la Figura 15I pueden descargar más del 90 % de los contenidos de los cartuchos o contenido del depósito en menos de 3 segundos a diferenciales de presión entre 2 y 5 kPa con masas de carga que van hasta 30 mg.

Aunque los presentes inhaladores se describen principalmente como promovidos por la respiración, en algunas realizaciones, el inhalador puede estar provisto de una fuente para generar el diferencial de presión requerido para desaglomerar y suministrar una formulación de polvo seco. Por ejemplo, un inhalador se puede adaptar a una fuente potenciada por gas, tal como fuente de energía almacenada de gas comprimido, tal como de un átomo de nitrógeno, que se puede proporcionar en los puertos de entrada de aire. Se puede proporcionar un separador para capturar la columna de modo que el paciente puede inhalar a un ritmo cómodo.

En las realizaciones descritas aquí, el inhalador se puede proporcionar como un inhalador reutilizable o como un inhalador de un solo uso. En realizaciones alternativas, un principio similar de desaglomeración se puede adaptar a los inhaladores de múltiples dosis, en el que el inhalador puede comprender una pluralidad de, por ejemplo, cartuchos como estructuras en una sola bandeja y una dosis única se puede dosificar según sea necesario. En las variaciones de esta realización, el inhalador de múltiples dosis puede estar provisto de suficientes dosis, por ejemplo, para un día, una semana o un mes de suministro de un medicamento. En las realizaciones de múltiples dosis descritas en la presente memoria, la conveniencia del usuario final se optimiza. Por ejemplo, en los regímenes prandiales la dosificación a la hora del desayuno, almuerzo y cena se logra para un lapso de 7 días en un solo dispositivo. La conveniencia adicional para el usuario final se proporciona por un mecanismo indicador que indica el día y la dosificación, por ejemplo, día 3 (D3), la hora del almuerzo (L). Un ejemplo de realización se ilustra en las Figuras 57-68, en las que el inhalador 950 comprende una forma relativamente circular que comprende una pluralidad de unidades de dosificación como parte de un sistema de cartucho de disco. El inhalador 950 comprende una boquilla 952 que tiene entrada de aire 953 y una salida de aire 954 y un subconjunto 960 de carcasa. La boquilla 952 se configura para tener relativamente una forma de reloj de arena y, por lo tanto, un conducto de aire 980 (Figura 67) se configura con una forma correspondiente. La boquilla 952 comprende también una cubierta para su acoplamiento con el subconjunto 960 de carcasa y un conducto de aire 980 con una abertura 985 (Figura 67) que se comunica con el interior del subconjunto 960 de carcasa.

La Figura 58 es una vista en despiece del inhalador de la Figura 57 que muestra las partes componentes, incluida la boquilla 952; el subconjunto 960 de carcasa que comprende múltiples partes, incluyendo la cubierta o bandeja inferior 955, un accionador 956 que tiene un trinquete 957, un sistema de cartucho de tipo disco con una porción de bandeja inferior 958 y una porción de tapa 959 y un disco o placa estanca 961. En una realización, un resorte se puede proporcionar con un trinquete 957 para indexar la bandeja 958. La bandeja 955 de la carcasa se configura estructuralmente para que se pueda acoplar de forma segura con la boquilla, por ejemplo, mediante sujeciones a presión, soldadura ultrasónica, roscas y similares. La Figura 59 ilustra la porción de bandeja inferior 958 del sistema de disco de cartucho que muestra un mecanismo de engranaje exterior 963 y un mecanismo de engranaje interior 964 con la posición relativa en relación con el eje central del disco de cartucho. El sistema de cartucho se configura para tener una abertura situada centralmente para acoplarse con el accionador. La Figura 59 muestra también la posición de la pluralidad de depósitos de dosis unitaria 962, cada uno configurado con la misma dimensión y forma, y situados radialmente hacia la periferia del sistema de disco de cartucho. La Figura 60 ilustra la bandeja de la

carcasa mostrando el accionador 956 y el sistema de trinquete 957, 957' en posición sin un resorte de retorno. La Figura 61 representa la porción inferior 958 del sistema de disco de cartucho que muestra la pluralidad de depósitos 962 situados radialmente dentro del disco y que muestra también un área elevada relativamente circular 965 que comprende dos proyecciones 966 colocadas en el plano horizontal del disco y una segunda proyección 967 situada en el eje central y que se proyecta hacia arriba y perpendicular al disco. La Figura 62 ilustra la bandeja de carcasa 955 con el sistema de disco de cartucho 958, 959, el accionador 956, y el sistema de trinquete montados en su interior.

La Figura 63 representa el sistema de disco de cartucho del inhalador 950 en una configuración ensamblada que muestra la pluralidad de depósitos 962 y puede fijarse acoplablemente entre sí para proporcionar una contención de polvo. La porción de tapa 959 del sistema de cartucho comprende una pluralidad de topes en forma de cartuchos 970, que en alineación se corresponden con los depósitos 962 de la bandeja inferior del sistema de disco de cartucho para formar una pluralidad de unidades de cartucho de dosis unitaria dentro del sistema de disco de cartucho. La alineación de la tapa 959 del sistema de cartucho y la porción de bandeja inferior se consigue por la porción de tapa 959 que tiene una abertura centralmente situada 969 configurada con dos muescas 968 que se acoplan de forma segura con la área elevada de la porción de bandeja inferior 958. En esta realización, el sistema de disco de cartucho se configura también para tener una pluralidad de entradas de aire 971 y una pluralidad de puertos de dispensación 972, en el que cada cartucho de dosis unitaria comprende al menos una entrada de aire 971 y uno o más puertos de dispensación 972. La Figura 64 muestra una sección transversal de un sistema de disco de cartucho 958, 959 que muestra la entrada de aire 971 estableciendo una vía del conducto de aire en el compartimento interior del depósito con los puertos de dispensación 972 de modo que un flujo de aire que entra en el compartimento unitario entra a través de la entrada de aire 971, se voltea en el interior del depósito y sale a través de los puertos de dispensación.

La Figura 65 ilustra el subconjunto 960 de carcasa montado con sus partes componentes, en particular, se ilustra el disco de estanqueidad 961 comprendiendo una abertura 977 situada hacia el canto del disco que se alinea con las aberturas dispensadoras 972 de un cartucho de dosis unitaria del sistema de disco de cartucho en la posición de dosificación. El Disco de estanqueidad 961 se configura también para cerrar de forma estanca los puertos de dispensación 972 y las entradas de aire 971 en el cartucho de dosis unitaria del sistema de disco de cartucho, excepto para el cartucho de dosis unitaria que está en alineación con la abertura 977. De esta manera, la contención de polvo en un sistema de cartucho lleno se mantiene. El disco de estanqueidad 961 tiene también una abertura central 975 y una pluralidad de estructuras de tipo resorte, ejemplificadas como elementos ondulantes, o brazos 973 que se extienden desde la porción interior del disco con referencia al eje central, que forman una pluralidad de aberturas 976 que permiten el flujo de aire en el interior del inhalador 950 y en el cartucho de dosis unitaria que se dispensa cuando está en uso. La Figura 66 es una sección transversal del subconjunto 960 de carcasa que muestra la configuración del disco de estanqueidad 961 que restringe el paso de aire en el cartucho de dosis unitaria de todas las unidades de cartucho, excepto en la abertura 977 del sistema de disco de cartucho del disco de estanqueidad. La Figura 67 muestra el inhalador 950 en sección transversal mostrando la configuración de dosificación, en la que la boquilla muestra el conducto de aire 980 y la abertura de boquilla 985 alineada con los puertos de dispensación 972 de un cartucho de dosis unitaria y la abertura 977 del disco de estanqueidad. Las otras unidades en el cartucho están en contención por el disco de estanqueidad 961.

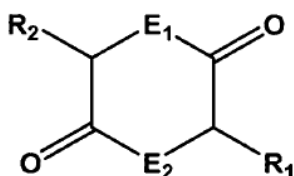
En esta realización, el dispositivo inhalador 950 es fácil de usar y se puede utilizar un cartucho en un momento y para la dosificación. Después de que se dispensan todas las dosis el inhalador se puede desechar o volver a cargarse con un nuevo sistema de disco de cartucho. En esta realización, el movimiento desde una posición inicial a un cartucho adyacente se efectúa por el accionador 956 a través de un sistema de trinquete complementario 957. Un trinquete que se fija al accionador hace avanzar el cartucho de disco, mientras que otro sostiene el disco de cartucho en su lugar mientras que el accionador se restablece en su posición original.

Las Figuras 68 a 79 ilustran una realización alternativa de un inhalador de múltiples dosis 990 que comprende una boquilla 952 y un cuerpo 991 del inhalador. La boquilla 952 tiene un puerto de entrada de aire 953, un puerto de salida de aire 954 y se configurado para tener relativamente una forma de reloj de arena con una abertura para comunicarse con el cuerpo 991 y fijarse al cuerpo 991 del inhalador. Las Figuras 69-73 describen las diversas partes componentes del inhalador 990. En esta realización, el cuerpo 991 del inhalador comprende diversas partes con el sistema de disco de cartucho formando la porción inferior del cuerpo 991. La Figura 74 muestra un conjunto de accionamiento de engranajes que comprende el primer engranaje 992 y el segundo engranaje 993 utilizados para hacer girar un cartucho de dosis unitaria en alineación con la abertura de boquilla para la dispensación. Un sistema indicador alfanumérico se puede aplicar al depósito del cartucho para indicar la unidad de dosis que está siendo dispensada. La Figura 75 muestra el sistema de unidad de cartucho que comprende la porción de bandeja inferior 958 que comprende una pluralidad de pocillos o depósitos de dosis unitarias 962 situados radialmente y una pluralidad de puertos de entrada de aire, y una tapa o porción superior 959 comprende una placa de cubierta del cartucho que se puede encolar o soldar permanentemente en el disco inferior que contiene los pocillos. La Figura 76 muestra una vista posterior del sistema de disco de cartucho y la Figura 77 muestra una vista frontal del disco de cartucho que comprende una pluralidad de topes de cartucho que se pueden mover en el cartucho de una posición de contención a una posición de dosificación. La Figura 78 muestra una vista inferior del sistema de cartucho del inhalador 990 mostrando la posición numéricamente, representada por al menos un numeral 994 del orden en el que

se dispensan las dosis. La Figura 79 muestra una junta de disco que tiene una abertura para alinearse con los puertos de dispensación de un cartucho de dosis unitaria del sistema de disco de cartucho.

En una realización, el medicamento de polvo seco puede comprender, por ejemplo, dicetopiperazina y un ingrediente farmacéuticamente activo. En esta realización, el ingrediente farmacéuticamente activo o agente activo puede ser cualquier tipo dependiendo de la enfermedad o condición a ser tratada. En otra realización, la dicetopiperazina puede incluir, por ejemplo, moléculas de dicetopiperazinas simétricas y asimétricas que tienen utilidad para formar partículas, micropartículas y similares, que se pueden utilizar como sistemas portadores para la administración de agentes activos a un sitio diana en el cuerpo. La expresión "agente activo" se refiere en la presente memoria como el agente terapéutico, o una molécula tal como una proteína o péptido o molécula biológica, que ha de encapsularse, asociarse, unirse, formar un complejo con o atraparse dentro de o adsorberse en la formulación de dicetopiperazina. Cualquier forma de un agente activo se puede combinar con una dicetopiperazina. El sistema de suministro de fármacos se puede utilizar para suministrar agentes biológicamente activos que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico.

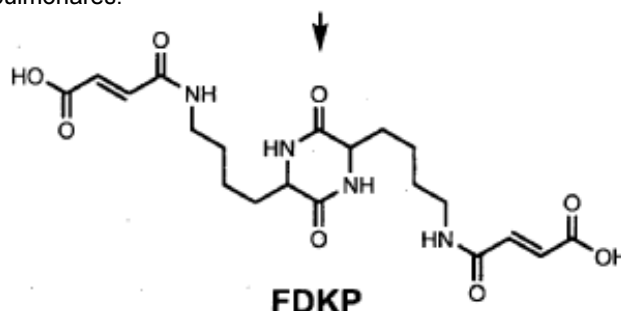
Una clase de agentes de suministro de fármacos que se ha utilizado para producir micropartículas que superan los problemas en las técnicas farmacéuticas tales como la inestabilidad y/o mala absorción del fármaco, son las 2,5-dicetopiperazinas. Las 2,5-dicetopiperazinas se representan por el compuesto de la fórmula general 1 como se muestra a continuación, donde E = N. Uno o ambos de los nitrógenos se pueden sustituir por el oxígeno para crear los análogos de sustitución dicetomorfolina y dicetodioxano, respectivamente.



Fórmula 1

Estas 2,5 dicetopiperazinas han demostrado ser útiles en el suministro de fármacos, en particular los que llevan grupos R ácidos (véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos n.º 5.352.461 titulada "Sistema de Suministro de Fármaco de Dicetopiperazina Autoensamblable"; 5.503.852 titulada "Método para Fabricar el Sistema de Suministro de Fármaco de Dicetopiperazina Autoensamblable"; 6.071.497 titulada "Micropartículas para la el Suministro en los Pulmones que comprende Dicetopiperazina"; y 6.331.318 titulada "Sistema de Suministro de Dicetopiperazina Carbono Sustituida,"). Las dicetopiperazinas se pueden formar en micropartículas de adsorción de fármacos. Esta combinación de un fármaco y una dicetopiperazina puede impartir estabilidad de fármaco y/o características de absorción mejoradas. Estas micropartículas se pueden administrar por diversas vías de administración. Como polvos secos estas micropartículas se pueden suministrar por inhalación a áreas específicas del sistema respiratorio, incluyendo el pulmón.

La fumaril dicetopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina; FDKP) es una dicetopiperazina preferida para aplicaciones pulmonares:



FDKP

La FDKP proporciona una matriz beneficiosa de micropartículas debido a que tiene una baja solubilidad en ácido, pero es fácilmente soluble a pH neutro o básico. Estas propiedades permiten que la FDKP se cristalice bajo condiciones ácidas y los cristales se autoensamblan para formar partículas. Las partículas se disuelven fácilmente en condiciones fisiológicas en las que el pH es neutro. En una realización, las micropartículas descritas en la presente memoria son micropartículas de FDKP cargadas con un agente activo, tal como insulina.

La FDKP es una molécula quiral que tiene isómeros trans y cis con respecto a la disposición de los sustituyentes en los átomos de carbono sustituidos en el anillo de DKP. Como se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º ____/____ titulada MICROPARTICULAS DE DICETOPIPERAZINA CON CONTENIDOS ISOMÉRICOS DEFINIDOS presentadas en fecha incluso con la presente divulgación, rendimiento aerodinámico y consistencia más robusta de la morfología de partícula se pueden obtener al confinar el contenido isomérico a

aproximadamente el 45-65 % de trans. La relación de isómeros se puede controlar durante la síntesis y la recrystalización de la molécula. La exposición a la base promueve la epimerización del anillo que conduce a la racemización, por ejemplo, durante la eliminación de los grupos protectores de los grupos carboxilato terminales. Sin embargo, el aumento del contenido de metanol del disolvente en esta etapa conduce a un mayor contenido isomérico trans. El isómero trans es menos soluble que los isómeros cis y el control de la temperatura y la composición del disolvente durante la recrystalización se pueden utilizar para promover o reducir el enriquecimiento del isómero trans en esta etapa.

Las micropartículas con un diámetro de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 micrómetros pueden llegar a los pulmones, pasando con éxito la mayoría de las barreras naturales. Se requiere un diámetro de menos de aproximadamente 10 micrómetros para dar la vuelta de la garganta y un diámetro de aproximadamente 0,5 micrómetro o más se requiere para evitar su exhalación. Las micropartículas de DKP con un área superficial específica (SSA) de entre aproximadamente 35 y aproximadamente 67 m²/g exhiben características beneficiosas para el suministro de medicamentos a los pulmones, como un mejor rendimiento aerodinámico y una mejor adsorción de medicamentos.

Como se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º / _____ titulada MICROPARTICULAS DE DICETOPIPERAZINA CON ÁREAS SUPERFICIES ESPECÍFICAS DEFINIDAS presentada en fecha incluso con la presente divulgación, la distribución del tamaño y forma de los cristales de FDKP se ven afectados por el equilibrio entre la nucleación de nuevos cristales y el crecimiento de los cristales existentes. Ambos fenómenos dependen en gran medida de la concentración y la sobresaturación en la solución. El tamaño característico del cristal de FDKP es una indicación de las tasas relativas de nucleación y crecimiento. Cuando domina la nucleación, muchos cristales se forman pero son relativamente pequeños, ya que todos compiten por la FDKP en solución. Cuando domina el crecimiento, hay menos cristales compitiendo y el tamaño característico de los cristales es mayor.

La cristalización depende en gran medida de sobresaturación que, a su vez, depende en gran medida de la concentración de los componentes de las corrientes de alimentación. Una mayor sobresaturación está asociada a la formación de muchos pequeños cristales; una menor sobresaturación produce menos, cristales más grandes. En términos de sobresaturación: 1) el aumento de la concentración de FDKP plantea la sobresaturación; 2) el aumento de la concentración de amoníaco desplaza el sistema a un pH más alto, aumenta la solubilidad en equilibrio y disminuye la sobresaturación; y 3) el aumento de la concentración de ácido acético aumenta la sobresaturación desplazando el punto final al pH más bajo donde la solubilidad en equilibrio es inferior. La disminución de las concentraciones de estos componentes induce efectos opuestos.

La temperatura afecta la formación de micropartículas de FDKP a través de su efecto en la solubilidad de FDKP y la cinética de la nucleación y crecimiento de cristales FDKP. A bajas temperaturas, pequeños cristales se forman con alta SSA. Las suspensiones de estas partículas presentan una alta viscosidad que indica fuertes atracciones entre las partículas. Un intervalo de temperatura de aproximadamente 12 a aproximadamente 26 °C produjo partículas con un rendimiento aerodinámico aceptable (o mejor) con diversos sistemas de inhaladores incluyendo los sistemas de inhaladores divulgados en la presente memoria.

Estos presentes dispositivos y sistemas son útiles para su suministro en los pulmones o polvos con una amplia gama de características. Las realizaciones de la invención incluyen sistemas que comprenden un inhalador, un cartucho de dosis unitaria integral o instalable, y un polvo de característica o características definidas proporcionando una gama mejorada u óptima de rendimiento. Por ejemplo, los dispositivos constituyen un motor de desaglomeración eficaz y, por lo tanto, pueden suministrar eficazmente polvos cohesivos. Esto es distinto de la conducta seguida por muchas otras personas que han tratado de desarrollar sistemas de inhalación de polvo seco a base de flujo libre o flujo de partículas optimizado (véase por ejemplo la Patente de Estados Unidos n.º 5.997.848. Y 7.399.528, la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2006/0260777, y Ferrari *et al.* AAPS PharmSciTech 2004; 5 (4) Artículo 60). Por tanto, las realizaciones de la invención incluyen los sistemas del dispositivo además de un polvo cohesivo.

La cohesión de un polvo se puede evaluar en función de su fluidez o correlacionarse con evaluaciones de forma e irregularidad tal como la rugosidad. Como se ha descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos USP 29, 2006 sección 1174 cuatro técnicas que se utilizan normalmente en las técnicas farmacéuticas para evaluar la fluidez del polvo: ángulo de reposo; índice de compresibilidad (de Carr) y la relación de Hausner; flujo a través de un orificio; y métodos celulares de cizallamiento. Para estos dos últimos no se ha desarrollado ninguna escala general debido a la diversidad de la metodología. El flujo a través de un orificio se puede utilizar para medir el caudal o, como alternativa, para determinar un diámetro crítico que permite el flujo. Las variables pertinentes son la forma y el diámetro del orificio, el diámetro y la altura del lecho de polvo, y el material del que se fabrica el aparato. Dispositivos celulares de cizallamiento incluyen variedades cilíndrica, anular, y planas y ofrecen un gran grado de control experimental. Para cualquiera de estos dos métodos la descripción del equipo y la metodología son cruciales, pero a pesar de la falta de escalas generales se utilizan con éxito para proporcionar caracterizaciones cualitativas y relativas de la fluidez del polvo.

El ángulo de reposo se determina como el ángulo asumido por una pila de material en forma de cono en relación con una base horizontal sobre la que se ha vertido. La relación de Hausner es el volumen inestable dividido entre el volumen compactado (es decir el volumen después de la compactación no produce ningún otro cambio en el volumen) o, como alternativa la densidad compactada, dividida entre la densidad aparente. El índice de compresibilidad (IC) se puede calcular a partir de la relación de Hausner (HR) como

$$CI = 100 \times (1 - (1/HR)).$$

A pesar de algunas variaciones en los métodos experimentales, escalas generalmente aceptadas de las propiedades de flujo se han publicado para el ángulo de reposo, índice de compresibilidad y la relación de Hausner (Carr, RL, Chem Eng 1965, 72:.. 163-168).

Naturaleza flujo	Angulo de reposo	Relación de Hausner	Índice de compresibilidad (%)
Excelente	25-30°	1,00-1,11	≤ 10
Bueno	31-35°	1,12-1,18	11-15
Razonable	36-40°	1,19-1,25	16-20
Aceptable	41-45°	1,26-1,34	21-25
Pobre	46-55°	1,35-1,45	26-31
Muy pobre	56-65°	1,46-1,59	32-27
Muy, muy pobre	≥66°	≥1, 60	≥38

El código CEMA ofrece una caracterización un tanto diferente del ángulo de reposo.

Angulo de reposo	Fluidez
≤19°	Fluye muy libremente
20-29°	Fluye libremente
30-39°	Media
≥ 40°	Lenta

Los polvos con una naturaleza de flujo de acuerdo con la tabla anterior que es excelente o buena se pueden caracterizar en términos de cohesión como sin cohesión o mínimamente cohesivos, y los polvos con menos fluidez como cohesivos y adicionalmente dividirlos en moderadamente cohesivos (correspondiente a naturaleza razonable o aceptable de flujo) y altamente cohesivos (correspondiente a cualquier grado de naturaleza de flujo pobre). En la evaluación del ángulo de reposo por la escala CEMA, los polvos con un ángulo de reposo ≥ 30° pueden ser considerados como cohesivos y aquellos ≥ 40° altamente cohesivos. Los polvos de cada uno de estos intervalos, o combinaciones de los mismos, constituyen aspectos de realizaciones diferentes de la invención.

La cohesión se puede correlacionar también con la rugosidad, una medida de la irregularidad de la superficie de la partícula. La rugosidad es la relación de la superficie específica real de la partícula con respecto a la de una esfera equivalente:

$$Rugosidad = \frac{(SSA)_{particula}}{(SSA)_{esfera}}$$

Los métodos para la medición directa de la rugosidad, tal como la permeametría de aire, se conocen también en la técnica. Una rugosidad de 2 o mayor se ha asociado a un aumento de la cohesión. Se debe tener en cuenta que el tamaño de partícula afecta también a la fluidez de manera que las partículas más grandes (por ejemplo del orden de 100 micrómetros) pueden tener una fluidez aceptable a pesar de la rugosidad algo elevada. Sin embargo, para partículas útiles para su suministro en el pulmón profundo, tales como aquellas con diámetros de partículas primarias de 1-3 micrómetros, incluso una rugosidad elevado de manera moderada o 2-6 pueden ser cohesiva. Los polvos altamente cohesivos pueden tener rugosidades de ≥10 (véase el ejemplo A más adelante).

Muchos de los ejemplos a continuación implican el uso de polvos secos que comprenden fumaril dicetopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-diketopiperazina; FDKP). Las micropartículas de componentes son agregados auto-ensamblados de placas cristalinas. Los polvos compuestos por partículas con superficies en forma de placa se sabe que tienen generalmente una fluidez pobre, es decir, son cohesivos. En efecto, las partículas esféricas lisas tienen generalmente la mejor fluidez, disminuyendo generalmente la fluidez a medida que las partículas se vuelven oblongas, tienen bordes afilados, se convierten sustancialmente en bidimensionales y con forma irregular, tienen formas entrelazadas irregulares, o son fibrosas. Aunque no se desea estar ligado, es la comprensión actual de los solicitantes que las placas cristalinas de las micropartículas de FDKP se pueden intercalar y enclavar contribuyendo a la cohesión (lo inverso a la fluidez) de polvos a granel que comprenden las mismas y, además, hacer que el polvo

sea más difícil de desaglomerarse con respecto a los polvos menos cohesivos. Por otra parte, los factores que afectan a la estructura de las partículas pueden tener efectos sobre el rendimiento aerodinámico. Se ha observado que el área superficial específica de las partículas aumenta más allá de un valor umbral su rendimiento aerodinámico, medido como una fracción respirable, tiende a disminuir. Además la FDKP tiene dos átomos de carbono quirales en el anillo de piperazina, de modo que los brazos de N-fumaril-4-aminobutil pueden estar en configuraciones cis o trans con respecto al plano del anillo. Se ha observado que a medida que la relación de trans-cis de la FDKP utilizada en la fabricación de las micropartículas se aparta de un intervalo óptimo, incluyendo la mezcla racémica, la fracción respirable se disminuye y a mayores desviaciones del intervalo preferido, la morfología de las partículas en SEM se vuelve visiblemente diferente. Por lo tanto, las realizaciones de la invención incluyen los sistemas del dispositivo además de los polvos de DKP con áreas superficiales específicas dentro de los intervalos preferidos, y el dispositivo, además de los polvos de FDKP con proporciones de isómeros trans-cis dentro de los intervalos preferidos.

Las micropartículas de FDKP ya sea sin modificar o cargadas con un medicamento, por ejemplo insulina, constituyen polvos altamente cohesivos. Las micropartículas de FDKP se han medido para tener una relación de Hausner de 1,8, un índice de compresibilidad del 47 %, y un ángulo de reposo de 40°. Las micropartículas de FDKP cargadas con insulina (Insulina TECHNOSPHERE®; TI) se han medido para tener una relación de Hausner de 1,57, un índice de compresibilidad del 36 %, y un ángulo de reposo de 50° ± 3°. Además, en las pruebas de orificio críticos, se estimó que para establecer el flujo por gravedad un diámetro de orificio del orden de 2 a 3 pies (60 a 90 cm) sería necesario (lo que supone una altura de lecho de 2,5 pies (76,2 cm); una mayor presión aumenta el tamaño del diámetro necesario). En condiciones similares, un polvo de flujo libre requeriría un diámetro de orificio del orden de solo 1-2 cm (Taylor, MK *et al.* AAPS PharmSciTech 1, art. 18).

Por consiguiente, en una realización, se proporciona el presente sistema de inhalación que comprende un inhalador de polvo seco y un depósito para desaglomerar polvo cohesivo, que comprende un polvo seco cohesivo que tiene un índice de Carr que va de 16 a 50. En una realización, la formulación de polvo seco comprende una dicetopiperazina, incluyendo, FDKP y un péptido o proteína que incluye una hormona endocrina tal como insulina, GLP-1, hormona paratiroidea, oxintomodulina, y otras como se ha mencionado en otro lugar de esta divulgación.

Las micropartículas con un diámetro de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 micrómetros pueden llegar a los pulmones, pasar con éxito la mayoría de las barreras naturales. Se requiere un diámetro de menos de aproximadamente 10 micrómetros para dar la vuelta de la garganta y un diámetro de aproximadamente 0,5 micrómetros o más se requiere para evitar su exhalación. Las realizaciones descritas en la presente memoria muestran que las micropartículas con un área superficial específica (SSA) de entre aproximadamente 35 y aproximadamente 67 m²/g exhiben características beneficiosas para el suministro de fármacos en los pulmones, tales un mejor rendimiento aerodinámico y una mejor adsorción de medicamentos.

En la presente memoria se divulgan también micropartículas de fumaril dicetopiperazina (FDKP) que tienen una relación de isómeros trans específica de aproximadamente el 45 a aproximadamente el 65 %. En esta realización, las micropartículas proporcionan una mejor capacidad de vuelo.

En una realización, se proporciona también un sistema para el suministro de un polvo seco inhalable que comprende: a) un polvo cohesivo que comprende un medicamento, y b) un inhalador que comprende un recinto que define un volumen interior para contener un polvo, comprendiendo el recinto una entrada de gas y una salida de gas en el que la entrada y la salida se sitúan de modo que el gas que fluye en el volumen interior a través de la entrada dirige el gas que fluye hacia la salida. En una realización, el sistema es útil para desaglomerar un polvo cohesivo que tiene un índice de Carr de 18 a 50. El sistema también puede ser útil para el suministro de un polvo cuando el polvo cohesivo tiene un ángulo de reposo de 30° a 55°. El polvo cohesivo se puede caracterizar por una dimensión de orificio crítico de ≤3,2 pies (97,54 cm) para el flujo de embudo o ≤ 2,4 pies (73,15 cm) para el flujo másico, una rugosidad >2. Partículas de polvo cohesivas ejemplares incluyen partículas que comprenden de cristales de FDKP en las que la relación de isómeros de FDKP en el intervalo del 50 % al 65 % trans:cis.

En otra realización, el sistema de inhalación puede comprender un inhalador que comprende una boquilla y tras la aplicación de una caída de presión de ≥2 kPa a través del inhalador para generar una columna de partículas que se emite desde la boquilla, en el que el 50 % de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de ≤10 micrómetros, en el que el 50 % de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de ≤8 micrómetros, o en el que 50 % de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de ≤4 micrómetros.

En otra realización adicional, un sistema para el suministro de un polvo seco inhalable comprende: a) un polvo seco que comprende partículas compuestas de cristales de FDKP donde la relación de isómeros de FDKP está el intervalo del 50 % al 65 % trans:cis, y un medicamento; y b) un inhalador que comprende un recinto que contiene polvo, comprendiendo la cámara una entrada de gas y una salida de gas; y una carcasa en la que se monta dicha cámara y que define dos trayectorias de flujo, una primera trayectoria de flujo que permite que el gas entre en la entrada de gas de la cámara, una segunda trayectoria de flujo que permite que el gas eluda la entrada de gas de la cámara; en el que el flujo que elude la entrada de gas del recinto se dirige para incidir en el flujo que sale del recinto sustancialmente perpendicular a la dirección del flujo de salida de gas.

En ciertas realizaciones, se proporciona un sistema para el suministro de un polvo seco inhalable, que comprende:

a) un polvo seco que comprende partículas compuestas de cristales de FDKP en el que las micropartículas tienen un área superficial específica (SSA) de entre aproximadamente 35 y aproximadamente 67 m²/g, que exhiben características beneficiosas para el suministro de medicamentos a los pulmones, tales como un mejor rendimiento aerodinámico y una mejor adsorción de fármacos por miligramo, y un medicamento; y b) un inhalador que comprende un recinto que contiene polvo, en el que el recinto comprende una entrada de gas y una salida de gas; y una carcasa en la que se monta dicha cámara y que define dos trayectorias de flujo, una primera trayectoria de flujo que permite que el gas entre en la entrada de gas de la cámara, una segunda trayectoria de flujo que permite que el gas eluda la entrada de gas de la cámara; en el que el flujo que elude la entrada de gas del recinto se dirige para incidir en el flujo que sale del recinto sustancialmente perpendicular a la dirección del flujo de salida de gas.

Se proporciona también un sistema para el suministro de un polvo seco inhalable que comprende: a) un polvo seco que comprende un medicamento, y b) un inhalador que comprende un cartucho que contiene polvo, comprendiendo el cartucho una entrada de gas y una salida de gas, y una carcasa en la que se monta el cartucho y que define dos trayectorias de flujo, una primera trayectoria de flujo que permite que el gas entre en la entrada de gas del cartucho, una segunda trayectoria de flujo que permite que el gas eluda la entrada de gas del recinto, y una boquilla y tras la aplicación de una caída de presión de ≥ 2 kPa se emite la columna de partículas del inhalador desde la boquilla en la que el 50 % de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de ≤ 10 micrómetros, en el que el flujo que elude la entrada de gas del cartucho se dirige para incidir en el flujo que sale del recinto sustancialmente perpendicular a la dirección del flujo de salida de gas.

Los agentes activos para su uso en las composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden incluir cualquier agente farmacéutico. Estos pueden incluir, por ejemplo, compuestos orgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos, compuestos inorgánicos, y secuencias de ácidos nucleicos, que tienen actividades terapéuticas, profilácticas, o de diagnóstico. Los péptidos, proteínas y polipéptidos son todos cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

Los ejemplos de agentes activos que se pueden suministrar a una diana o sitio en el cuerpo mediante el uso de las formulaciones de dicetopiperazina, incluyen hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, vacunas, agentes citotóxicos, antibióticos, agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, anestésicos o sedantes, esteroides, descongestionantes, antivirales, antiséptico, antígenos y anticuerpos. Más particularmente, estos compuestos incluyen insulina, heparina (incluyendo heparina de bajo peso molecular), calcitonina, felbamato, sumatriptán, la hormona paratiroidea y fragmentos activos de los mismos, hormona de crecimiento, eritropoyetina, AZT, DDI, factor de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), lamotrigina, factor de liberación de la gonadotropina coriónica, hormona de liberación de luteinizante, beta-galactosidasa, exendina, péptido intestinal vasoactivo, y argatroban. Los anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden incluir, de manera no limitante, anti-SSX-2⁴¹⁻⁴⁹ (sarcoma sinovial, X punto de interrupción 2), anti-NY-ESO-1 (antígeno asociado a tumor de esófago), anti-PRAME (antígeno preferentemente expresado de melanoma), anti-PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata), anti-Melan-A (antígeno asociado a tumor melanoma) y anti-tirosinasa (antígeno asociado a tumor melanoma).

En ciertas realizaciones, una formulación de polvo seco para su suministro en la circulación pulmonar comprende un ingrediente o agente activo, incluyendo un péptido, una proteína, una hormona, análogos de los mismos o combinaciones de los mismos, en el que el ingrediente activo es insulina, calcitonina, la hormona del crecimiento, eritropoyetina, factor de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), factor de liberación de gonadotropina coriónica, hormona de liberación de luteinizante, hormona de estimulación de folículos (FSH), péptido intestinal vasoactivo, la hormona paratiroidea (incluyendo Ursus americanus PTH), proteína relacionada con la hormona paratiroidea, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), exendina, oxintomodulina, péptido YY, tirosina quinasa interleuquina 2-inducible, tirosina quinasa de Bruton (BTK), inositol-requiere quinasa 1 (IRE1), o análogos, fragmentos activos, derivados modificados-PC-DAC, o formas O-glicosiladas de los mismos. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica o formulación de polvo seco comprende fumaril dicetopiperazina y el ingrediente activo es uno o más seleccionados de la insulina, hormona paratiroidea 1-34, GLP-1, oxintomodulina, péptido YY, heparina y análogos de los mismos.

En una realización, se proporciona también un método de auto-administración de una formulación de polvo seco a un pulmón de un individuo con un sistema de inhalación de polvo seco, que comprende: obtener un inhalador de polvo seco en una posición cerrada y con una boquilla; obtener un cartucho que comprende una dosis pre-dosificada de una formulación de polvo seco en una configuración de contención; abrir el inhalador de polvo seco para instalar el cartucho; cerrar el inhalador para efectuar movimiento del cartucho a una posición de dosificación; colocar la boquilla en la boca del individuo, e inhalar profundamente una vez para suministrar la formulación de polvo seco.

En una realización, un método para suministrar un ingrediente activo comprende: a) proporcionar el inhalador de polvo seco que contiene un cartucho con una formulación de polvo seco que comprende una dicetopiperazina y el agente activo; y b) suministrar el ingrediente o agente activo a un individuo en necesidad de tratamiento. El sistema del inhalador de polvo seco puede suministrar una formulación de polvo seco, tal como insulina FDKP que tiene una fracción respirable superior al 50 % y partículas con un tamaño inferior a 5,8 micrómetros.

En otra realización adicional se divulga un método de tratamiento de la obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina, y/o diabetes. El método comprende la administración de una composición o formulación de polvo seco inhalable que comprende una dicetopiperazina con la fórmula 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina, en el que X se selecciona del grupo que consiste en succinilo, glutaril, maleilo, y fumarilo. En esta realización, la composición de polvo seco puede comprender una sal de dicetopiperazina. En otra realización adicional de la presente invención, se proporciona una composición o formulación de polvo seco, en el que la dicetopiperazina es 2,5-diceto-3,6-di-(4-fumaril-aminobutil)piperazina, con o sin un vehículo, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un sistema de inhalación para el suministro de una formulación de polvo seco para el pulmón de un paciente, que comprende un inhalador de polvo seco configurado para tener conductos de flujo con una resistencia total para fluir en una configuración de dosificación que varía en valor de 0,065 a aproximadamente 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litros por minuto.

En una realización, se proporciona un kit de inhalación de polvo seco que comprende un inhalador de polvo seco como se ha descrito anteriormente, uno o más cartuchos de medicamento que comprenden una formulación de polvo seco para el tratamiento de un trastorno o enfermedad tal como la enfermedad de las vías respiratorias, la diabetes y la obesidad.

Ejemplo 1

Medición de la resistencia y la distribución de flujo de un inhalador de polvo seco - sistema de cartucho: Diversos diseños del inhalador de polvo seco se probaron para medir su resistencia al flujo - una característica importante de los inhaladores. Los inhaladores que exhibieron alta resistencia requerían una mayor caída de presión para proporcionar el mismo caudal que los inhaladores de resistencia inferiores. En pocas palabras, para medir la resistencia de cada inhalador y sistema de cartucho, se aplican al inhalador diferentes caudales y se miden las presiones resultantes a través del inhalador. Estas mediciones se pueden conseguir mediante la utilización de una bomba de vacío fijada a la boquilla del inhalador, para suministrar la caída de presión y un controlador de flujo y medidor de presión para cambiar el flujo y registrar la presión resultante. De acuerdo con el principio de Bernoulli, cuando la raíz cuadrada de la caída de presión se representa gráficamente frente al caudal, la resistencia del inhalador es la pendiente de la porción lineal de la curva. En estos experimentos, la resistencia del sistema de inhalación, que comprende un inhalador de polvo seco y el cartucho como se describe en la presente memoria, se midió en la configuración de dosificación mediante un dispositivo de medición de resistencia. La configuración de dosificación forma una vía de aire a través de los conductos de aire del inhalador y a través del cartucho en el inhalador.

Puesto que los diferentes diseños de inhaladores presentan diferentes valores de resistencia debido a ligeras variaciones en las geometrías de sus vías de aire, se han realizado múltiples experimentos para determinar el intervalo ideal de ajustes de presión para su uso con un diseño particular. Basado en el principio de Bernoulli de linealidad entre la raíz cuadrada de la presión y caudal, los intervalos para evaluar la linealidad fueron predeterminados para los tres inhaladores utilizados después de múltiples pruebas de modo que los valores adecuados se podrían utilizar con otros lotes del mismo diseño de inhalador. Un gráfico ejemplar para un inhalador se puede observar en la Figura 80 para un sistema de inhalación que se muestra en la Figura 15I. El gráfico representado en la Figura 80 indica que la resistencia del sistema de inhalación como se muestra en la Figura 15I se puede medir con una buena correlación con el principio de Bernoulli a caudales que van de aproximadamente 10 a 25 L/min. El gráfico muestra también que la resistencia del sistema de inhalación ejemplar se determinó que era 0,093 $\sqrt{\text{kPa}}$ /LPM. La Figura 80 ilustra que el flujo y la presión están relacionados. Por lo tanto, a medida que disminuye la pendiente de la línea en raíz cuadrada de la presión en función del gráfico de flujo, es decir, sistemas de inhalación que exhiben menor resistencia, aumenta el cambio en el flujo para un cambio dado en la presión. En consecuencia, los sistemas de inhalación superiores de mayor resistencia exhibirían una menor variabilidad en los caudales para cambios propuestos en la presión proporcionados por el paciente con un sistema promovido por la respiración.

Los datos de la Tabla 1 muestran los resultados de una serie de experimentos utilizando los inhaladores descritos en la Figura 50 (DIP 1), y las Figuras 15C-15K (DIP 2). Para el inhalador de polvo seco 1 (DPI 1), se utiliza el cartucho ilustrado en el diseño 150, Figuras 35-38, y el cartucho ilustrado en el diseño 170, Figuras 39A-I se utilizó con DIP 2. En consecuencia, DIP 1 utilizó el Cartucho 1 y DPI 2 utilizó Cartucho 2.

Tabla 1

Dispositivo Probado	Resistencia total del dispositivo	Resistencia del cartucho	% De flujo total a través del cartucho
MedTone®	0,1099	0,368	15,28
DPI 1	0,0874	0,296	29,50
DPI 2	0,0894	0,234	35,56

La Tabla 1 ilustra la resistencia del sistema de inhalación probado aquí de 0,0874 y 0,0894 $\sqrt{\text{kPa}}$ /LPM, respectivamente, para DIP 1 y DPI 2. Los datos muestran que la resistencia del sistema de inhalación para fluir se

determinan, en parte, por la geometría de los conductos de aire dentro del cartucho.

Ejemplo 2

- 5 **Medición de la distribución del tamaño de partícula utilizando un sistema del inhalador con una formulación de insulina:** Las mediciones de la distribución del tamaño de partícula con un aparato de difracción de láser (sistema de difracción láser Helos, Sympatec Inc.) con un adaptador (MannKind Corp.) se realizaron a una formulación de diversas cantidades en miligramos (mg) de una insulina y partículas de fumaril dicetopiperazina proporcionados en un sistema de cartucho-inhalador como se ha descrito aquí (inhalador de las Figuras 15C-15K con el cartucho 170 que se muestra en las Figuras 39A-39I). El dispositivo se conecta a un extremo de una tubería, que se adapta para un medidor de flujo (TSI, Inc. Modelo 4043) y una válvula para regular la presión o el flujo de una fuente de aire comprimido. Una vez que el sistema de láser se activa y el rayo láser está listo para medir una columna, una válvula neumática se acciona para permitir que el polvo que se ha descargado del inhalador. El sistema de láser mide la columna que sale del dispositivo inhalador automáticamente en función de las condiciones de medición predeterminados. El sistema de difracción de láser se opera por un software integrado en el aparato y se controla mediante un programa informático. Las mediciones se realizaron en muestras que contenían diferentes cantidades de polvo y diferentes lotes de polvo. Las condiciones de medición son las siguientes:

- 20 Condiciones de activación de inicio de medición por láser: cuando se detecta una intensidad del láser $\geq 0,6$ % en un canal detector particular;
Condiciones de activación de finalización de medición por láser: cuando se detecta una intensidad del láser $\leq 0,4$ % en un canal detector particular;
Distancia entre la fuente de vacío y la cámara del inhalador es de aproximadamente 9,525 cm.

- 25 Se realizaron múltiples pruebas utilizando diferentes cantidades de polvos o masa de carga en los cartuchos. Los cartuchos se utilizaron una sola vez. Los pesos de los cartuchos se determinaron antes y después de la descarga del polvo del inhalador de polvo para determinar los pesos de polvo descargados. Las mediciones en el aparato se determinaron en diferentes caídas de presión y se repitieron varias veces, como se indica en la Tabla 2 a continuación. Una vez medida la columna de polvo, los datos se analizan y se representan. La Tabla 2 representa los datos obtenidos a partir de los experimentos, donde CE indica vaciado de cartucho.

(El polvo descargado) y Q3 (50 %) es el diámetro geométrico del percentil 50° de la distribución del tamaño de partículas de polvo acumulativa de la muestra, y Q3 (5,8 μm) denota el porcentaje de la distribución del tamaño de partícula inferior al diámetro geométrico de 5,8 μm .

Tabla 2

Prueba n.º	Caída de presión (kPa)	Tiempo de descarga (s)	Masa de carga (mg)	Tamaño de la muestra	% CE	Q3 (50 %)	q3(5,8 μm)
1	4	3	6,7	30	98,0	4,020	63,8
2	4	3	6,7	20	97,0	3,700	67,4
3	4	3	6,7	20	98,4	3,935	64,6
4	4	3	3,5	20	97,8	4,400	61,0
5	2	4	6,7	7	92,9	4,364	61,0
6	2	4	6,7	7	95,1	4,680	57,9
7	4	4	6,7	7	97,0	3,973	64,4
8	4	4	6,7	7	95,5	4,250	61,7
9	6	4	6,7	7	97,3	3,830	65,3
10	6	4	6,7	7	97,8	4,156	62,2

- Los datos en la Tabla 2 mostraron que del 92,9 % al 98,4 % de la masa de carga de polvo total se emite desde el sistema de inhalación. Además, los datos indican que, independientemente de la masa de carga, el 50 % de las partículas emitidas por el sistema de inhalación tenía un diámetro geométrico de menos de 4,7 micrómetros, medido en los distintos momentos y caídas de presión probados. Por otra parte, entre el 60 % y el 70 % de las partículas emitidas tenía un diámetro geométrico de menos de 5,8 μm .

- La Figura 81 representa los datos obtenidos de otro experimento en el que 10 mg de masa de carga de polvo se utilizó. El gráfico muestra la distribución del tamaño de partícula de la muestra que contiene partículas de una formulación que comprende insulina y fumaril dicetopiperazina que dio como resultado que el 78,35 % de las partículas medidas tenía un tamaño de partícula de $\leq 5,8$ micrómetros. El láser detectó el 37,67 % de la concentración óptica durante el transcurso de la medición, 0,484 segundos, bajo condiciones de medición anteriores. Los datos muestran que el sistema de inhalación desaglomera eficazmente la formulación de insulina-FDKP en pequeños tamaños en un intervalo relevante e inferior de las capacidades de inhalación del usuario, es decir, las caídas de presión. Estos pequeños tamaños geométricos para esta formulación cohesiva (índice de Carr = 36 %) se

cree que son respirables.

Ejemplo 3

5 Medición de la descarga de polvo desde un cartucho como una medida del rendimiento del sistema de inhalación.

Los experimentos se realizaron utilizando el sistema de inhalación descrito aquí mediante uso de diversos prototipos del inhalador representado en las Figuras 15C-15K con prototipos del cartucho 170 como se muestra en las Figuras 39A-39I. Múltiples cartuchos se utilizaron con cada inhalador. Cada cartucho se pesó en una balanza electrónica antes llenarse. Los cartuchos se llenaron con una masa predeterminada de polvo, se pesaron de nuevo y cada cartucho lleno se colocó en un inhalador y se puso a prueba su eficacia de vaciado de una formulación en polvo, es decir, lotes de polvo de Insulina TECHNOSPHERE® (insulina-FDKP; normalmente polvo de 3-4 U de insulina/mg, aproximadamente del 10-15 % en peso de insulina). Múltiples caídas de presión se utilizaron para caracterizar la consistencia del rendimiento. La Tabla 3 representa los resultados de esta prueba utilizando 35 mediciones de descarga del cartucho por inhalador. En los datos de la Tabla 3, todas las pruebas se realizaron utilizando el mismo lote de un polvo de insulina-FDKP de grado clínico. Los resultados muestran que las caídas de presión relevantes para el usuario, que van de 2 a 5 kPa demostraron un vaciado altamente eficaz del polvo procedente del cartucho.

Tabla 3

Prueba n.º	Caída de presión (kPa)	Tiempo de descarga (s)	Masa de carga (mg)	Tamaño de la muestra	% CE medio	% SD CE
1	5,00	3,00	3,08	35	99,42	0,75
2	5,00	3,00	3,00	35	98,11	1,11
3	5,00	3,00	6,49	35	99,49	0,81
4	5,00	3,00	6,55	35	99,05	0,55
5	5,00	2,00	6,57	35	98,69	0,94
6	5,00	2,00	6,57	35	99,33	1,03
7	4,00	3,00	6,47	35	98,15	1,15
8	4,00	3,00	6,50	35	99,37	0,46
9	4,00	3,00	3,28	35	98,63	0,93
10	4,00	3,00	3,18	35	98,63	1,48
11	4,00	2,00	6,61	35	92,30	3,75
12	4,00	2,00	6,58	35	98,42	1,71
13	3,00	3,00	6,55	35	92,91	5,04
14	3,00	3,00	6,56	35	98,88	0,63
15	3,00	2,00	6,56	35	96,47	3,19
16	3,00	2,00	6,59	35	99,49	0,54
17	3,00	1,00	6,93	35	98,06	2,37
18	3,00	1,00	6,95	35	98,74	0,67
19	3,00	1,00	3,12	35	97,00	1,06
20	3,00	1,00	3,15	35	96,98	0,99
21	2,00	1,00	6,53	35	97,24	1,65
22	2,00	1,00	6,49	35	98,48	2,27

Ejemplo 4

Medición de la Deposición Predictiva por impacto en Cascada Andersen:

Los experimentos se realizaron utilizando un Impactador En Cascada Andersen para recoger los depósitos de polvo de placa de platina durante un suministro de dosis simulada utilizando caudales de 28,3 LPM. Este caudal dio como resultado una caída de presión en el sistema de inhalación (DPI más cartucho) de aproximadamente 6 kPa. Las deposiciones en las placas de pletinas se analizaron gravimétricamente utilizando filtros y balanzas electrónicas. Los pesos de carga de un polvo de cohesión en 10 mg, 6,6 mg y 3,1 mg de masa de carga se evaluaron para el rendimiento del sistema de inhalación. Se realizó cada prueba de impacto con cinco cartuchos. La masa de polvo acumulada recogida en las platinas 2-F se midió de acuerdo con el tamaño de partícula aerodinámico de menos de 5,8 µm. Se determinó la relación de la masa de polvo recogida con respecto al contenido de carga del cartucho y se proporcionó como porcentaje de fracción respirable (RF) respecto al peso de llenado. Los datos se presentan en la Tabla 4.

Los datos muestran que una fracción respirable que va del 50 % al 70 % se logró con múltiples lotes de polvo. Este

intervalo representa una característica de funcionamiento normalizada del sistema de inhalación.

Las mediciones de rendimiento del sistema de inhalador se repitieron 35 veces con un cartucho diferente. La masa de carga (mg) y el tiempo de descarga (segundos) se midieron para cada sistema de cartucho de inhalador utilizado.

- 5 Además, el porcentaje de fracción respirable, es decir, las partículas adecuadas para su suministro en los pulmones, en el polvo se midió también. Los resultados se presentan en la Tabla 4 a continuación. En la tabla, el % de RF/carga es igual al porcentaje de partículas que tienen un tamaño ($\leq 5,8 \mu\text{m}$) que llegarían a los pulmones en el polvo; CE indica el vaciado del cartucho o polvo suministrado; RF: fracción respirable. En la Tabla 4, las Pruebas n.º 1-10 se realizaron utilizando un segundo lote de un polvo de insulina-FDKP de grado clínico, pero el polvo de prueba 10 para 11-17 utilizó el mismo polvo que las pruebas realizadas y presentadas en la Tabla 3.

Tabla 4

n.º	Caída de presión (kPa)	Tiempo de descarga (s)	Masa de carga (mg)	Tamaño de la muestra	% CE medio	% RF/Carga	% RF I suministrado
1	6,4	8	9,7	5	98,9	56,6	58,3
2	6,4	8	9,9	5	88,8	53,7	60,4
3	6,4	8	8,2	5	97,5	54,9	56,9
4	6,4	8	6,7	5	98,4	56,8	58,1
5	6,4	8	10,0	5	89,2	60,4	67,8
6	6,4	8	9,6	5	99,3	53,5	53,9
7	6,4	8	9,6	5	98,2	57,3	58,4
8	6,4	8	9,6	5	99,0	56,9	57,5
9	6,4	8	9,6	5	95,4	59,3	62,1
10	6,4	8	6,6	5	99,4	61,7	62,1
11	6,4	8	6,6	5	99,6	59,0	59,2
12	6,4	8	6,6	5	96,5	62,6	64,8
13	6,4	8	6,6	5	98,7	59,8	60,6
14	6,4	8	3,1	5	99,5	66,3	66,6
15	6,4	8	3,1	5	99,7	70,7	70,9
16	6,4	8	3,1	5	97,6	65,9	67,5
17	6,4	8	3,1	5	98,2	71,6	73,0

- 15 Los datos anteriores muestran que el sistema de inhalación actual que comprende un inhalador de polvo seco y un cartucho que contiene un polvo cohesivo, es decir, insulina TECNOSFERA® (partículas FDKP que comprenden insulina) puede descargar eficazmente casi todo el contenido de polvo, ya que más de un 85 % y en la mayoría de los casos más del 95 % del contenido total de polvo de un cartucho en masas de carga y caídas de presión variables se obtuvo con una consistencia y grado significativo de vaciado. Las mediciones de impacto en cascada Andersen indicaron que más del 50 % de las partículas están en el intervalo respirable, en el que las partículas tienen menos de $5,8 \mu\text{m}$ y varían del 53,5 % al 73 % del polvo total emitido.

Ejemplo 5

Rugosidad de Insulina TECHNOSPHERE® (TI).

- 25 La rugosidad es la relación de la superficie específica real de la partícula con respecto a la de una esfera equivalente. La superficie específica de una esfera es:

$$SSA_{\text{esfera}} = \frac{\pi d_{\text{eff}}^2}{\rho \frac{\pi}{6} d_{\text{eff}}^3} = \frac{6}{\rho d_{\text{eff}}}$$

- 30 donde $d_{\text{eff}} = 1,2 \mu\text{m}$ es el diámetro de la superficie pesada de las partículas de TI a partir de mediciones de difracción por láser Sympatec/RODOS.

Una esfera media con la misma densidad que la matriz de partículas TI ($1,4 \text{ g/cm}^3$) tendría, por tanto, una SSA de

$$SSA_{\text{esfera}} = \frac{6}{\rho d_{\text{eff}}} = \frac{6}{\left(1,4 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right) \left(1,2 \times 10^{-6} \text{ m}\right)} \left(\frac{\text{m}^3}{10^6 \text{ cm}^3}\right) = 3,6 \text{ m}^2/\text{g}$$

- 35 Por tanto, para partículas TI con superficie específica (SSA) de aproximadamente $40 \text{ m}^2/\text{g}$

$$Rugosidad = \frac{(SSA)_{TI}}{(SSA)_{esfera}} = \frac{40m^2/g}{3,6m^2/g} \approx 11.$$

Para partículas de tamaño similar con superficie específica de 50 o 60 m²/g, la rugosidad sería aproximadamente 14 y 16, respectivamente.

Ejemplo 6

Análisis geométrico del tamaño de partículas de formulaciones emitidas por Caracterización del Diámetro Geométrico Medio Volumétrico (VMGD)

La difracción láser de formulaciones de polvo seco emitidas desde inhaladores de polvo seco es una metodología común empleada para caracterizar el nivel de desaglomeración aplicado a un polvo. La metodología indica una medida del tamaño geométrico en lugar del tamaño aerodinámico como algo que ocurre en las metodologías de impacto estándar de la industria. Normalmente, el tamaño geométrico del polvo emitido incluye una distribución volumétrica caracterizada por el tamaño medio de partícula, VMGD. Es importante destacar que, los tamaños geométricos de las partículas emitidas se disciernen con resolución aumentada en comparación con los tamaños aerodinámicos proporcionados por los métodos de impacto. Los tamaños más pequeños se prefieren y dan como resultado una mayor probabilidad de que partículas individuales se suministren al tracto pulmonar. Por lo tanto, las diferencias en la desaglomeración del inhalador y el máximo rendimiento puede ser más fácil de resolver con la difracción. En estos experimentos, un inhalador como se especifica en el Ejemplo 3 y un inhalador predicado se prueban con difracción láser a presiones análogas a las capacidades reales inspiratorias del paciente para determinar la eficacia del sistema de inhalación en la desaglomeración de las formulaciones en polvo. En concreto, las formulaciones incluyen polvos de dicetopiperazina cohesivos con un ingrediente activo cargado con y sin insulina. Estas formulaciones de polvo poseen áreas superficiales características, relaciones de isómeros, y los índices de Carr. En la Tabla 5 se presenta un VMGD y una eficacia del vaciado del depósito durante la prueba. Los polvos de FDKP tienen un índice de Carr aproximado de 50 y el polvo TI tiene un índice de Carr aproximado de 40.

Tabla 5

Sistema del inhalador	Polvo	% Trans	SSA	Caída de presión (kPa)	tamaño de la muestra	% EC	VMGD (micrómetros)
DPI 2	FDKP	56	55	4	15	92,5	6,800
MedTone®	FDKP	56	55	4	30	89,5	21,200
DPI 2	FDKP + activo	56	45	4	30	98,0	4,020
DPI 2	FDKP + activo	56	45	4	20	97,0	3,700
DPI 2	FDKP + activo	56	45	4	20	98,4	3,935
DPI 2	FDKP + activo	56	45	4	20	97,8	4,400
MedTone®	FDKP + activo	56	45	4	10	86,1	9,280
MedTone®	FDKP + activo	56	45	4	10	92,3	10,676
DPI 2	FDKP + activo	56	45	2	7	92,9	4,364
DPI 2	FDKP + activo	56	45	2	7	95,1	4,680
DPI 2	FDKP + activo	56	45	4	7	97,0	3,973
DPI 2	FDKP + activo	56	45	4	7	95,5	4,250
DPI 2	FDKP + activo	56	56	4	10	99,6	6,254
DPI 2	FDKP + activo	56	14	4	10	85,5	4,037
MedTone®	FDKP + activo	56	56	4	20	89,7	12,045
MedTone®	FDKP + activo	56	14	4	20	37,9	10,776
DPI 2	FDKP + activo	54	50	4	10	97,1	4,417
DPI 2	FDKP + activo	54	44	4	10	96,0	4,189
DPI 2	FDKP + activo	56	35	4	10	92,0	3,235
DPI 2	FDKP + activo	50	34	4	10	93,2	5,611
DPI 2	FDKP + activo	66	33	4	10	79,0	4,678
DPI 2	FDKP + activo	45	42	4	10	93,2	5,610
DPI 2	FDKP + activo	56	9	4	10	78,9	5,860

Estos datos de la Tabla 5 muestran una mejora en la desaglomeración del polvo en un sistema del inhalador predicado en comparación con el sistema del inhalador descrito en la presente memoria. Las formulaciones de dicetopiperazina con superficies que van de 14 - 56 m²/g demostraron una eficiencia de vaciado superior al 85 % y un VMGD de menos de 7 micrómetros. Del mismo modo, las formulaciones que poseen una relación de isómeros entre el 45 - 66 % trans demostraron un rendimiento mejorado con respecto al dispositivo predicado. Por último, el

rendimiento del sistema del inhalador con formulaciones caracterizadas con índices de Carr de 40-50 mostraron ser mejores con respecto al dispositivo predicado también. En todos los casos, los valores reportados de VMGD estuvieron por debajo de 7 micrómetros.

Las divulgaciones anteriores son realizaciones ilustrativas. Se debe apreciar por los expertos en la materia que los dispositivos, técnicas y métodos divulgados en la presente memoria explican las realizaciones representativas que funcionan bien en la práctica de la presente divulgación. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que divulgan y todavía obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, y así sucesivamente, utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones han de entenderse como modificados en todos los casos por la expresión "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas a obtener por la presente invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que exponen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se informan tan precisamente como sea posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba.

Los términos "un" y "una" y "el/la" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente, en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se han de interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, salvo que se indique en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. La recitación de intervalos de valores en la presente memoria solo pretende servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en la presente memoria, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si fuera recitado individualmente en la presente memoria. Todos los métodos descritos en la presente memoria se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tales como") proporcionados en la presente memoria está destinado únicamente a aclarar mejor la invención y no plantea una limitación en cuanto al alcance de la invención de otro modo reivindicado. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debería interpretarse como una indicación de cualquier elemento sin reivindicar esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se describen en la presente memoria, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para realizar la invención. Por supuesto, las variaciones de estas realizaciones preferidas se harán evidentes para los expertos en la materia tras leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos normales en la materia empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se pueda aplicar de otra forma distinta a la descrita específicamente en la presente memoria. En consecuencia, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia que se expone en las reivindicaciones adjuntas a la misma según lo permitido por la ley aplicable.

Las realizaciones específicas divulgadas en la presente memoria se pueden limitar adicionalmente en las reivindicaciones utilizando que consiste(n) en, o consistiendo esencialmente en, en su lenguaje. Cuando se utiliza en las reivindicaciones, si se ha archivado o añadido por modificación, la expresión de transición "que consiste(n) en" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. La expresión de transición "que consiste(n) esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificadas y las que no afectan materialmente a la característica o características básicas y novedosas. Las realizaciones de la invención así reivindicadas se describen y habilitan inherente o expresamente en la presente memoria.

Por otra parte, numerosas referencias se han hecho a las patentes y publicaciones impresas a lo largo de esta memoria descriptiva.

Además, se ha de entender que las realizaciones de la invención divulgada en la presente memoria son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden emplear están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, a modo de ejemplo, pero no como limitación, las configuraciones alternativas de la presente invención se pueden utilizar de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria. De acuerdo con ello, la presente invención no se limita a aquello que se muestra y describe precisamente.

La invención se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un cartucho de medicamento de polvo seco (150) para un inhalador de polvo seco que comprende:

- 5 (a) una parte superior del cartucho (152) que tiene al menos un puerto de dispensación (127); y
(b) una parte inferior del cartucho (151), porciones de la cual definen un volumen interior;

en donde la parte superior del cartucho tiene una superficie inferior que se extiende sobre la parte inferior del cartucho, con un área (154) para cerrar de forma estanca el volumen interior y una área (168) para exponer el
10 volumen interior al aire ambiente;

en donde la parte inferior del cartucho se fija a la superficie inferior para su movimiento relativo con respecto a la parte superior del cartucho mediante un movimiento de traslación y se puede configurar para alcanzar una posición de contención, en la que la superficie inferior cierra de forma estanca el volumen interior para formar un recinto configurado para contener el medicamento y para restringir la entrada de aire del volumen interior, y una posición de
15 dispensación o dosificación, en la que la parte superior del cartucho y la parte inferior del cartucho forman al menos un puerto de entrada (119) que permite el flujo de aire en el volumen interior en respuesta a un diferencial de presión y en el que el al menos un puerto de dispensación (127) se sitúa sobre el volumen interior.

2. El cartucho de la reivindicación 1, en el que la parte superior del cartucho comprende una o más superficies de enchavetado (176, 179) para indicar, facilitar y/o requerir la colocación apropiada del cartucho en un inhalador o para correlacionar un medicamento o una dosis particulares para su suministro por el cartucho con un inhalador particular, de modo que se puede evitar que un cartucho destinado a un inhalador asociado a un primer medicamento o dosis se coloque en u opere con un inhalador similar asociado a un segundo medicamento o dosis.

3. El cartucho de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la parte inferior del cartucho (151) se puede mover en relación con la parte superior del cartucho deslizando sobre los rebordes (153) en la parte superior del cartucho (156).

4. El cartucho de la reivindicación 3, en el que la parte superior del cartucho está configurada relativamente plana y tiene uno o más paneles laterales (171) con pistas (177) configuradas para acoplarse a la parte inferior del cartucho (175), estando la parte inferior del cartucho fijada de forma móvil a las pistas en uno o más paneles laterales en la parte superior del cartucho y configurados para alcanzar la posición de contención y la posición de dispensación o dosificación moviéndose a lo largo de las pistas.

5. El cartucho de cualquier reivindicación anterior, en el que uno o más puertos de entrada (119) tienen un área de sección transversal total que es mayor al área de sección transversal total del al menos un puerto de dispensación (127).

6. El cartucho de cualquier reivindicación anterior, en el que la parte superior del cartucho comprende un área rebajada (154) en su superficie superior y una protuberancia (126) que comprende el al menos un puerto de
40 dispensación (127).

7. El cartucho de la reivindicación 6, en el que la parte superior del cartucho comprende una región relativamente hueca o rebajada (168) de su superficie inferior situada debajo de la protuberancia (126) para definir con la parte inferior del cartucho una entrada del puerto de dispensación.

8. El cartucho de la reivindicación 7, en el que la región relativamente hueca o rebajada (168) de la superficie inferior de la parte superior del cartucho coopera con la parte inferior del cartucho para definir el al menos un puerto de entrada (119) para permitir el flujo de aire al volumen interior.

9. El cartucho de cualquier reivindicación anterior, en el que el al menos un puerto de dispensación está configurado para tener una dimensión mínima <3 mm para excluir la liberación de los agregados en polvo más grandes.

10. El cartucho de cualquier reivindicación anterior, en el que el al menos un puerto de entrada (119), el al menos un puerto de dispensación (127) y el volumen interior están configurados de manera que, durante su uso, el flujo de aire que entra en el al menos un puerto de entrada se dirige dentro del volumen interior del volumen interior a través del al menos un puerto de dispensación para dosificar el polvo que abandona el volumen interior.

11. El cartucho de cualquier reivindicación anterior, en el que el al menos un puerto de entrada (119), el al menos un puerto de dispensación (127) y el volumen interior están configurados de modo que, durante su uso, el aire que entra en el volumen interior circula en el volumen interior para promover el arrastre y el levantamiento de un medicamento en polvo cuando está presente en el volumen interior y para promover la desaglomeración del polvo para formar pequeñas masas de polvo que pueden salir a través del al menos un puerto de dispensación.

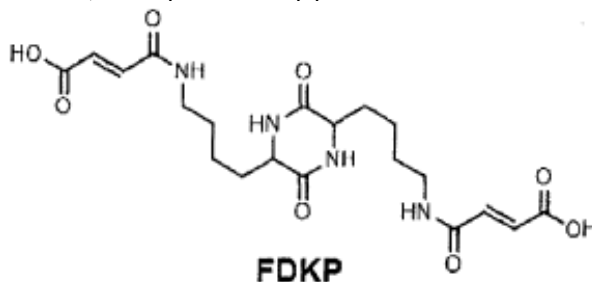
12. El cartucho de la reivindicación 11, en el que el volumen interior tiene dos lados relativamente planos y paralelos y una parte inferior relativamente redondeada, su superficie interior está configurada para promover el volteo de un flujo que entra en el volumen interior.

13. El cartucho de cualquier reivindicación anterior, en el que el volumen interior está formado a partir de un termoplástico termoformable seleccionado del grupo que consiste en un polietileno, un polipropileno, un copolímero de olefina cíclica y un nylon.

5 14. El cartucho de cualquier reivindicación anterior, en el que el volumen interior soporta un polvo cohesivo que contiene un medicamento, en donde el polvo tiene un índice de Carr de 16 a 50, tiene un ángulo de reposo de 30 - 55° y/o se caracteriza por una dimensión de orificio crítico de <3,2 pies (97,54 cm) para el flujo de embudo o <2,4 pies (73,15 cm) para el flujo másico.

10 15. El cartucho de la reivindicación 14, en el que el polvo comprende una dicetopiperazina.

16. El cartucho de la reivindicación 15, en el que la dicetopiperazina es



15 17. El cartucho de la reivindicación 16, en el que el polvo comprende un contenido de cristales de FDKP en donde la relación de isómeros de FDKP se encuentra en el intervalo del 50 % al 65 % trans:cis.

18. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 14, en el que las partículas comprenden cristales de DKP con un área superficial específica de 35 a 67 m²/g.

20 19. El cartucho de cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en el que el medicamento es un péptido, un polipéptido o una proteína.

20. El cartucho de la reivindicación 19, en el que el medicamento es insulina.

25 21. Un inhalador de polvo seco que comprende:

un cartucho como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior;
una boquilla;

30 una carcasa (120) que tiene una abertura en la que encaja la parte superior del cartucho (152); y
un miembro (117) dentro de la carcasa en el que encaja la parte inferior del cartucho (151), que puede moverse dentro de la carcasa y configurarse para mover la parte inferior del cartucho;
en donde la carcasa tiene partes fijas y móviles (120, 130) configuradas para alcanzar una posición abierta o de carga de cartucho y una posición cerrada o de dosificación, teniendo la parte fija (120) la abertura en la que
35 encaja la parte superior del cartucho (152) y pudiendo la parte móvil (130) deslizarse o girar en relación con la parte fija; y
en donde la parte móvil (130) está configurada de manera que su movimiento se transmite al miembro (117) para mover la parte inferior del cartucho entre sus posiciones de contención y dispensación o dosificación durante su movimiento de la posición abierta a la posición cerrada o de la posición cerrada a la posición abierta.

40 22. El inhalador de la reivindicación 21, en el que la parte móvil (130) comprende la boquilla.

23. El inhalador de la reivindicación 22, en el que la parte móvil (130) está dispuesta para accionar el miembro móvil (117) en giro con respecto a la parte fija (120).

45 24. El inhalador de cualquiera de las reivindicaciones 21-23, que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en donde la parte fija (120), la parte móvil (130) y el miembro (117) están fijos en el extremo distal del inhalador.

50 25. El inhalador de la reivindicación 24, en el que una articulación (160) forma una unión entre la parte móvil (130) y la parte fija (120).

26. El inhalador de la reivindicación 25, en el que hay provisto un mecanismo de engranaje o de cremallera y piñón (363) para el accionamiento del miembro móvil.

55 27. El inhalador de cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en el que dicha carcasa define primera y segunda trayectorias de flujo, permitiendo la primera trayectoria de flujo que el aire fluya a través del cartucho y permitiendo la

segunda trayectoria de flujo que el aire eluda el cartucho, estando la primera y la segunda trayectorias configuradas de manera que, durante su uso, el flujo de aire que elude el cartucho se dirige para incidir en el flujo de aire que sale del cartucho sustancialmente perpendicular a la dirección de flujo de salida de aire.

5 28. Un inhalador de polvo seco que comprende:

un cartucho de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20; y
una carcasa en la que se monta dicho cartucho,

10 dicha carcasa definiendo la primera y la segunda trayectorias de flujo, permitiendo la primera trayectoria de flujo que el aire fluya a través del cartucho y permitiendo la segunda trayectoria de flujo que el aire eluda el cartucho, estando la primera y la segunda trayectorias configuradas de manera que, durante su uso, el flujo de aire que elude el cartucho se dirige para incidir en el flujo de aire que sale del cartucho sustancialmente perpendicular a la dirección de flujo de salida de aire.

15 29. El inhalador de la reivindicación 28, en el que la primera y la segunda trayectorias se configuran de manera que del 10 al 70 % del flujo total a través del inhalador pasa a través del cartucho.

30. El cartucho de cualquiera de las reivindicaciones 14-29, en el que el medicamento es insulina, heparina, calcitonina, felbamato, sumatriptán, hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, eritropoyetina, AZT, DDI, factor
20 de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos, lamotrigina, factor de liberación de gonadotropina coriónica, hormona de liberación luteinizante, beta-galactosidasa, exendina, péptido intestinal vasoactivo, hormona estimulante de folículos, péptido intestinal vasoactivo, hormona paratiroidea, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, péptido similar al glucagón tipo 1, exendina, oxintomodulina, péptido YY, tirosina quinasa de interleuquina 2-inducible, tirosina quinasa de Bruton, quinasa 1 que requiere inositol, derivado PC-DAC-modificado, o formas de O-
25 glicosilada de PC-DAC, hormona paratiroidea 1-34, argatroban.

FIG. 1

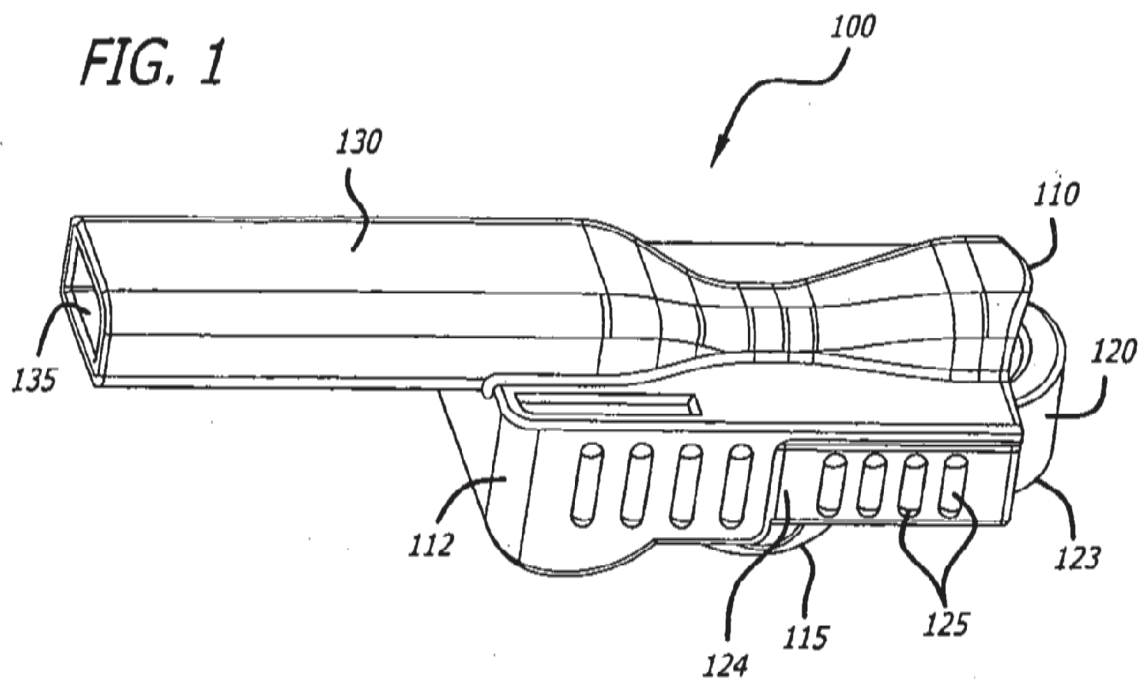
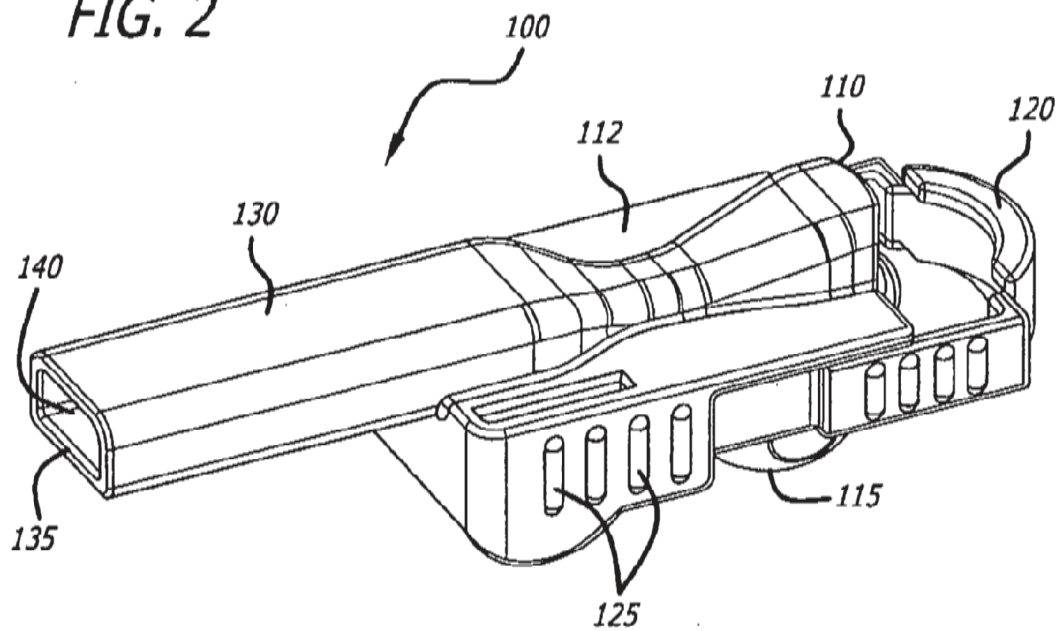


FIG. 2



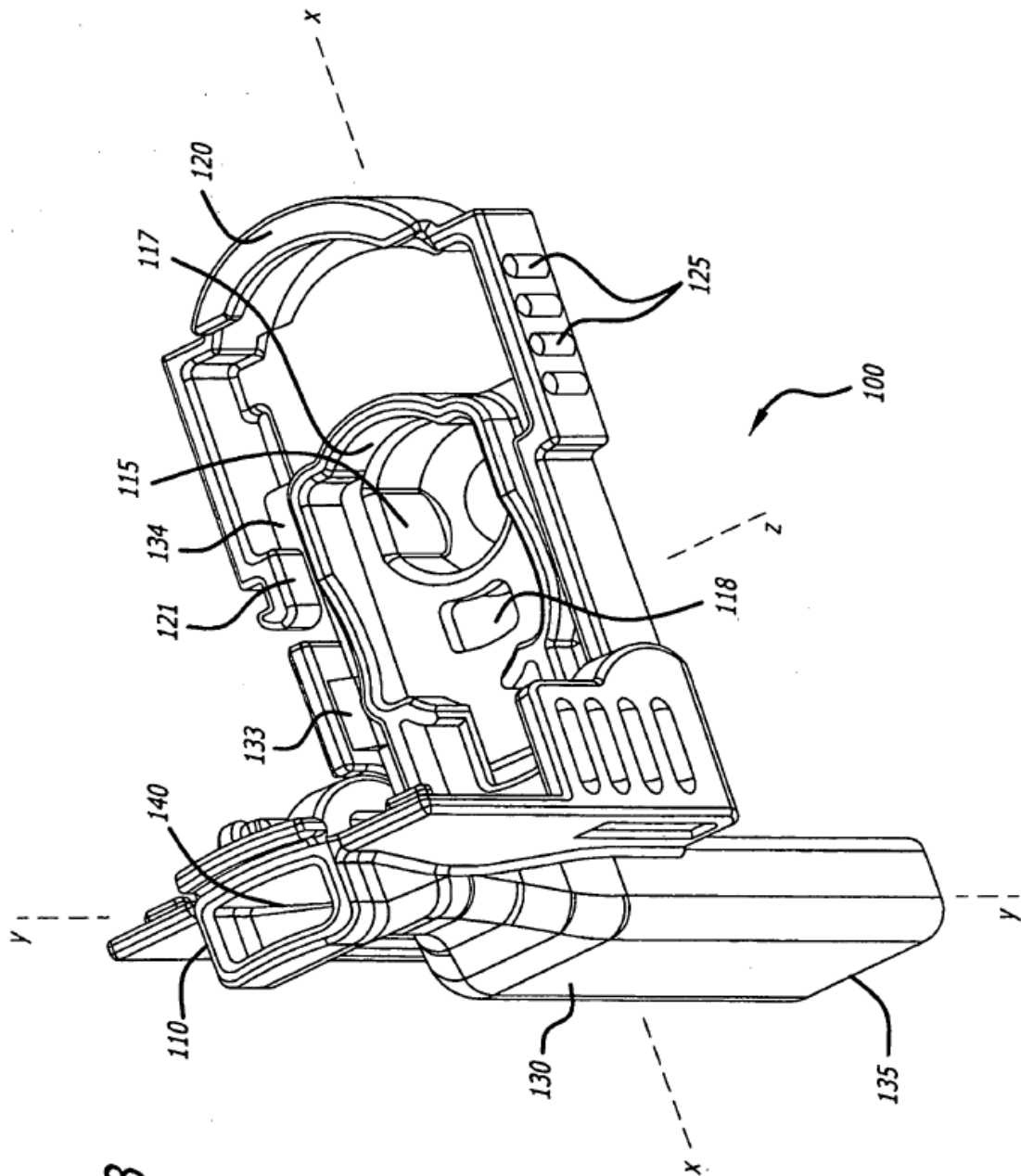
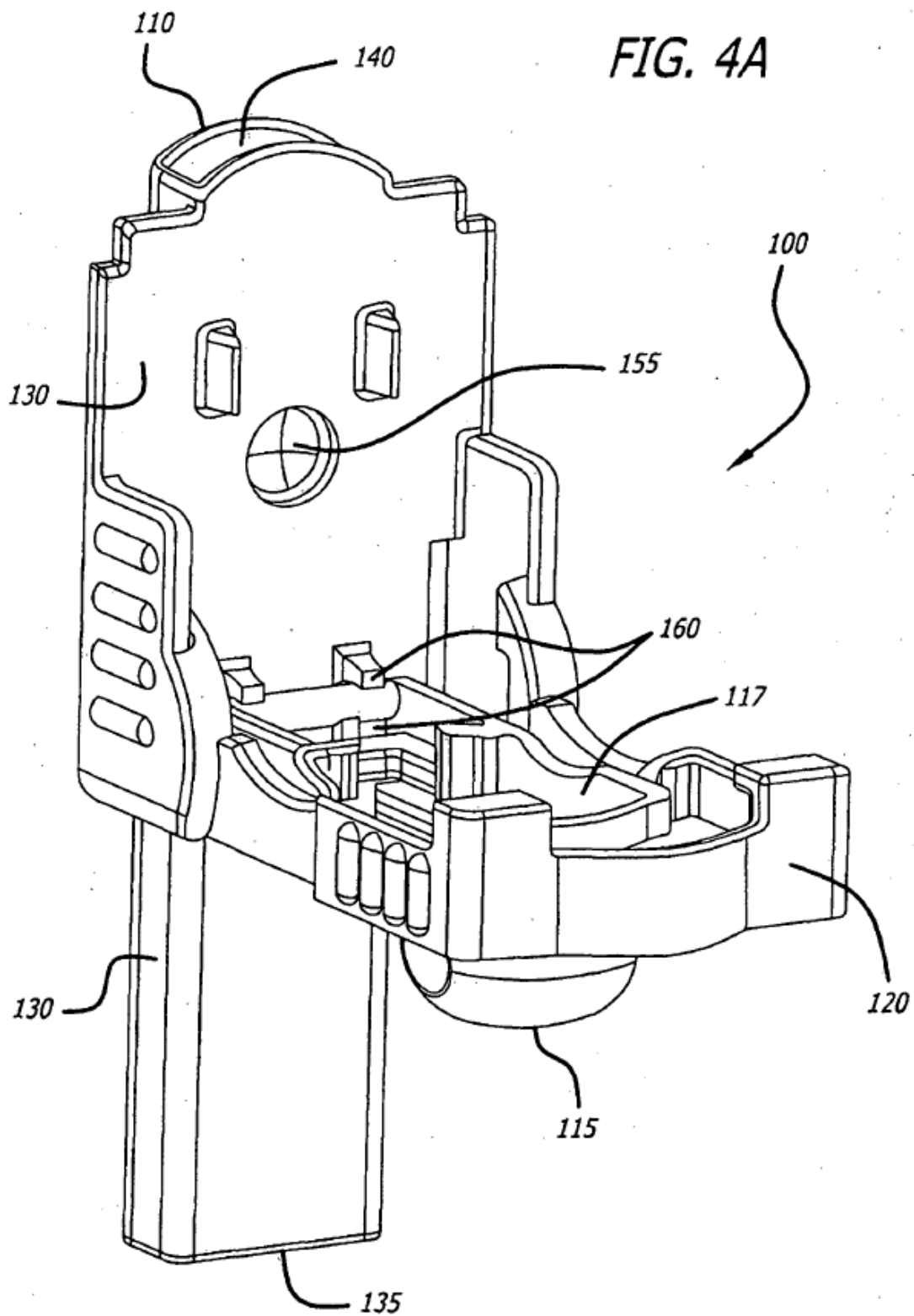
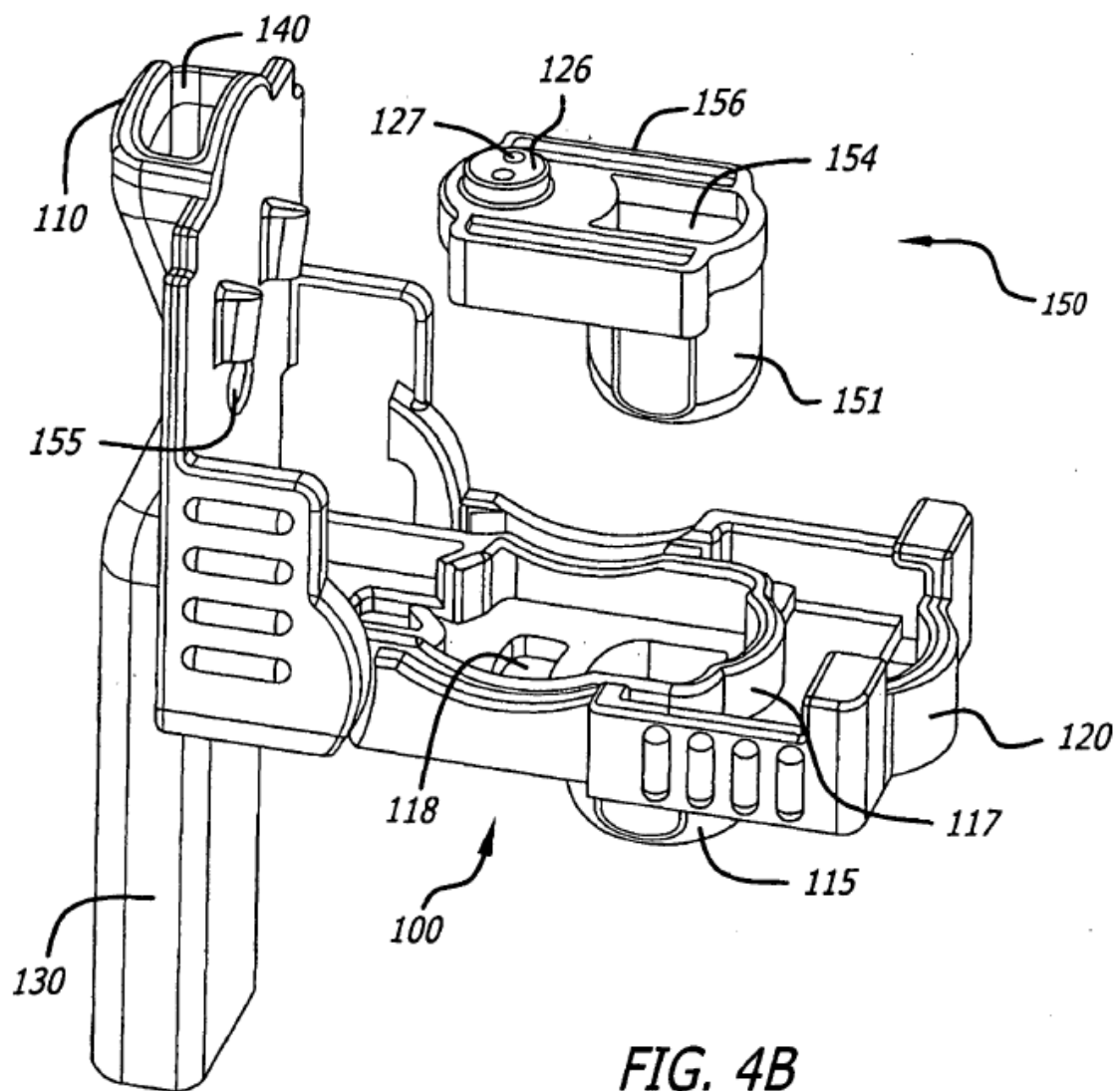
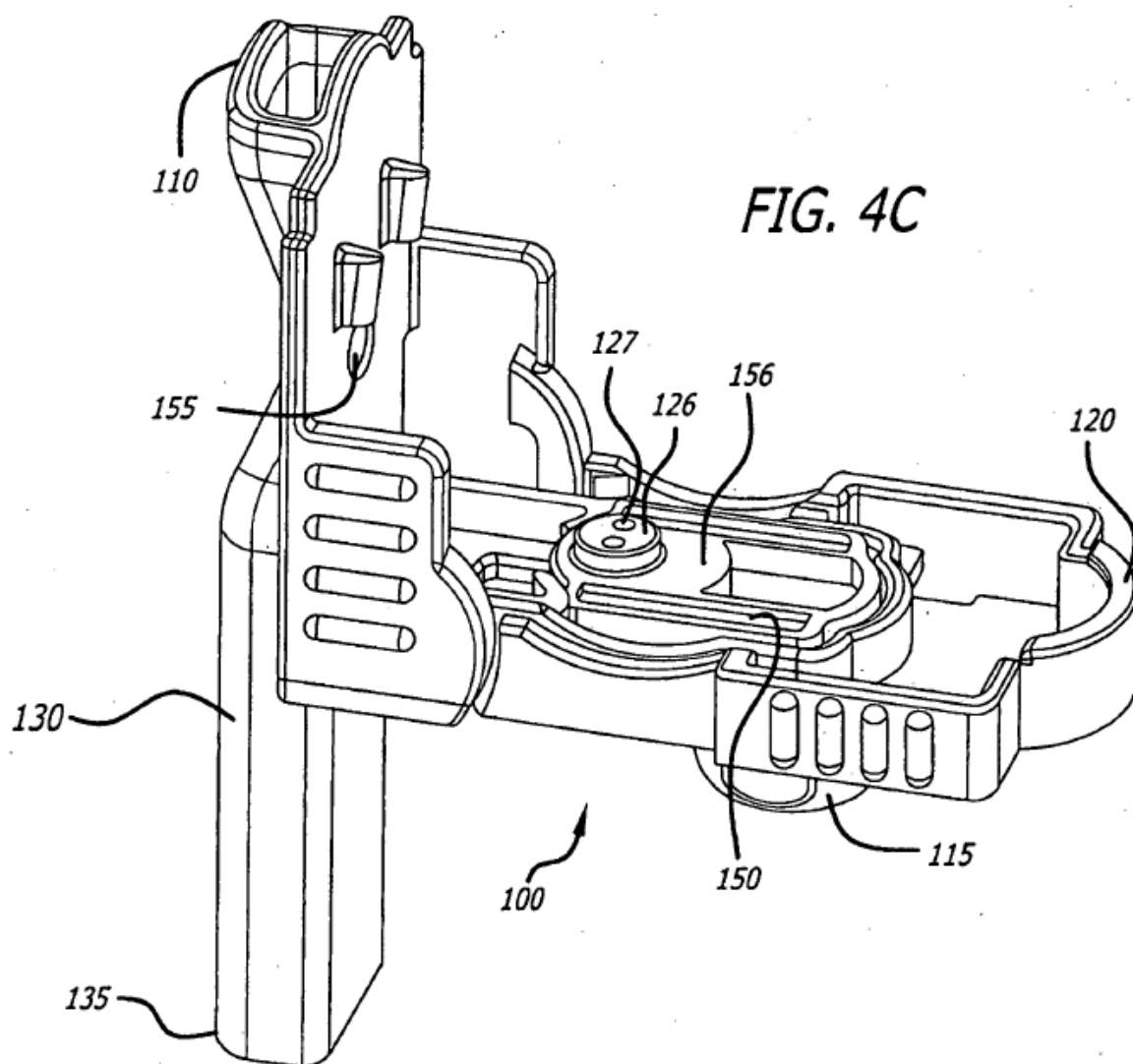
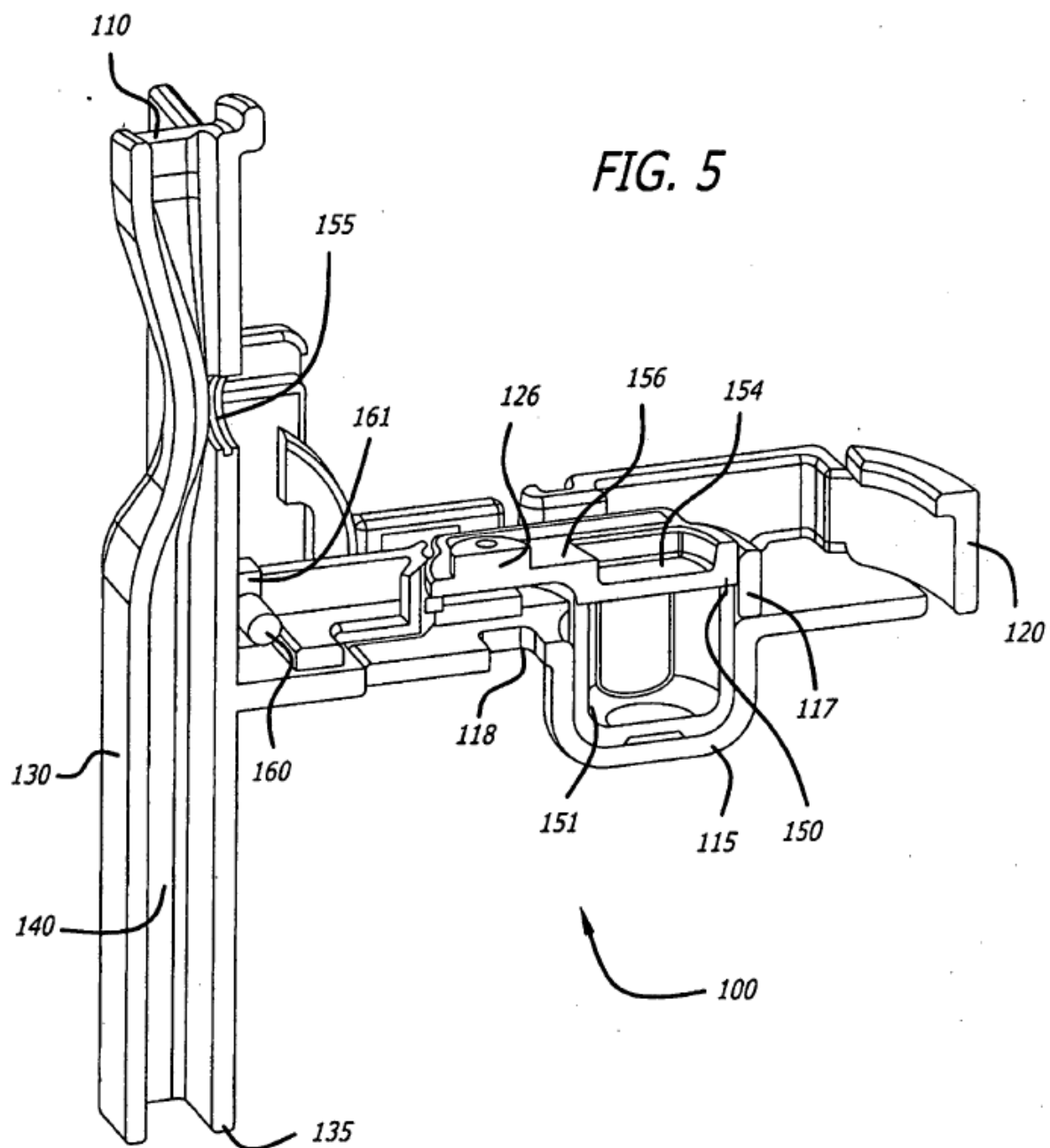


FIG. 3









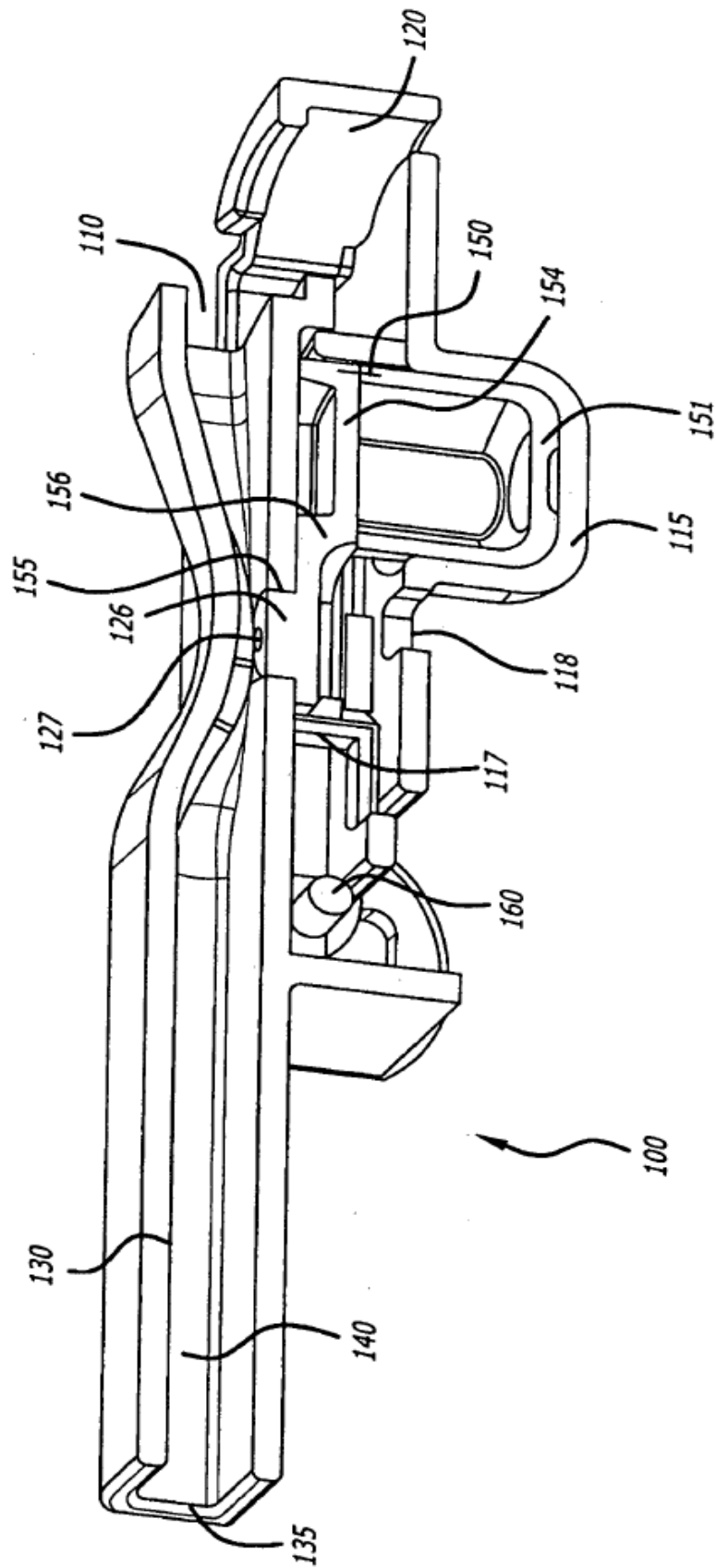
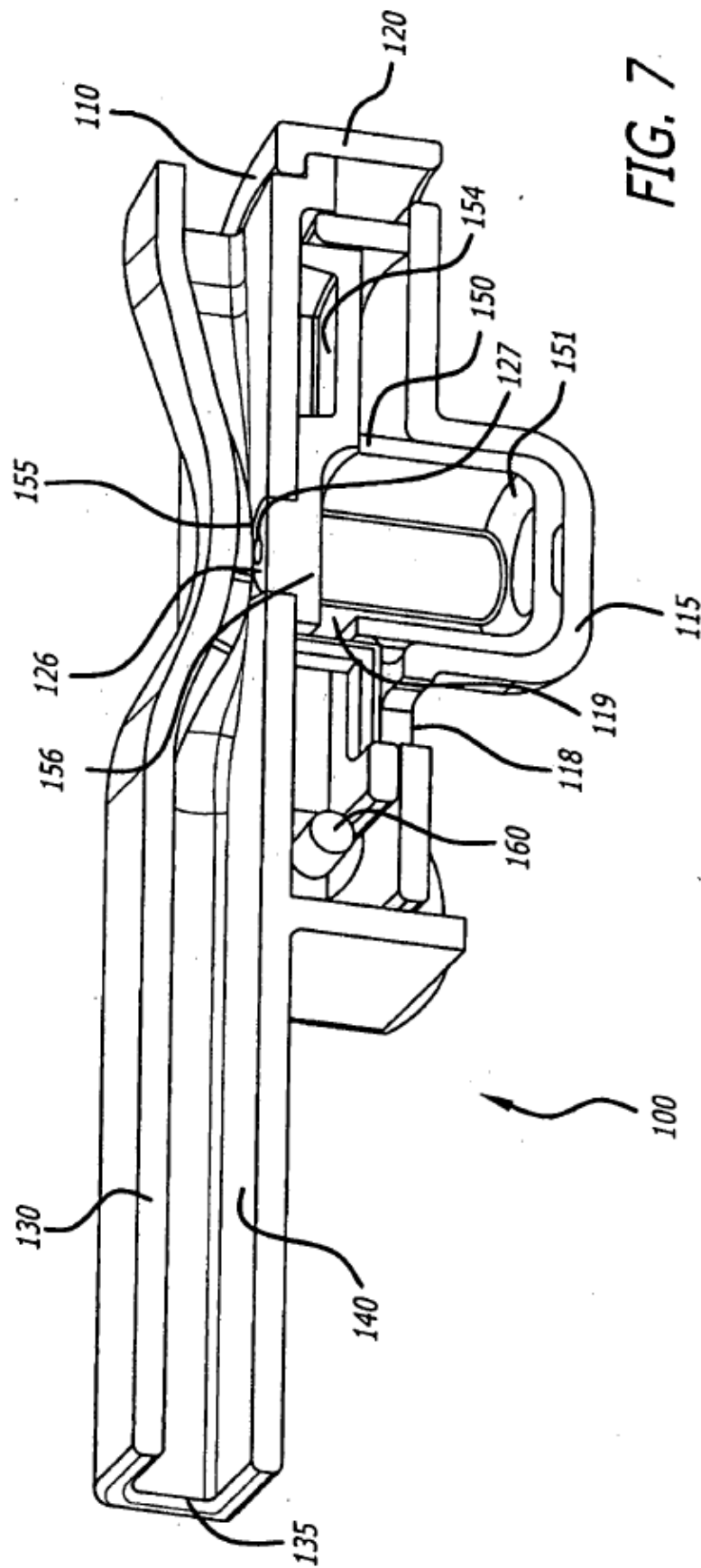


FIG. 6



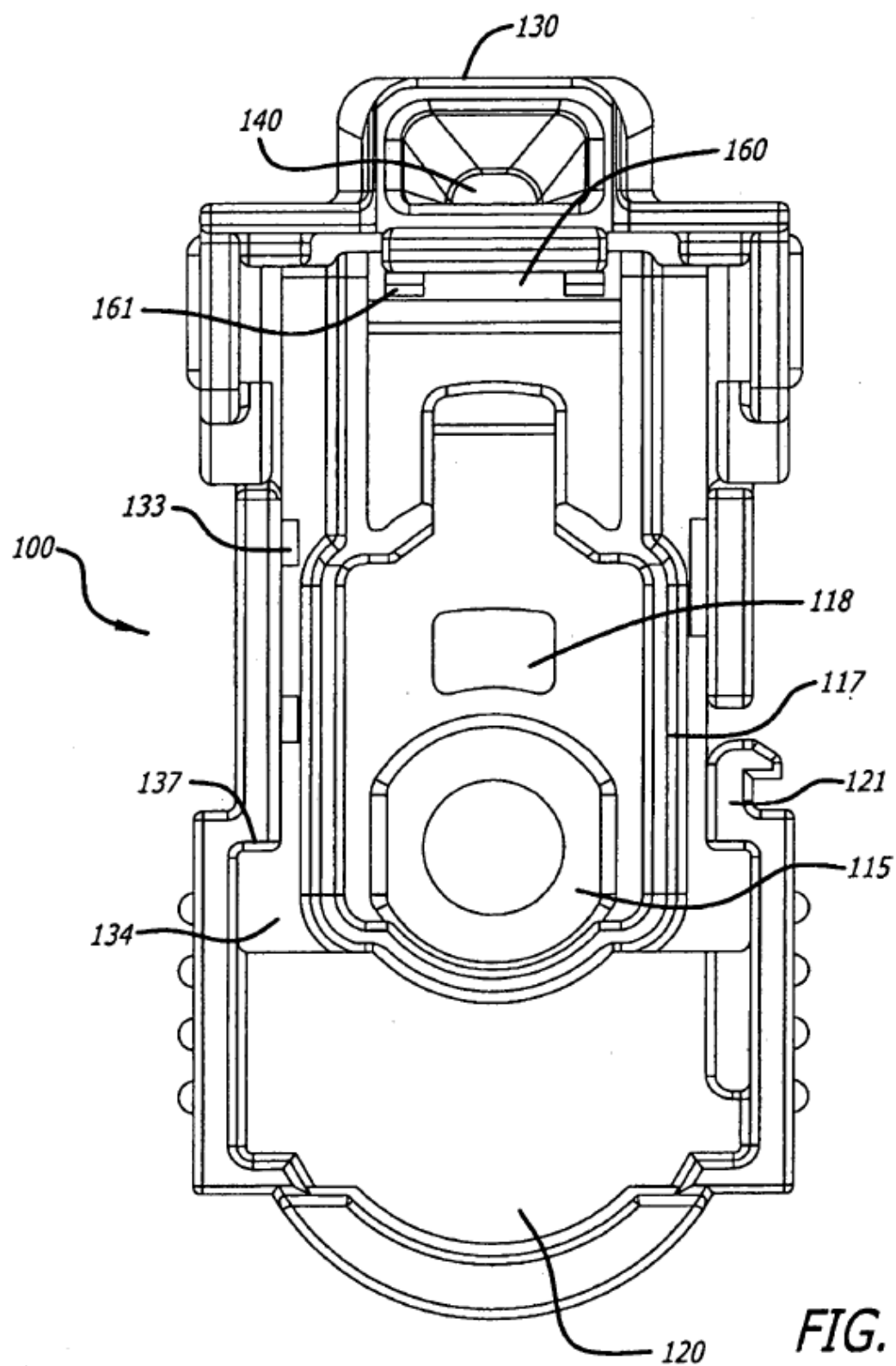


FIG. 8

FIG. 9

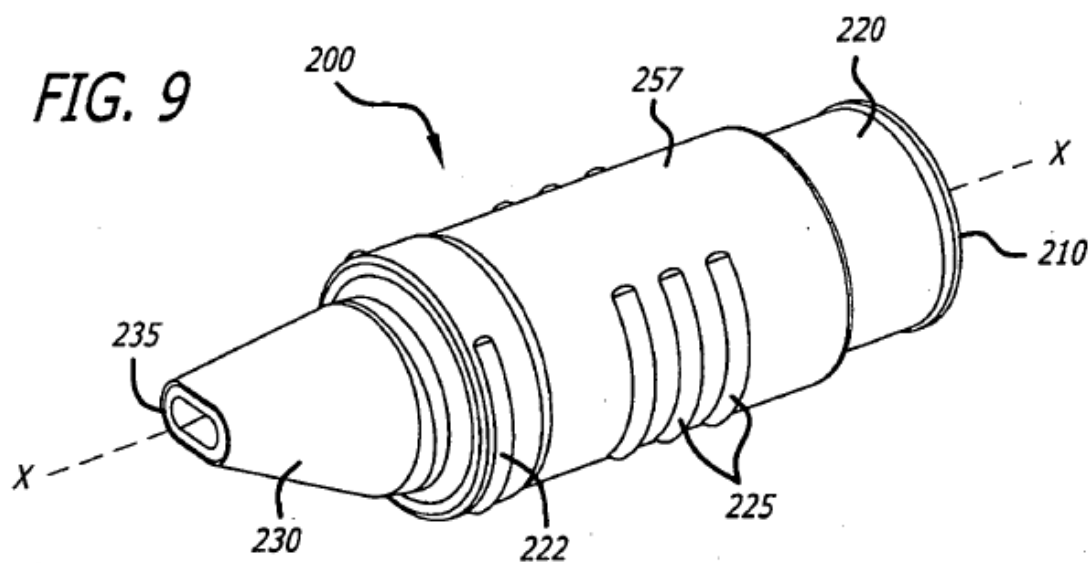
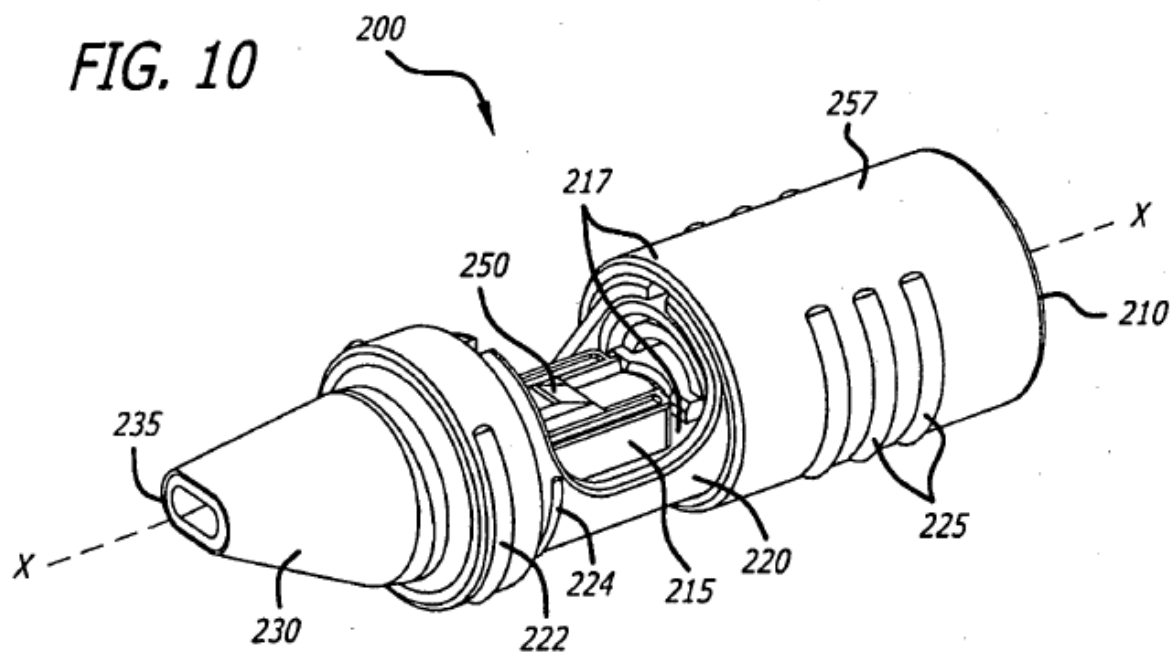
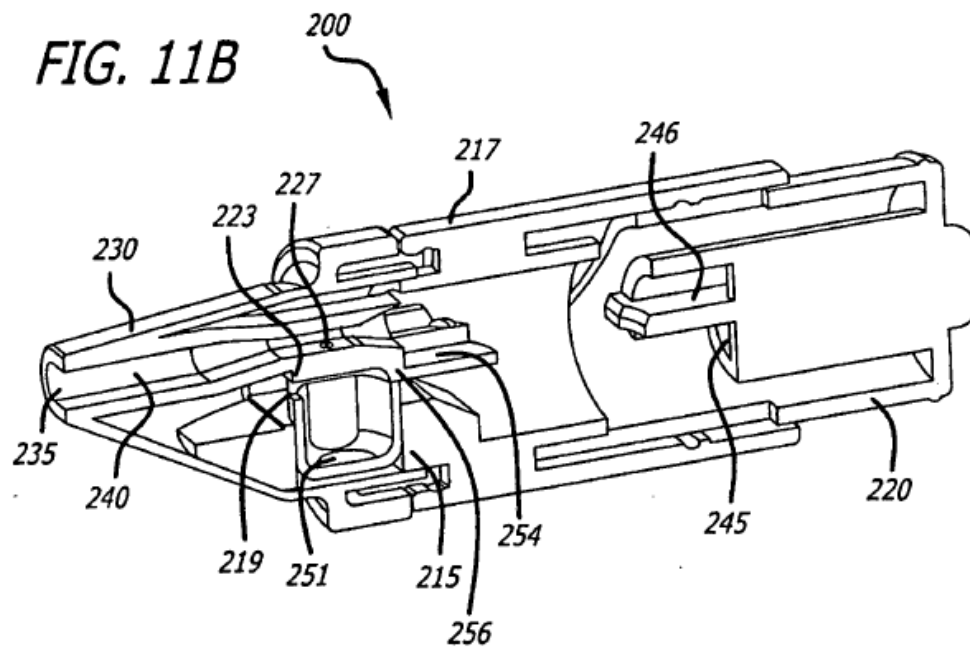
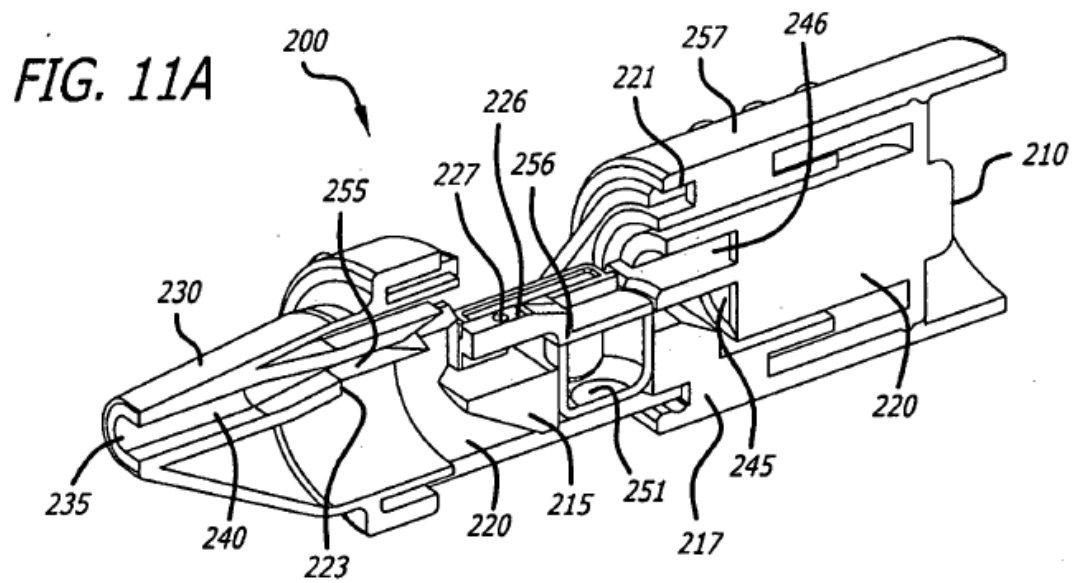
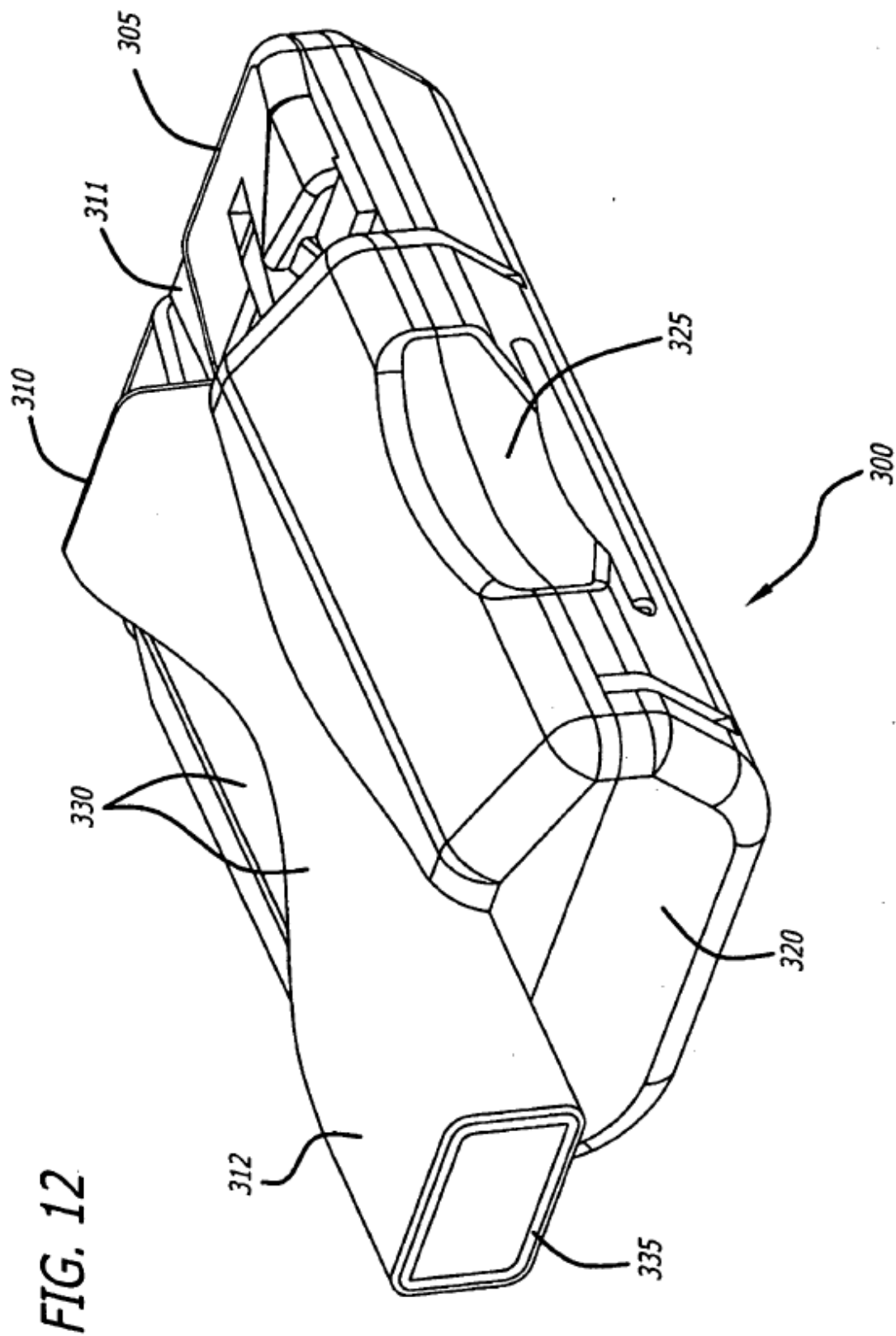


FIG. 10







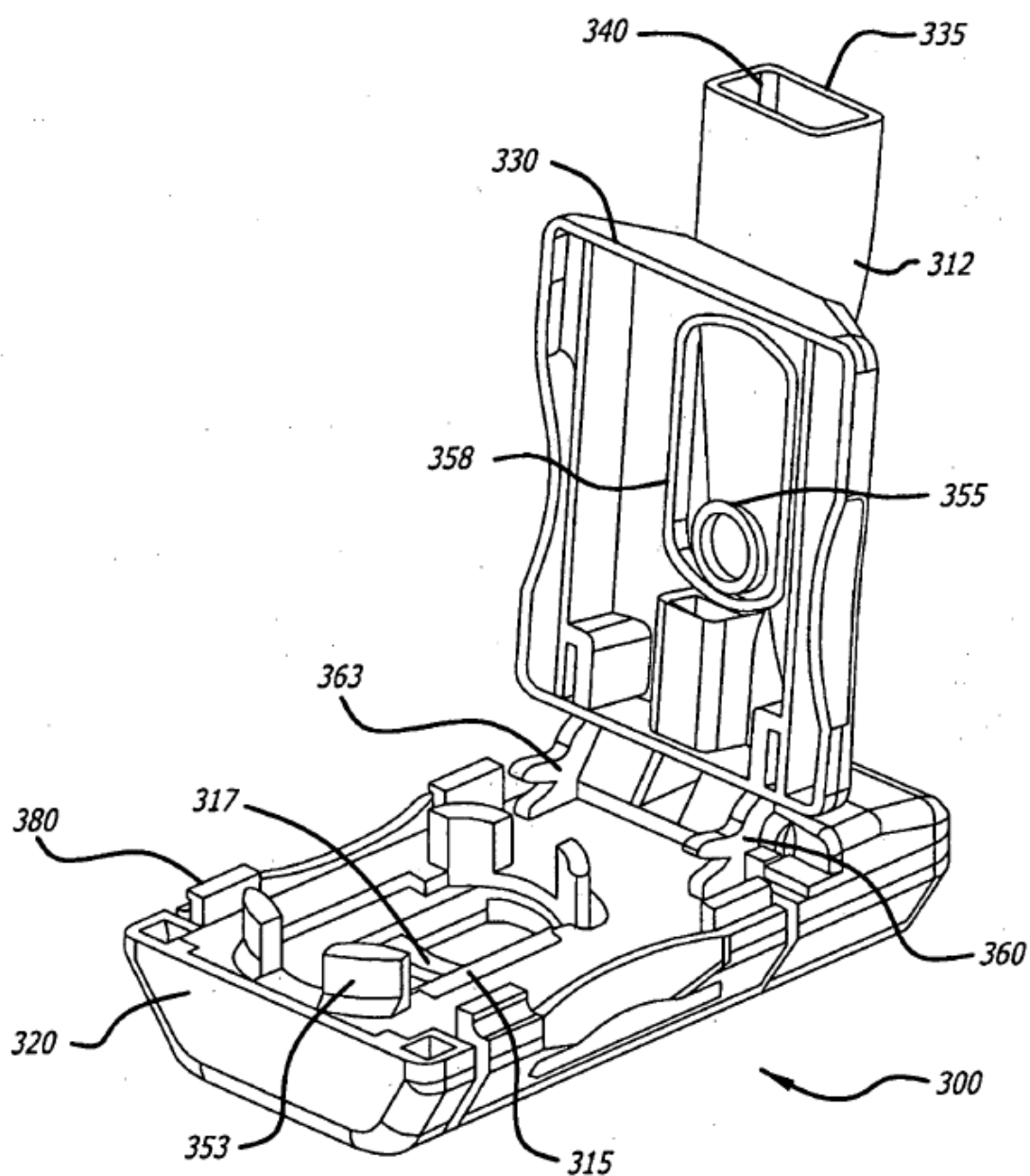


FIG. 13

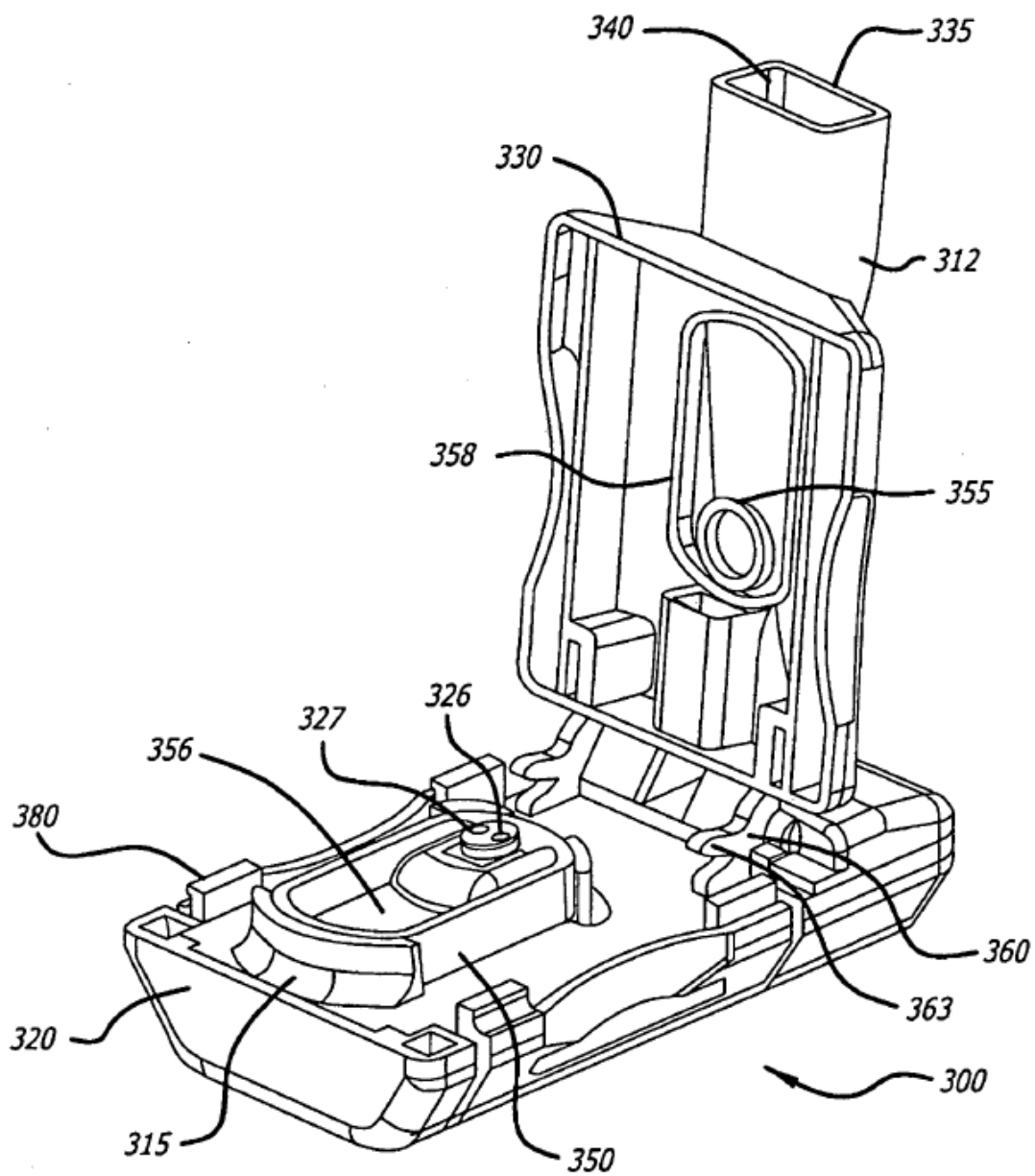
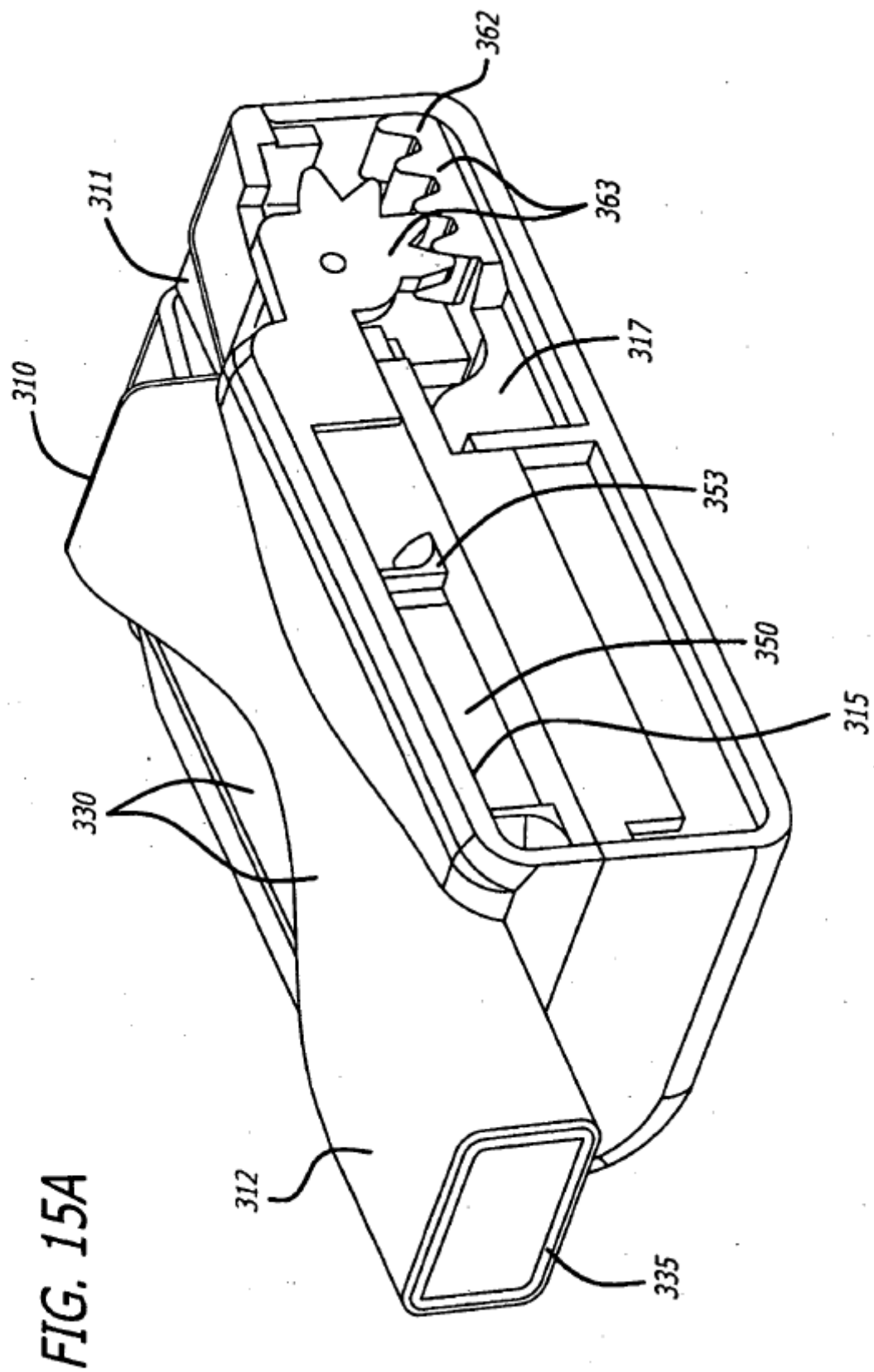


FIG. 14



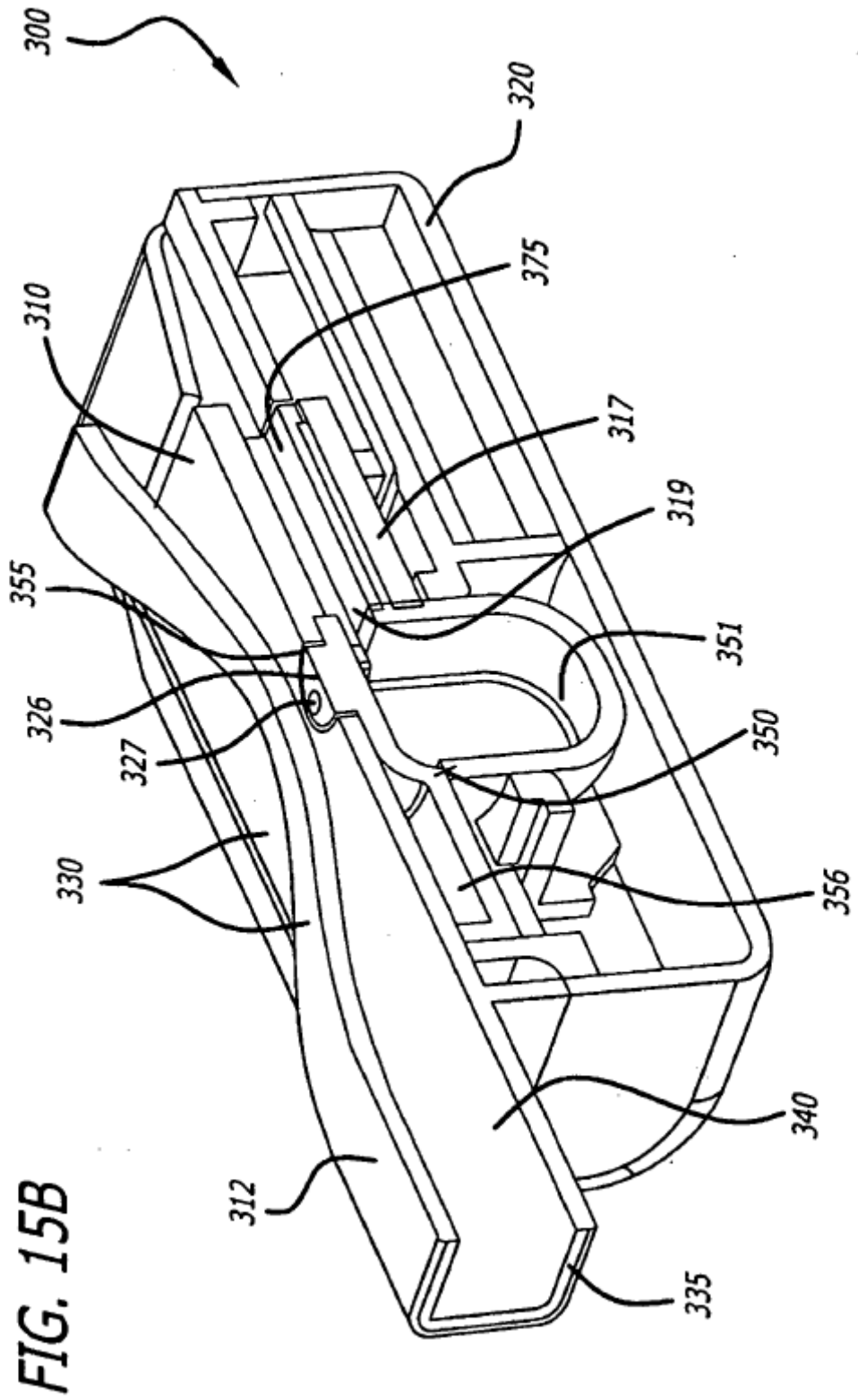
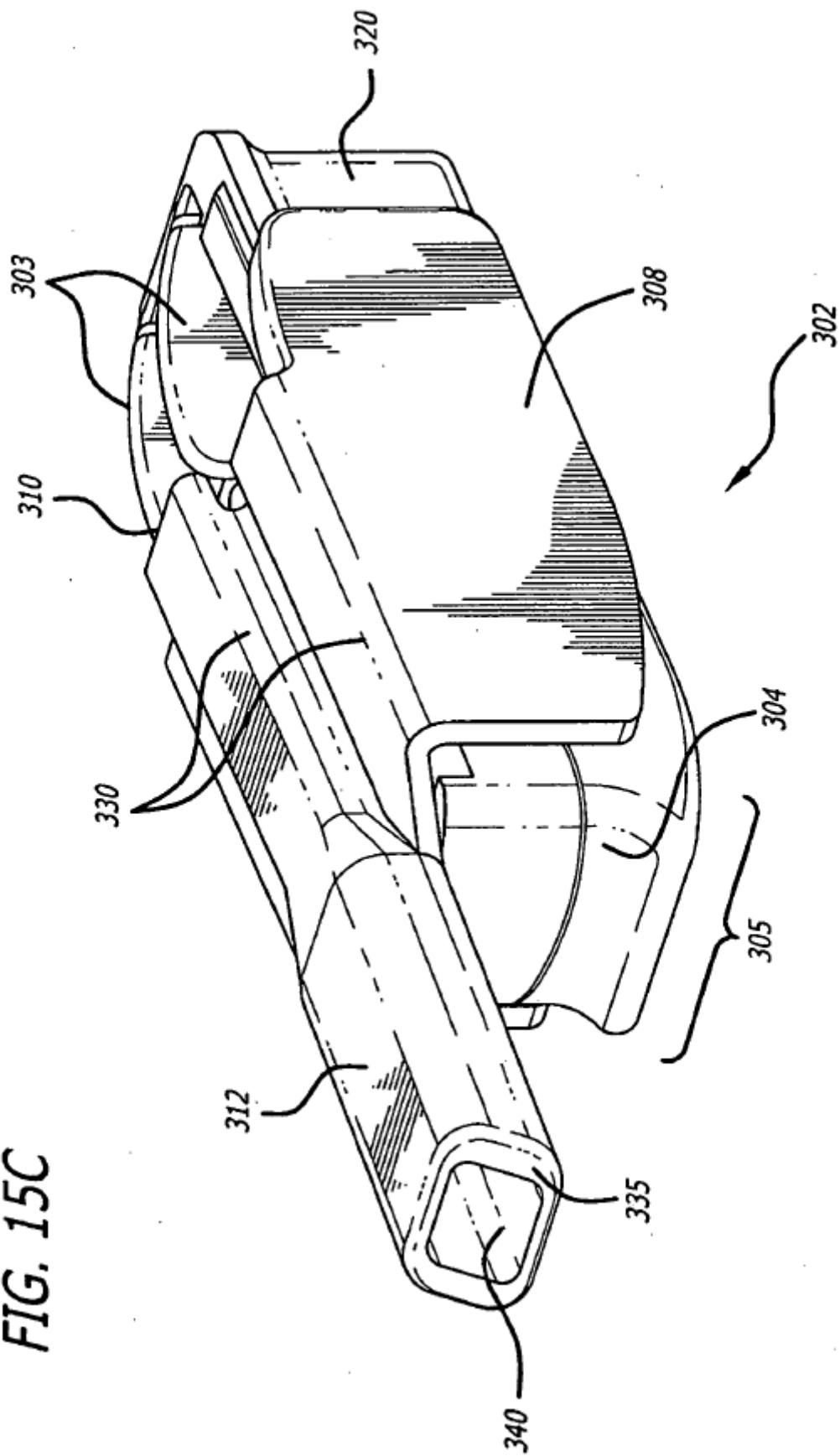
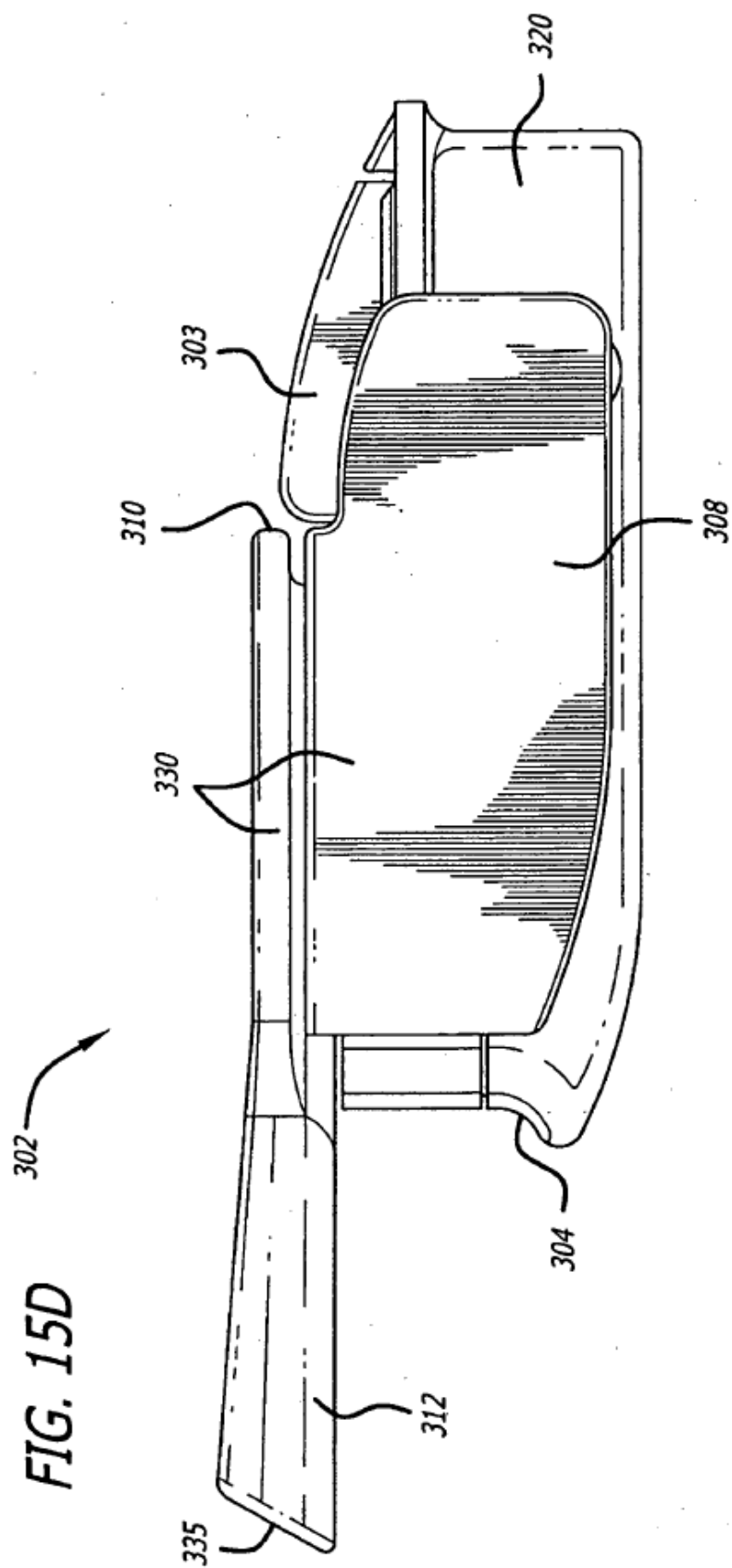
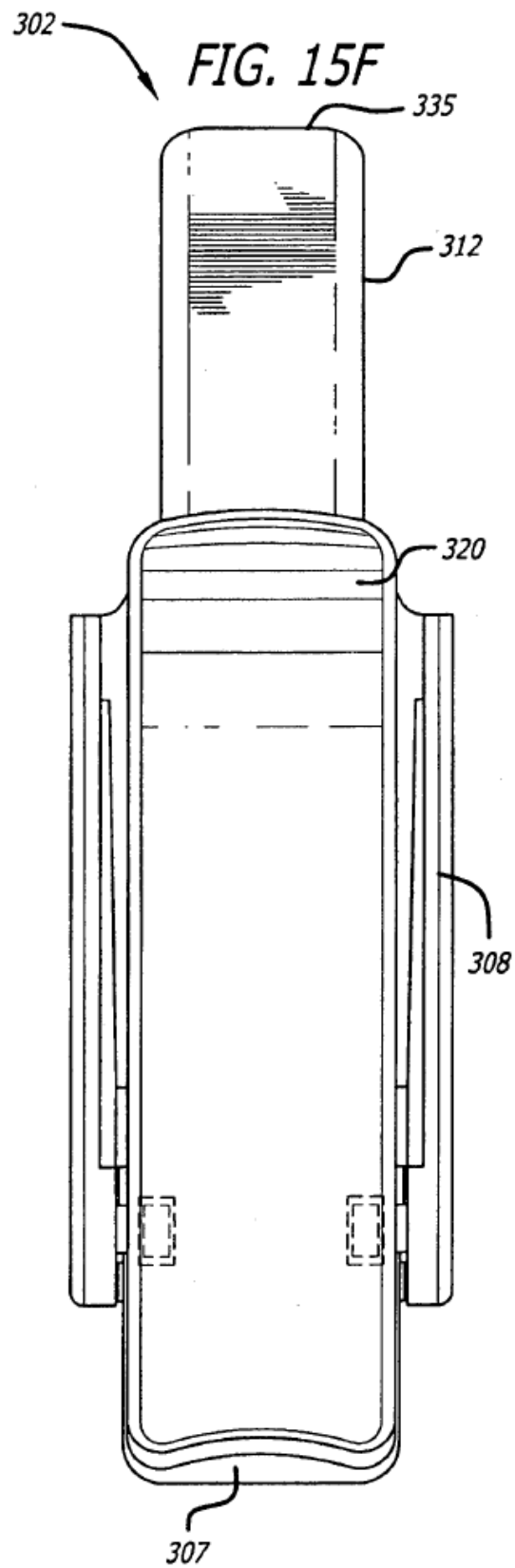
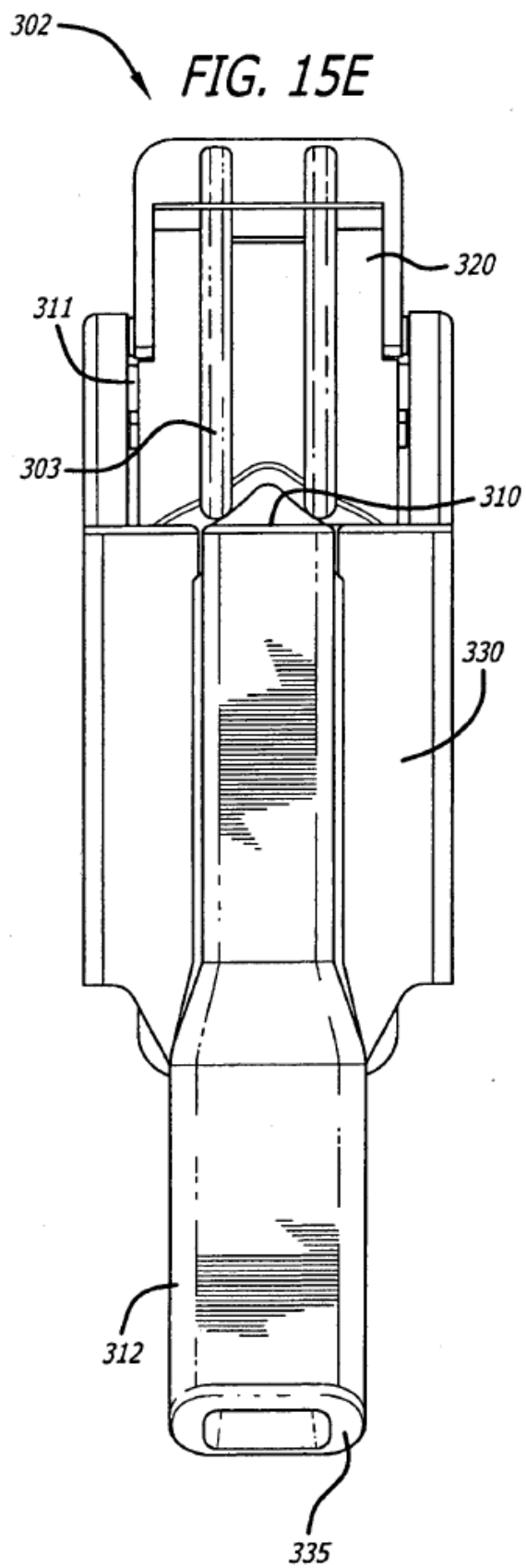
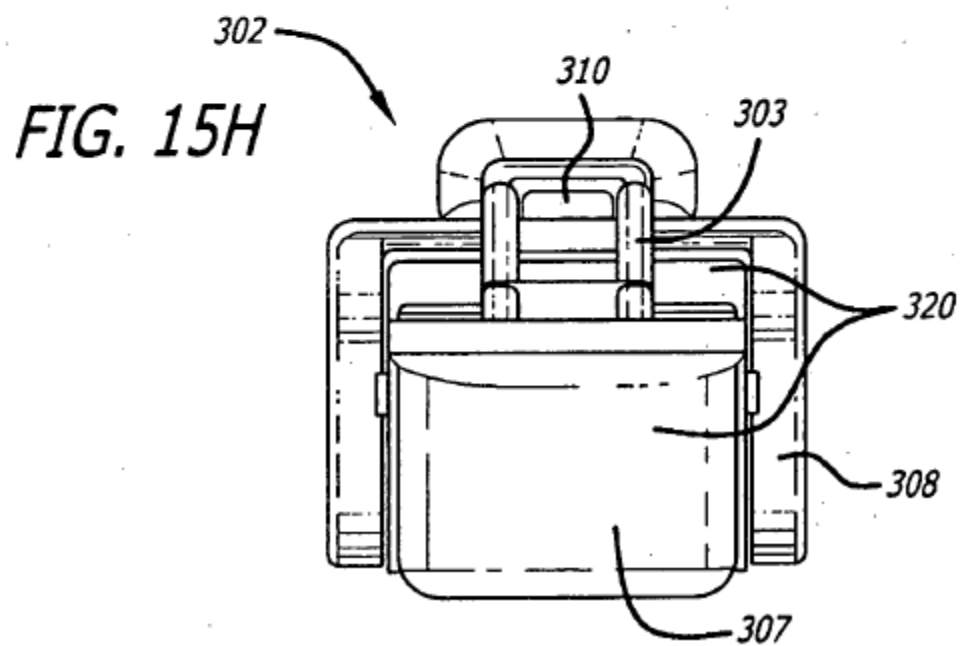
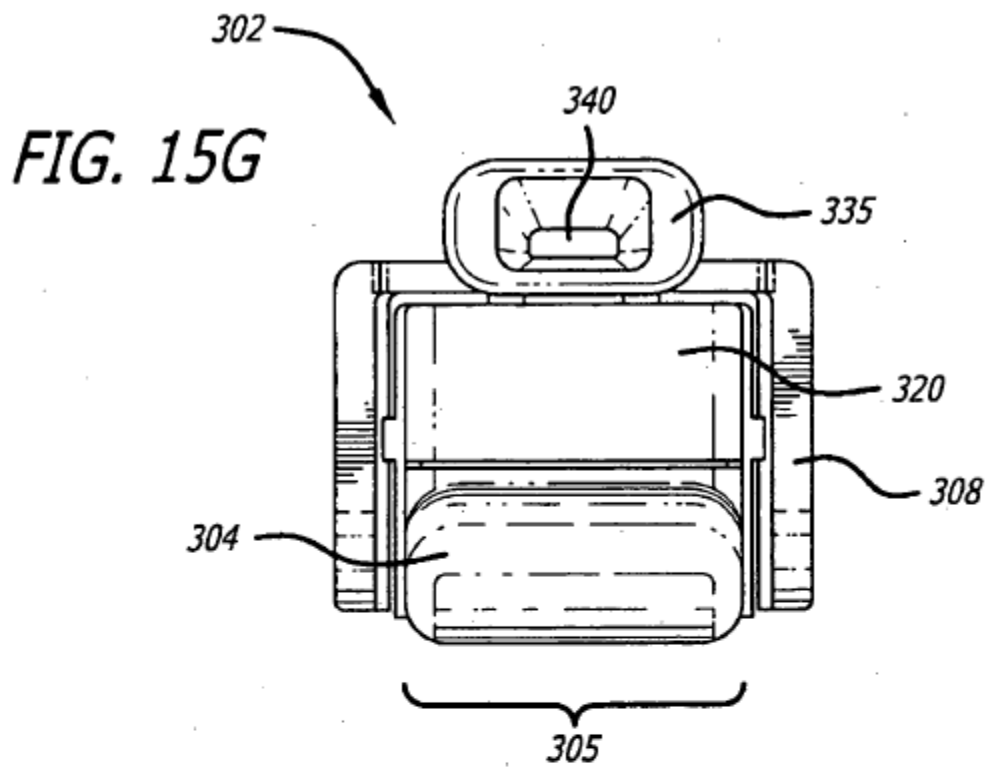


FIG. 15C









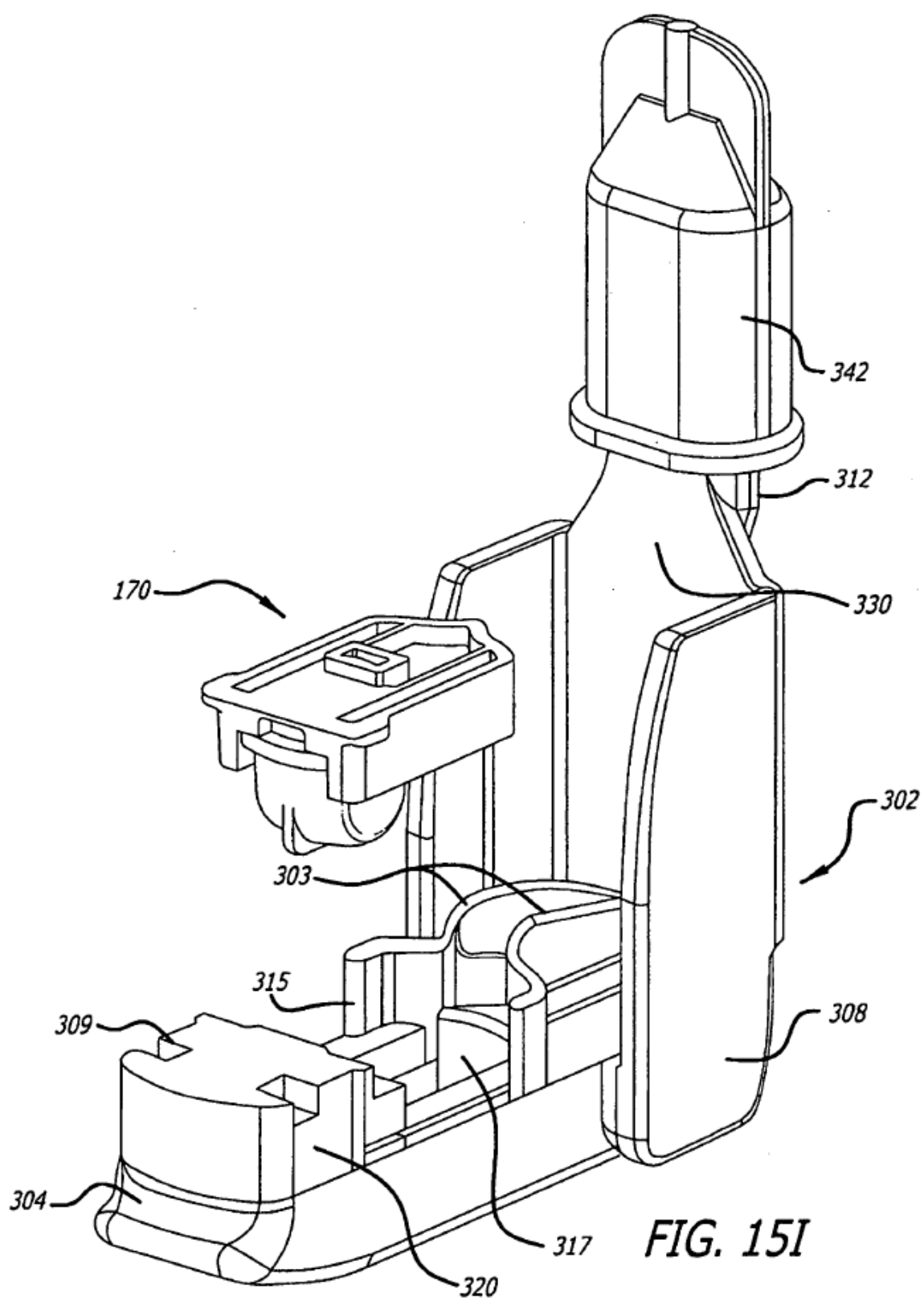
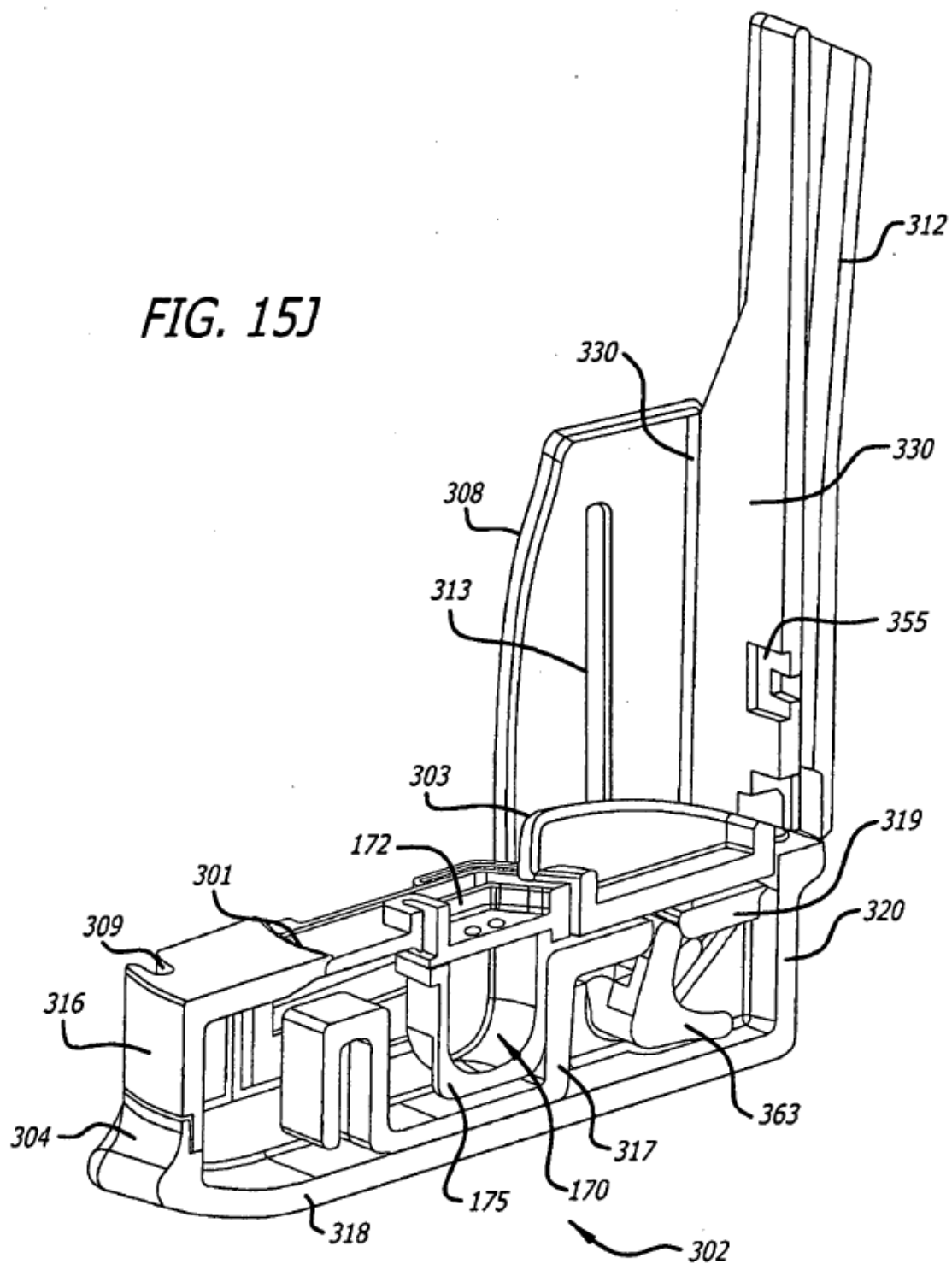


FIG. 15J



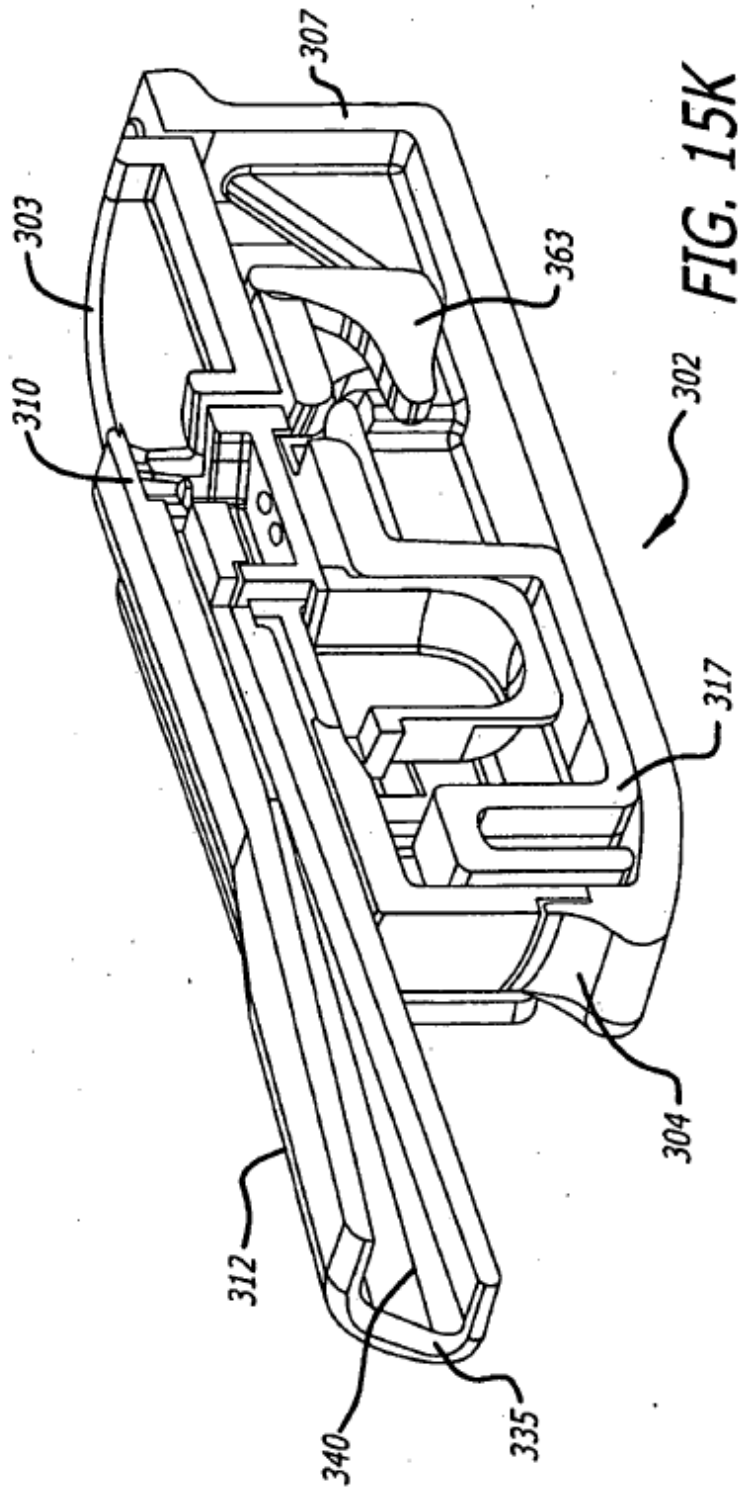


FIG. 16

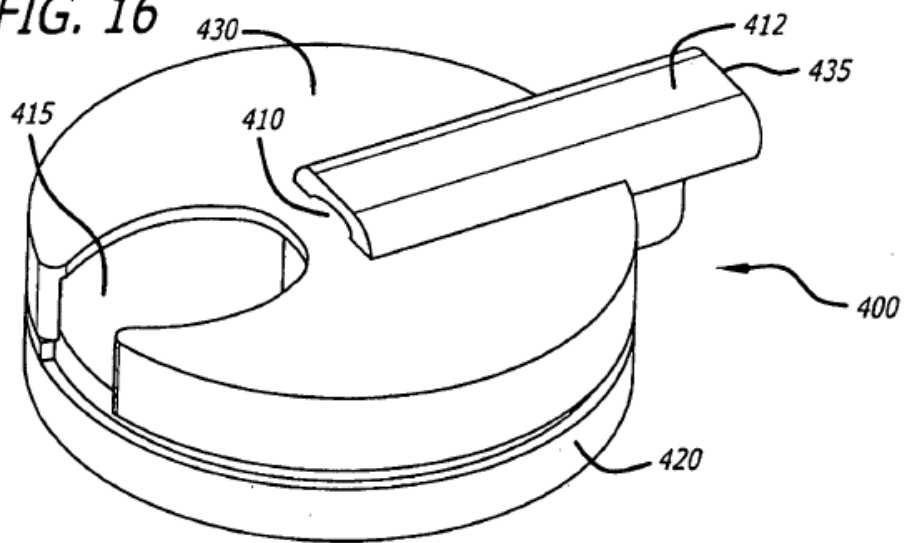


FIG. 17

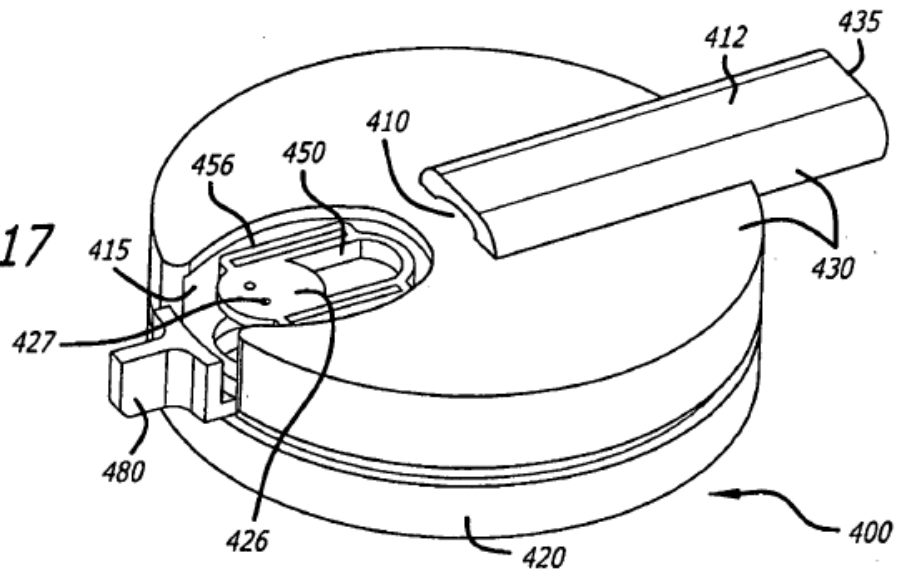
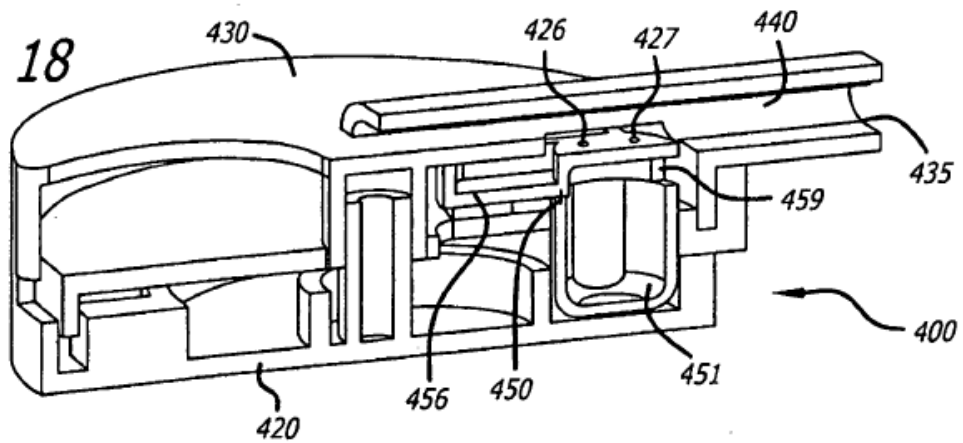


FIG. 18



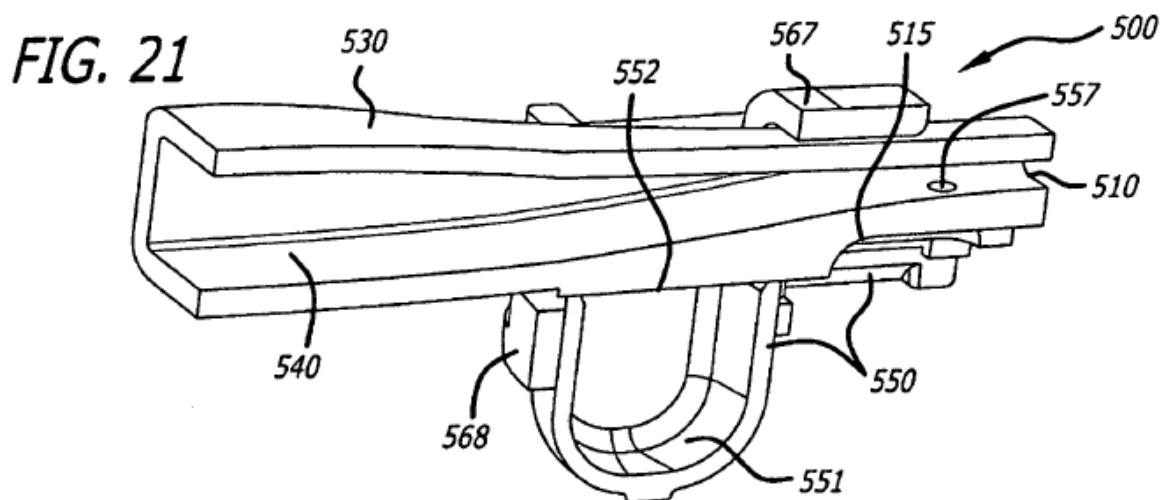
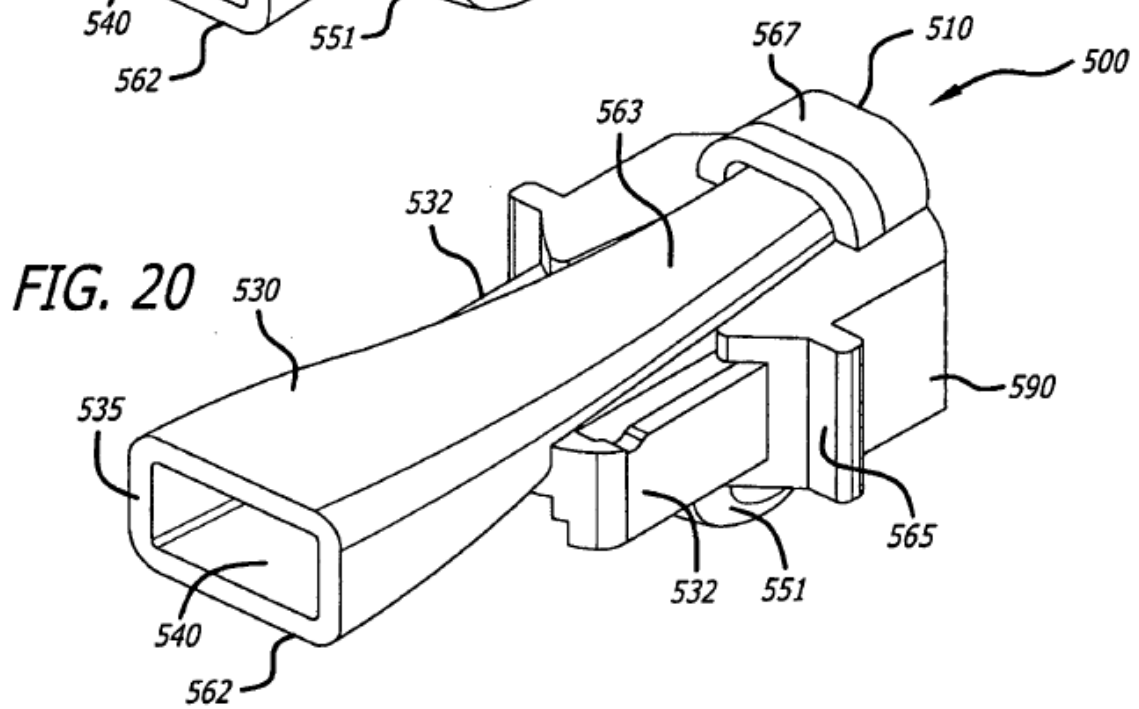
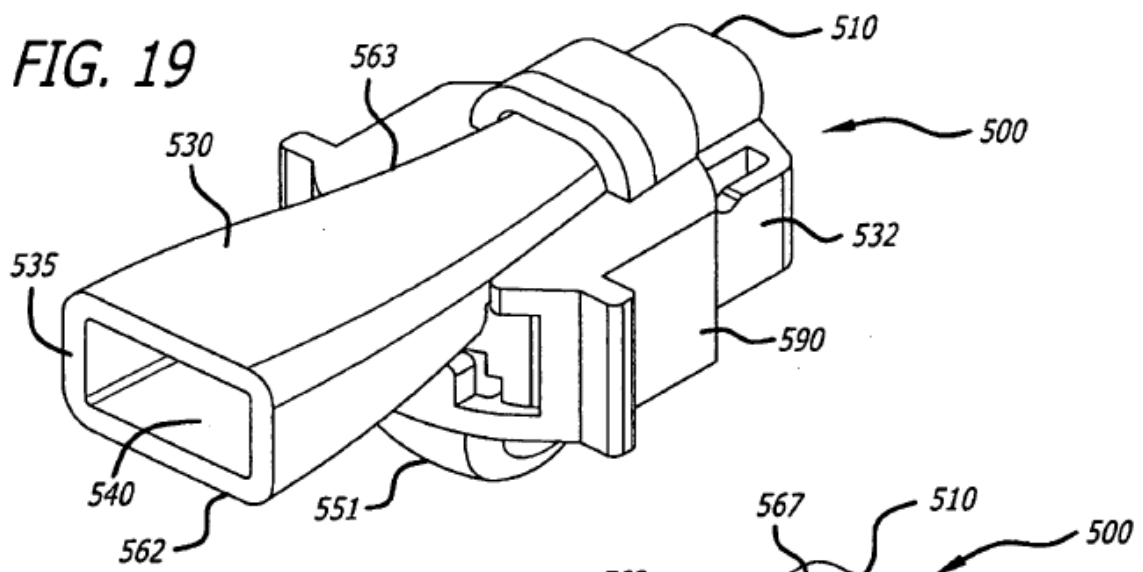


FIG. 22

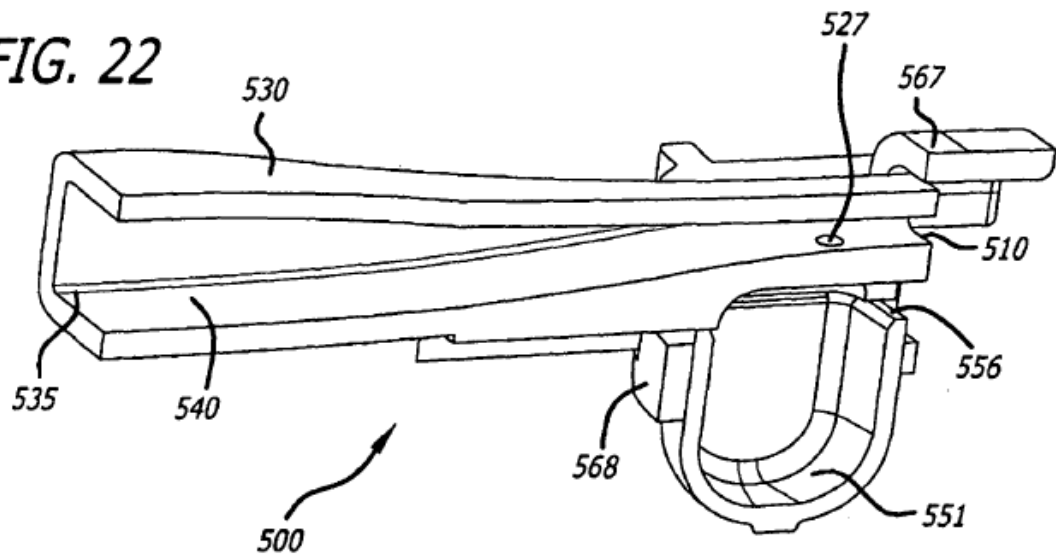
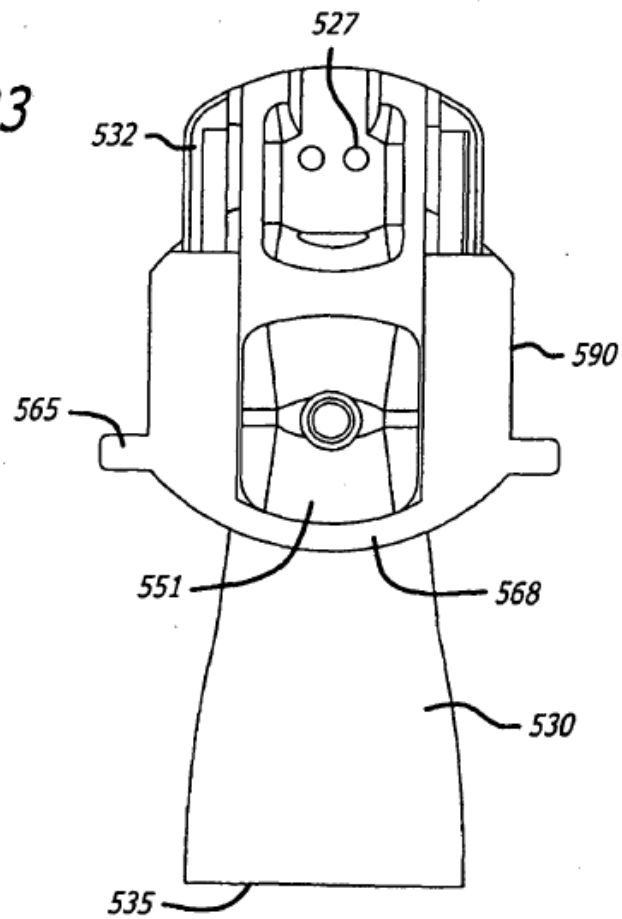
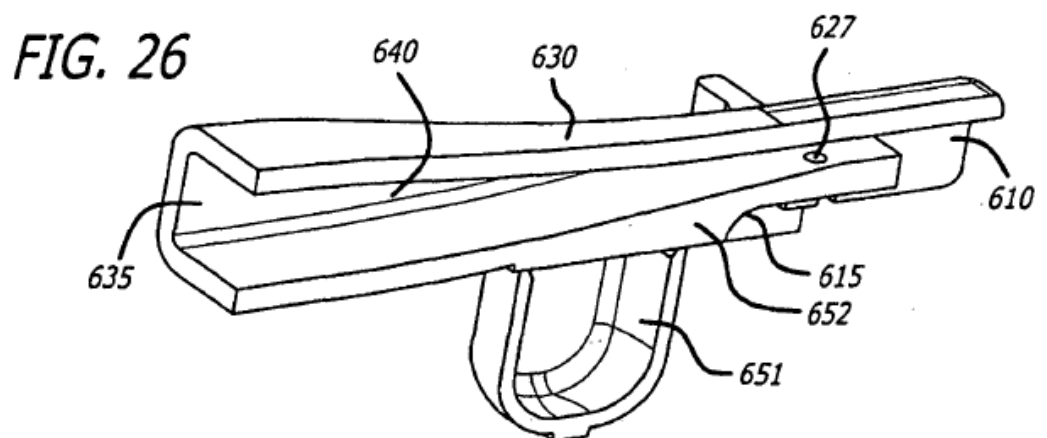
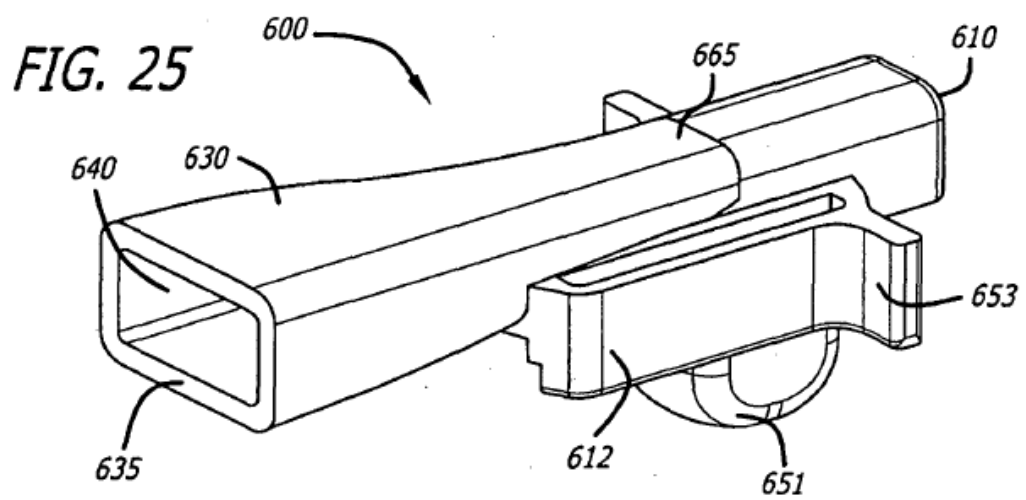
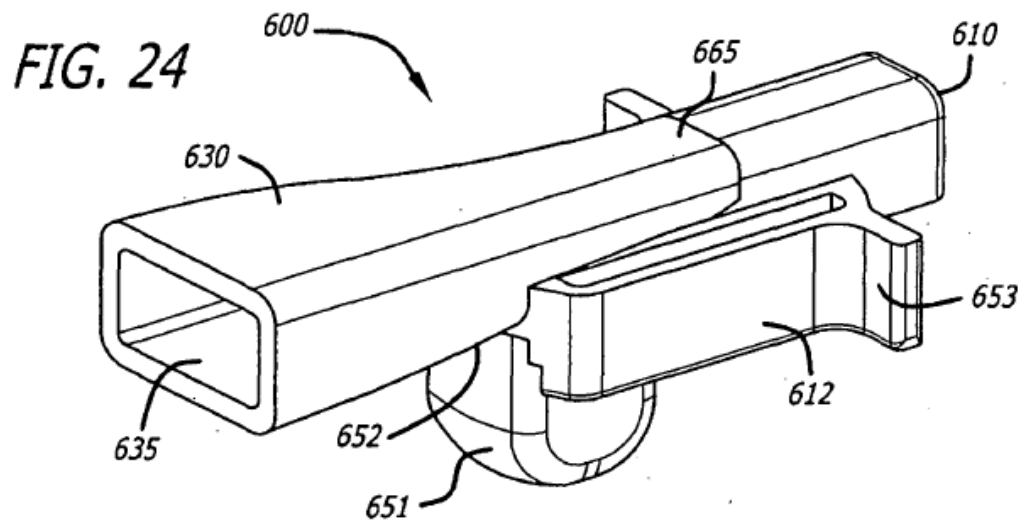
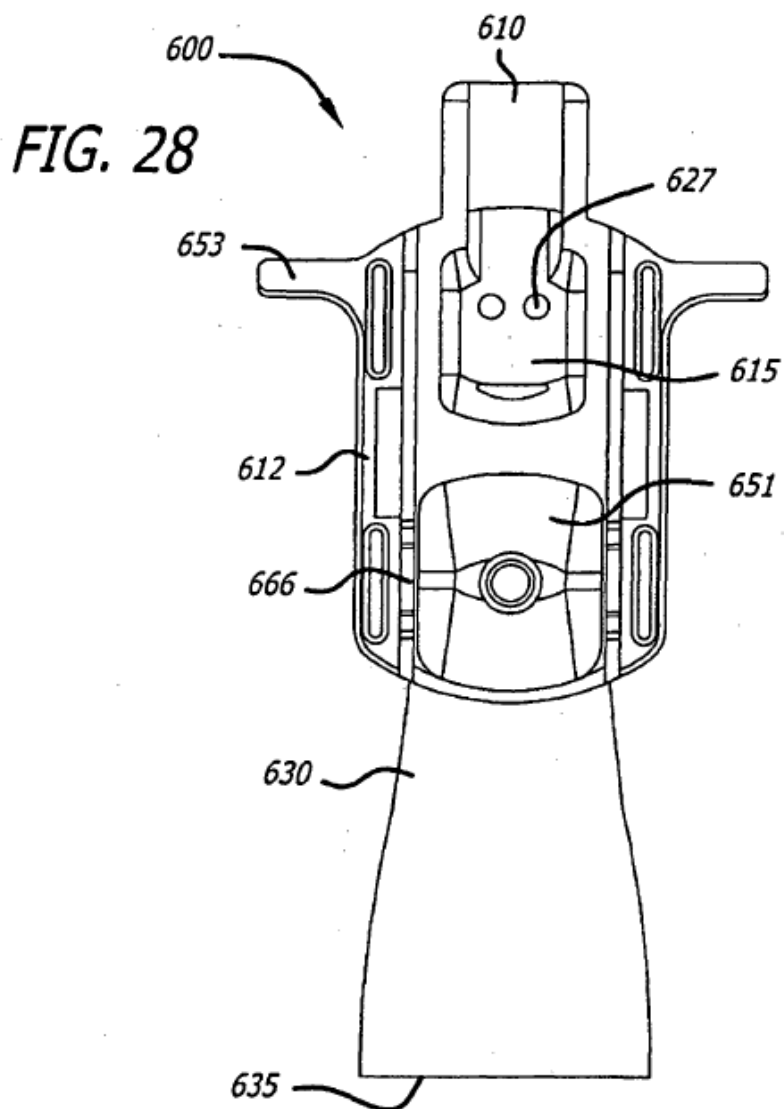
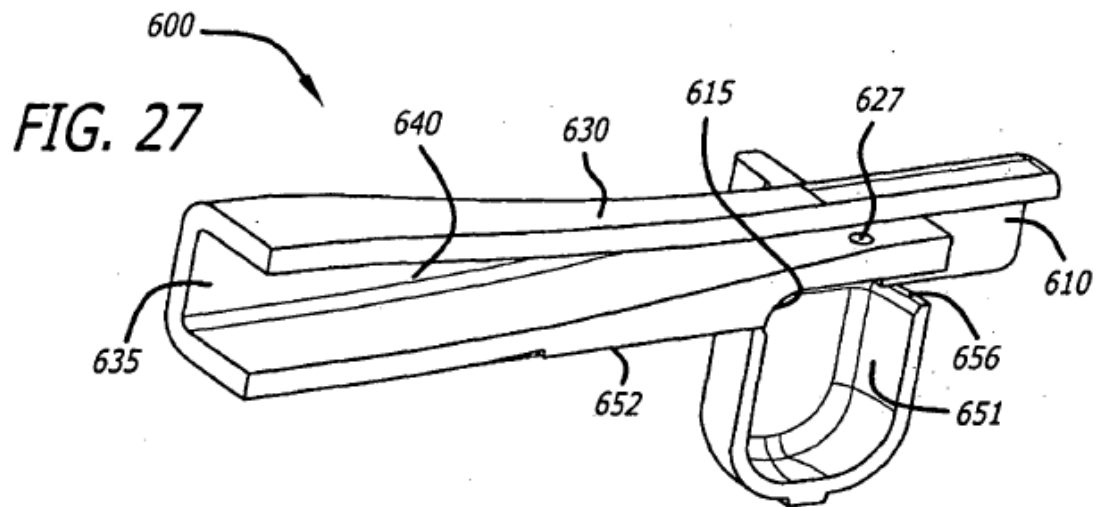


FIG. 23







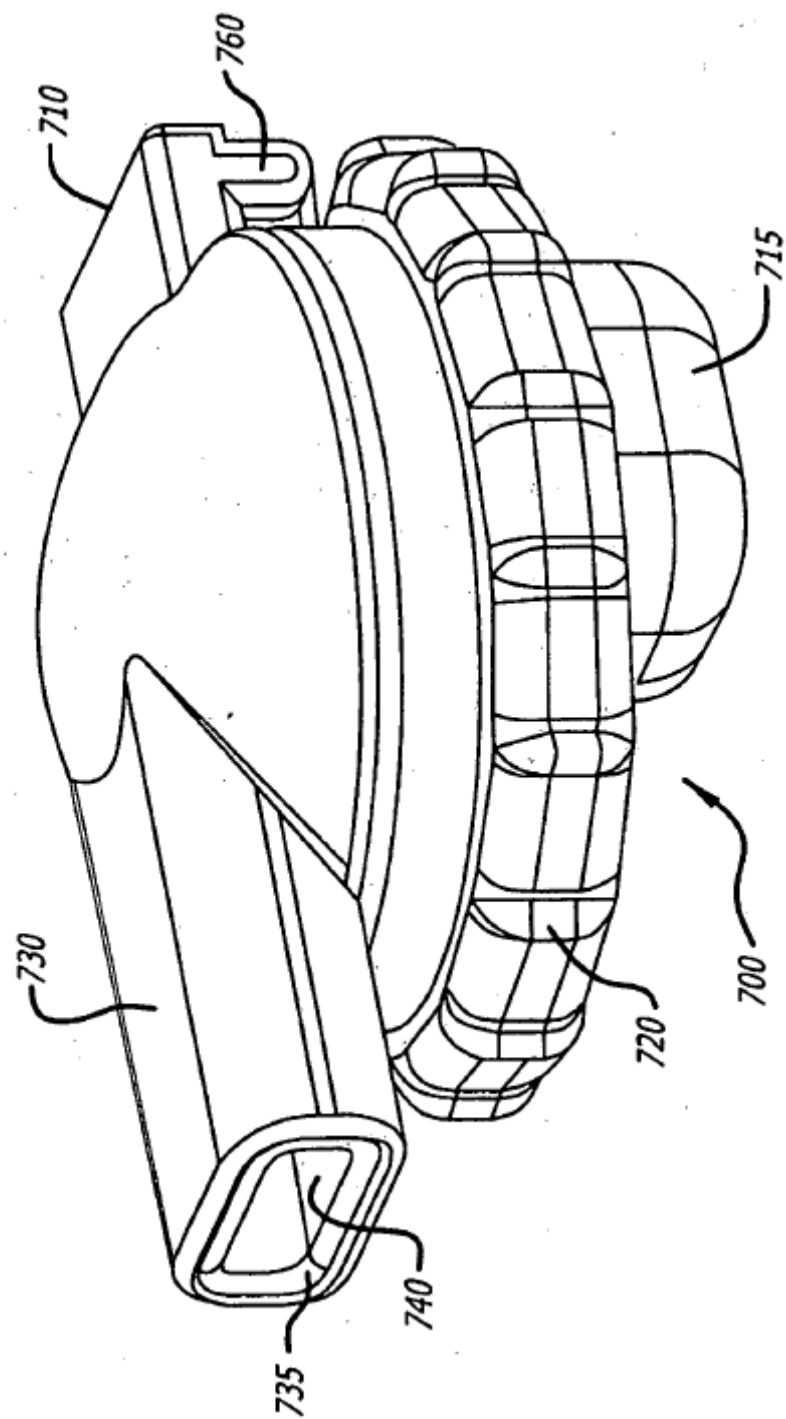


FIG. 29

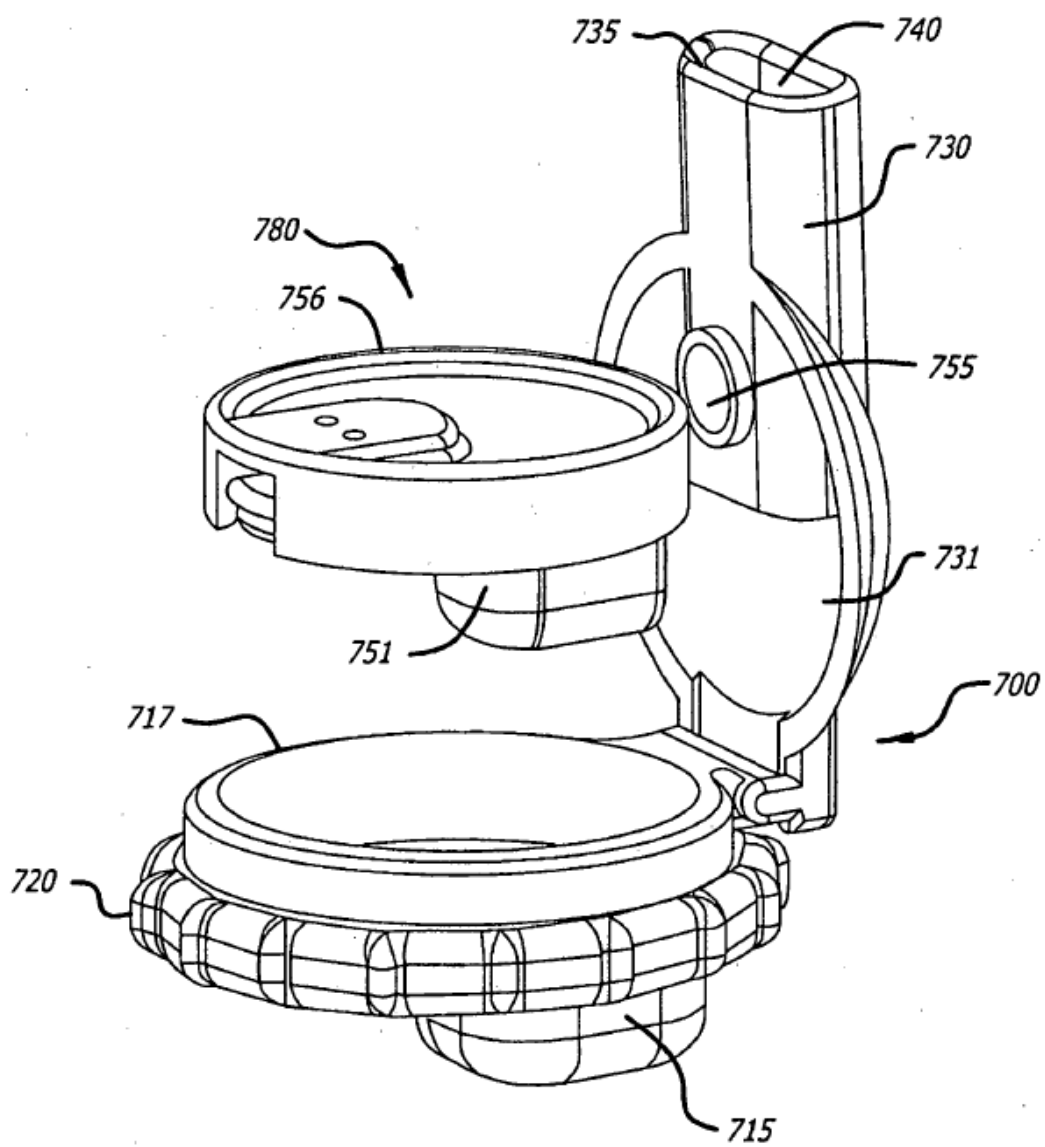


FIG. 30A

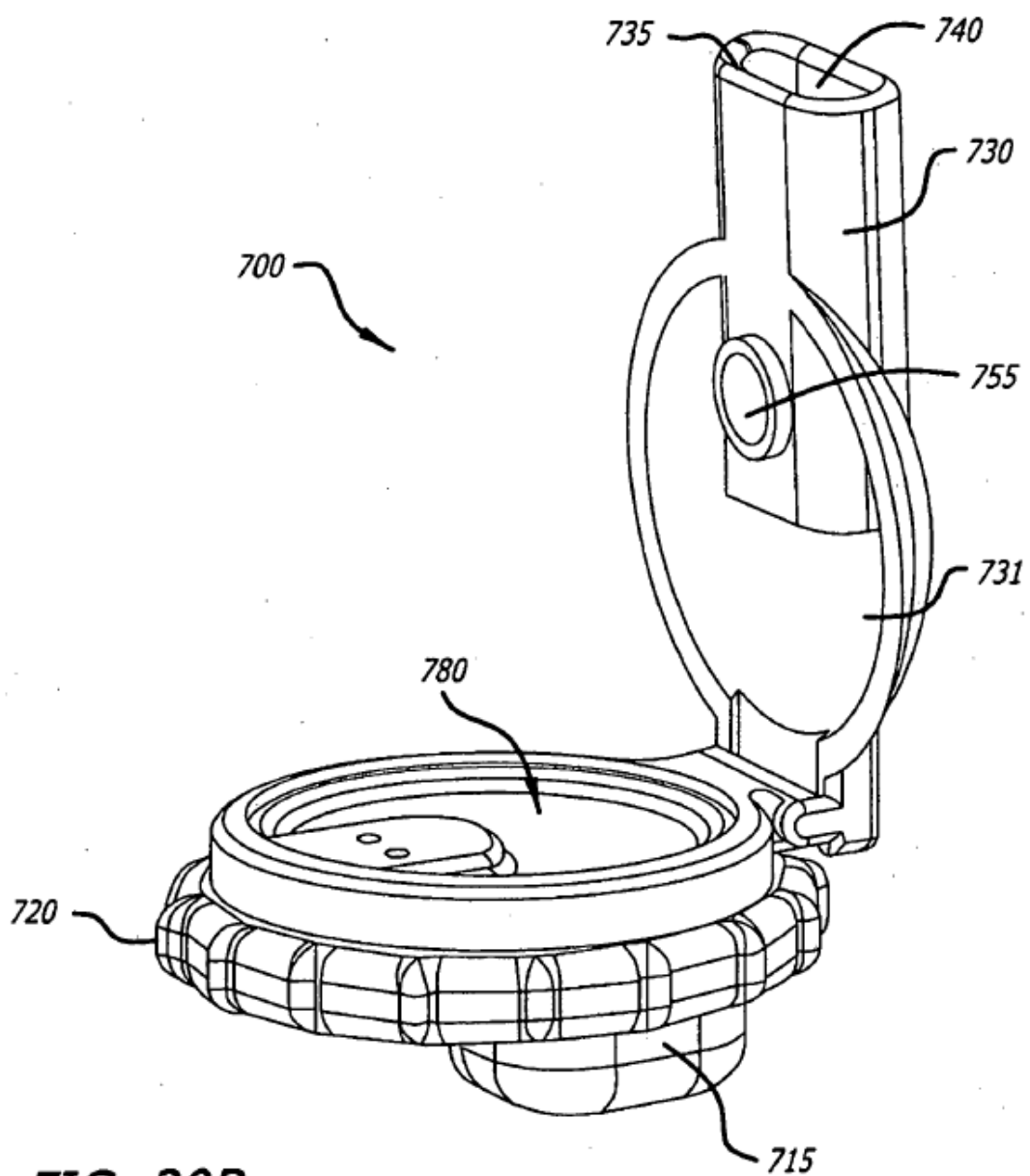


FIG. 30B

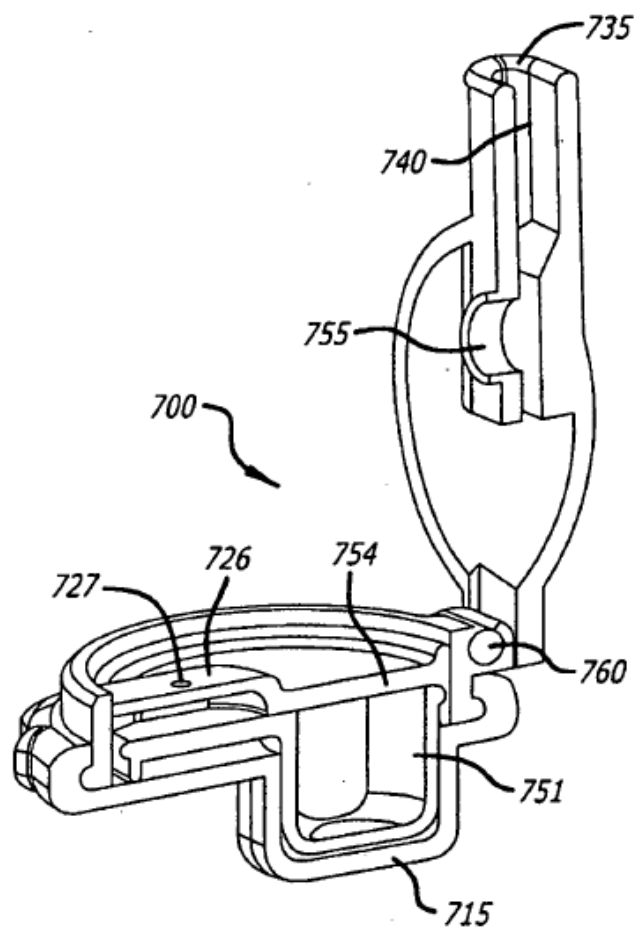


FIG. 31

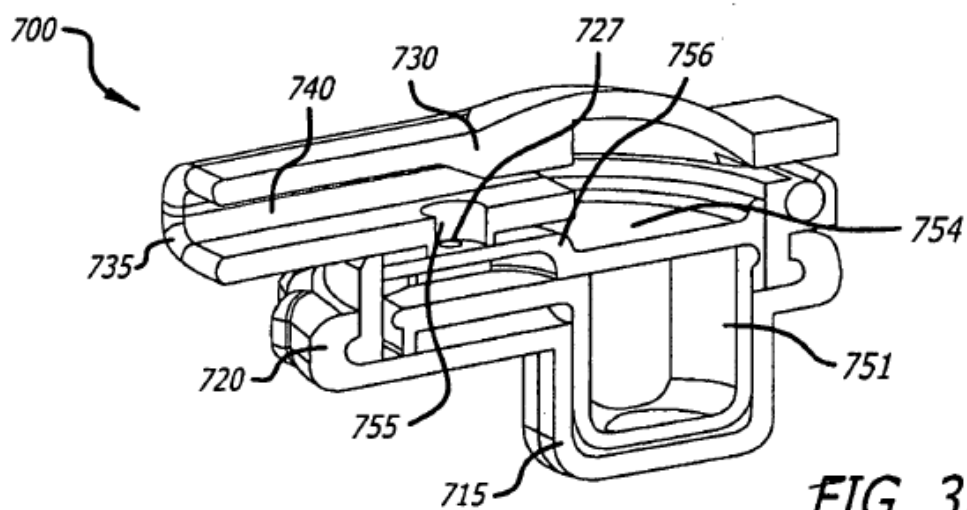
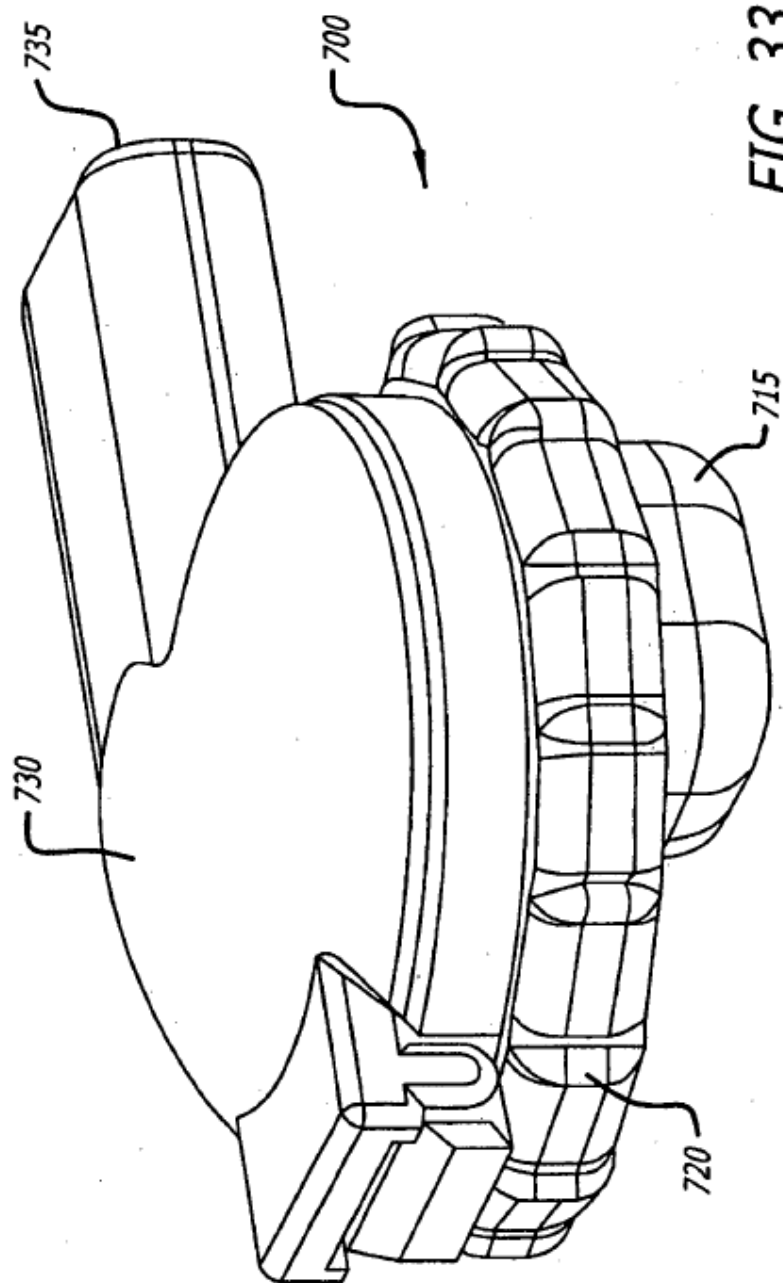


FIG. 32



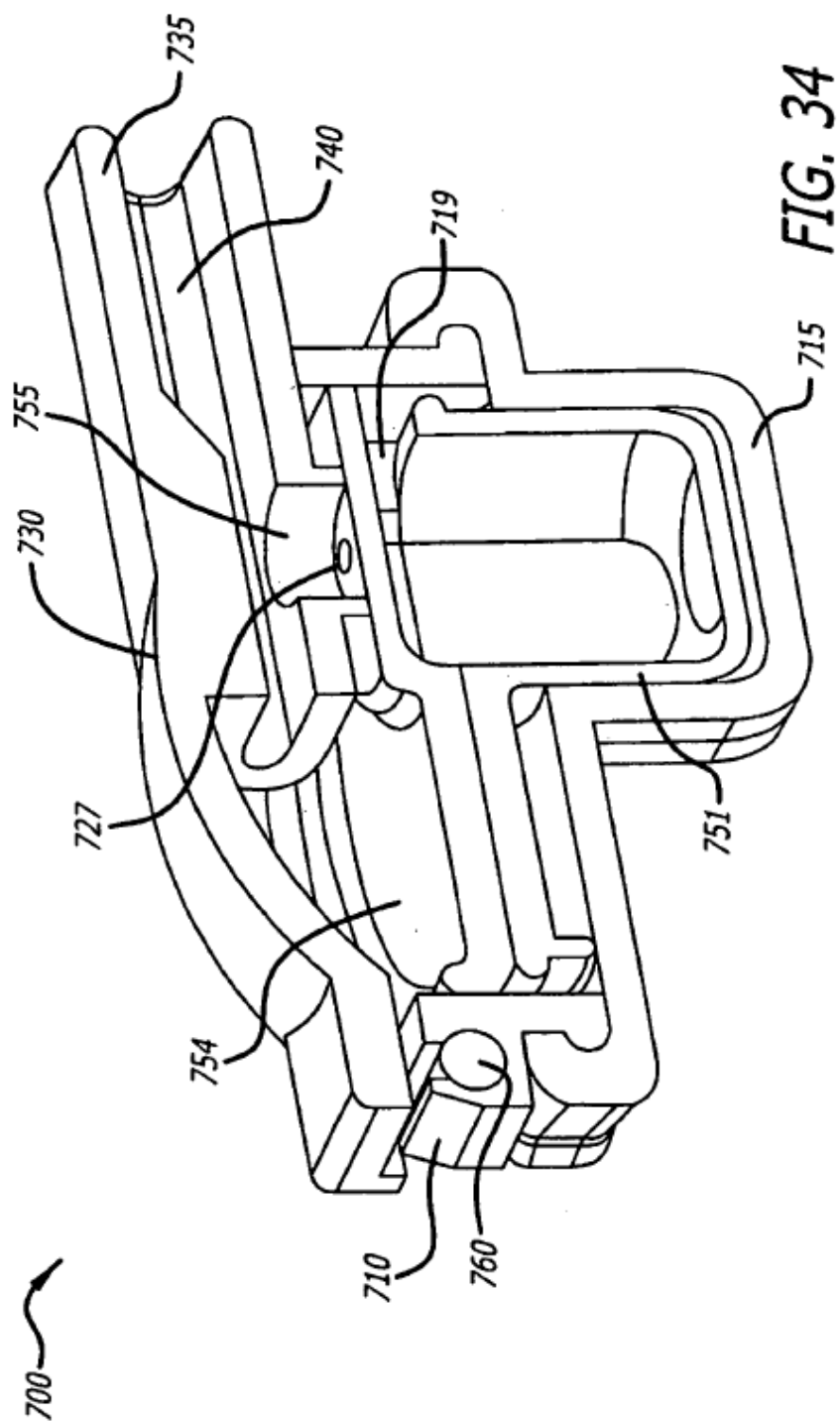


FIG. 35

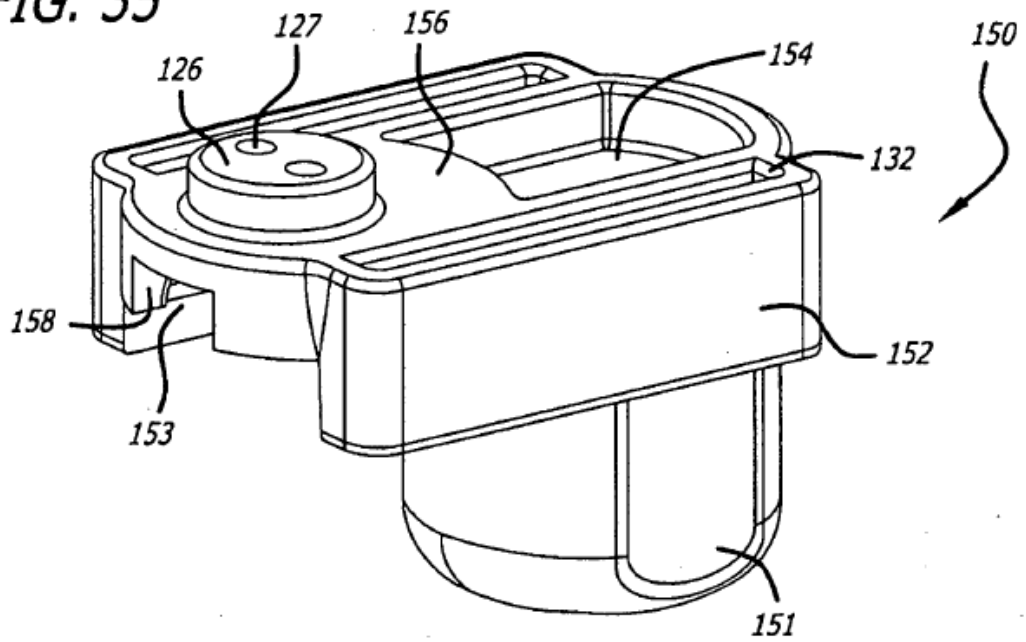
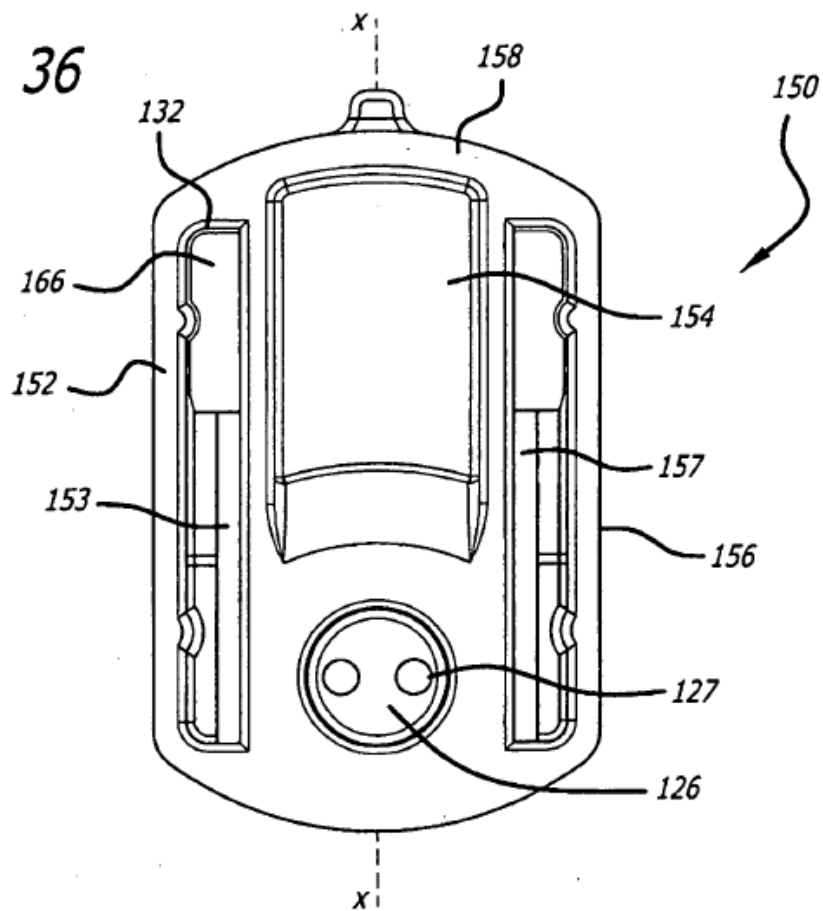


FIG. 36



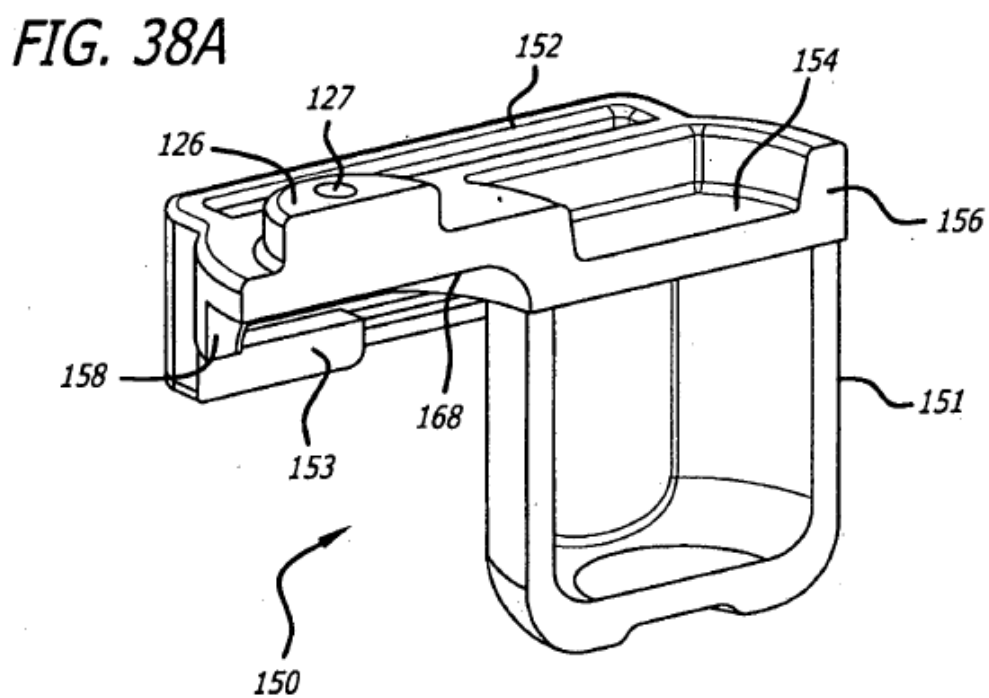
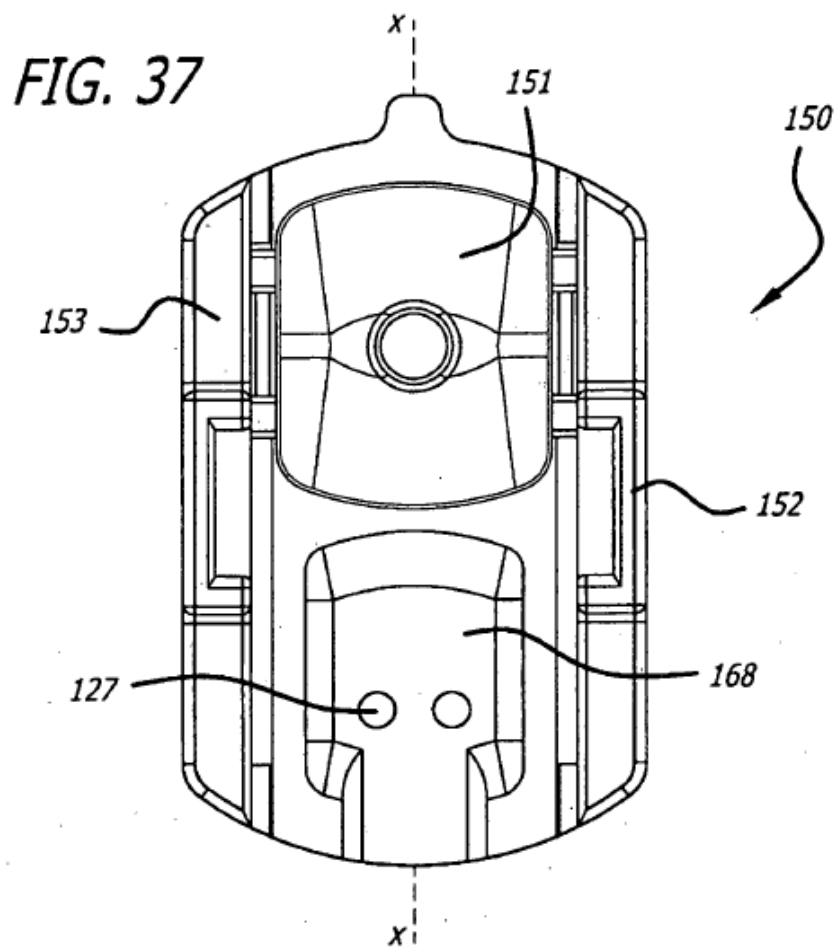


FIG. 38B

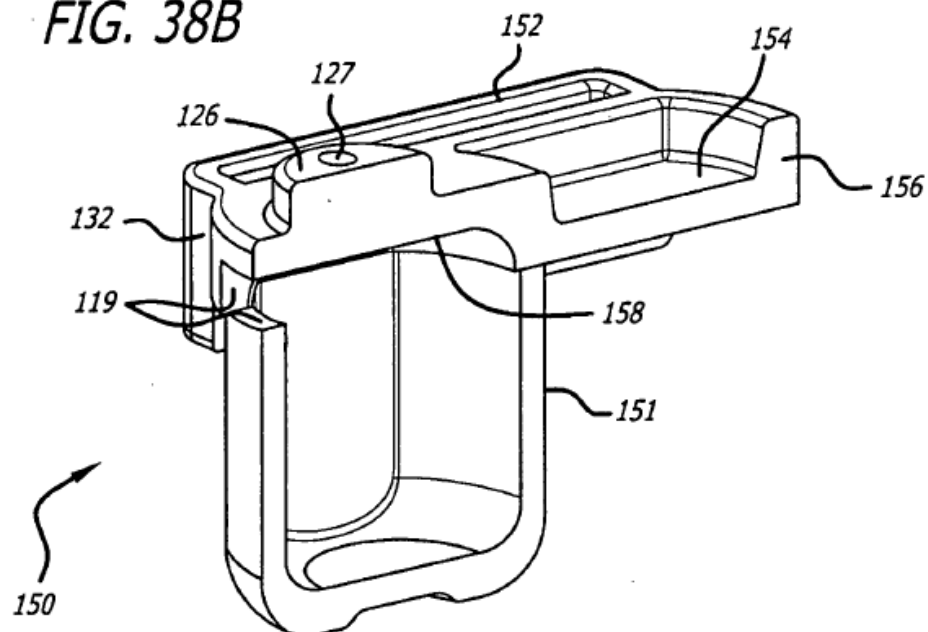
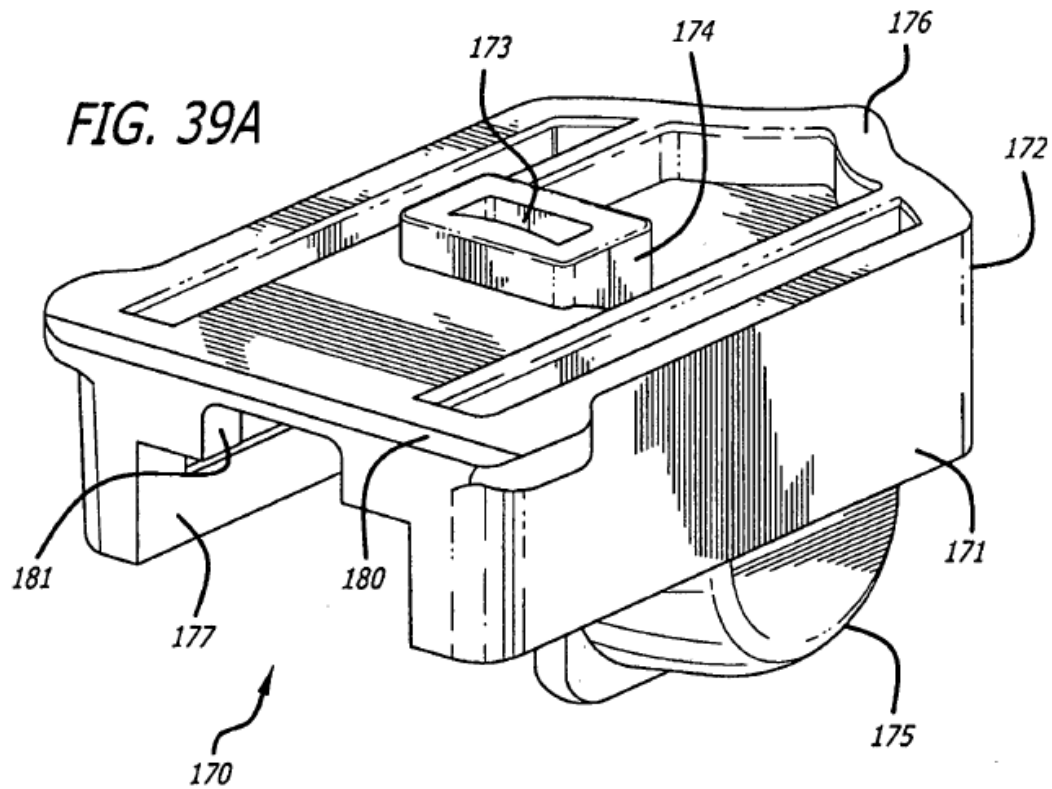
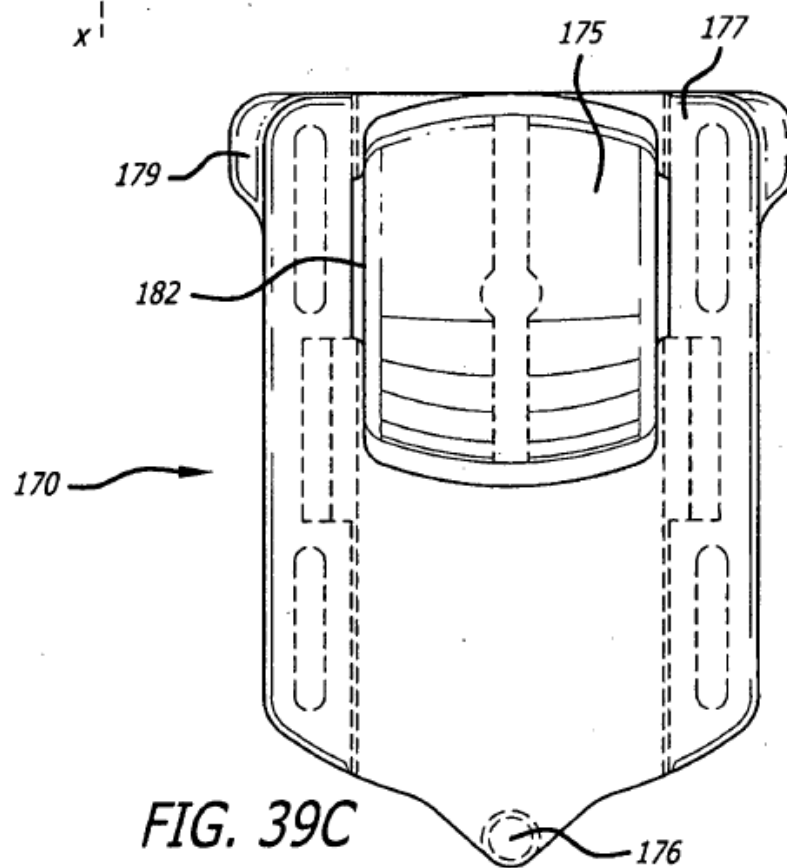
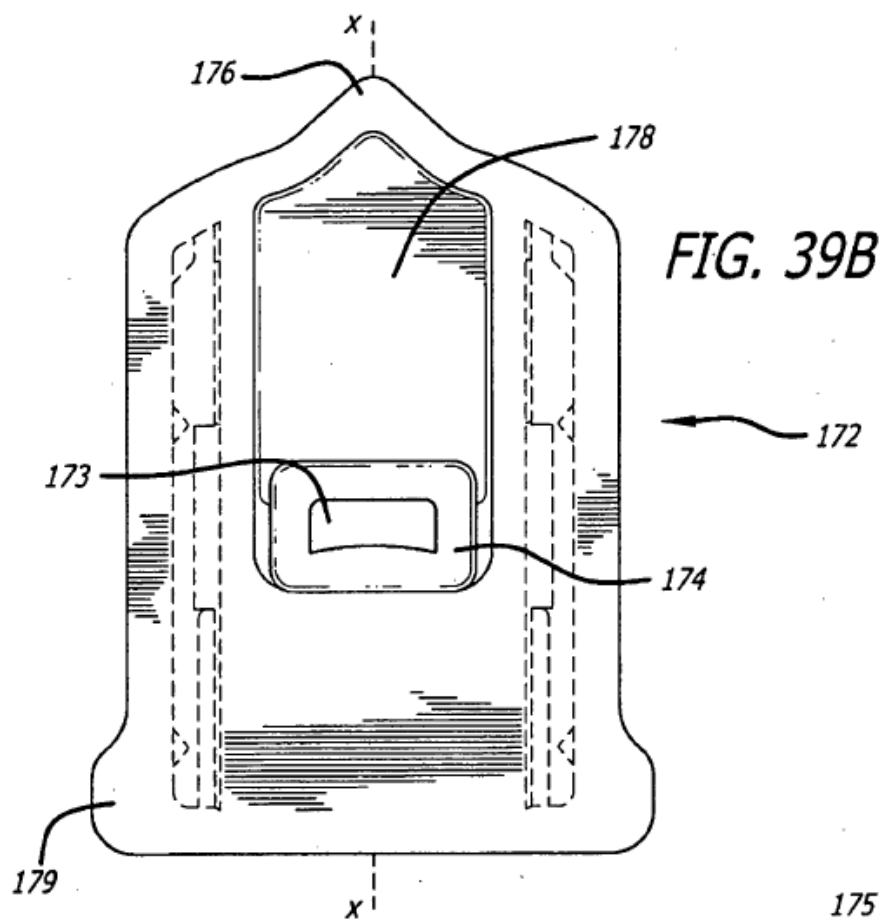


FIG. 39A





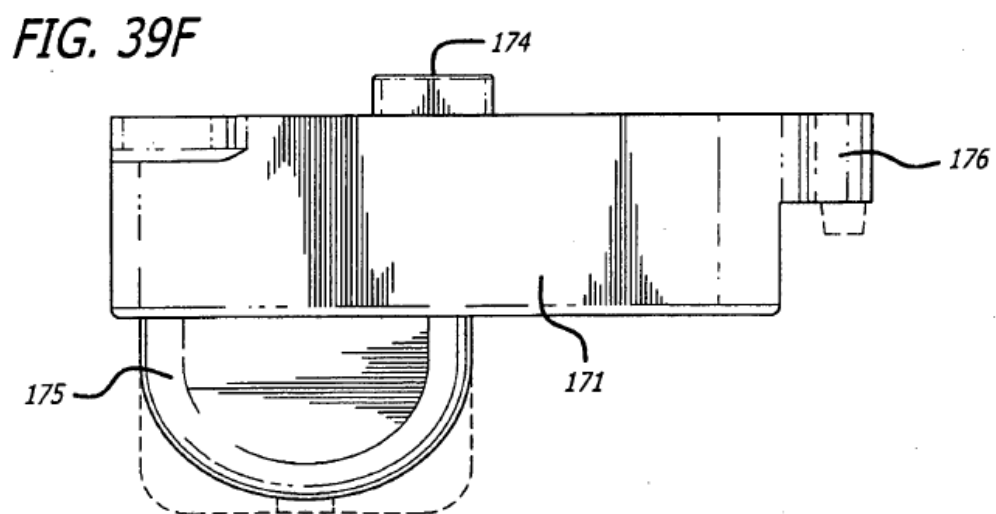
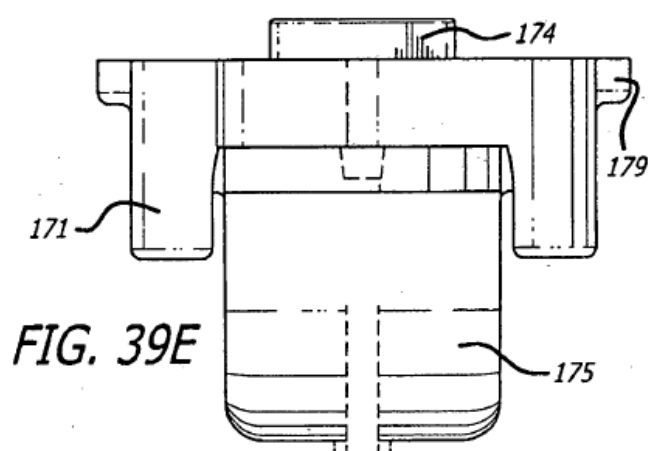
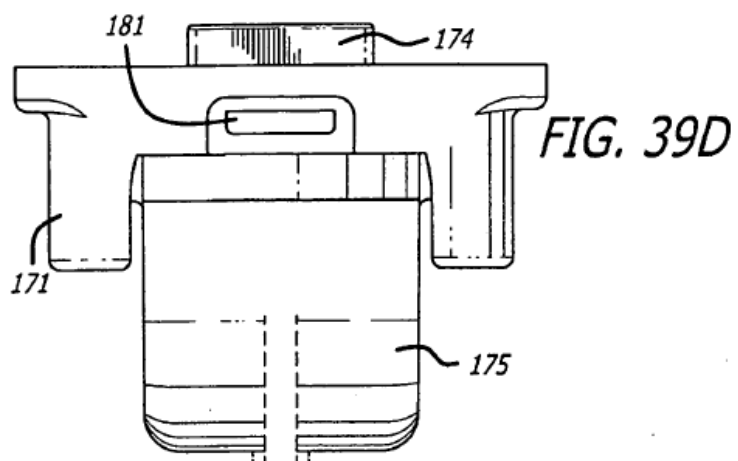


FIG. 39G

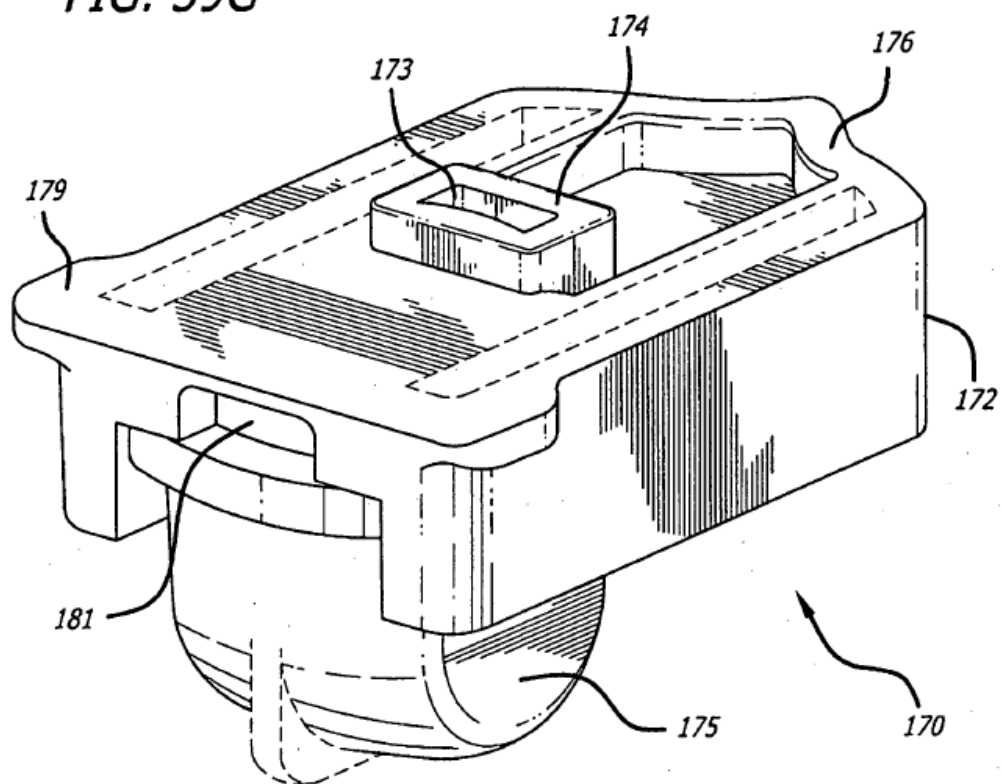


FIG. 39H

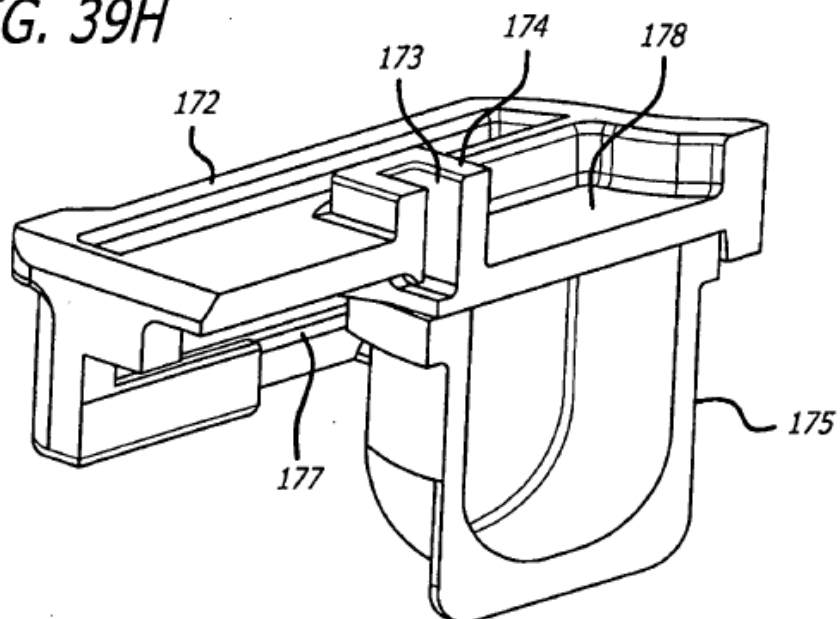


FIG. 39I

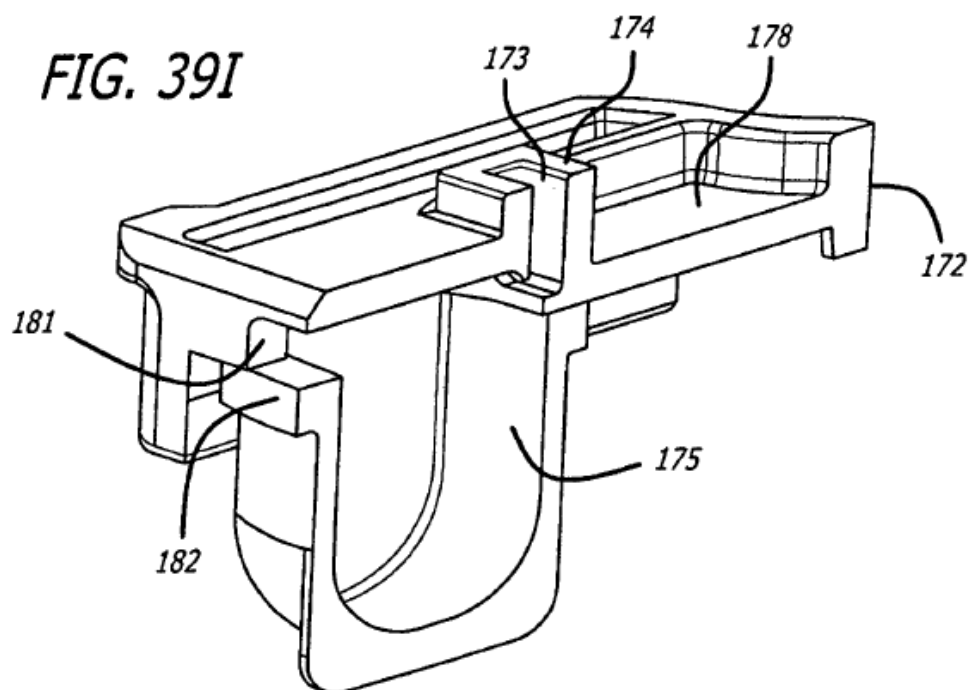


FIG. 40

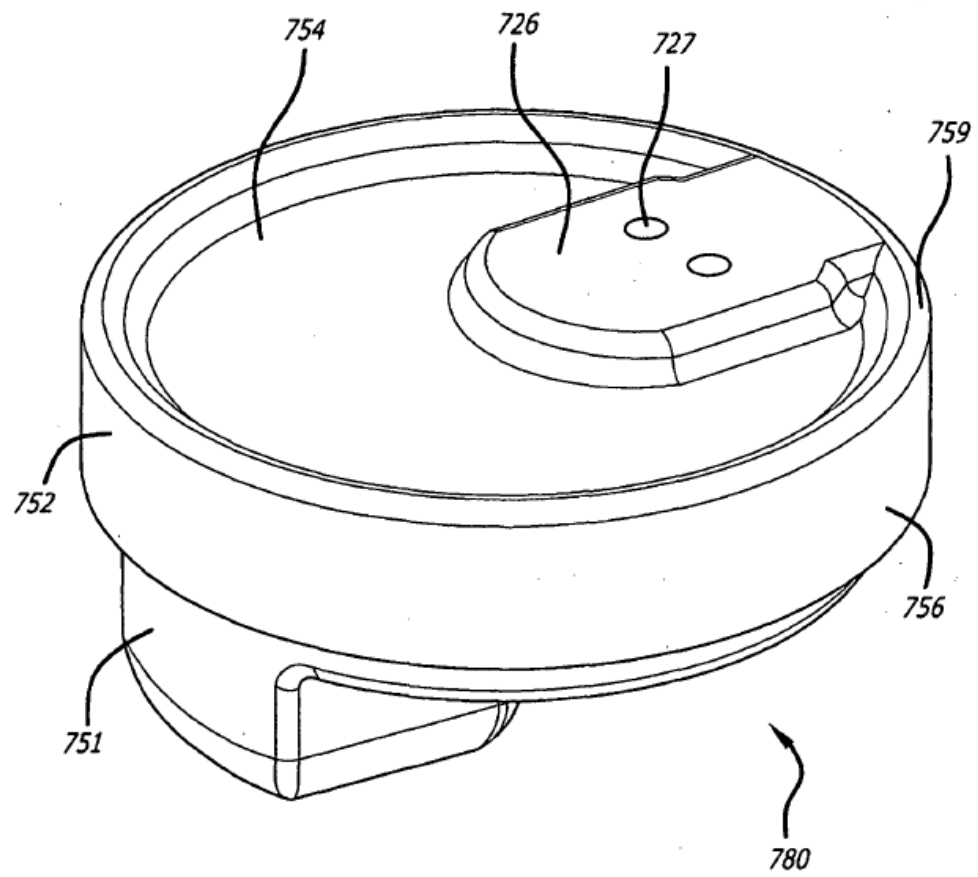


FIG. 41

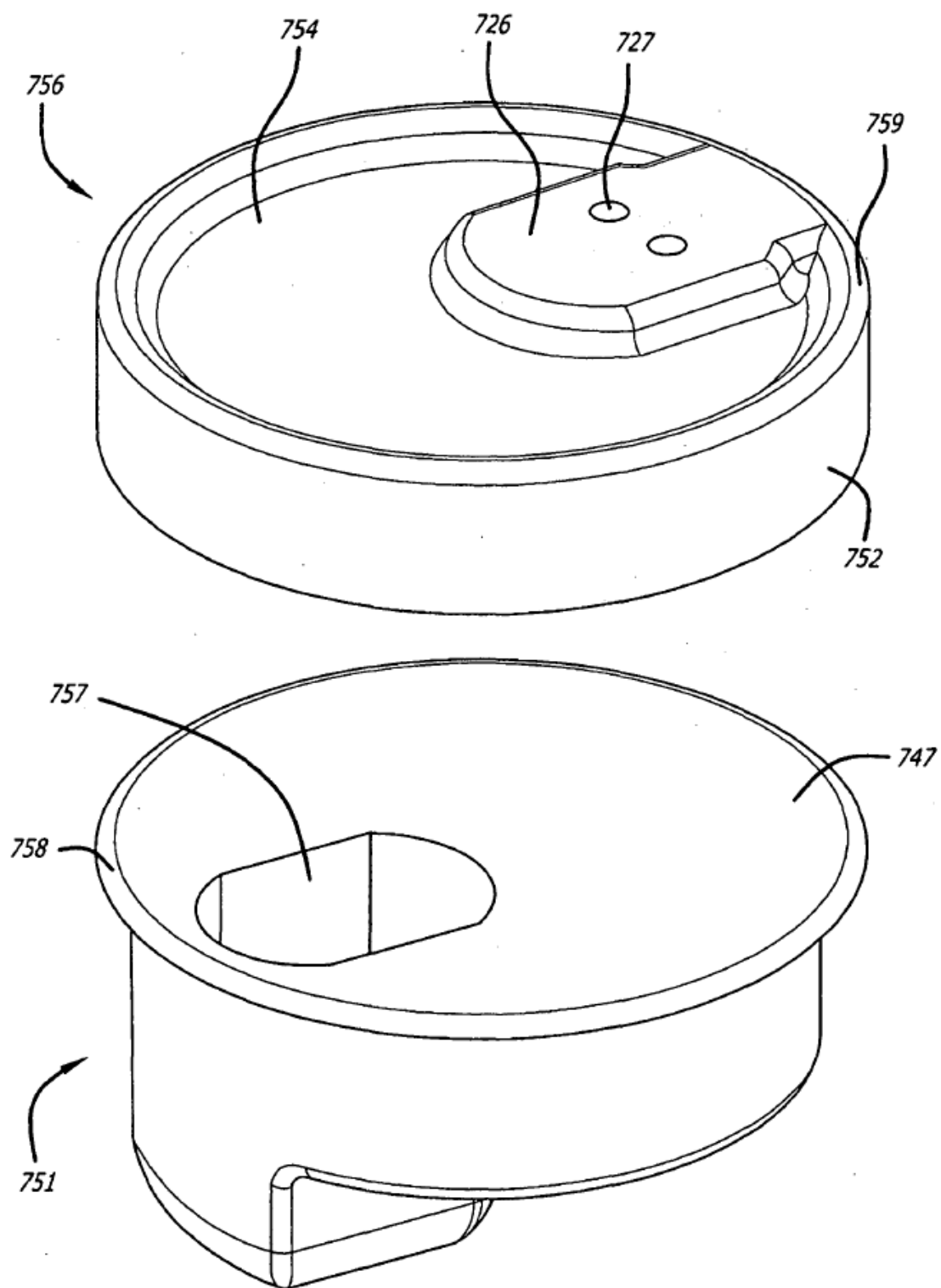
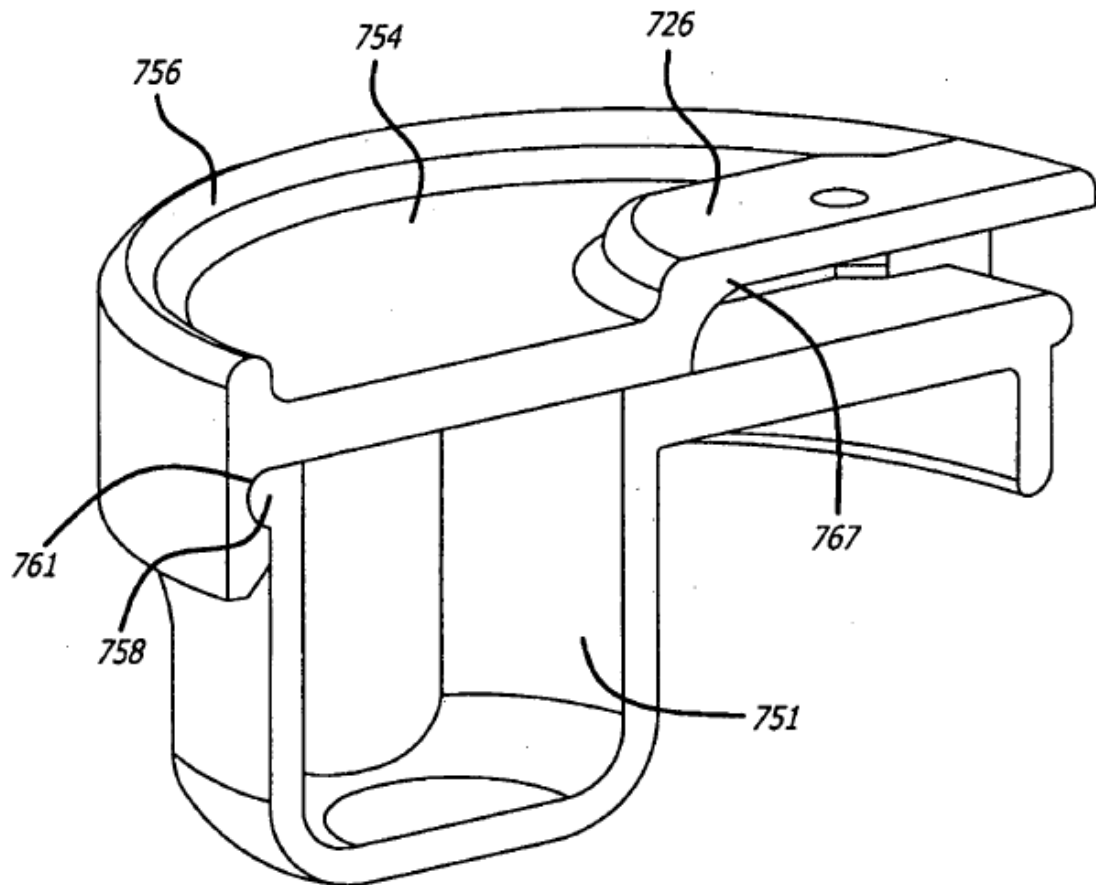
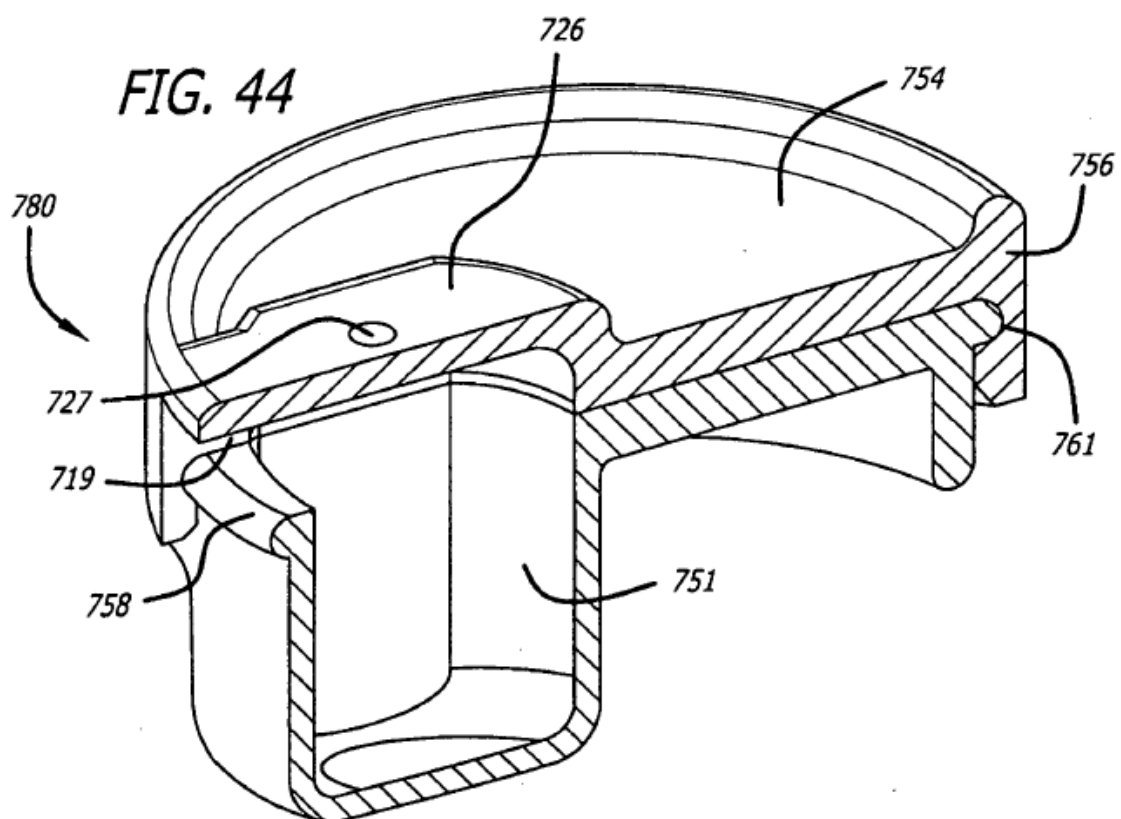
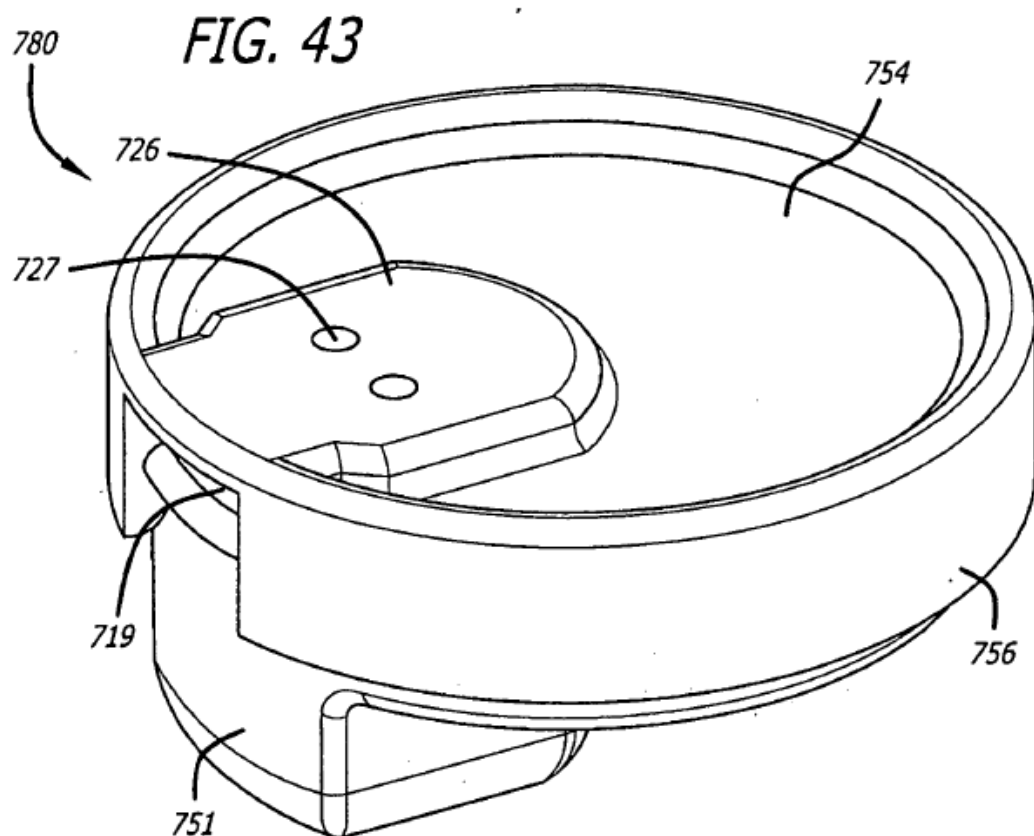


FIG. 42





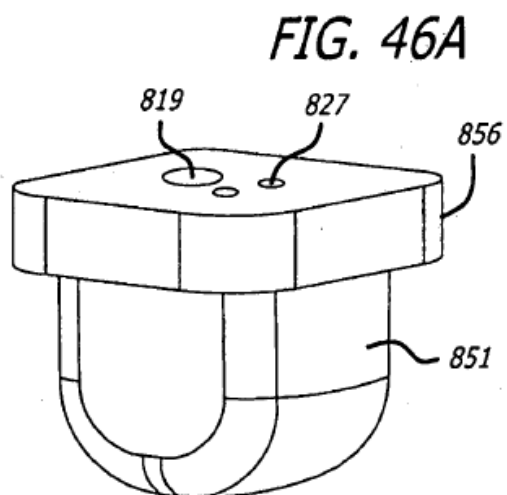
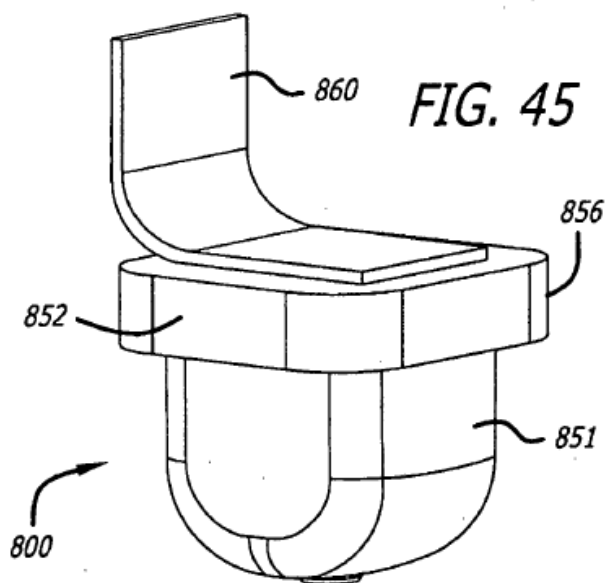


FIG. 46B

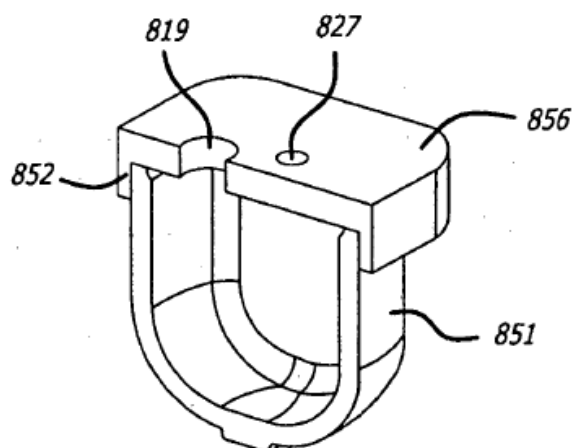


FIG. 47A

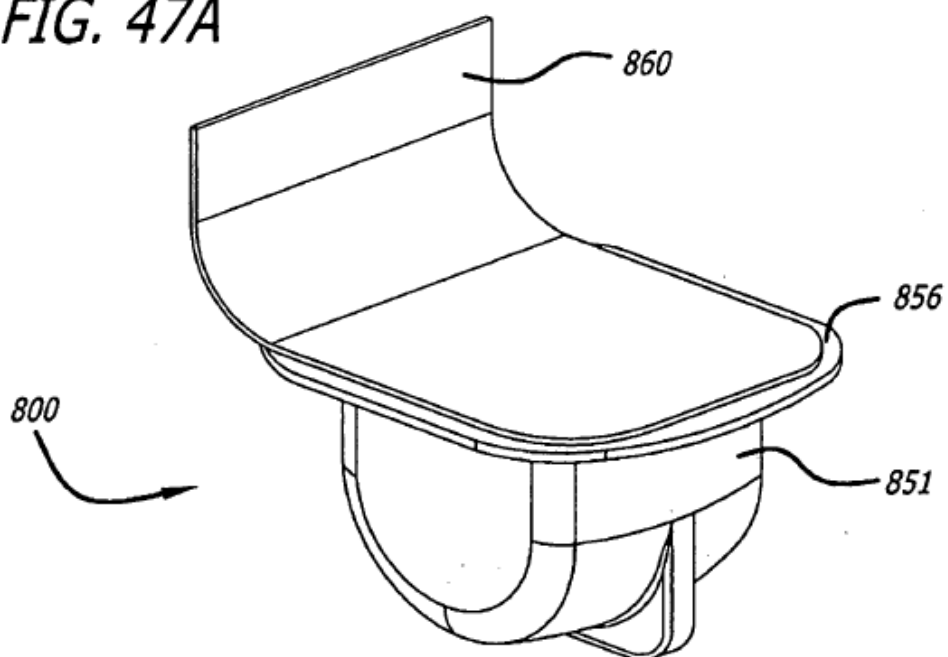
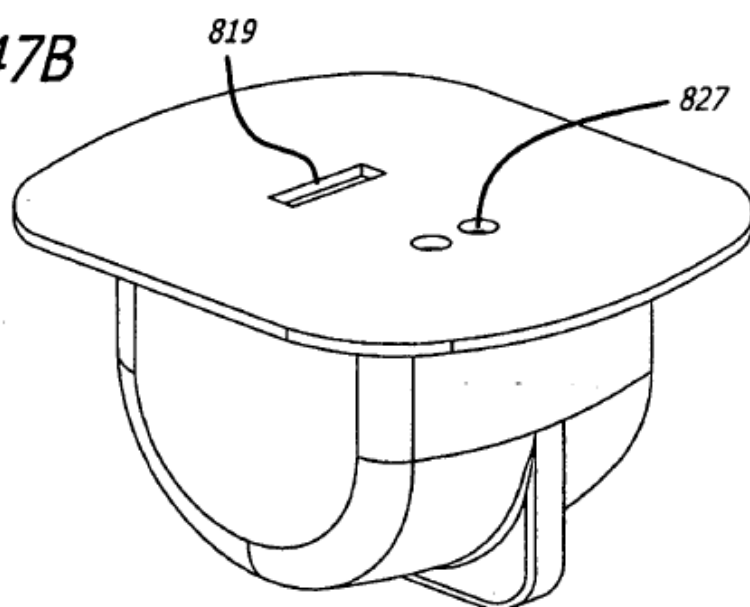
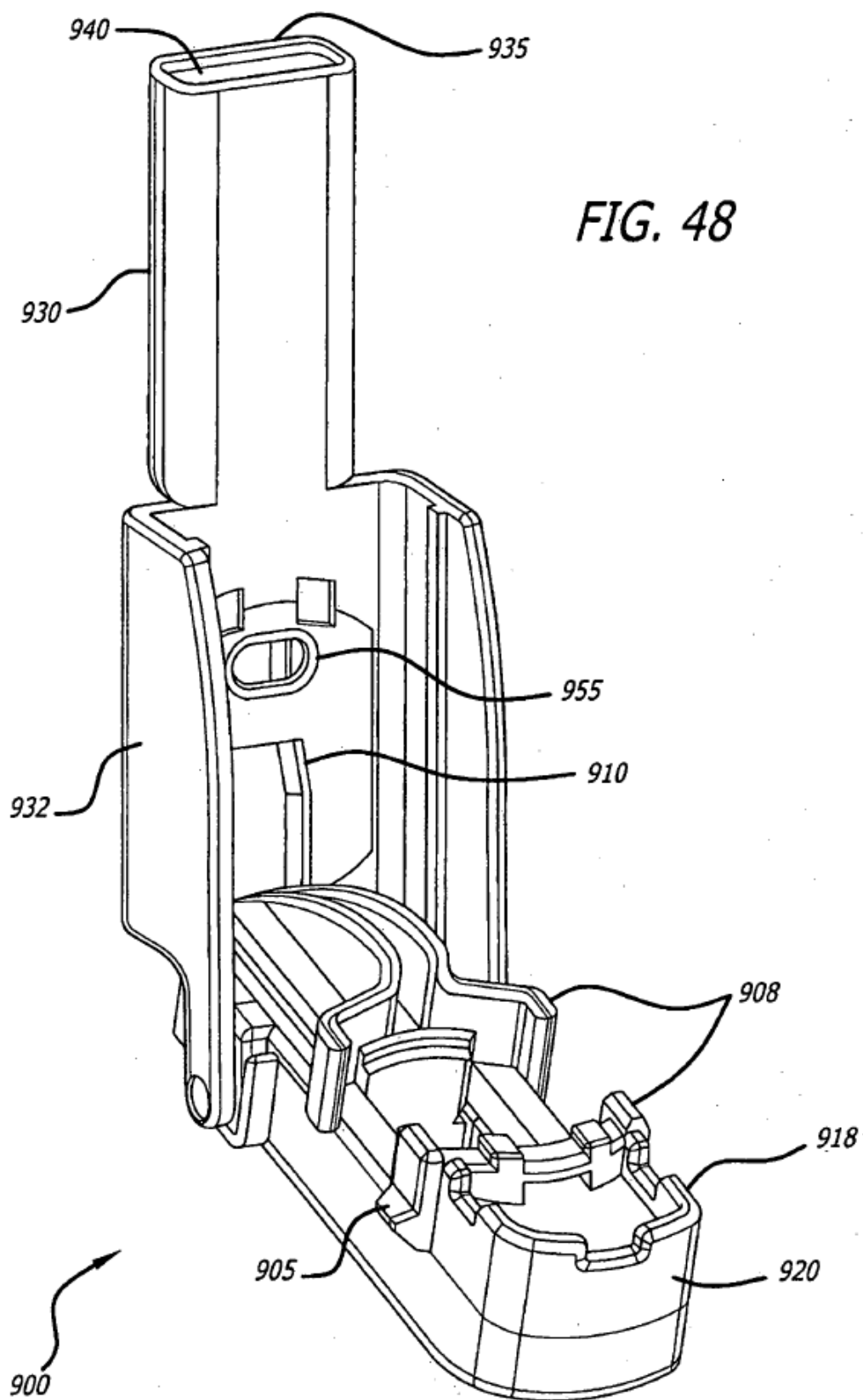


FIG. 47B





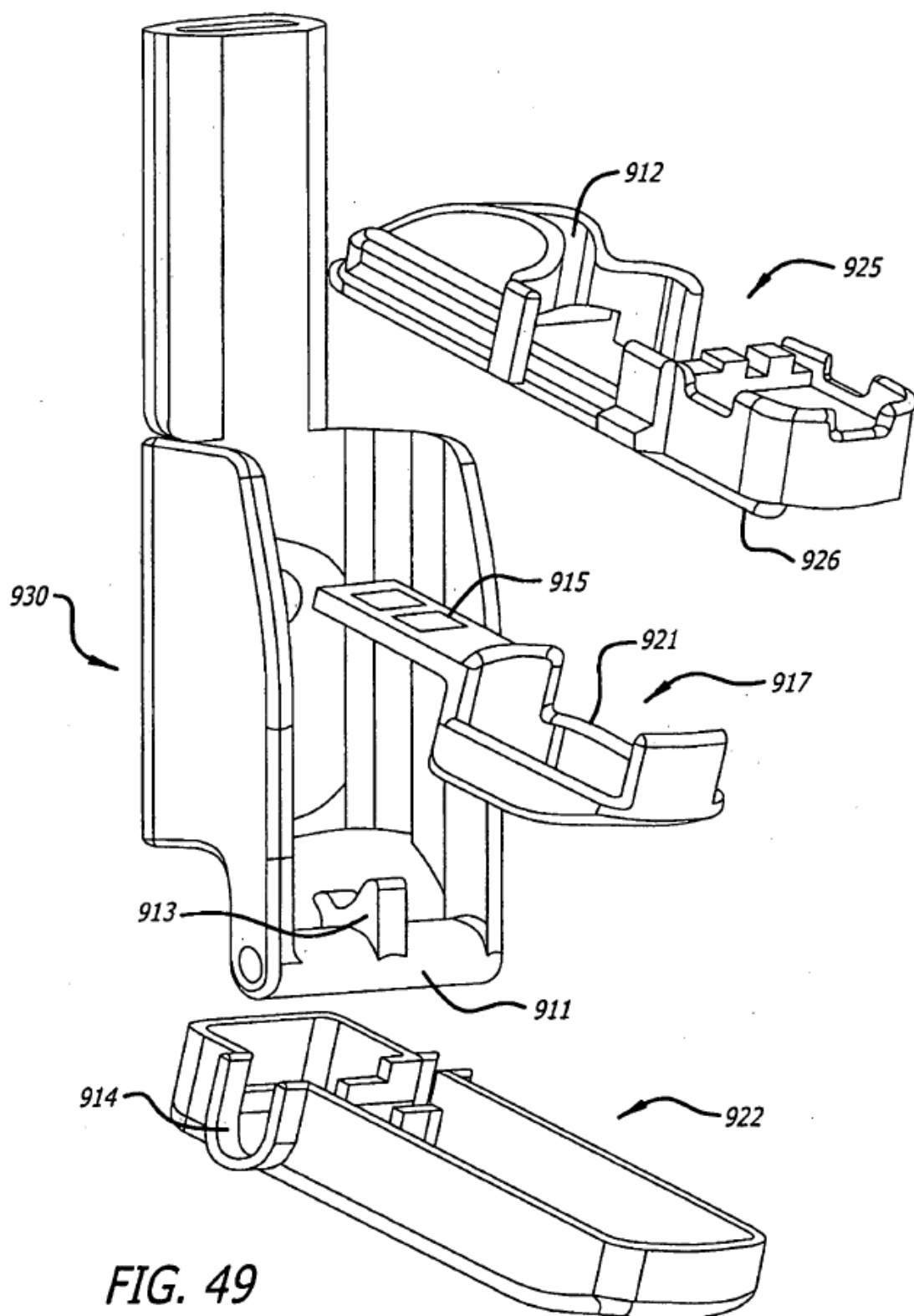
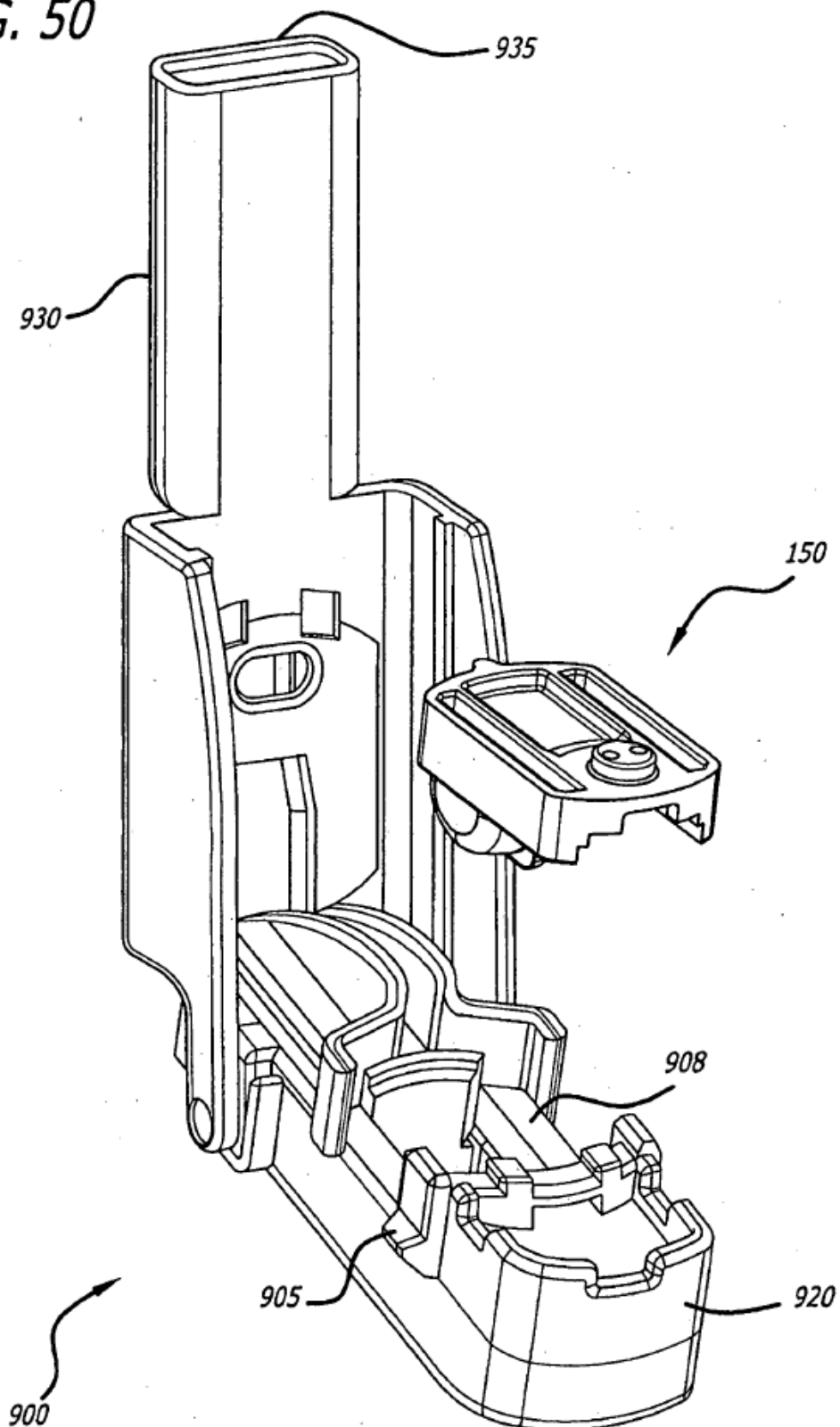
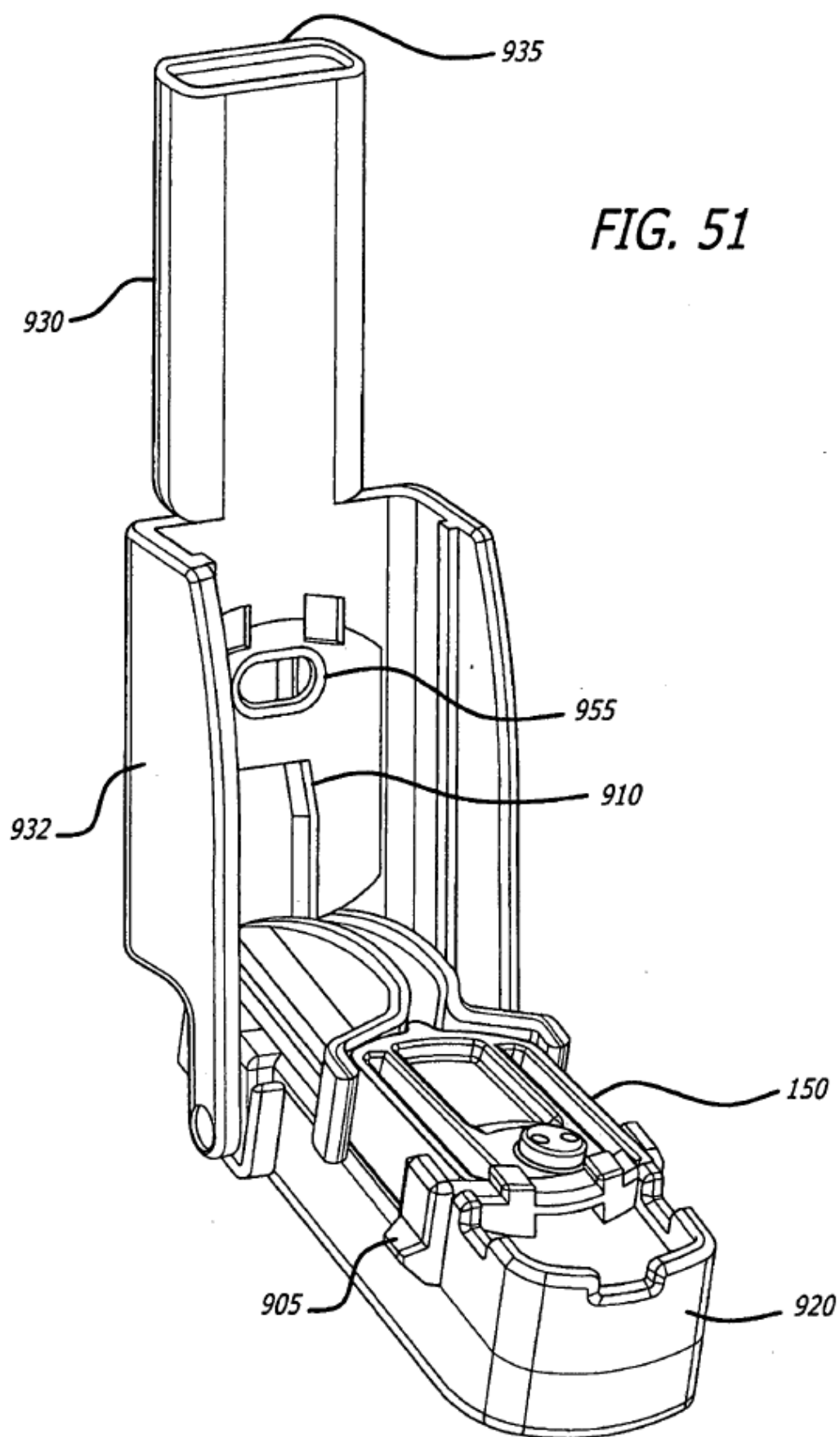
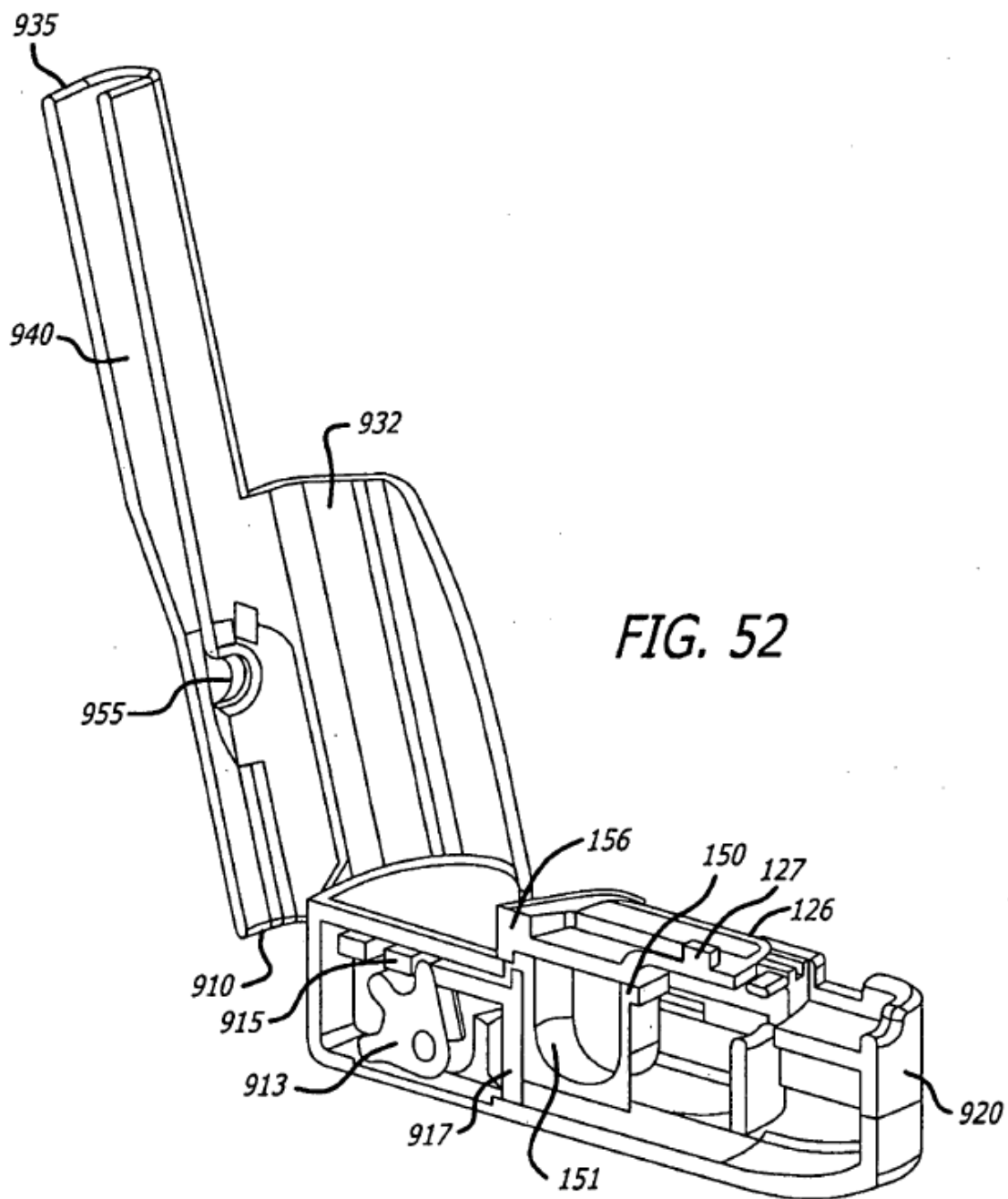
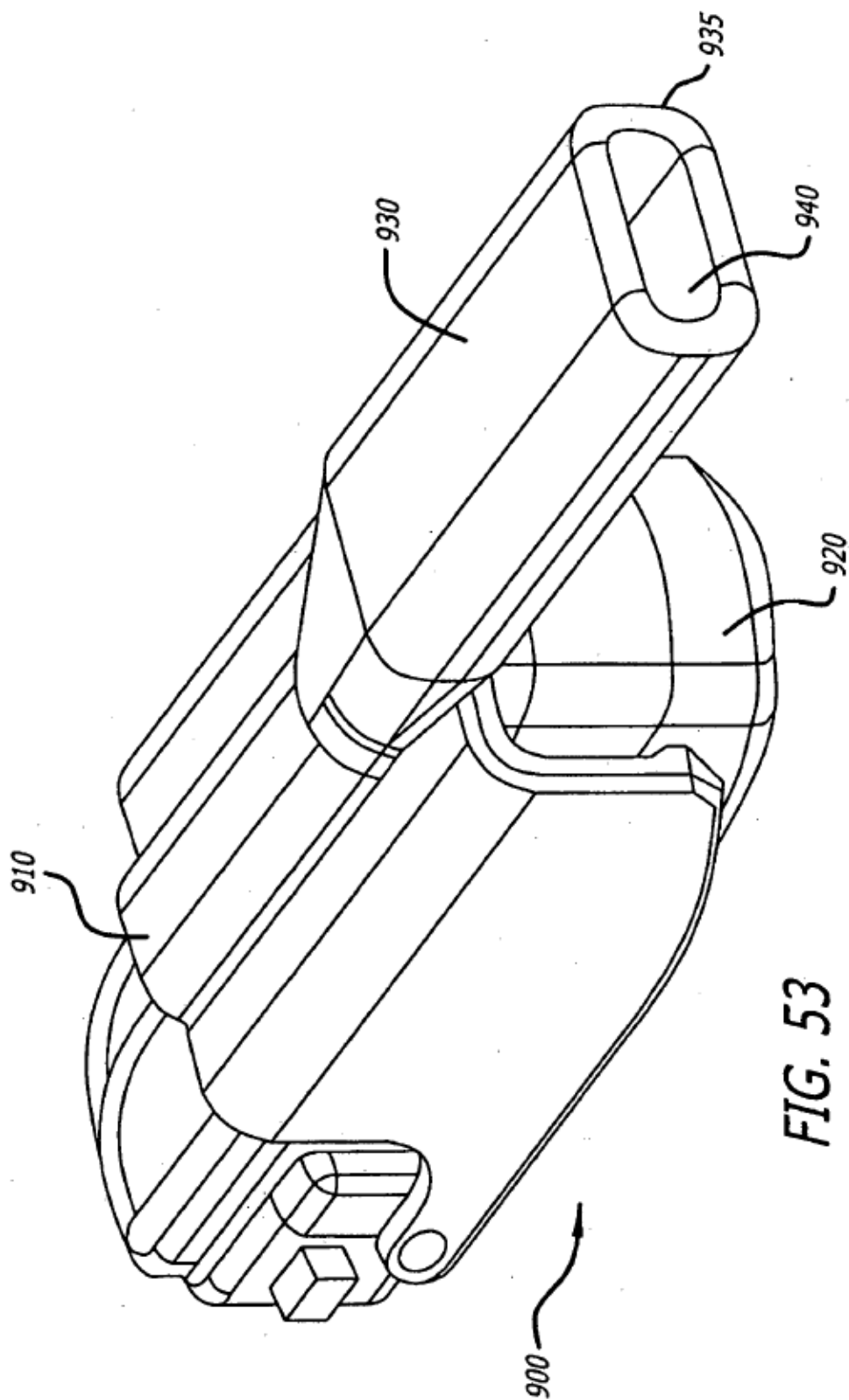


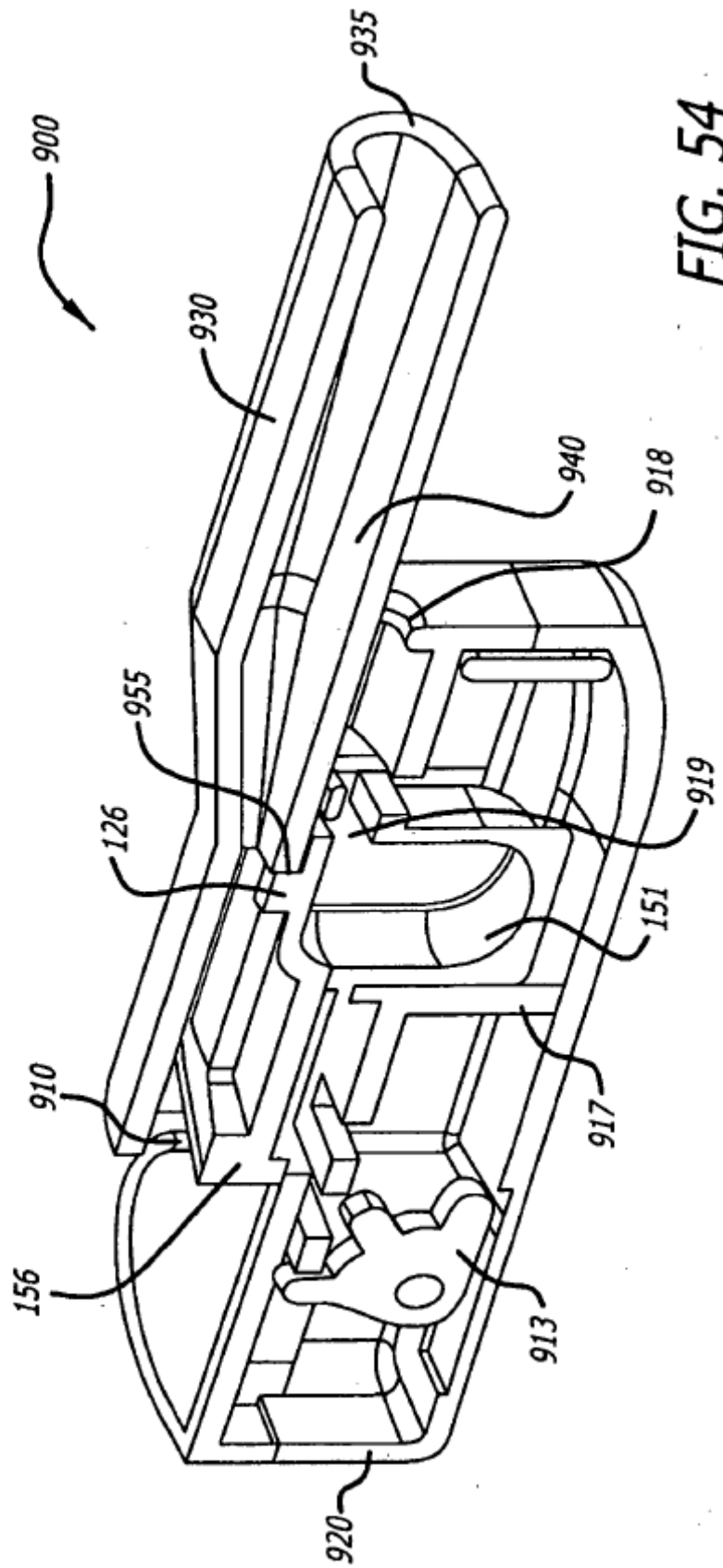
FIG. 50

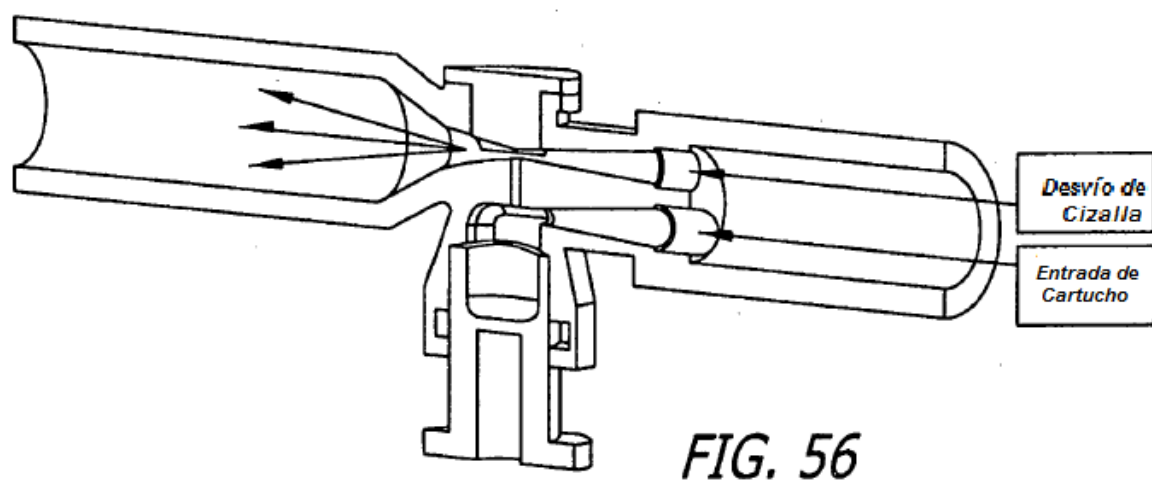
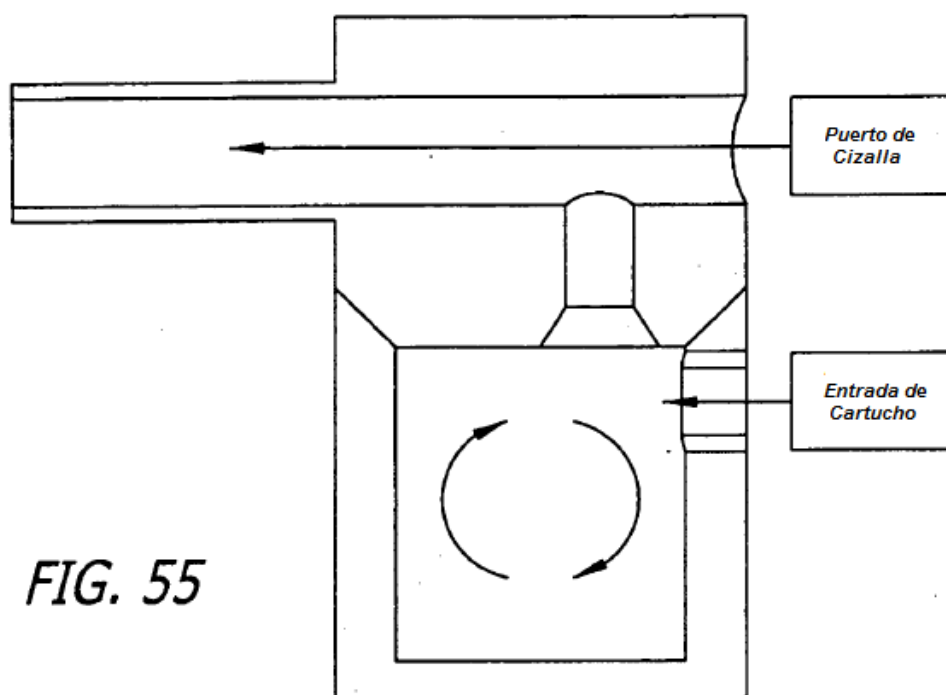


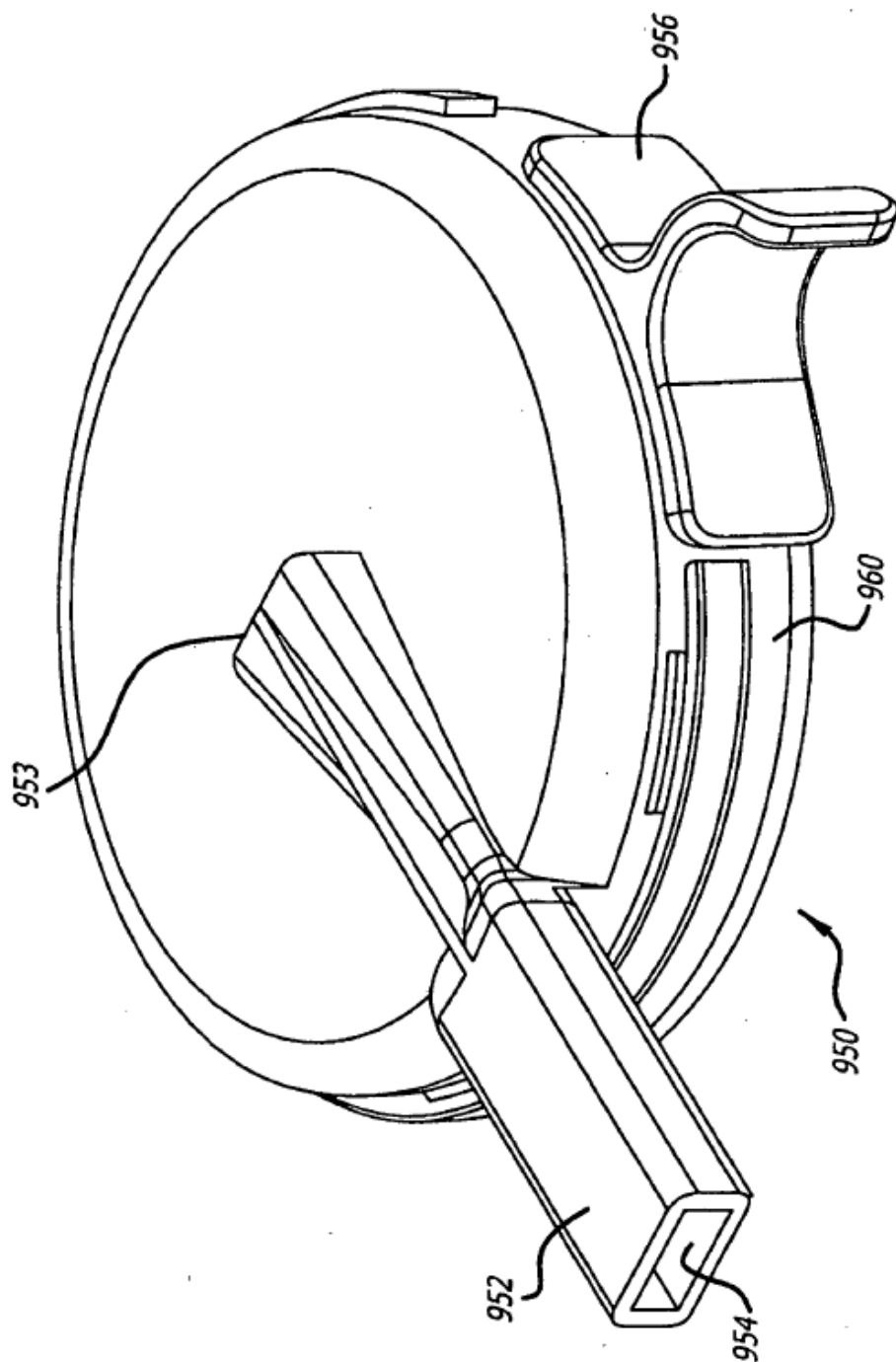












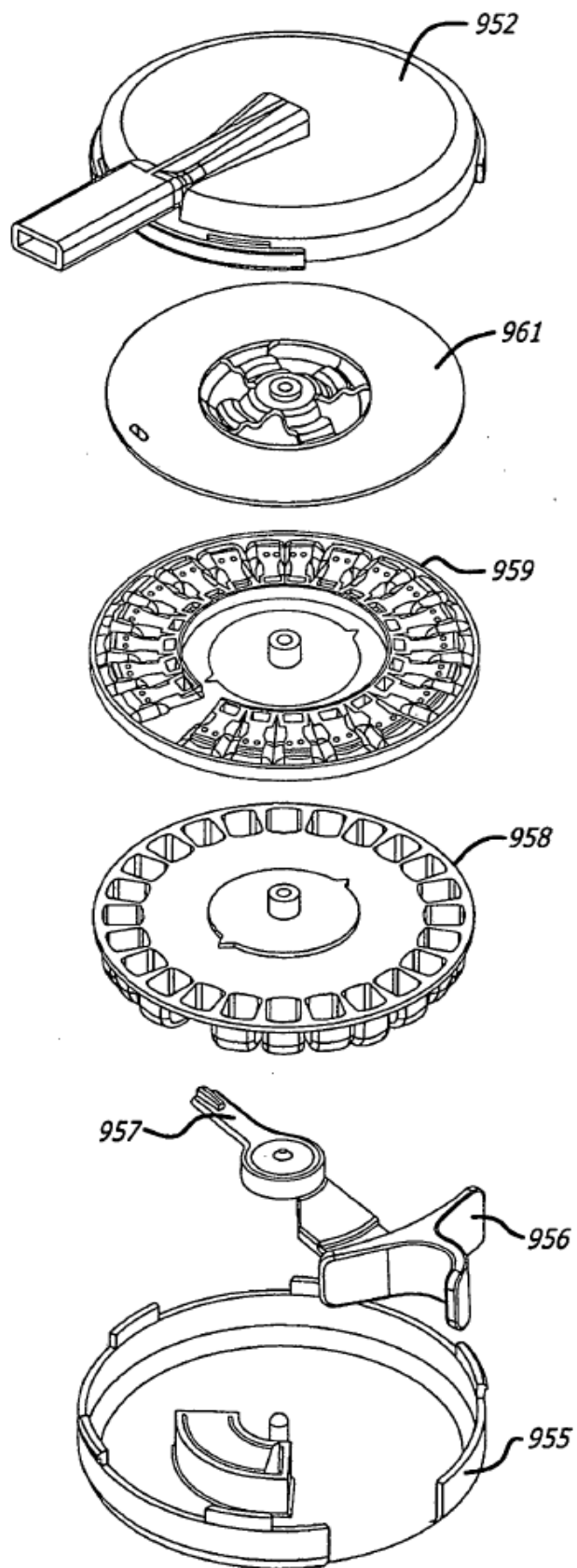


FIG. 58

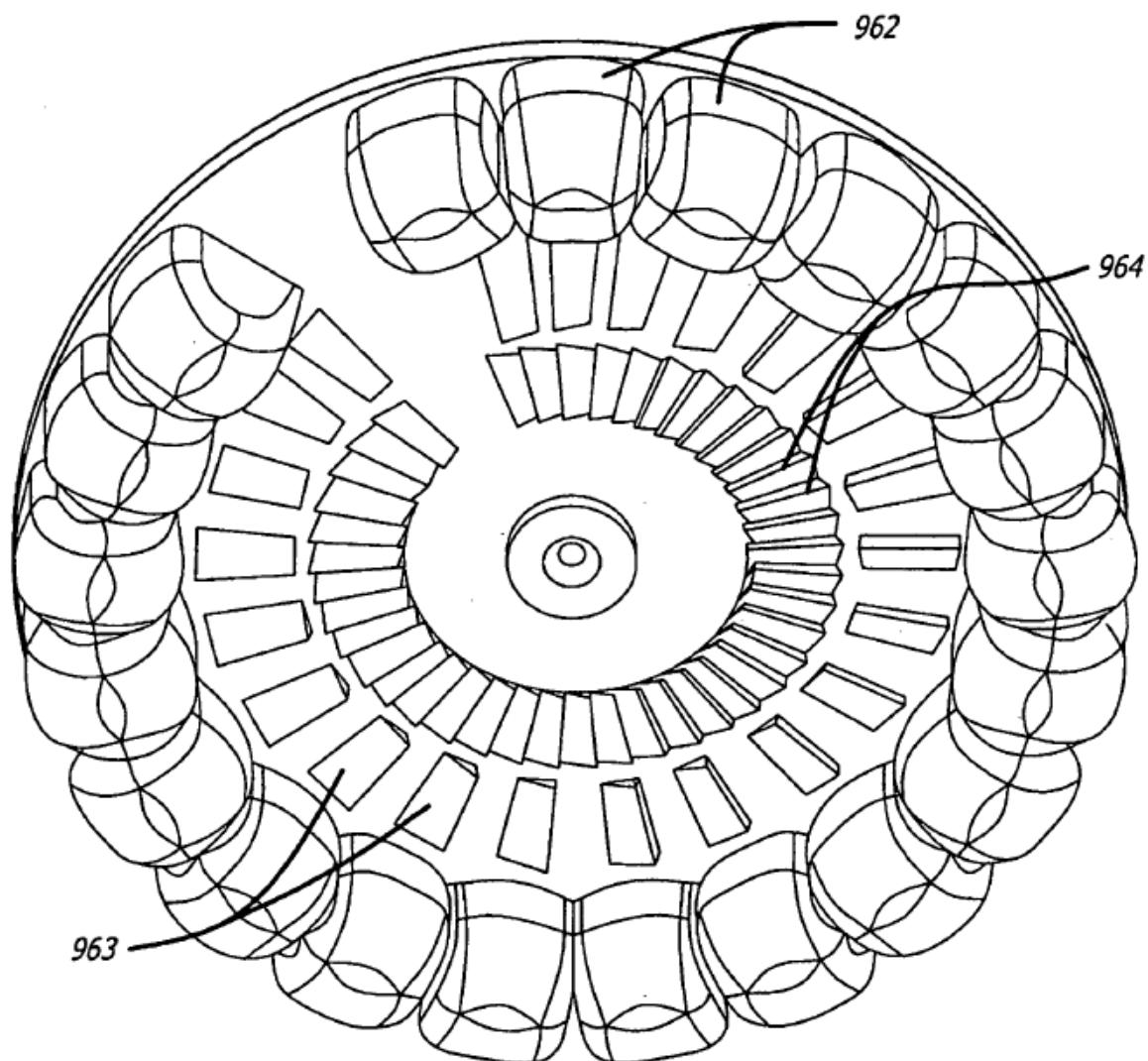
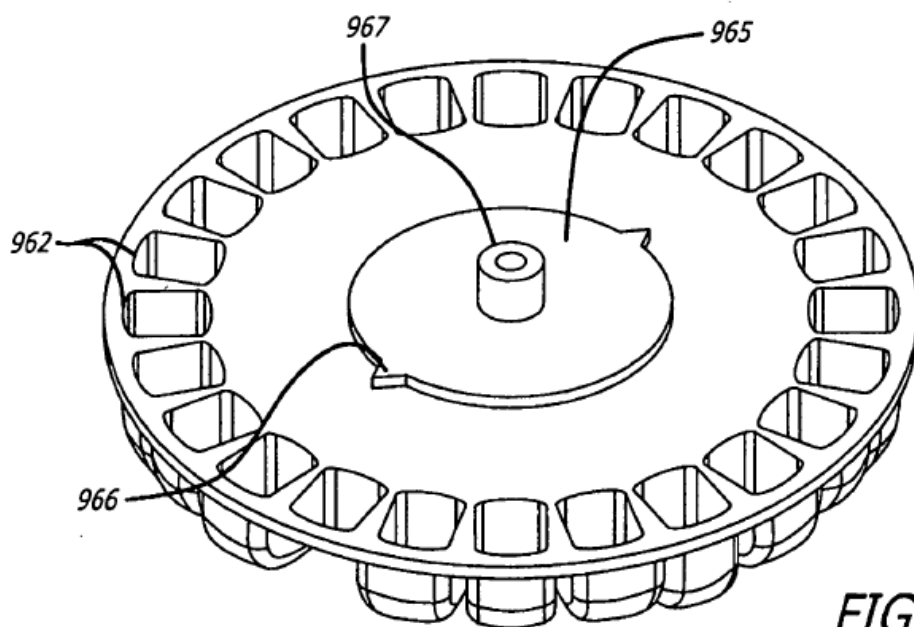
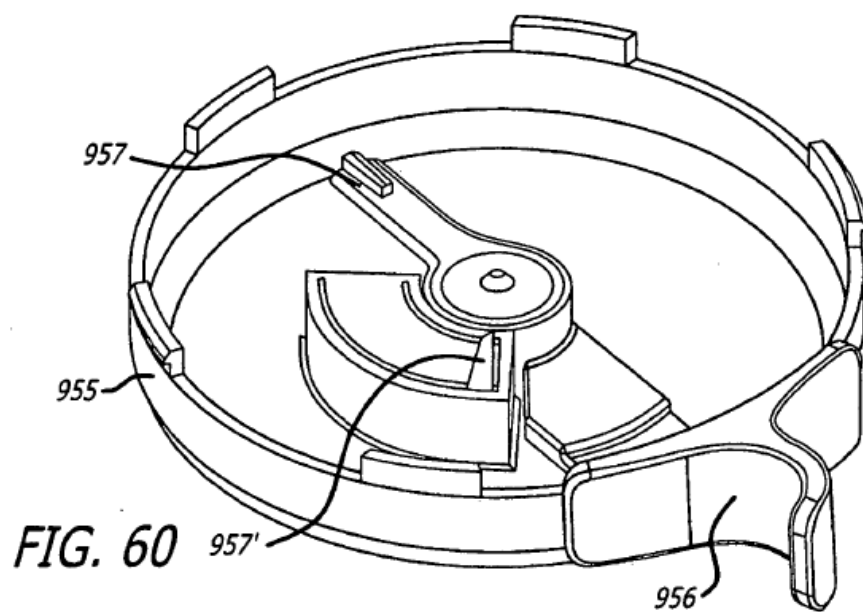


FIG. 59



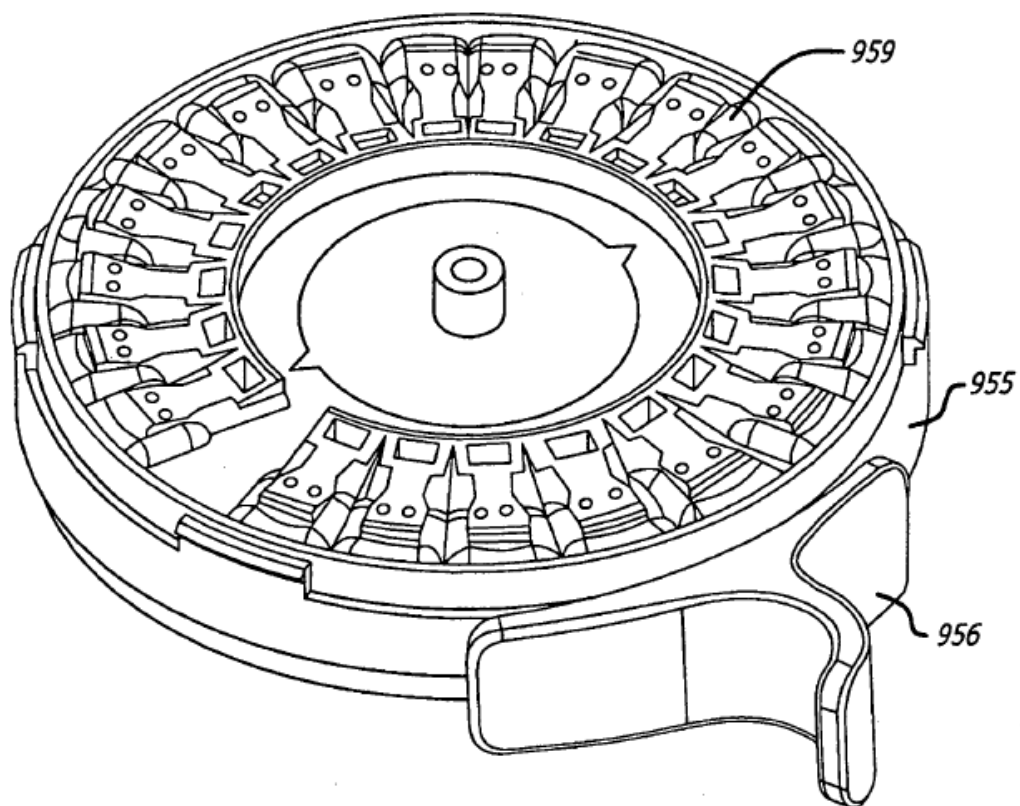


FIG. 62

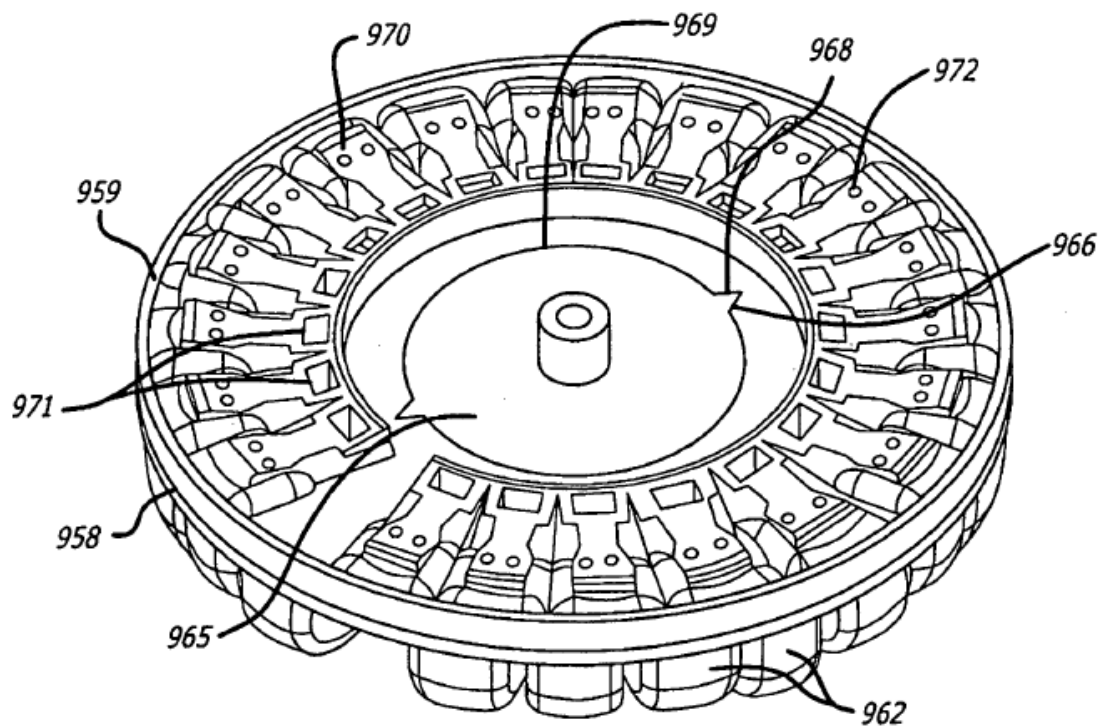


FIG. 63

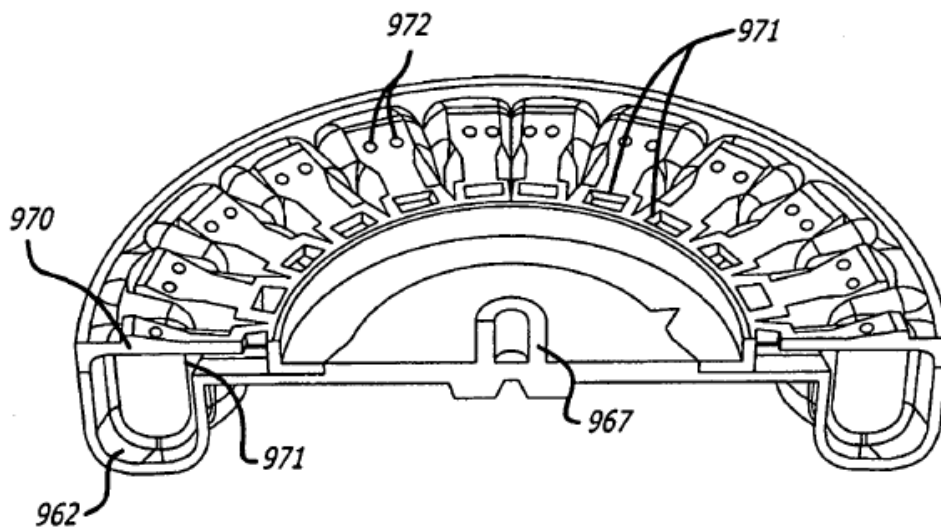
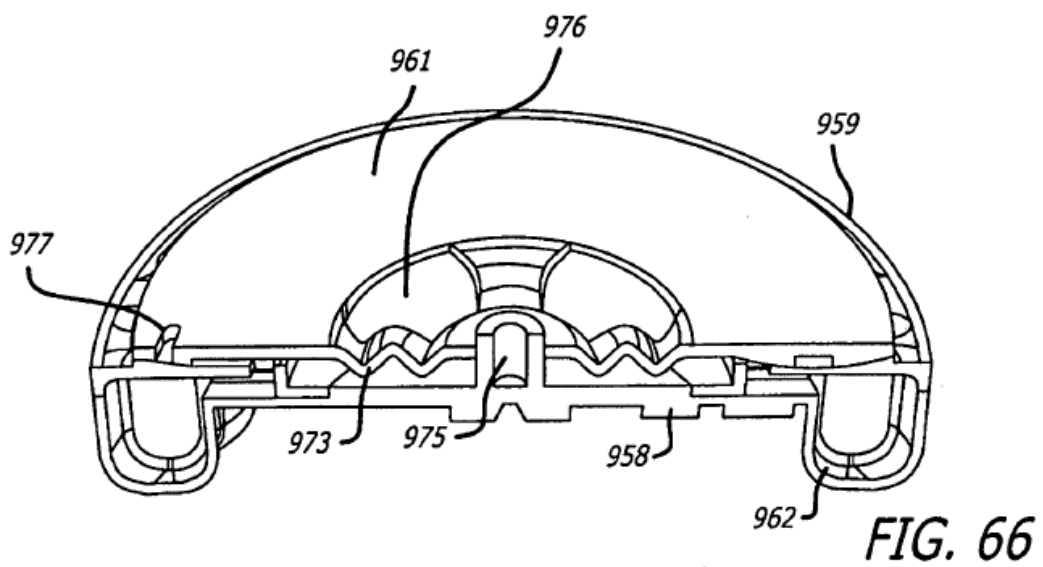
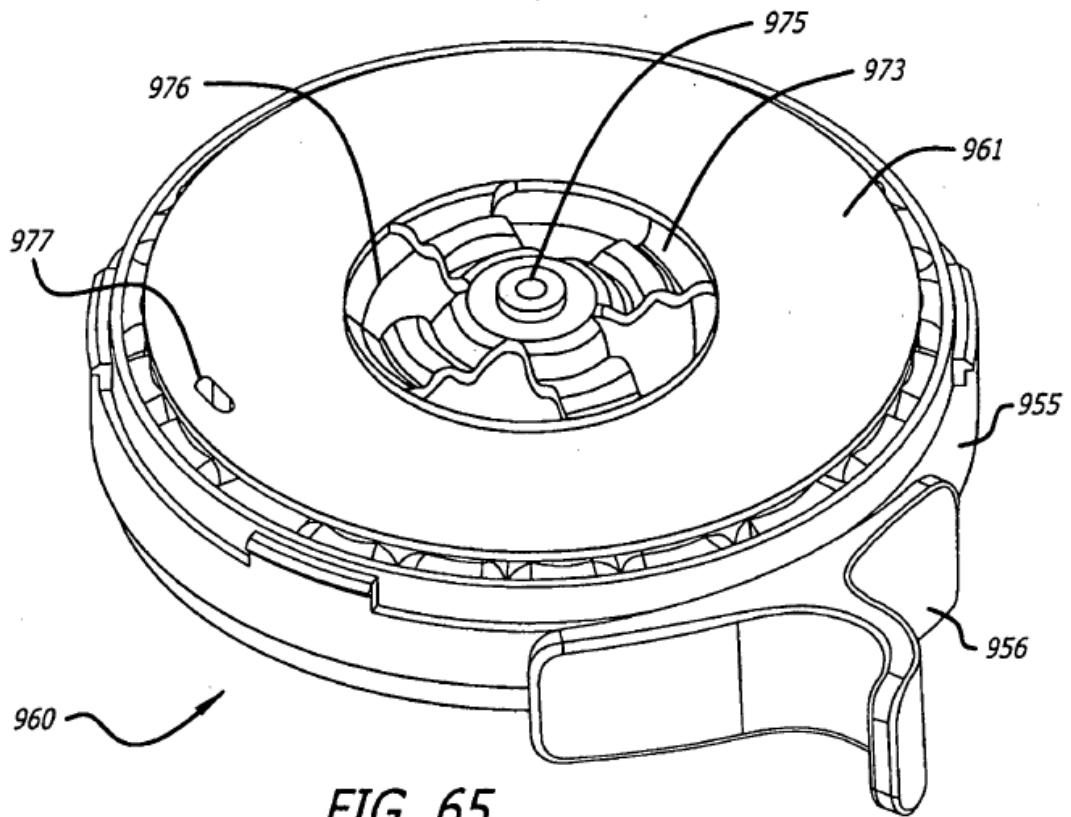


FIG. 64



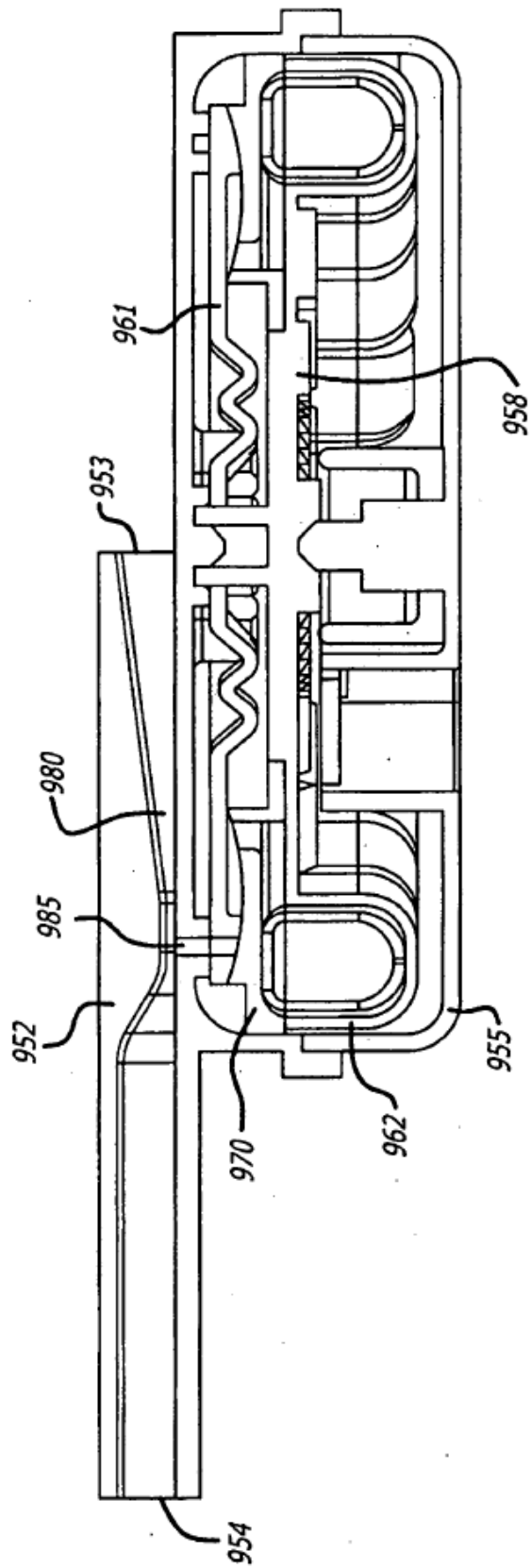


FIG. 67

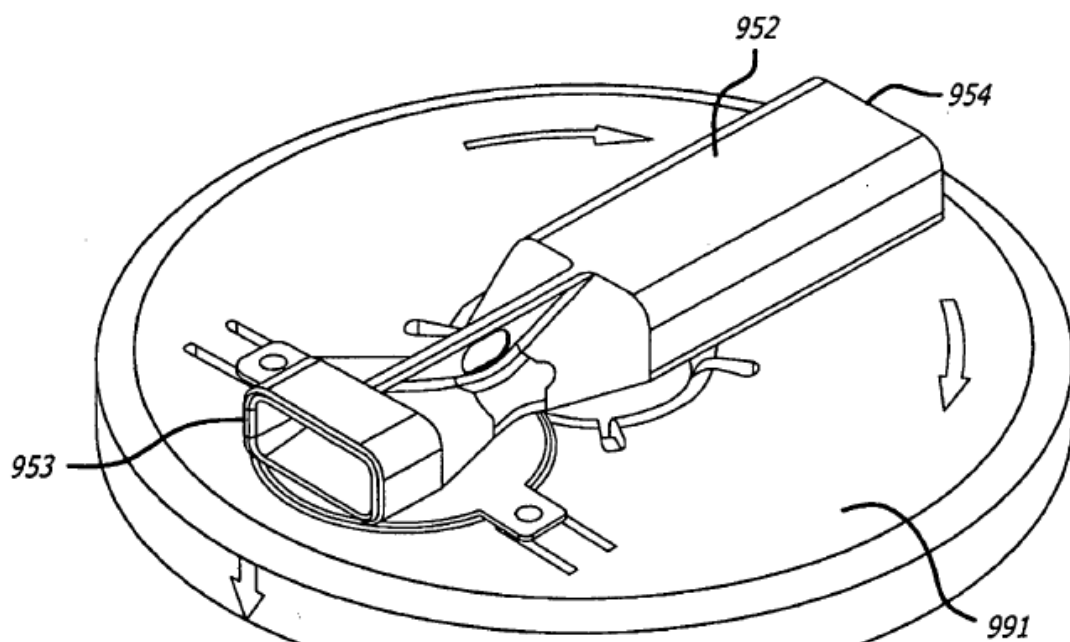


FIG. 68

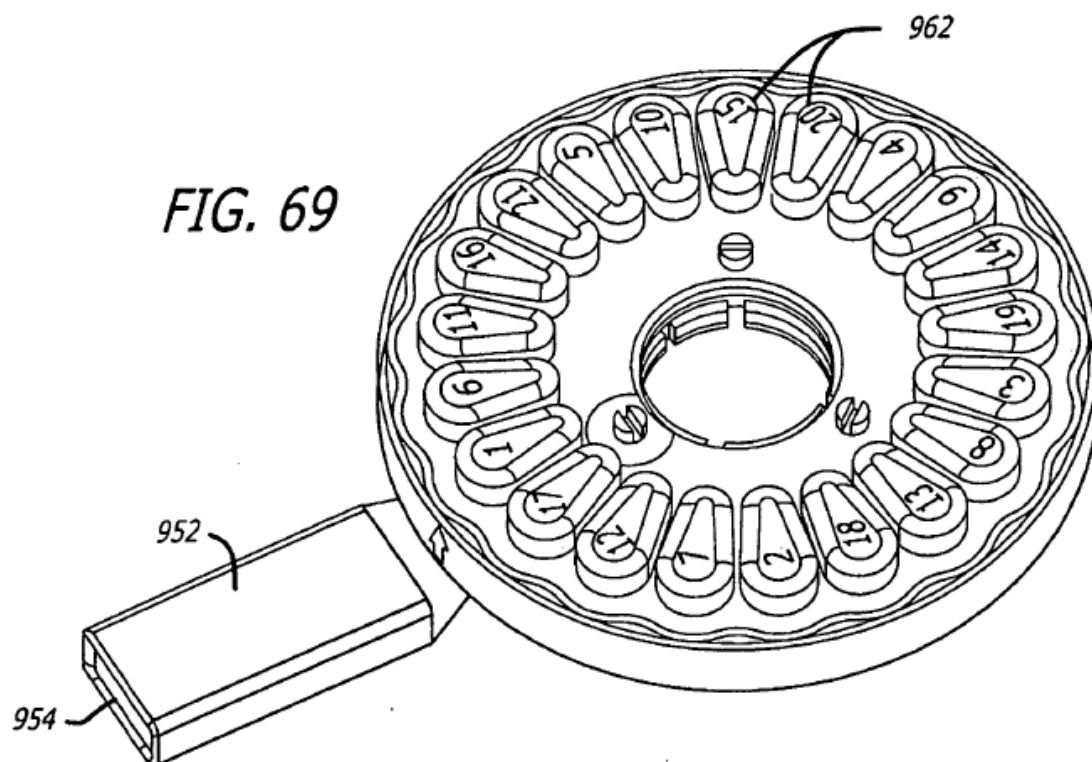


FIG. 69

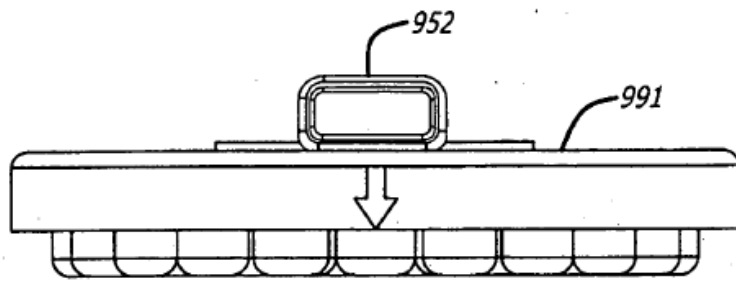


FIG. 70

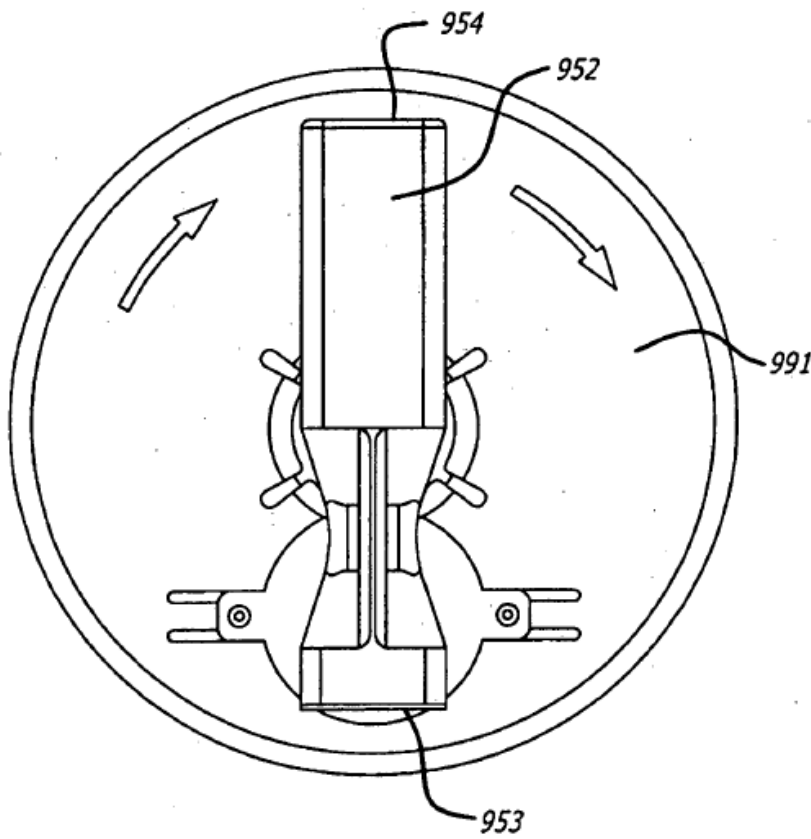


FIG. 71

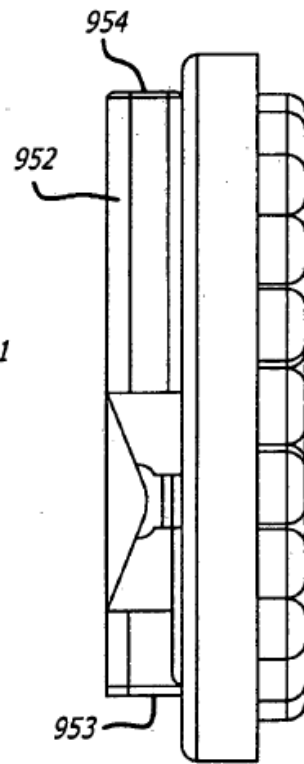
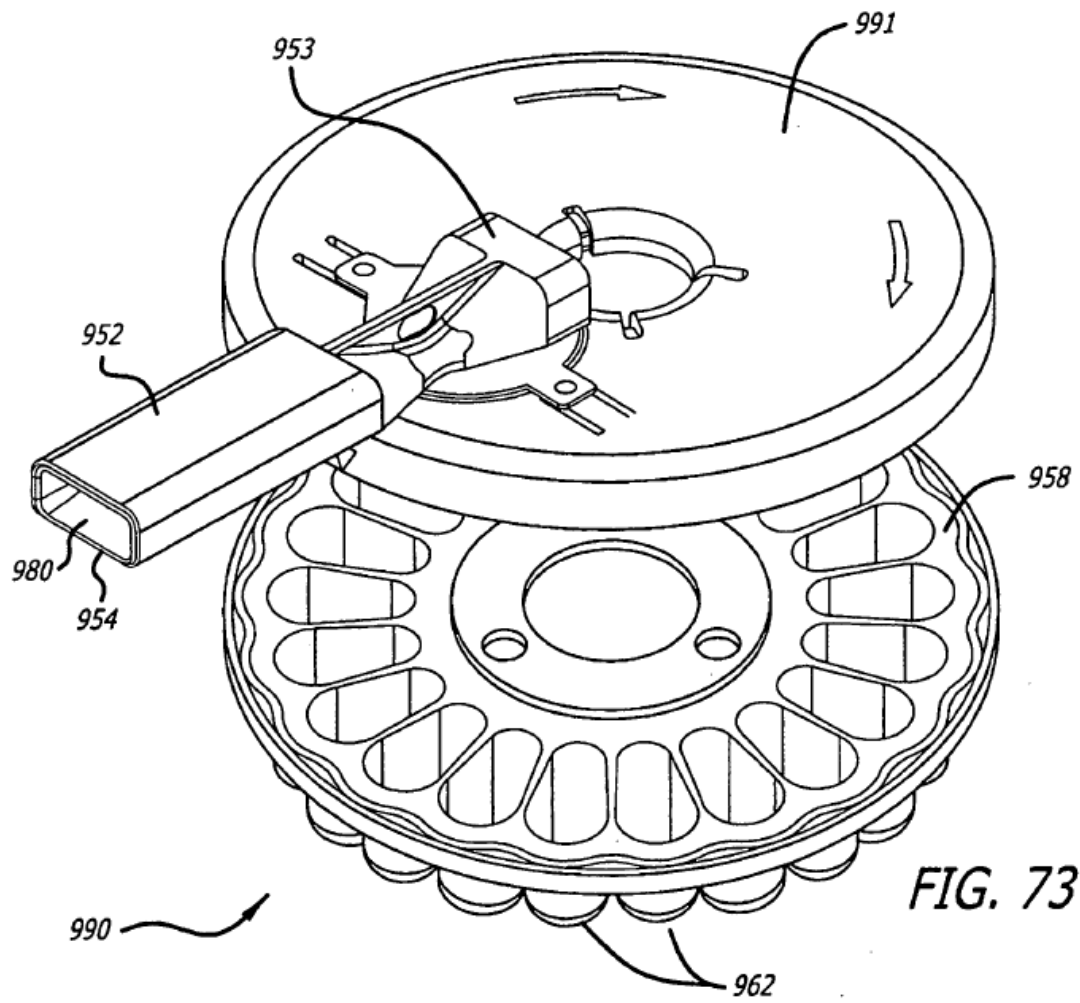


FIG. 72



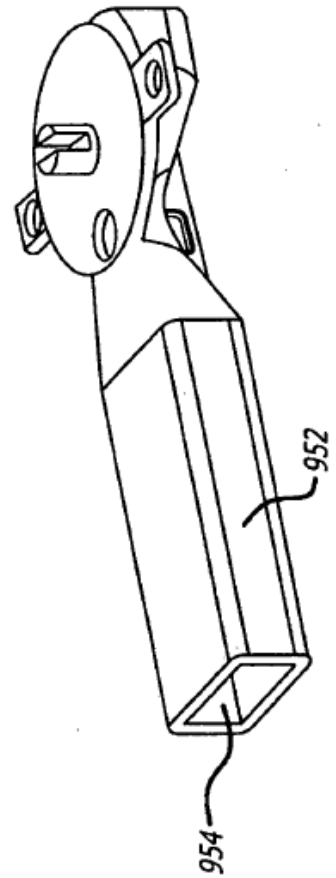
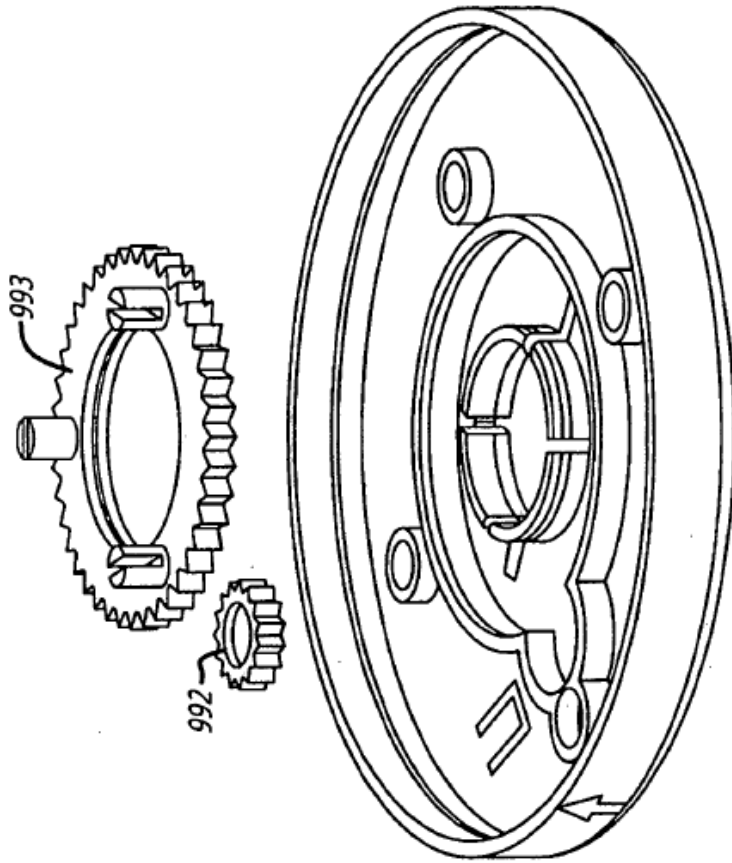


FIG. 74

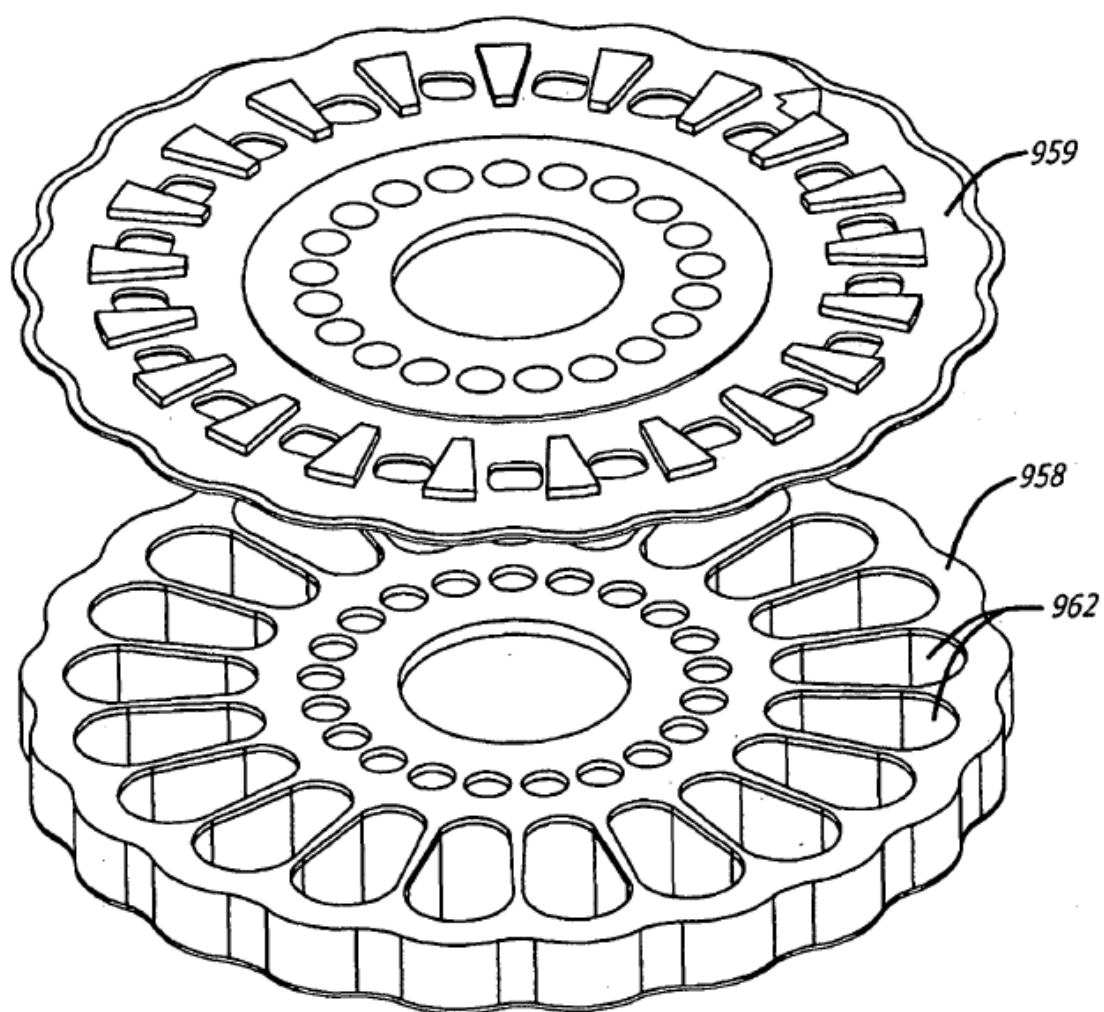
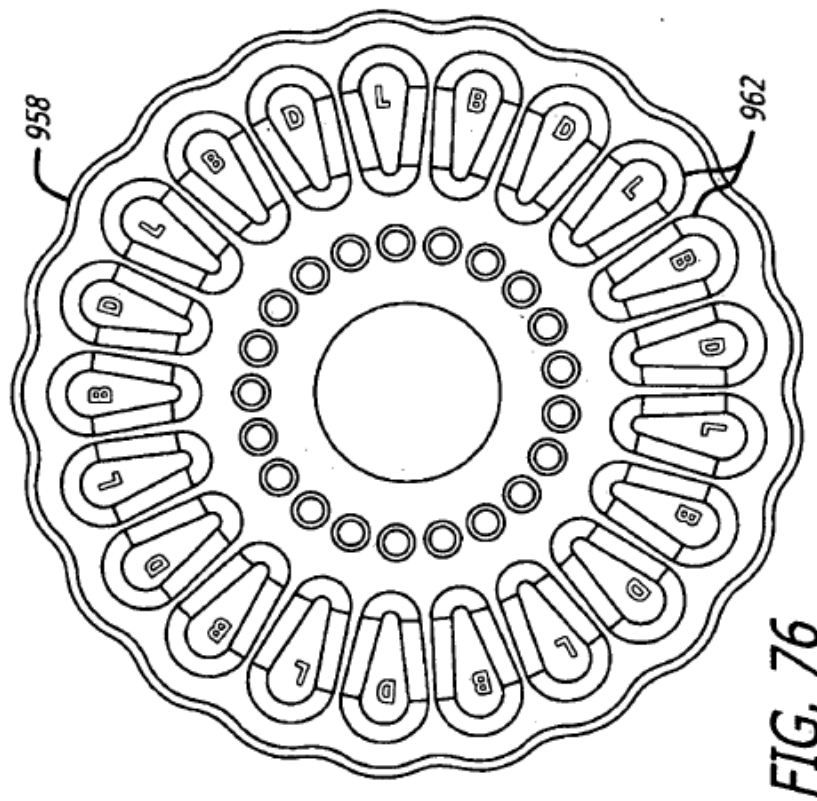
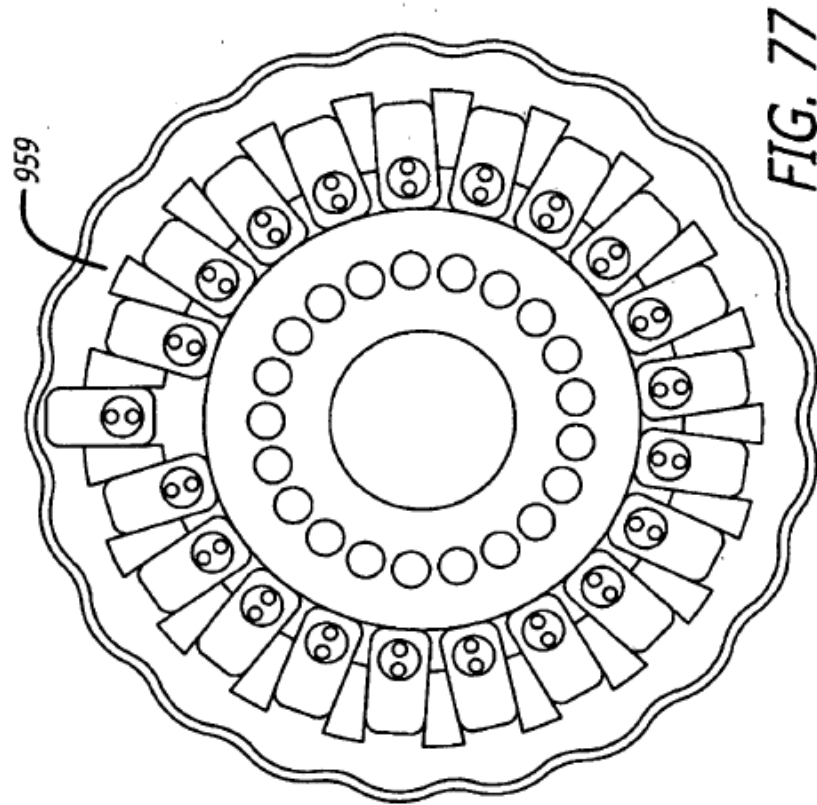
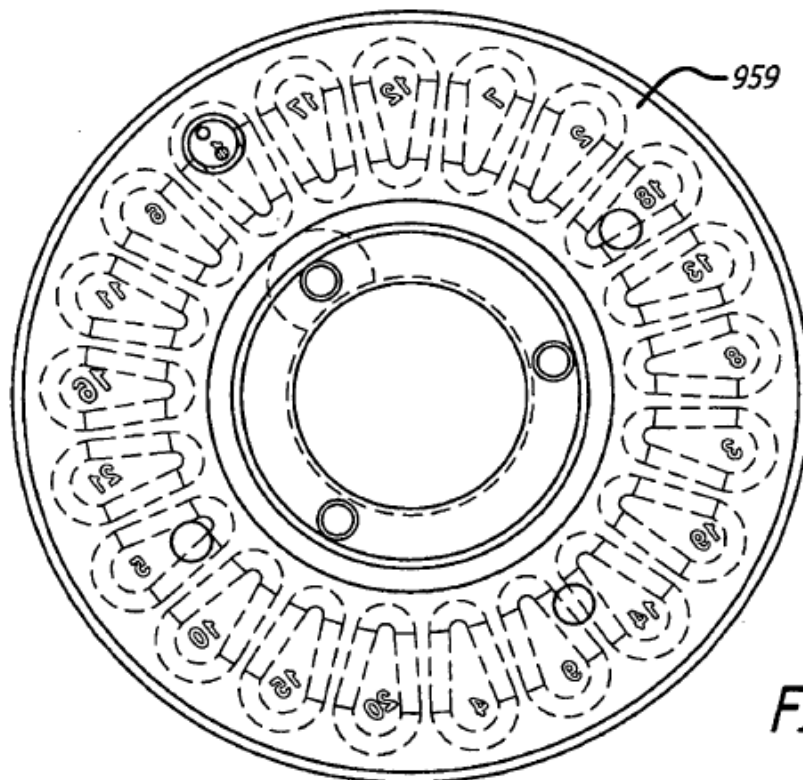
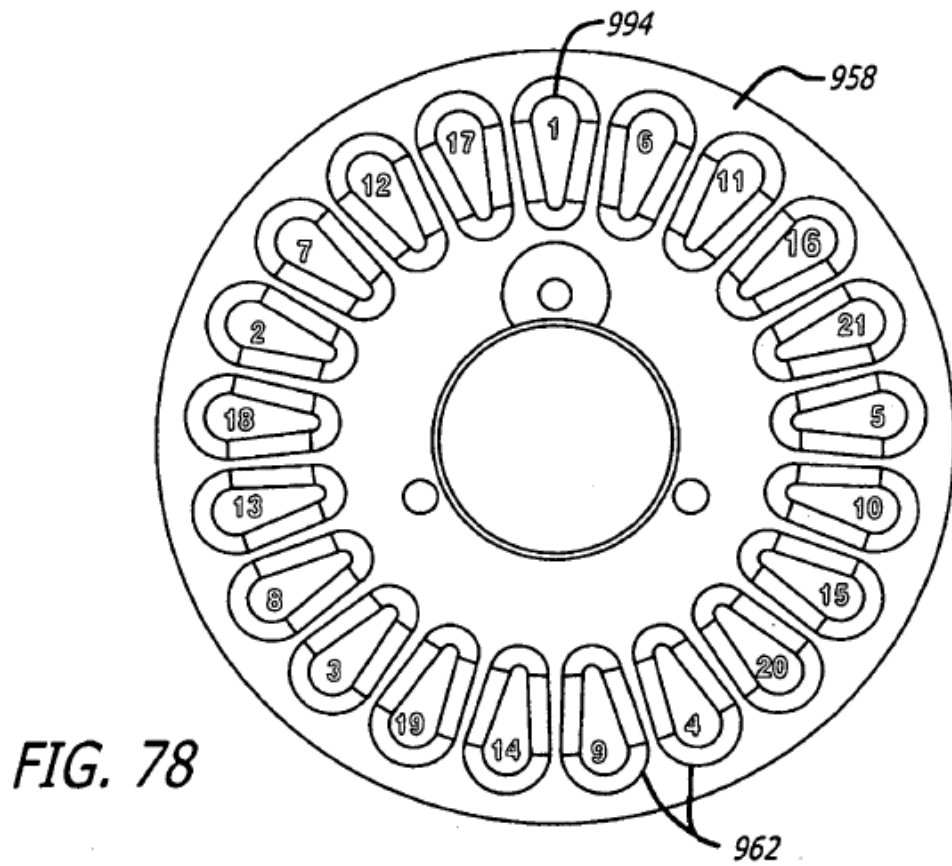
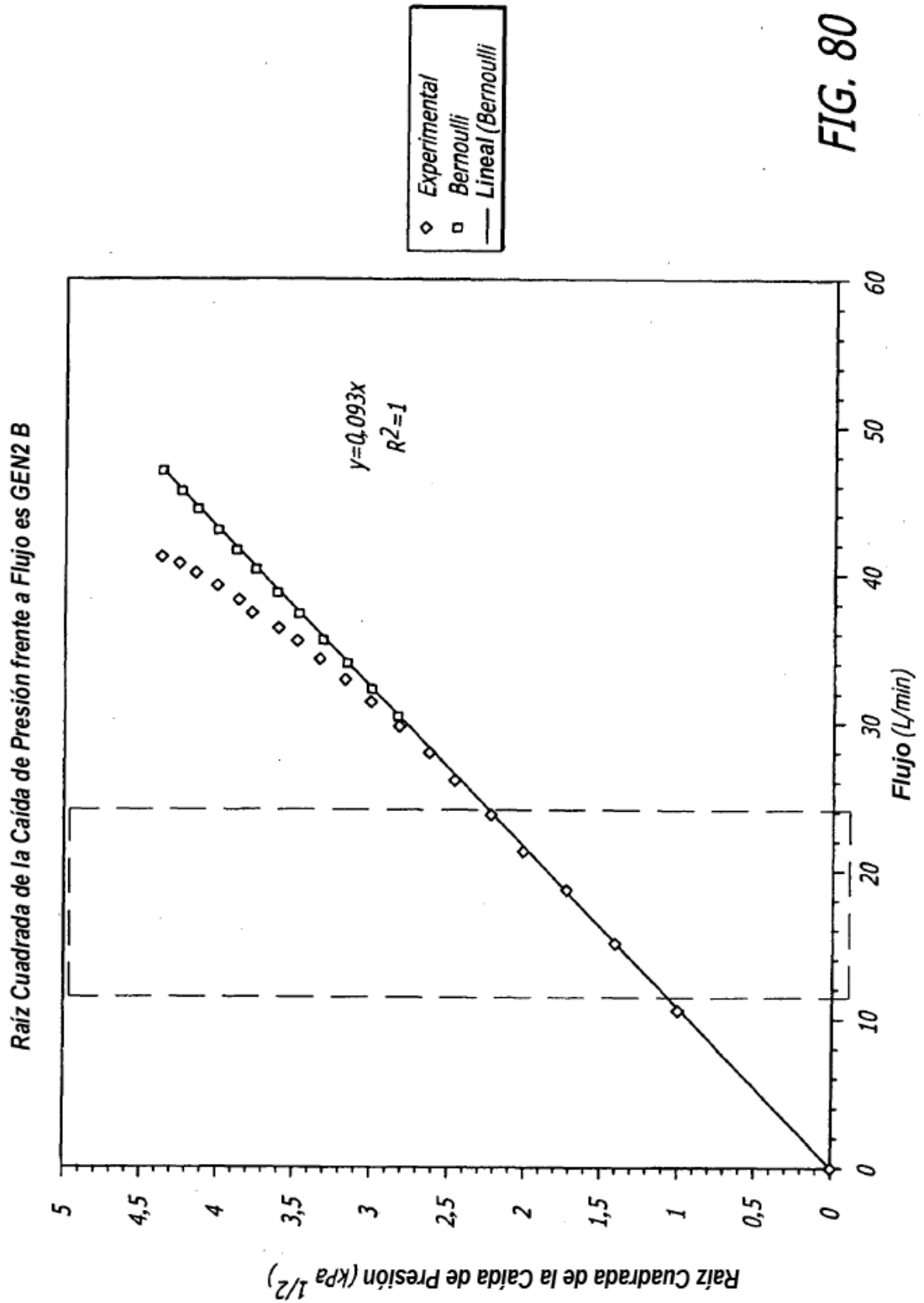


FIG. 75







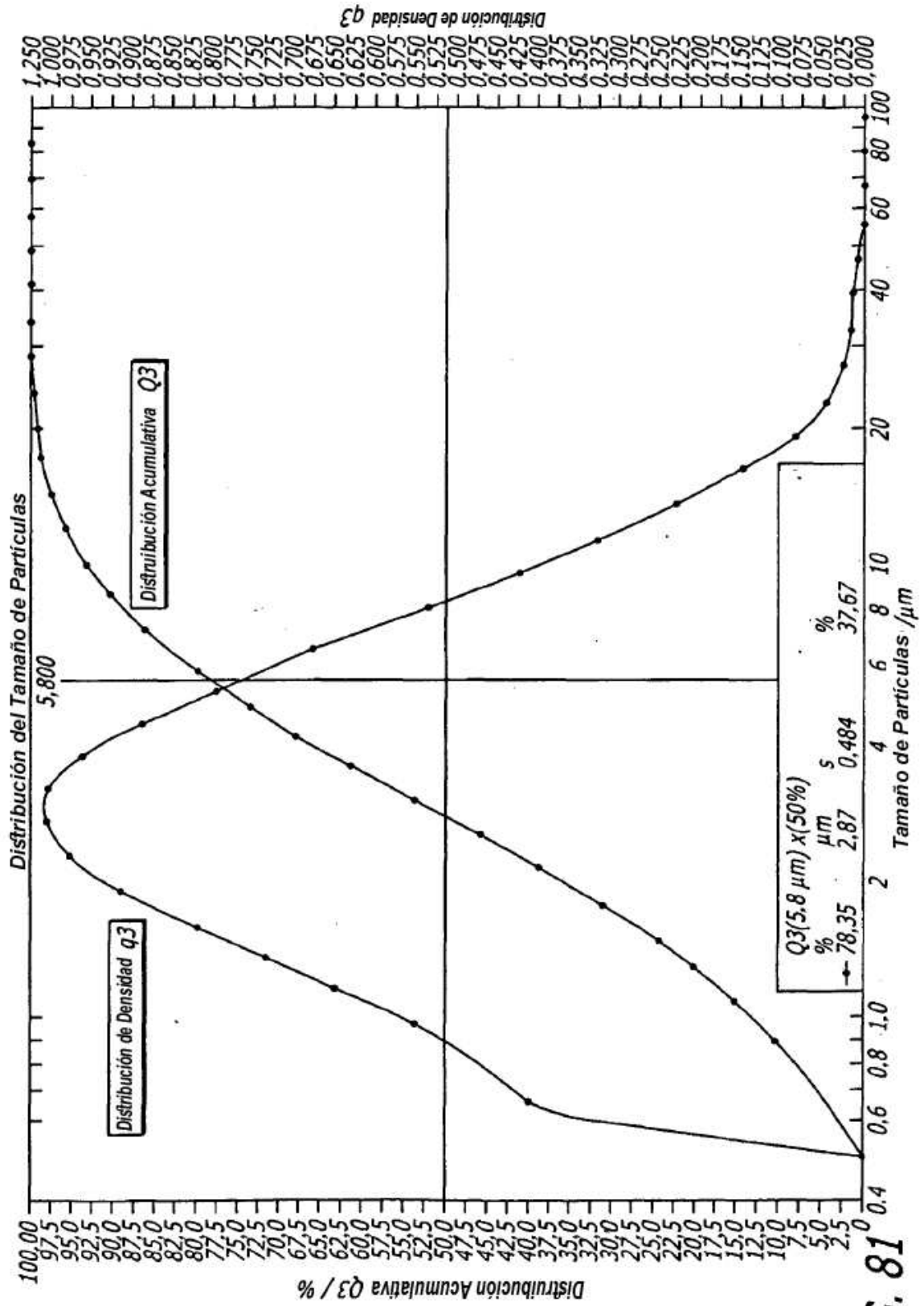


FIG. 81