

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 921**

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 12170549 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2570147**

54 Título: **Un inhalador de polvo seco y sistema para administración 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:  
**22.02.2018**

73 Titular/es:

**MANKIND CORPORATION (100.0%)**  
**30930 Russell Ranch Road, Suite 301**  
**Westlake Village, CA 91362, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 655 921 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 sistema para administración de fármacos

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad según 35 U.S.C. §119 (e) de las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos con números de serie 61/157.506, presentada el 4 de Marzo de 2009, y 61/061.551, presentada el 13 de Junio de 2008.

**Campo técnico**

10 La presente descripción se refiere a inhaladores de polvo seco, a cartuchos para inhaladores de polvo seco y a un sistema para la administración rápida de fármacos al tracto pulmonar, que incluye formulaciones de medicamentos en polvo seco que comprenden agentes activos para el tratamiento de una enfermedad, tal como diabetes y 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 administración de fármaco que comprende, por ejemplo, una dicetopiperazina y un ingrediente activo tal como péptidos y proteínas, incluyendo insulina y péptido similar al glucagón tipo 1.

**Antecedentes**

15 Los sistemas de administración de fármacos para el tratamiento de una enfermedad, que introducen ingredientes activos en la circulación, son numerosos e incluyen la administración oral, transdérmica, por inhalación, subcutánea e intravenosa. Típicamente, los fármacos administrados por inhalación son administrados usando presión positiva con relación a la presión atmosférica en el aire con propelentes. Dichos sistemas de administración de fármacos administran fármacos en forma de aerosoles, sustancias nebulizadas o vaporizadas. Más recientemente, la administración de fármacos al tejido pulmonar se ha conseguido con inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco pueden ser de tipo activado por la respiración o de tipo accionado por la respiración y pueden administrar fármacos mediante la conversión de las partículas de fármaco en un portador en un polvo seco fino que es arrastrado a un flujo de aire y es inhalado por el paciente. Los fármacos administrados con el uso de un inhalador de polvo seco ya no pueden estar destinados a tratar solo enfermedades pulmonares, sino que pueden usarse también fármacos específicos para tratar muchas afecciones, incluyendo la diabetes y la obesidad.

20 Los inhaladores de polvo seco, usados para administrar medicamentos a los pulmones, contienen un sistema de dosificación de una formulación en polvo, normalmente suministrada a granel o cuantificados en dosis individuales almacenadas en compartimentos de dosis unitarias, tales como cápsulas de gelatina dura o envases de tipo ampolla. Los recipientes a granel están equipados con un sistema de medición operado por el paciente con el fin de aislar una única dosis a partir del polvo inmediatamente antes de la inhalación. La reproducibilidad de la dosificación requiere que la formulación de fármaco sea uniforme y que la dosis pueda ser administrada al paciente con resultados consistentes y reproducibles. Por lo tanto, el sistema de dosificación funciona idealmente para descargar completamente de manera efectiva toda la formulación durante una maniobra inspiratoria cuando el paciente está tomando su dosis. Sin embargo, no se requiere una descarga completa siempre que pueda conseguirse una dosificación reproducible. Las propiedades de flujo de la formulación en polvo, y la estabilidad física y mecánica a largo plazo en este sentido, son más críticas para los recipientes a granel de lo que son para los compartimentos de dosis unitaria única. Puede conseguirse una buena protección contra la humedad más fácilmente para compartimentos de dosis unitaria, tales como ampollas, sin embargo, los materiales usados para fabricar las ampollas permiten que el aire entre al compartimento de fármaco y, posteriormente, la formulación pierde viabilidad con un almacenamiento a largo plazo. Además, los inhaladores de polvo seco que usan ampollas para administrar un medicamento mediante inhalación pueden sufrir una inconsistencia de la administración de dosis a los pulmones debido a las variaciones en la arquitectura del conducto de aire resultantes de las películas de punción o las películas desprendibles de las ampollas.

30 Los inhaladores de polvo seco, tales como los descritos en las patentes US Nº 7.305.986 y 7.464.706, pueden generar partículas de fármaco primarias o nubes de inhalación adecuadas durante una maniobra inspiratoria mediante la desaglomeración de la formulación en polvo en el interior 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 entre partículas en la formulación en polvo y la eficacia del inhalador para separar esas partículas de manera que sean adecuadas para la inhalación. Los beneficios de administrar fármacos a través de la circulación pulmonar son numerosos e incluyen una entrada rápida en la circulación arterial, la prevención de la degradación del fármaco por el metabolismo hepático, la facilidad de uso, es decir, la falta de incomodidad en la administración por otras vías de administración.

45 Los productos inhaladores de polvo seco desarrollados para la administración pulmonar han tenido un éxito limitado hasta la fecha, debido a la poca practicidad y/o a los costes de fabricación. Algunos de los problemas persistentes observados con los inhaladores de la técnica anterior incluyen falta de robustez del dispositivo, los gases propelentes usados para administrar el polvo, la consistencia en la dosificación, la inconveniencia del equipo, la mala des-aglomeración y/o la falta

de cumplimiento por parte del paciente. Por lo tanto, los inventores han identificado la necesidad de diseñar y fabricar un inhalador con propiedades de administración de polvo consistentes, que sea fácil de usar sin incomodidad, y de configuraciones discretas de inhalador que permitan un mejor cumplimiento por parte del paciente.

**Sumario**

5 La presente descripción está dirigida a inhaladores de polvo seco, a cartuchos para inhaladores de polvo seco y a un sistema para la administración rápida de fármacos al tracto pulmonar, que incluye polvos secos que comprenden agentes activos para el tratamiento de una enfermedad, incluyendo diabetes y obesidad. El inhalador de polvo seco puede ser de tipo accionado por la respiración, compacto, reutilizable o desechable, tiene diversas formas y tamaños, y comprende un sistema de trayectorias de conductos de flujo de aire para la administración eficaz y rápida de un medicamento en polvo.  
 10 En una realización, el inhalador puede ser un inhalador de dosis unitaria, reutilizable o desechable, que puede ser usado con o sin un cartucho. La expresión uso sin cartucho se refiere a sistemas en los que unas estructuras similares a cartuchos son integrales al inhalador, en oposición a los sistemas en los que un cartucho es instalado para el uso, por ejemplo, por el usuario. En otra realización, el inhalador puede ser un inhalador multidosis, desechable o reutilizable, que puede ser usado con cartuchos de dosis unitaria individuales instalados en el inhalador o en estructuras similares a  
 15 cartuchos incorporadas al inhalador o configuradas estructuralmente como parte del mismo.

El sistema de inhalación de polvo seco comprende un dispositivo de inhalación o inhalador de polvo seco con o sin cartucho, y una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente activo para la administración pulmonar. En algunas realizaciones, la administración se realiza al pulmón profundo (es decir, a la región alveolar) y en algunas de estas realizaciones, los agentes activos son absorbidos en la circulación pulmonar para una administración sistémica. El sistema puede comprender también un inhalador de polvo seco con o sin un cartucho de dosis unitaria, y una formulación de administración de fármaco que comprende, por ejemplo, dicetopiperazina y un ingrediente activo tal como péptidos y proteínas, incluyendo insulina y péptido similar al glucagón tipo 1.  
 20

En una realización, el inhalador de polvo seco comprende una carcasa, un miembro móvil y una boquilla, en el que el miembro móvil está configurado operativamente para mover un recipiente desde una posición de contención de polvo a una posición de dosificación. En esta y en otras realizaciones, el miembro móvil puede ser una corredera, una bandeja deslizante o un carro que es móvil mediante diversos mecanismos.  
 25

En otra realización, el inhalador de polvo seco comprende una carcasa y una boquilla, configurados estructuralmente para tener una posición abierta, una posición cerrada y un mecanismo configurado operativamente para recibir, mantener y reconfigurar un cartucho desde una posición de contención a una de posición de dispensación, de dosificación o de administración de dosis tras un movimiento de dicho inhalador desde la posición abierta a la posición cerrada. En las versiones de esta realización, el mecanismo puede reconfigurar también un cartucho instalado en el inhalador desde la posición de dosificación a una posición de contención después del uso cuando el inhalador se abre para descargar un cartucho usado. En una realización, el mecanismo puede reconfigurar un cartucho a una configuración desechable o descartable después del uso. En dichas realizaciones, la carcasa está configurada estructuralmente para ser fijada de manera móvil a la boquilla mediante diversos mecanismos, incluyen una bisagra. El mecanismo configurado para recibir y reconfigurar un cartucho instalado en el inhalador desde una posición de contención a la posición de dosificación puede estar diseñado para operar manual o automáticamente tras un movimiento de los componentes del inhalador, por ejemplo, al cerrar el dispositivo partiendo de una configuración abierta. En una realización, el mecanismo para reconfigurar un cartucho comprende una bandeja deslizante o corredera unida a la boquilla y fijada de manera móvil a la carcasa. En otra realización, el mecanismo está montado o adaptado al inhalador y comprende un mecanismo de engranaje montado de manera integral en el interior, por ejemplo, de una bisagra del dispositivo inhalador. En todavía otra realización, el mecanismo configurado operativamente para recibir y reconfigurar el cartucho desde una posición de contención a una posición de dosificación comprende una leva que puede reconfigurar el cartucho tras un giro, por ejemplo, de la carcasa o de la boquilla.  
 30  
 35  
 40

En una realización alternativa, el inhalador de polvo seco puede realizarse como un inhalador de dosis unitaria, de uso único, desechable, que puede estar provisto de un recipiente de polvo configurado para contener un medicamento en polvo, en el que el inhalador puede tener una primera configuración y una segunda configuración en las que la primera configuración es una configuración de contención y la segunda configuración es una configuración de dosificación o dispensación. En esta realización, el inhalador puede estar provisto de un mecanismo para reconfigurar el recipiente de polvo o puede carecer del mismo. Según aspectos de esta última realización, el recipiente puede ser reconfigurado directamente por el usuario.  
 45  
 50

En todavía otra realización, un inhalador comprende una zona de montaje de recipiente configurada para recibir un recipiente, 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 de fluido con la zona del recipiente, y una de las al menos dos aberturas de entrada está en comunicación de fluido con al menos una abertura de salida a través de una trayectoria de flujo configurada para circunvalar la zona del recipiente.  
 55

En una realización, el inhalador tiene extremos opuestos, tales como un extremo proximal para contactar los labios o la boca de un usuario, y un extremo distal, y comprende una boquilla y un recipiente para medicamento; en el que la boquilla comprende una superficie superior y una fondo o superficie inferior. La superficie inferior de la boquilla tiene una primera zona configurada relativamente plana para mantener un recipiente en una configuración sellada o de contención, y una segunda zona adyacente a la primera zona que está elevada con relación a la primera zona. En esta realización, el recipiente es móvil desde la configuración de contención a la configuración de dosificación y viceversa, y, en la configuración de dosificación, la segunda zona elevada de la superficie inferior de la boquilla y el recipiente forman o definen un conducto de entrada de aire para permitir que el aire ambiente entre al volumen interior del recipiente o para exponer el interior del recipiente 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 comunicarse con un recipiente para medicamento en una posición de dispensación o de dosificación, y puede estar configurada para tener paneles fijados integralmente que se extienden desde los lados de la superficie inferior del inhalador y que tienen pestañas que sobresalen hacia el centro de la boquilla del inhalador, que sirven como pistas y como soporte para el recipiente sobre la boquilla de manera que el recipiente pueda moverse a lo largo de las pistas desde la posición de contención a una posición de dispensación o de dosificación y de nuevo a la posición de contención, si se desea. En una realización, el recipiente para medicamento está configurado con proyecciones con forma de alas o aletas que se extienden desde su borde superior para adaptarse a las pestañas en los paneles de la boquilla. En una realización, el recipiente para medicamento puede ser movido manualmente por un usuario desde 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 una corredera, una bandeja deslizante o un carro.

En otra realización, puede construirse un inhalador de dosis unitaria, de uso único, desechable, de manera que tenga una corredera incorporada y configurada de manera operativa a la boquilla. En esta realización, un puente sobre la corredera puede apoyarse en o sobre una zona del recipiente para medicamento para mover el recipiente a lo largo de las pistas de los paneles de la boquilla desde la posición de contención a la posición de dispensación o de dosificación. En esta realización, la corredera puede ser operada manualmente para mover el recipiente sobre 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 la entrada del flujo al inhalador y al menos una entrada de aire permite la entrada del flujo a un compartimiento de cartucho o al interior del cartucho o recipiente adaptado para la inhalación. En una realización, el inhalador tiene una abertura configurada estructuralmente para comunicarse con la zona de colocación del cartucho y con un puerto de entrada de cartucho cuando el recipiente de cartucho está en una posición de dosificación. El flujo que entra al interior del cartucho puede salir del cartucho a través de un puerto o puertos de salida o de dispensación; o el flujo que entra al recipiente de un inhalador puede salir a través de al menos una de las aberturas de dispensación. En esta realización, el puerto o los puertos de entrada de cartucho están configurados estructuralmente de manera que la totalidad o una parte del flujo de aire que entra al interior del cartucho sea dirigida al puerto o a los puertos de salida o de dispensación. El recipiente para medicamento está configurado estructuralmente de manera que tenga dos lados relativamente curvilíneos, opuestos, que pueden dirigir el flujo de aire. En esta realización, el flujo que entra a la entrada de aire durante una inhalación puede circular dentro del interior del recipiente alrededor de un eje relativamente perpendicular al eje de los puertos de dispensación y, de esta manera, el flujo puede elevar, 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 puede ser des-aglomerado adicionalmente en partículas de polvo más finas mediante un cambio de dirección o de velocidad, es decir, una aceleración o una desaceleración de las partículas en la trayectoria de flujo. En ciertas realizaciones, el cambio en la aceleración o en la deceleración puede conseguirse cambiando el ángulo y las geometrías, por ejemplo, del puerto o de los puertos de dispensación, el conducto de la boquilla y/o sus interfaces. En los inhaladores descritos en la presente memoria, el mecanismo de fluidización y de aceleración de las partículas a medida que se desplazan a través del inhalador son procedimientos mediante los cuales se efectúa la des-aglomeración y la administración de una formulación de polvo seco.

En realizaciones particulares, un procedimiento para des-aglomerar y dispersar una formulación de polvo seco comprende una o más etapas, tales como un volteo en el interior de una región de recipiente primario iniciado y potenciado por el flujo que entra al recipiente; una aceleración rápida del polvo en el flujo a través de los puertos de dispensación que sale del recipiente; una aceleración adicional del polvo inducida por un cambio en la dirección o en la velocidad a medida que el polvo sale del puerto de dispensación; un cizallamiento de las partículas de polvo atrapadas en el interior 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; una desaceleración del flujo debida a la expansión del área de la sección transversal en el interior del conducto de aire de la boquilla; una expansión del aire atrapado en el interior de una partícula debida a que la partícula se mueve desde una región de presión más alta a una región de presión más baja, o colisiones entre las partículas y las paredes del conducto de flujo en cualquier punto de los conductos de flujo.

En otra realización, un inhalador de polvo seco comprende una boquilla; una corredera, una bandeja deslizante o un carro, una carcasa, una bisagra y un mecanismo de engranaje configurado para efectuar el movimiento de la corredera o de la bandeja deslizante; en el que la boquilla y la carcasa están unidas de manera móvil mediante la bisagra.

Los cartuchos para su uso con el inhalador de polvo seco pueden ser fabricados para contener cualquier medicamento en polvo seco para inhalación. En una realización, el cartucho está configurado estructuralmente para ser adaptable a un inhalador de polvo seco particular y puede ser fabricado en cualquier tamaño y forma, dependiendo del tamaño y de la forma del inhalador a usar, por ejemplo, si el inhalador tiene un mecanismo que permite un movimiento de traslación o un movimiento de rotación. En una realización, el cartucho puede estar configurado con un mecanismo de fijación, por ejemplo, que tiene un borde biselado en la parte superior del cartucho que corresponde a un borde biselado coincidente en un inhalador, de manera que el cartucho esté asegurado durante el uso. En una realización, el cartucho comprende un recipiente y una tapa o cubierta, en el que el recipiente puede estar adaptado a una superficie de la tapa y puede ser móvil con relación a la tapa o la tapa puede ser móvil sobre el recipiente y puede adoptar diversas configuraciones dependiendo de su posición, por ejemplo, una configuración de contención, una configuración de dosificación o una configuración posterior al uso. De manera alternativa, la tapa puede ser desmontable. Una realización ejemplar puede comprender un recinto para contener el medicamento configurado de manera que tenga al menos una abertura de entrada para permitir el flujo al interior del recinto; al menos una abertura de dispensación para permitir el flujo desde el recinto; en el que la abertura de entrada está configurada para dirigir al menos una parte del flujo en la abertura de dispensación o en las partículas que se aproximan a la abertura de dispensación al interior del recinto en respuesta a un gradiente de presión. Cada una de entre la abertura o las aberturas de dispensación y la abertura de gas de entrada puede tener independientemente una forma, tal como una forma oblonga, rectangular, circular, triangular, cuadrada y ovalada, y pueden estar muy próximas unas a las otras. Durante la inhalación, un cartucho adaptado al inhalador en una posición de dosificación permite que el flujo de aire entre al recinto y se mezcle con el polvo para fluidizar el medicamento. El medicamento fluidizado se mueve en el interior del recinto de manera que el medicamento salga gradualmente del recinto a través de la abertura de dispensación, en el que el medicamento fluidizado que sale de la abertura de dispensación es sometido a cizallamiento y es diluido por un flujo secundario que no procede del interior del recinto. En una realización, el flujo de aire en el volumen interior gira de manera circular para elevar un medicamento en polvo en el recipiente o en el recinto y hacer circular de nuevo las partículas de polvo arrastradas o la masa de polvo en el volumen interior del recipiente, promoviendo que el flujo sea volteado antes de que las partículas salgan de los puertos de dispensación del recipiente o uno o más puertos de entrada del inhalador o aberturas de aire o aberturas de dispensación, y en el que el flujo de recirculación puede causar volteo, o un flujo vorticial de aire en el volumen interior que actúa para des-aglomerar el medicamento. En una realización, el eje de rotación es principalmente perpendicular a la gravedad. En otra realización, el eje de rotación es principalmente paralelo a la gravedad. El flujo secundario no procedente del recinto actúa además para des-aglomerar el medicamento. En esta realización, la diferencia de presión es creada 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 al recinto, y al menos un puerto de dispensación para permitir el flujo desde el recinto; en el que dicho al menos un puerto de entrada está configurado para dirigir al menos una parte del flujo que entra al por lo menos un puerto de entrada al por lo menos un puerto de dispensación dentro del recinto en respuesta a una diferencia de presión.

Un cartucho de dosis unitaria para un inhalador comprende: una tapa de cartucho sustancialmente plana, con una configuración similar a una flecha, que tiene una o más aberturas de entrada, una o más aberturas de dispensación y dos paneles laterales que se extienden hacia abajo y cada uno de los dos paneles laterales tiene una pista; y un recipiente acoplado de manera móvil a la pista de los paneles laterales de la parte superior del cartucho, y 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 una superficie interior que define un volumen interior; en el que dicho recipiente es configurable para adoptar una posición de contención y una posición de dosificación con la parte superior del cartucho; en el que, durante el uso con un inhalador de polvo seco durante una inhalación, un flujo que entra al volumen interior diverge a medida que entra al volumen interior, con una parte del flujo que sale a través de una o más aberturas dispensadoras y una parte del flujo que gira dentro del volumen interior y eleva 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 administración pulmonar de fármacos que comprende: un inhalador de polvo seco que comprende una carcasa y una boquilla que tiene un puerto de entrada y un puerto de salida, un conducto de aire entre la entrada y la salida, y una abertura configurada estructuralmente para recibir un cartucho; un mecanismo de montaje de cartucho, tal como una corredera; un cartucho configurado para ser adaptado al inhalador de polvo seco y que contiene un medicamento en polvo seco para inhalación; en el que el cartucho comprende un recipiente y una tapa que tiene uno o más puertos de entrada o uno o más puertos de dispensación; el sistema de inhalador de polvo seco durante el uso tiene una distribución de balance de flujo de aire predeterminada a través de dicho cartucho con relación al flujo total administrado al paciente.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el sistema de inhalador de polvo seco comprende un balance de flujo de masa predeterminado en el interior del inhalador. Por ejemplo, un balance de flujo de aproximadamente del 10% al 70% del flujo total que sale del inhalador y que entra al paciente es administrado por los puertos de dispensación o se hace pasar a través del cartucho, mientras que aproximadamente del 30% al 90% es generado desde otros conductos del inhalador. Además, el flujo de derivación o el flujo que no entra y sale del cartucho puede recombinarse con el flujo que

sale del puerto de dispensación del cartucho dentro del inhalador para diluir, acelerar y finalmente des-aglomerar 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 de aire relativamente rígidos o un sistema de tubos y altos niveles de resistencia al flujo para maximizar la des-aglomeración del medicamento en polvo y para facilitar la administración. Por consiguiente, el inhalador proporciona una eficacia y una consistencia de descarga de medicamento en polvo después de un uso repetido, debido a que el inhalador está provisto de geometrías de conductos de aire que permanecen iguales y no pueden alterarse. En algunas realizaciones, el medicamento en polvo seco es dispensado con consistencia desde el inhalador en menos de aproximadamente 3 segundos, o generalmente en menos de un segundo. En algunas realizaciones, el sistema de inhalador puede tener un alto valor de resistencia, por ejemplo, de aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,200 ( $\sqrt{\text{kPa}}$ )/litro por minuto. Por lo tanto, en el sistema, las caídas máximas de presión de inhalación de entre 2 y 20 kPa producen caudales máximos resultantes de aproximadamente entre 7 y 70 litros por minuto. Estos caudales resultan en una dispensación de más del 75% del contenido del cartucho en masas de relleno entre 1 y 30 mg. En algunas realizaciones, estas características de rendimiento son conseguidas por los usuarios finales en una única maniobra de inhalación para producir un porcentaje de dispensación de cartucho mayor del 90%. En ciertas realizaciones, el inhalador y el sistema de cartucho están configurados para proporcionar una única dosis mediante una descarga de polvo desde el inhalador como un flujo continuo, o como uno o más impulsos de polvo administrados a un paciente.

En una realización, se proporciona un procedimiento para des-aglomerar de manera eficaz una formulación de polvo seco durante una inhalación en un inhalador de polvo seco. El procedimiento puede comprender las etapas de proporcionar un inhalador de polvo seco que comprende un recipiente que tiene una entrada de aire, puertos de dispensación que se comunican con un conducto de aire de la boquilla y que contienen y administran una formulación a un sujeto que necesita la formulación; generar un flujo de aire en el inhalador mediante la inspiración del sujeto de manera que entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 70% del flujo de aire que entra en el inhalador entra y sale del recipiente; permitir que el flujo de aire entre en la entrada del recipiente, circule y voltee la formulación en un eje perpendicular a los puertos de dispensación para fluidizar la formulación, con el fin de producir una formulación fluidizada; acelerar las cantidades medidas de 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 alcanzar al sujeto.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para des-aglomerar y dispersar una formulación de polvo seco para inhalación, que comprende las etapas de: generar un flujo de aire en un inhalador de polvo seco que comprende una boquilla y un recipiente que tiene al menos un puerto de entrada y al menos un puerto de dispensación y que contiene una formulación de polvo seco; en el que dicho recipiente forma un conducto de aire entre al menos un puerto de entrada y al menos un puerto de dispensación y el puerto de entrada dirige una parte del flujo de aire que entra al recipiente a al menos un puerto de dispensación; permitir que el flujo de aire voltee el polvo dentro del recipiente en un eje sustancialmente perpendicular al por lo menos un puerto de dispensación para elevar y mezclar el medicamento en polvo seco en el recipiente para formar una mezcla de medicamento y flujo de aire; y acelerar el flujo de aire que sale del recipiente a través de al menos un puerto de dispensación. En una realización, la boquilla del inhalador está configurada de manera que tenga una sección transversal que se expande gradualmente para desacelerar el flujo y para minimizar la deposición de polvo en el interior del inhalador y para promover la máxima administración de polvo al paciente. En una realización, por ejemplo, el área de la sección transversal de la región de colocación oral de un inhalador puede ser de aproximadamente 0,05  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 0,25  $\text{cm}^2$  a lo largo de una longitud aproximada de aproximadamente 3 cm. Estas dimensiones dependen del tipo de polvo usado con el inhalador y las dimensiones del propio inhalador.

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

En una realización alternativa, se proporciona un procedimiento para la administración de partículas a través de un dispositivo de administración de polvo seco, que comprende: insertar en el dispositivo de administración 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 entrada de gas; en el que el recinto, la abertura de dispensación y la abertura de gas de entrada están orientados de manera que cuando un gas de entrada entra a la abertura del gas de entrada, las partículas son des-aglomeradas, mediante al menos un modo de des-aglomeración tal como se ha descrito anteriormente para separar las partículas, y las partículas junto con una parte de gas de entrada son dispensadas a través de la abertura de dispensación; forzar simultáneamente un gas a través de un conducto de administración en comunicación con la abertura de dispensación, causando de esta manera que el gas de entrada entre a la abertura de gas de entrada, des-aglomerar las partículas, y administrar las partículas junto con una parte de gas de entrada a través de la abertura de dispensación; y, administrar las partículas a través de un conducto de administración del dispositivo, por ejemplo, en una boquilla del inhalador. En la realización descrita en la presente memoria, para efectuar la des-aglomeración de polvo, el inhalador de

5 polvo seco puede estar configurado estructuralmente y puede estar provisto de una o más zonas de des-aglomeración de polvo, en las que las zonas de des-aglomeración durante una maniobra de inhalación pueden facilitar el volteo de un polvo por el flujo de aire que entra al inhalador, la aceleración del flujo de aire que contiene un polvo, la desaceleración 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 sus combinaciones.

10 En otra realización, el sistema de inhalación comprende un inhalador de polvo seco accionado por respiración, un cartucho que contiene un medicamento, en el que el medicamento puede comprender, por ejemplo, una formulación de fármaco para administración pulmonar, tal como una composición que comprende una dicetopiperazina y un agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo comprende péptidos y proteínas, tales como insulina, péptido similar al glucagón tipo 1, oxintomodulina, péptido YY, exendina, análogos de los mismos y similares. El sistema de inhalación de la invención puede usarse, por ejemplo, en procedimientos para tratar afecciones que requieren una administración localizada o sistémica de un medicamento, por ejemplo, en procedimientos para tratar diabetes, afecciones pre-diabetes, infección de vías respiratorias, enfermedad pulmonar y 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 tratar la enfermedad o el trastorno.

### Breve descripción de los dibujos

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

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

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

La Fig. 4A representa una vista en perspectiva del inhalador en la Fig. 1 que muestra el inhalador en una posición de carga/descarga de cartucho, completamente abierta, que representa su superficie interior, incluyendo la superficie interior de la boquilla del inhalador. La Fig. 4B representa una vista en perspectiva del inhalador de polvo seco de la Fig. 4A que muestra el inhalador en la posición de carga/descarga de cartucho, completamente abierta, y el cartucho configurado para su colocación en el inhalador. La Fig. 4C es el inhalador mostrado en las Figs. 4A y 4B que muestra un cartucho cargado en el porta-cartuchos.

30 La Fig. 5 representa el inhalador de polvo seco de la Fig. 1 con un cartucho y en una posición completamente abierta, mostrado en la sección longitudinal media y que contiene un cartucho en el soporte, en el que el recipiente de cartucho está en la posición de contención.

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

35 La Fig. 7 representa el inhalador de polvo seco de la Fig. 1 con un cartucho y en una posición cerrada, mostrado en la sección longitudinal media y que contiene un cartucho en el soporte, en el que el cartucho está en una posición de dosificación.

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

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

La Fig. 10 representa el inhalador de polvo seco de la Fig. 9 en una posición abierta, que muestra un cartucho instalado en el porta-cartuchos, en el que el cartucho está en una posición de contención.

45 La Fig. 11A y Fig. 11B representan la realización de inhalador de polvo seco de la Fig. 9 en una posición abierta (Fig. 11A) y en una posición cerrada (Fig. 11B), mostrada en una sección longitudinal media con el cartucho en el porta-cartuchos en la posición de contención y en la posición de dosificación, respectivamente.

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

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

- La Fig. 14 representa la realización de la Fig. 12 en una posición de carga/descarga, abierta, que tiene un cartucho instalado en el soporte en la posición de contención.
- La Fig. 15A representa la realización de la Fig. 12 que muestra el inhalador de polvo seco en la posición cerrada como una sección transversal a través del eje longitudinal. Puede observarse el mecanismo de engranaje para abrir y cerrar un cartucho y para abrir y cerrar el inhalador. La Fig. 15B representa la realización de la Fig. 12 que muestra el inhalador de polvo seco en la posición cerrada como una sección transversal a través del eje longitudinal medio.
- La Fig. 15C representa una realización alternativa del inhalador de la Fig. 12 que muestra una vista isométrica del inhalador en una posición cerrada. Las Figs. 15D, 15E, 15F, 15G y 15H representan vistas lateral, superior, inferior, proximal y distal, respectivamente, del inhalador de la Fig. 15C. La Fig. 15I representa una vista en perspectiva del inhalador en la Fig. 15C en una configuración abierta que muestra un cartucho correspondiente y una cubierta de boquilla. La Fig. 15J representa una vista isométrica del inhalador de la Fig. 15I en una configuración abierta con un cartucho instalado en el soporte. La Fig. 15K representa el inhalador de la Fig. 15C en sección transversal a través del eje longitudinal medio con un cartucho instalado en el porta-cartuchos y en una configuración de dosificación, y en la configuración cerrada en la Fig. 15J.
- La Fig. 16 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa del inhalador de polvo seco en la posición cerrada.
- La Fig. 17 ilustra la realización de la Fig. 16 en una posición de carga/descarga, abierta, con un cartucho instalado en el porta-cartuchos.
- La Fig. 18 ilustra la realización de la Fig. 16 en una posición de inhalación, cerrada, que tiene un cartucho instalado en el porta-cartuchos en una configuración de dosificación.
- La Fig. 19 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco para un solo uso, que muestra el recipiente en una configuración de contención.
- La Fig. 20 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 19 en la que el inhalador está en la configuración de dosificación, que permite que el aire fluya a través del interior de la copa de contención de polvo.
- La Fig. 21 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 19 en una sección longitudinal media en la que el inhalador está en una configuración de contención.
- La Fig. 22 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 20 en una sección longitudinal en la que el inhalador está en la configuración de dosificación.
- La Fig. 23 representa una vista inferior de la realización de la Fig. 19, que muestra la superficie inferior de los componentes del inhalador de polvo seco.
- La Fig. 24 ilustra una vista en perspectiva de todavía otra realización de un inhalador de polvo seco para un solo uso, que muestra la configuración de contención.
- La Fig. 25 ilustra una vista en perspectiva del inhalador de la Fig. 23 en la que se muestra la configuración de dosificación, que permite que el aire fluya a través del interior del recipiente para medicamento.
- La Fig. 26 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 24 en una sección longitudinal media en la que se representa el recipiente para medicamento en una posición de contención o cerrada.
- La Fig. 27 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 24 en una sección longitudinal media en la que se representa el recipiente para medicamento en una posición de dosificación.
- La Fig. 28 es una vista en perspectiva y desde abajo del inhalador de la Fig. 24, que muestra los componentes de la superficie inferior del inhalador.
- La Fig. 29 ilustra una vista en perspectiva de todavía una realización alternativa de un inhalador de polvo seco que muestra la configuración de contención.
- La Fig. 30A y la Fig. 30B ilustran vistas en perspectiva del inhalador de la Fig. 29 en una posición abierta y que muestran un cartucho instalado en una posición de contención o cerrada.
- La Fig. 31 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 30 en una sección longitudinal media en la configuración abierta, en la que se muestra el recipiente para medicamento en una posición de contención.
- La Fig. 32 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 31 en una sección longitudinal media, en la

que se muestra el recipiente para medicamento en una posición de contención y la sección de boquilla ha sido asegurada con la carcasa.

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

5 La Fig. 34 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 33 en la sección longitudinal media en la que se muestra el recipiente para medicamento en una posición de dosificación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Fig. 45 ilustra una vista en perspectiva de una realización de cartucho alternativa para su uso con un inhalador de polvo seco que muestra el cartucho en una configuración de contención.

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

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

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

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

La Fig. 48 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco mostrado en una configuración abierta.

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

45 La Fig. 50 ilustra una vista en perspectiva del inhalador en la Fig. 48 en la configuración abierta y muestra el tipo y la orientación de un cartucho a instalar en el soporte del inhalador.

- La Fig. 51 ilustra una vista en perspectiva del inhalador en la Fig. 50 en la configuración abierta y muestra un cartucho instalado en el inhalador.
- La Fig. 52 ilustra una sección longitudinal media del inhalador representado en la Fig. 51 que muestra el recipiente de cartucho en la configuración de contención y en contacto con la corredera y el mecanismo de engranaje en contacto con la corredera.
- La Fig. 53 ilustra una vista en perspectiva del inhalador en la Fig. 50 en la configuración cerrada y con un cartucho en el soporte.
- La Fig. 54 ilustra una sección longitudinal media del inhalador representado en la Fig. 53 que muestra el recipiente de cartucho en la configuración de dosificación y la trayectoria de flujo de aire establecida a través del recipiente.
- La Fig. 55 es una representación esquemática del movimiento de flujo en el interior de la zona de contención de polvo de un inhalador de polvo seco, tal como se indica mediante las flechas.
- La Fig. 56 es una representación esquemática de una realización de un inhalador de polvo seco que muestra las trayectorias de flujo y la dirección del flujo a través del inhalador, tal como se indican mediante las flechas.
- La Fig. 57 ilustra una vista en perspectiva de una realización multidosis de un inhalador de polvo seco.
- La Fig. 58 ilustra una vista en despiece ordenado de la realización de inhalador de la Fig. 57 que muestra las partes componentes del inhalador.
- La Fig. 59 ilustra una vista inferior en perspectiva de la parte 958 componente del inhalador representado en la Fig. 58.
- La Fig. 60 ilustra una vista superior en perspectiva de las partes componentes ensambladas del inhalador representado en la Fig. 58.
- La Fig. 61 ilustra una vista superior en perspectiva de la parte 958 componente del inhalador representado en la Fig. 58.
- La Fig. 62 ilustra una vista superior en perspectiva de las partes componentes del conjunto de carcasa del inhalador representado en la Fig. 58.
- La Fig. 63 ilustra una vista en perspectiva del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Fig. 58.
- La Fig. 64 ilustra una vista en perspectiva del sistema de disco de cartucho ilustrado en la Fig. 63 en sección transversal.
- La Fig. 65 ilustra una vista superior en perspectiva del subconjunto de carcasa del inhalador representado en las Figs. 57 y 58.
- La Fig. 66 ilustra una vista en perspectiva en sección transversal de las partes componentes del inhalador representado en la Fig. 58.
- La Fig. 67 ilustra una vista en perspectiva del inhalador representado en la Fig. 57 en sección transversal.
- La Fig. 68 ilustra una vista en perspectiva de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco multidosis.
- La Fig. 69 ilustra una vista inferior en perspectiva del inhalador representado en la Fig. 68.
- La Fig. 70 ilustra una vista superior de la realización de inhalador de la Fig. 68 que muestra el cuerpo del inhalador y la boquilla.
- La Fig. 71 ilustra una vista frontal del inhalador representado en la Fig. 68.
- La Fig. 72 ilustra una vista lateral del inhalador representado en la Fig. 68.
- La Fig. 73 ilustra una vista en despiece ordenado, en perspectiva, que muestra la bandeja del cartucho inferior eliminada con algunas de las partes componentes no representadas.
- La Fig. 74 ilustra una vista en despiece ordenado del inhalador representado en la Fig. 68 que muestra el sistema de accionamiento con engranajes.
- La Fig. 75 ilustra una vista en perspectiva del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Fig. 68.
- La Fig. 76 ilustra una vista posterior del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Fig. 68.
- La Fig. 77 ilustra una vista frontal del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Fig. 68.

La Fig. 78 ilustra una vista inferior del sistema de disco de cartucho del inhalador representado en la Fig. 68.

La Fig. 79 ilustra una vista superior del disco de sellado del inhalador representado en la Fig. 68.

La Fig. 80 ilustra un gráfico de mediciones de la relación flujo y presión basadas en el principio de Bernoulli para una realización ejemplar de la resistencia al flujo de un inhalador.

- 5 La Fig. 81 representa la distribución de tamaños de partícula obtenida con un aparato de difracción láser usando un inhalador y un cartucho que contiene una formulación de polvo seco para inhalación que comprende partículas de insulina y fumarato de dicetopiperizina.

### Descripción detallada

10 En las realizaciones descritas en la presente memoria, se describe un inhalador de polvo seco, un cartucho para un inhalador de polvo seco y un sistema de inhalación para administrar medicamentos farmacéuticos a un paciente mediante inhalación. En una realización, el sistema de inhalación comprende un inhalador de polvo seco accionado por la respiración, y un cartucho que contiene una formulación farmacéutica que comprende una sustancia farmacéuticamente activa o un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhalador de polvo seco se proporciona en diversas formas y tamaños, y puede ser reutilizable o para un solo uso, fácil de usar, económico de fabricar y puede ser  
15 producido en grandes volúmenes en etapas simples usando plásticos u otros materiales aceptables. Además de los sistemas completos, los inhaladores, los cartuchos llenos y los cartuchos vacíos constituyen realizaciones adicionales descritas en la presente memoria. El presente sistema de inhalación puede estar diseñado para ser usado con cualquier tipo de polvo seco. En una realización, el polvo seco es un polvo relativamente cohesivo que requiere una condición de des-aglomeración óptima. En una realización, el sistema de inhalación proporciona un inhalador accionado por la  
20 respiración, reutilizable, en miniatura, en combinación con cartuchos de un solo uso que contienen dosis pre-dosificadas de una formulación de polvo seco.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "un inhalador de dosis unitaria" se refiere a un inhalador que está adaptado para recibir un único recipiente con una formulación de polvo seco y administra una única dosis de una formulación de polvo seco mediante inhalación desde el recipiente al usuario. Debería entenderse que, en algún caso, se  
25 requerirán múltiples dosis unitarias para proporcionar una dosificación específica a un usuario.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "un inhalador de múltiples dosis" se refiere a un inhalador que tiene una pluralidad de recipientes, en el que cada recipiente comprende una dosis pre-dosificada de un medicamento en polvo seco y el inhalador administra una única dosis de un medicamento en polvo mediante inhalación cada vez.

30 Tal como se usa en la presente memoria, un "recipiente" 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 usa en la presente memoria, una "masa de polvo" se refiere a una aglomeración de partículas de polvo o un aglomerado que tiene geometrías, tales como ancho, diámetro y longitud, irregulares.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "micropartícula" se refiere a una partícula con un diámetro de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$ , independientemente de la estructura exterior o interior precisa. Sin embargo, generalmente se desean cuatro micropartículas de administración pulmonar que sean menores de 10  $\mu\text{m}$ , especialmente aquellas con tamaños medios de partícula de menos de aproximadamente 5,8  $\mu\text{m}$  de diámetro.

40 Tal como se usa en la presente memoria, una "dosis unitaria" se refiere a una formulación de polvo seco pre-dosificada para inhalación. De manera alternativa, una dosis unitaria puede ser un único recipiente que tiene múltiples dosis de formulación que pueden ser administradas por inhalación como cantidades individuales medidas. Un cartucho/recipiente de dosis unitaria contiene una única dosis. De manera alternativa, puede comprender múltiples compartimentos accesibles individualmente, en el que cada uno contiene una dosis unitaria.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o el procedimiento empleado para determinar el valor.

45 Los presentes dispositivos pueden ser fabricados mediante diversos procedimientos, sin embargo, en una realización, los inhaladores y cartuchos se fabrican, por ejemplo, mediante técnicas de moldeo por inyección, termoformado, usando diversos tipos de materiales plásticos, incluyendo polipropileno, copolímero de cicloolefina, nailon y otros polímeros compatibles, etc. En ciertas realizaciones, el inhalador de polvo seco puede ser ensamblado usando un ensamblado de arriba hacia abajo de las partes componentes individuales. En algunas realizaciones, los inhaladores se proporcionan en tamaños compactos, tales como de una dimensión de aproximadamente 2,54 cm a aproximadamente 12,7 cm (de  
50 aproximadamente 1 pulgada a aproximadamente 5 pulgadas), y generalmente, la anchura y la altura son menores que la longitud del dispositivo. En ciertas realizaciones, el inhalador se proporciona en diversas formas, incluyendo cuerpos con forma relativamente rectangular, cilíndrica, ovalada, tubular, cuadrada, oblonga y circular.

En las realizaciones descritas y ejemplificadas en la presente memoria, los inhaladores fluidizan, des-aglomeran o aerosolizan de manera eficaz 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 aire, entre al inhalador. Por ejemplo, el inhalador está provisto de una primera trayectoria de aire/gas para entrar a y salir de un cartucho que contiene el polvo seco, y una segunda trayectoria de aire que puede unirse con la primera trayectoria de flujo de aire que sale del cartucho. Los conductos de flujo, por ejemplo, pueden tener diversas formas y tamaños dependiendo de la configuración del inhalador.

Una realización del inhalador de polvo seco se ejemplifica en las Figs. 1 - 8. En esta realización, el inhalador de polvo seco tiene tres configuraciones, es decir, una configuración cerrada ilustrada en las Figs. 1 y 7, una configuración parcialmente abierta ilustrada en las Figs. 2 y 6 y una configuración abierta ilustrada en las Figs. 3-5 y 8. El inhalador **100** de polvo seco tal como se representa en las Figs. 1-8 tiene un cuerpo relativamente rectangular que tiene un extremo proximal para contactar con los labios o la cavidad oral del usuario y un extremo distal, con lados superior e inferior, una carcasa **120**, una boquilla **130** y un carro, bandeja deslizante o corredera **117**. La Fig. 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 **110** de aire (véanse también las Figs. 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 **130** del inhalador desde la entrada **110** de aire a la salida **135**. La boquilla **130** puede estar configurada de manera que tenga un estrechamiento en forma de reloj de arena aproximadamente en su sección media a distal para acelerar el flujo de aire, y a continuación está configurada de manera que tenga un diámetro más ancho en su extremo proximal o sección de colocación oral, para desacelerar el flujo de aire hacia la salida o la abertura **135** (véase la Fig. 7). El conducto **140** de aire (Fig. 4A) tiene una abertura **155** para la adaptación a una zona o protuberancia **126** de la parte **156** superior del cartucho (Fig. 4B) y está en comunicación con un cartucho **150** montado en el inhalador en la posición cerrada (Figs. 6 y 7). Cuando el inhalador está en una posición cerrada o de inhalación, tal como se muestra en la Fig. 1, el cuerpo **112** encierra una parte de la carcasa **120** del inhalador **100**. La Fig. 1 representa también un porta-cartuchos **115** que se extiende hacia abajo desde el cuerpo del inhalador. En la realización de la Fig. 1, la carcasa **120** está configurada estructuralmente de manera que tenga una forma relativamente rectangular y tiene una pared **123** inferior, paredes **124** laterales con proyecciones **125** que facilitan un agarre estable para abrir y cerrar el inhalador **100**.

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

Tal como se ilustra en la Fig. 3, la carcasa **120** comprende la parte inferior del cuerpo del inhalador, que comprende un porta-cartuchos **115** con forma de taza, un mecanismo de fijación para asegurar el inhalador en la posición cerrada, tal como un cierre **121** a presión, y una abertura **118** de entrada de aire que se comunica con el conducto **140** de aire 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 **118** de entrada se comunica con el puerto **119** de entrada del cartucho cuando el cartucho **150** está en la configuración de dosificación (véase la Fig. 7). En la posición cerrada del inhalador, la corredera **117** está configurada en su extremo proximal de manera que su forma corresponda a la abertura **118** de entrada de aire de la carcasa **120**, de manera que la entrada de aire no está obstruida en la posición cerrada del inhalador. En esta realización, el movimiento de la boquilla **130** desde una posición parcialmente abierta a una posición cerrada se consigue mediante un movimiento deslizante en el plano X-Z, y el movimiento de la boquilla **130** desde una configuración parcialmente abierta a una configuración completamente abierta es un giro angular alrededor del eje Z. Para conseguir un cierre completo del inhalador, la boquilla **130** es móvil en el eje X horizontal y se mueve o se desliza distalmente con relación a la carcasa **120**. De esta manera, el movimiento de traslación de la bandeja deslizante o la corredera **117** contra la parte **156** superior de cartucho del cartucho **150** retenido en el recipiente **115** de cartucho (véase la Fig. 4) mueve y coloca la protuberancia **126** sobre el recipiente de cartucho, de manera que el recipiente **151** de cartucho esté debajo de los puertos **127** de dispensación 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 **119** de aire en el recipiente **151**. A continuación, se establece una trayectoria de flujo con el conducto **140** de aire y la entrada **118** a través de los puertos **127** de dispensación. La protuberancia **126** del cartucho está configurada estructuralmente para corresponder y ajustarse a la abertura **155** (Fig. 4A) en la sección de cintura del conducto **140** de aire de la boquilla **130** de manera que esté dentro de la pared interior del conducto **140** de aire.

Las Figs. 4A-4C representan las vistas en perspectiva del inhalador de polvo seco de la Fig. 1 que muestra el inhalador en la posición de carga/descarga de cartucho, completamente abierta. La Fig. 4A es una vista frontal del inhalador que muestra una boquilla **130** que comprende la parte superior del cuerpo del inhalador; una abertura **155** situada de manera relativamente central en la superficie interior de la boquilla se comunica con un conducto **140** de aire; una entrada **110** de aire y una salida **135** de aire están en comunicación con el conducto **140** de aire del inhalador **100**. La carcasa **120** forma la parte inferior del cuerpo de inhalador y comprende un porta-cartuchos **115** y retiene una bandeja de deslizamiento o corredera **117** que se mueve con relación a la carcasa **120**. Una bisagra **160** (Fig. 4A) formada por un broche de presión y una varilla se acopla a la bandeja deslizante o corredera **117** en la boquilla **130**. La Fig. 4B ilustra el inhalador de la Fig. 4A y un cartucho **150** configurado de manera que sea adaptable al inhalador **100**. El inhalador se muestra en la posición completamente abierta con un cartucho sobre el recipiente **115** de porta-cartuchos que todavía debe ser instalado en el inhalador; en el que la carcasa **120** comprende una abertura o una entrada **118** de aire, una bandeja deslizante o corredera **117**, que está acoplada a la boquilla **130** que tiene la abertura **155** y la entrada **110** de aire. El cartucho **150** comprende un recipiente **151** para medicamento y una parte **156** superior que comprende una protuberancia **126** con puertos **127** de dispensación. La parte **156** superior del cartucho comprende una primera zona **154** que está rebajada de manera que su pared inferior está en contacto con el borde superior del recipiente **151** y sella el recipiente **151** en una posición de contención. Aunque, en esta realización, la primera zona **154** está rebajada para facilitar la fabricación, la primera zona **154** puede tener diseños alternativos siempre que forme un sello aceptable para contener un polvo seco. Una segunda zona de la parte **156** superior del cartucho contiene una protuberancia **126** y esta parte de la parte superior del cartucho está ligeramente elevada y hueca en su superficie inferior, de manera que cuando el recipiente **151** de cartucho es desplazado a una posición de dispensación, el borde superior del recipiente **151** forma una abertura o entrada de aire con la parte **156** superior del cartucho para crear un conducto a través de los puertos de entrada y de dispensación del cartucho. La Fig. 4B muestra el cartucho **150** en una posición de contención, que es la posición en la que el cartucho está cerrado y no permite el establecimiento de una trayectoria de flujo a través de su compartimento interior. Tal como se observa en la Fig. 4C, el cartucho **150** está instalado en el inhalador **100** y el inhalador está en la configuración abierta.

La Fig. 5 representa también el inhalador de polvo seco de la Fig. 4C en una posición completamente abierta, mostrado en una sección longitudinal media y que contiene el cartucho **150** en el soporte, en el que el recipiente **151** de cartucho está en la posición de contención y encaja en el soporte **115** de recipiente. La parte **156** superior del cartucho y la zona **154** rebajada se representan claramente como formando un sello estanco con el recipiente **151**. La zona de la parte **156** superior del cartucho debajo de la protuberancia puede verse con una forma de tipo cóncava y elevada en comparación con la zona **154**.

La Fig. 6 representa el inhalador de polvo seco de la Fig. 4A en una posición parcialmente abierta en una sección longitudinal media y que contiene el cartucho **150** con el recipiente **151** de cartucho instalado en el porta-cartuchos **115**. En esta realización, el recipiente **151** de cartucho está en una posición de contención; en el que la protuberancia **126** encaja cómodamente en la abertura **155** del conducto **140** de flujo de aire, lo que permite que el puerto **127** de dispensación esté en comunicación de fluido con el conducto **140** de aire. Tal como se observa en la Fig. 6, la corredera o bandeja deslizante **117** se apoya en la parte **156** superior del cartucho, y la boquilla y la bandeja deslizante **117** pueden moverse como una unidad de manera que la parte superior del cartucho pueda moverse sobre el recipiente **151** tras el cierre del dispositivo para alcanzar la posición de dispensación. En la posición cerrada o de dispensación, el mecanismo de fijación ilustrado por los broches **121** de presión (Fig. 3) mantiene la carcasa **120** y la boquilla **130** acopladas de manera segura. En esta realización, la carcasa **120** puede ser desacoplada de la boquilla **130** liberando los broches de presión y moviendo la boquilla **130** sobre la carcasa **120** en la dirección opuesta para alcanzar una configuración parcialmente abierta que causa que el cartucho **150** sea reconfigurado desde la posición de dosificación a la configuración de contención.

El cartucho **150** puede ser configurado de manera móvil desde una posición de contención a una posición de dosificación en el interior del inhalador tras la reconfiguración de la unidad de inhalador a una posición cerrada, tal como se muestra en la Fig. 7. En la posición de dosificación, el recipiente **151** de cartucho está alineado con la protuberancia **126**, y el puerto **119** de entrada de aire está formado por el recipiente **151** de cartucho y la tapa **156** de cartucho, que está en comunicación con los puertos **127** de dispensación que establecen un conducto de aire a través del cartucho **150**.

La Fig. 7 representa además una sección longitudinal media del inhalador de polvo seco de la Fig. 1 en una posición cerrada y preparado para la inhalación y conteniendo el cartucho **150** en el soporte **115**, en el que el recipiente **151** de cartucho está en una posición de dosificación. Tal como se observa en la Fig. 7, la protuberancia **126** del cartucho está configurada estructuralmente para encajar en la abertura **155** del inhalador, de manera que el flujo de aire que sale del cartucho a través de los puertos **127** de dispensación o de salida entre en la trayectoria de flujo de aire que entra en el conducto de aire en **110**. La Fig. 7 ilustra también la entrada **119** de aire del cartucho formada por la parte **156** superior del cartucho y el recipiente **151** de cartucho en la configuración de dosificación y las proximidades de la entrada **119** de aire a los puertos **127** de dispensación. En una realización, la protuberancia **126** con los puertos **127** de dispensación se posicionan en la sección más estrecha del conducto **140** de aire de la boquilla **130**.

La Fig. 8 representa una vista superior del inhalador de polvo seco de la Fig. 1 en una configuración completamente

abierta y muestra los componentes del compartimento interior del inhalador. Tal como se observa en la Fig. 8, la boquilla **130** está fijada o articulada de manera móvil a la carcasa **120** mediante el conjunto **160** de bisagra, a través de la bandeja deslizante o corredera **117** que está conectada de manera acoplable a la boquilla **130** por la bisagra **160**, **161** y al interior de la carcasa **120**. La corredera **117** es móvil en el plano horizontal de la carcasa **120** y puede prevenirse un movimiento adicional de la misma en la dirección de la boquilla mediante las pestañas **134**, que sobresalen hacia fuera y pueden ser detenidas por el rebaje **137** de la carcasa. El soporte **115** de recipiente de cartucho está formado integralmente dentro de la pared inferior de la carcasa **120** que tiene una abertura **118** que permite que el aire ambiente entre al inhalador para suministrar un flujo de aire al cartucho en una posición de dosificación. La corredera **117** es mantenida en el interior de la carcasa, por ejemplo, mediante protuberancias o pestañas **133** que se extienden desde las paredes laterales de la carcasa hacia su espacio interior.

En otra realización, un inhalador de polvo seco tiene una forma relativamente cilíndrica. La Fig. 9 a la Fig. 11B ilustran esta realización, en la que el inhalador comprende una carcasa **220** unida íntegramente a la boquilla **230**, y una corredera o bandeja deslizante **217**. En las Figs. 9 y 10, la corredera **217** se representa como comprendiendo la carcasa **257** exterior que se encuentra en una disposición telescópica y posicionada concéntricamente y cubriendo parcialmente la carcasa **220**. La corredera **217** comprende además un mecanismo de agarre, tal como nervios **225** en la superficie exterior de la carcasa **257** para agarrar de manera segura la corredera **217** del inhalador mientras se desliza sobre la carcasa **220** para abrir y cerrar el dispositivo. La corredera **217** comprende además una ranura **221** en su superficie interior en su extremo orientado hacia la boquilla para unirse de manera acoplable a los segmentos del anillo **224** elástico segmentos de la boquilla **230** para asegurar el inhalador en una configuración cerrada.

Tal como se observa en la Fig. 11A, la corredera **217** comprende también un porta-cartuchos **215** configurado para recibir el cartucho **250**. El porta-cartuchos **215** está estructurado integralmente con la cubierta **257** exterior de manera que el movimiento de la cubierta **257** exterior mueve el porta-cartuchos mientras se cierra el inhalador. La Fig. 11A ilustra también el posicionamiento del cartucho **250** dentro del inhalador y en la que puede verse que el cartucho tiene una parte **256** superior, una protuberancia **226**, unos puertos **227** de dispensación y un recipiente **251** en una posición de contención. En esta realización, el movimiento de la corredera **217** efectúa la traslación del recipiente **251** de cartucho a la posición de dosificación en alineación con los puertos **227** de dispensación y la configuración del puerto **219** de entrada, tal como se observa en la Fig. 11B.

En esta realización, la carcasa **220** tiene forma tubular y está configurada estructuralmente de manera que tenga una entrada **210** de aire con uno o más conductos de aire, por ejemplo, conductos de aire tales como los conductos **245**, **246** de aire. Las proyecciones o nervios **225** superficiales desde la superficie exterior de la carcasa **257** de corredera permiten un agarre fácil del dispositivo **200** inhalador durante el uso. Tal como se observa en la Fig. 9, el inhalador comprende una parte **230** de boquilla y una carcasa **220**, una entrada **210** de aire y una salida **235** de aire. Tal como se muestra en la Fig. 10, el inhalador **200** puede estar configurado en una configuración abierta, en la que un usuario puede cargar y/o descargar un cartucho. Sujetando los nervios **222** y **225**, la carcasa **257** exterior de la corredera puede ser retirada de la boquilla **230** y, a continuación, puede accederse al porta-cartuchos. La Fig. 10 muestra el inhalador **200** en una posición de carga/descarga de cartucho, abierta, y representa la corredera **217** completamente retraída desde la boquilla **230** para permitir el acceso al compartimento interior para cargar o descargar un cartucho. La Fig. 10 ilustra también un cartucho **250** instalado en el porta-cartuchos **215** de la corredera **217** y el mecanismo tal como la carcasa **257** exterior para accionar y abrir el cartucho a la trayectoria de flujo de aire tras el acoplamiento de la carcasa **257** exterior de la corredera al anillo **224** elástico de la boquilla, de manera que el dispositivo esté en la posición cerrada o de inhalación. El cierre del dispositivo es efectuado por el movimiento traslacional de la corredera **217** sobre la carcasa **220** y el acoplamiento de la corredera **217** con la boquilla **230** a lo largo del eje X horizontal. Tal como puede observarse en la Fig. 11B, la acción de cierre de la corredera **217** mueve el cartucho **250** hasta que la parte **256** superior del cartucho se apoya en la superficie **223** de rebaje de la boquilla, después de lo cual el movimiento continuo en el tiempo de la corredera **217** a una posición cerrada causa que la parte del recipiente **251** del cartucho **250** sea desplazada desde una posición de contención al lado opuesto de la cubierta **256** de cartucho, de manera que los puertos **227** de dispensación estén alineados relativamente sobre el recipiente o taza **251**. A continuación, se crea un conducto de entrada de aire entre el recipiente **251** y la parte **256** superior del cartucho, cuya entrada de aire está en comunicación con el interior del recipiente **251** y los puertos **227** de salida o de dispensación de la protuberancia **226**.

La Fig. 11A es una vista en perspectiva de una sección longitudinal media de la realización de la Fig. 10 en una configuración abierta. La Fig. 11B es una vista en perspectiva de una sección longitudinal media de la realización de la Fig. 10 en una configuración de dosificación, cerrada. Tal como se observa en las Figs. 11A y 11B, el inhalador comprende una boquilla **230** que tiene una forma troncocónica, un conducto **240** de aire que se estrecha hacia la abertura **255** para acoplarse con la protuberancia **226** del cartucho en la parte **256** superior de cartucho del cartucho **250** en una posición cerrada. La boquilla **230** comprende también una salida **235** de aire. Las Figs. 10 y 11 muestran también que la carcasa **220** puede estar fijada de manera integral a la boquilla **230** y comprende segmentos **224** de anillo elástico para acoplarse a la corredera **217** en la posición cerrada. La Fig. 11B muestra el inhalador **200** en la configuración de dosificación que tiene el conducto **240** de trayectoria de aire en comunicación con el cartucho **250** a través del puerto **227** de dispensación y la entrada **219** del cartucho. En la configuración cerrada, la carcasa **220** de inhalador sobresale más

allá de la corredera **217** y el recipiente de cartucho es desplazado a una posición de dosificación debajo de la protuberancia **226**.

En una realización alternativa, se proporciona un inhalador **300** de polvo seco, que comprende una boquilla, un mecanismo de corredera o de bandeja deslizante y una carcasa. En esta realización ilustrada en las Figs. 12 a 15, el inhalador tiene una forma relativamente rectangular, en el que la boquilla **330** comprende la parte superior del cuerpo **305** del inhalador; una sección **312** de colocación oral; una entrada **310** de aire; un conducto **340** de aire que se extiende desde la entrada **310** de aire a la salida **335** de aire. La Fig. 12 ilustra el inhalador en la posición cerrada que muestra las diversas características del exterior del inhalador **300**, incluyendo un canal **311** de aire que puede dirigir el aire hacia el puerto **375** de entrada. Una zona **325** para contener el inhalador está configurada en el cuerpo **305** de inhalador para facilitar su uso, y sirve también como una superficie para empujar o apretar con el fin liberar los pestillos **380**.

La Fig. 13 ilustra una vista en perspectiva de la realización de la Fig. 12 en una configuración abierta, o una posición de carga y descarga de cartucho. Tal como se ilustra en la Fig. 13, la boquilla **330** es fijada de manera acoplable a la carcasa **320** mediante una bisagra fijada a un mecanismo **360**, **363** de engranaje. La boquilla **330** tiene una abertura **355** que está en comunicación de fluido con el conducto **340** de aire; una salida **335** de aire y una pestaña **358** definen una estructura rectangular que rodea la abertura **355**. La Fig. 13 representa también la carcasa **320** que comprende un porta-cartuchos **315**; con una sección de corredera **317** que muestra, a través de la zona de colocación del recipiente de cartucho, proyecciones **353** para retener la parte **356** superior del cartucho en su sitio y broches **380** para cerrar la parte del cuerpo de la boquilla del inhalador.

La Fig. 14 ilustra una vista en perspectiva de la realización de la Fig. 13 en una configuración abierta en la que un cartucho puede ser cargado o descargado en el porta-cartuchos. La Fig. 14 ilustra un inhalador que comprende una boquilla **330** que comprende la parte superior del cuerpo **305** del inhalador y que tiene una abertura **355** situada de manera relativamente centrada en el cuerpo y rodeada por una pestaña **358**; la sección **312** de colocación oral de la boquilla está configurada para extenderse desde el cuerpo del inhalador y tiene una salida de aire para colocar en la cavidad oral de un paciente durante la dosificación. El inhalador comprende además una carcasa **320** que está fijada de manera acoplable a la boquilla **330** mediante un mecanismo de engranaje. En esta realización, el mecanismo de engranaje es, por ejemplo, una cremallera y un piñón **363** (véase también la Fig. 15A) que permite un movimiento angular de la boquilla con relación a la carcasa. El mecanismo **363** de cremallera está acoplado a la corredera **317** para efectuar el movimiento del recipiente **351** del cartucho **350** para moverse de manera deslizante debajo de la parte superior del cartucho y debajo de la protuberancia **326** del cartucho cuando el inhalador está en la posición cerrada. La Fig. 14 ilustra también la posición del cartucho **350** instalado en el soporte **315** y que muestra las partes interiores del compartimento, incluyendo la protuberancia **326** con los puertos **327** de dispensación; el mecanismo **360**, **363** de engranaje y los broches **380** de presión que ayudan a mantener el dispositivo en una configuración cerrada. Tal como se observa en la Fig. 13, la boquilla **330** forma la parte superior del cuerpo del inhalador, y comprende una sección **312** de colocación oral con el conducto **340** de aire y la entrada **310** de aire y la salida **335** de aire.

La Fig. 15A y la Fig. 15B representan la realización de la Fig. 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 dentro del porta-cartuchos **315** de la carcasa **320**. La Fig. 15A ilustra el mecanismo **362**, **363** de engranaje conectado de manera acoplable a la corredera **317** para abrir y cerrar el inhalador y que moverá simultáneamente un recipiente de cartucho a la posición de dosificación o de dispensación tras el cierre del dispositivo.

La Fig. 15B representa la realización de la Fig. 12 y de la Fig. 14 que muestra el inhalador de polvo seco en la posición cerrada/de inhalación como una sección transversal a través del eje longitudinal medio. Tal como puede observarse, el cartucho **350** está en la posición de dosificación, en la que la protuberancia **326** encaja en o se acopla con la abertura **355** del conducto **340** de aire para permitir que el flujo desde los puertos **327** de dispensación salga del cartucho **350** y se una a la trayectoria de flujo en el conducto **340**. La Fig. 14 muestra también la parte **359** superior del cartucho retenida de manera segura en su posición por las proyecciones **353** en la zona de colocación del cartucho. Las Figs. 15A y 15B muestran el recipiente **351** de cartucho configurado en la posición de dosificación y que tiene un puerto **356** de entrada de aire muy cerca de y en comunicación con los puertos **327** de dispensación. La corredera **317** se apoya en el recipiente del cartucho para mantenerlo en su sitio durante la inhalación. En esta realización, el puerto **375** de entrada de aire que conduce a la entrada **319** del cartucho está configurado para extenderse debajo de y en paralelo con el conducto **340** de aire. El movimiento del cartucho en esta realización es efectuado mediante la apertura y el cierre de la boquilla **330** con relación a la carcasa en la que el mecanismo de engranaje abre y cierra el cartucho mediante el movimiento de traslación de la corredera **317**. Tal como se muestra en la Fig. 15B y durante el uso, el flujo de aire entra en el inhalador a través de la entrada **310** de aire y simultáneamente a la entrada **375** de aire que entra en el cartucho **350** a través de la entrada **319** de aire. En una realización ejemplar, el volumen interior que se extiende desde el puerto **310** de entrada al puerto **335** de salida es mayor que aproximadamente  $0,2 \text{ cm}^3$ . En otras realizaciones ejemplares, el volumen interior es de aproximadamente  $0,3 \text{ cm}^3$ , o de aproximadamente  $0,3 \text{ cm}^3$ , o aproximadamente  $0,4 \text{ cm}^3$  o aproximadamente  $0,5 \text{ cm}^3$ . En otra realización ejemplar, este volumen interior de más de  $0,2 \text{ cm}^3$  es el volumen interior de la boquilla. Un polvo contenido dentro del recipiente **351** de cartucho es fluidizado o arrastrado en el flujo de aire que entra en el cartucho al

voltear el contenido de polvo. A continuación, el polvo fluidizado sale gradualmente a través del puerto **327** de dispensación y al conducto **340** de aire de la boquilla y es des-aglomerado y diluido adicionalmente con el flujo de aire que entra en la entrada **310** de aire, antes de salir del puerto **335** de salida.

Las Figs. 15C - 15K representan una realización **302** alternativa del inhalador **300** representado en las Figs. 12-15B. El inhalador comprende una carcasa **320**, una boquilla **330**, un mecanismo de engranaje y una corredera y puede ser fabricado usando, por ejemplo, cuatro partes ensambladas de arriba hacia abajo. La boquilla **330** comprende además un conducto **340** de aire configurado para extenderse a lo largo del eje longitudinal del inhalador y que tiene una parte **312** de colocación oral, una entrada **310** de aire y una salida **335** de aire configuradas de manera que tengan su superficie en ángulo o biselada con relación al eje longitudinal del conducto de aire, y una abertura **355** de puerto de cartucho que está en comunicación de fluido con la carcasa **320** y/o un cartucho instalado en la carcasa **320** para permitir que el flujo de aire entre al conducto **340** de aire desde la carcasa o desde un cartucho instalado en el inhalador durante el uso. La Fig. 15C ilustra el inhalador **302** en una vista isométrica en una posición cerrada que tiene un cuerpo **305** más delgado que el inhalador **300** formado por la carcasa **320** y la parte **308** de cubierta de la boquilla **330**, que se extiende sobre y se acopla a la carcasa **320** mediante un mecanismo **312** de bloqueo, por ejemplo, una protuberancia. Las Figs. 15D, 15E, 15F, 15G y 15H representan vistas lateral, superior, inferior, proximal y distal, respectivamente, del inhalador de la Fig. 15C. Tal como se muestra en las figuras., el inhalador **302** comprende una boquilla **330** que tiene una sección **312** de colocación oral, una parte extendida configurada como una cubierta **308** que puede fijarse a la carcasa **320** en al menos una ubicación, tal como se muestra en la Fig. 15J. La boquilla **330** puede pivotar para abrirse desde una posición proximal desde las manos de un usuario en una dirección angular mediante un mecanismo **313** de bisagra. En esta realización, el inhalador **302** está configurado también de manera que tenga un mecanismo **363** de engranaje, tal como se ilustra en la Fig. 15J. El mecanismo **317** de engranaje puede estar configurado con la boquilla como parte del mecanismo de bisagra para acoplarse a la carcasa **320**, cuya carcasa puede estar configurada también para acoplarse a la corredera **317**. En esta realización, la corredera **317** está configurada con una cremallera que se acopla a la rueda dentada configurada en el mecanismo de bisagra. El mecanismo **363** de bisagra permite el movimiento de la boquilla **330** a una configuración abierta o de carga de cartucho, y a una configuración o posición cerrada del inhalador **302** en una dirección angular. El mecanismo **363** de engranaje en los inhaladores **300**, **302** puede accionar la corredera para permitir el movimiento simultáneo de la corredera **317** dentro de la carcasa **320** cuando el inhalador es accionado para abrirse y cerrarse al estar configurado integralmente como parte del mecanismo **363** de engranaje. Durante el uso con un cartucho, el mecanismo **363** de engranaje del inhalador puede reconfigurar un cartucho mediante el movimiento de la corredera **317** durante el cierre del inhalador, desde una configuración de contención de cartucho después de instalar un cartucho en la carcasa del inhalador, a una configuración de dosificación cuando el inhalador está cerrado, o a una configuración desechable después de que un sujeto haya efectuado la dosificación de una formulación de polvo seco. En la realización ilustrada en la presente memoria, la bisagra y el mecanismo de engranaje se proporcionan en el extremo distal del inhalador, sin embargo, pueden proporcionarse otras configuraciones de manera que el inhalador se abra y se cierre para cargar o descargar un cartucho como una almeja.

En una realización, la carcasa **320** comprende una o más partes componentes, por ejemplo, una parte **316** superior y una parte **318** inferior. Las partes superior e inferior están configuradas para adaptarse entre sí en un sellado hermético, formando un recinto que aloja la corredera **317** y la bisagra y/o los mecanismos **363** de engranaje. La carcasa **320** está configurada también de manera que tenga una o más aberturas **309** para permitir el flujo de aire al interior de la carcasa, un mecanismo **313** de bloqueo, tal como protuberancias o anillos elásticos para acoplar y asegurar la parte **308** de cubierta de boquilla en la posición cerrada del inhalador **302**. La carcasa **320** está configurada también de manera que tenga un porta-cartuchos o una zona **315** de montaje de cartucho que está configurada para corresponder al tipo de cartucho a ser usado con el inhalador. En esta realización, la zona de colocación de cartucho o soporte es una abertura en la parte superior de la carcasa **320**, cuya apertura permite también que la parte inferior o recipiente del cartucho se apoye sobre la corredera **317** una vez que se instala un cartucho en el inhalador **302**. La carcasa puede comprender además zonas **304**, **307** de agarre configuradas para ayudar a un usuario del inhalador a agarrar de manera firme o segura el inhalador para abrirlo para cargar o descargar un cartucho. La carcasa **320** puede comprender además pestañas configuradas para definir un canal de aire o conducto, por ejemplo, dos pestañas **303** paralelas que están configuradas también para dirigir el flujo de aire a la entrada **310** de aire del inhalador y a una entrada de aire del cartucho del conducto de aire de cartucho posicionado en el inhalador. Las pestañas **310** están configuradas también para prevenir que un usuario obstruya el puerto **310** de entrada del inhalador **302**.

La Fig. 15I representa una vista isométrica del inhalador de la Fig. 15C en una configuración abierta con una cubierta de boquilla, por ejemplo, una tapa **342** y un cartucho **170** que están configurados para corresponderse con la zona de montaje de cartucho y permiten que un cartucho sea instalado en el porta-cartuchos **315** para su uso. En una realización, la reconfiguración de un cartucho desde una posición de contención, tal como se proporciona después de la fabricación, puede realizarse una vez que el cartucho está instalado en el porta-cartuchos **315**, que está configurado dentro de la carcasa **320** y para adaptarse al inhalador de manera que el cartucho tenga la orientación apropiada en el inhalador y solo puede ser insertado o instalado en una sola manera u orientación. Por ejemplo, el cartucho **170** puede estar configurado con un mecanismo **301** de bloqueo que coincide con un mecanismo de bloqueo configurado en la carcasa del inhalador,

por ejemplo, la zona de montaje del inhalador o soporte puede comprender un borde **301** biselado que correspondería a un borde **180** biselado en el cartucho, por ejemplo, el cartucho **170** a ser instalado en el inhalador. En esta realización, los bordes biselados forman el mecanismo de bloqueo que previene que el cartucho se salga del soporte **315** durante el movimiento de la corredera **317**. En una realización particular ilustrada en las Figs. 15J y 15K, la tapa del cartucho está configurada con el borde biselado de manera que permanezca segura en la carcasa durante el uso. Las Figs. 15J y 15K muestran también el mecanismo **319** de cremallera configurado con la corredera **317** para efectuar el movimiento de un recipiente **175** de cartucho del cartucho **170** de manera deslizante debajo de la tapa del cartucho para alinear el recipiente debajo de la superficie inferior de la parte superior del cartucho configurada de manera que tenga el puerto de dispensación en una posición o configuración de dosificación cerrada del inhalador cuando el inhalador **302** está preparado 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 el borde del recipiente, debido a que la superficie inferior de la parte superior del cartucho está elevada con relación a la superficie inferior de contención. En esta configuración, se define un conducto de aire 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 el puerto de dispensación en la parte superior del cartucho, cuyo conducto de aire está en comunicación de fluido con el conducto **340** de aire de la boquilla.

El inhalador **302** puede incluir además una tapa **342** de boquilla para proteger la parte de colocación oral de la boquilla. La Fig. 15K representa el inhalador de la Fig. 15C en sección transversal a través del eje longitudinal medio con un cartucho instalado en el porta-cartuchos y en una configuración abierta, y en la configuración cerrada en la Fig. 15K.

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

En todavía otra realización, se describe un inhalador **400** de polvo seco que tiene un cuerpo relativamente redondo y que comprende una boquilla **430**; una sección **415** de porta-cartuchos y una carcasa **420** tal como se ilustra en las Figs. 16-18. La Fig. 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 parte superior del cuerpo del inhalador y la carcasa **420** comprende la parte inferior del inhalador en la posición de dosificación. La boquilla **430** comprende también la sección **412** de colocación oral que tiene el puerto **435** de salida de aire.

La Fig. 17 ilustra la realización de la Fig. 16 en una configuración de carga/descarga, abierta, que muestra el cartucho **450** asentado en el porta-cartuchos **415**, que muestra la parte **456** superior del cartucho **450**. En esta realización, el mecanismo para accionar el movimiento del cartucho **450** desde una posición de contención a una configuración abierta es, por ejemplo, una leva. El mango o la palanca **480** que contiene el cartucho **450** puede ser movido mediante una rotación de la palanca **480** a la posición cerrada. En la posición cerrada, el cartucho **450** dentro de la palanca **480** es movido bajo la parte **412** de colocación oral de la boquilla **430**.

La Fig. 18 ilustra una sección longitudinal media de la realización representada en la Fig. 16 en una posición de inhalación, cerrada, que tiene el cartucho **450** instalado en el porta-cartuchos **415** en una configuración abierta. Tal como se observa en la Fig. 18, en la configuración de dosificación del cartucho, una entrada **459** de aire es formada o definida por un espacio entre la parte **456** superior del cartucho y el recipiente **451**, que está en comunicación con los puertos **427** de dispensación en la protuberancia **426**. Los puertos **427** de dispensación están en comunicación de fluido con un conducto **440** de aire, por lo tanto, durante una maniobra de inhalación, el flujo de aire que entra al conducto **440** de aire desde el cartucho **450** sale del cartucho y se combina con el flujo de aire en el conducto de aire que entra a la entrada **410** de aire y un flujo es arrastrado en la dirección de la salida **435** de aire.

La Fig. 19 a la Fig. 28 ilustran dos realizaciones alternativas del inhalador de polvo seco. En estas realizaciones, el inhalador de polvo seco está configurado estructuralmente para un solo uso como un inhalador y un cartucho de dosis unitaria ensamblados entre sí en una unidad desechable, no reutilizable. Los inhaladores en esta realización están fabricados para contener la formulación de fármaco, de dosis unitaria, medida previamente, deseada, en el interior del recipiente de cartucho formado. En estas realizaciones, el recipiente es capaz también de moverse desde una posición de contención a una configuración de dosificación o de dispensación.

Las Figs. 19-23 ilustran vistas en perspectiva de una realización de un inhalador de polvo seco para un solo uso. La Fig. 19 muestra el inhalador en una configuración de contención. En esta realización, el inhalador **500** comprende una superficie **563** superior y un fondo o superficie inferior **562**; una boquilla **530** y un conjunto de cartucho montado o corredera **590**. La boquilla **530** tiene una forma alargada y está configurada estructuralmente con una entrada **510** de aire y un puerto **535** de salida de aire. Un conducto de aire se extiende desde la entrada **510** de aire a la salida **535** de aire, lo que crea una trayectoria secundaria para el flujo de aire que entra al inhalador **500** durante la inhalación.

La Fig. 20 ilustra una vista en perspectiva de la realización de inhalador mostrada en la Fig. 19, en la que el inhalador está en la configuración de dosis que establece una trayectoria de flujo a través del interior del cartucho y los puertos de dispensación en la que el inhalador está preparado para su uso. La Fig. 20 representa la boquilla **530** que tiene un área de

sección transversal cada vez más ancha del conducto **540** de aire desde el puerto **510** de entrada de aire al puerto **535** de salida de aire, que es más estrecho en el extremo **510** del puerto de entrada. La boquilla **530** está configurada estructuralmente también de manera que tenga extensiones o paneles **532** laterales que se extienden integralmente desde las paredes del conducto **540** de la boquilla que soporta la corredera **590**. Se proporciona un espacio entre la pared **540** del conducto de aire de la boquilla y el panel, que permite que la corredera **590** se deslice sobre la boquilla **530**. La corredera **590** tiene un primer puente **567** que abarca la boquilla **530** en el lado superior, y tiene alas o pestañas **565** que permiten el agarre manual de la corredera **590** para configurar el dispositivo desde la posición de contención a la posición de dosificación, y viceversa.

La Fig. 21 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 19 en una sección longitudinal media en una posición de contención. En la Fig. 21, el recipiente **551** de cartucho está adaptado integralmente a la boquilla **530** de manera que sea enrasado y sellado contra la superficie de la boquilla **530**. El recipiente **551** tiene estructuras similares a alas que pueden ser suspendidas y son móviles en tramos configurados sobre la superficie inferior de los paneles o extensiones **532** de la boquilla. Los paneles **532** de boquilla están configurados estructuralmente de manera que el movimiento del recipiente **551** sea contenido dentro de los paneles **532**. La Fig. 23 representa la superficie **562** inferior que muestra la corredera **590** configurada de manera que tenga un segundo puente **568** sobre el lado inferior del inhalador **500** que puede estar configurado para estar en contacto con el recipiente **551** para un movimiento de traslación desde la posición de contención a la posición de dispensación o de dosificación. Cuando la corredera **590** es desplazada hacia el puerto **510** de entrada, transporta el recipiente **551** de manera traslacional a una posición abierta y para la alineación con los puertos **527** de dispensación situados en el suelo del conducto **540** de boquilla. En la configuración de dosificación, el borde del recipiente y la superficie inferior de la boquilla definen un puerto de entrada para permitir que el volumen interior sea expuesto al aire ambiente. La configuración de dosificación define también un conducto de aire entre el puerto de entrada, el volumen interior del recipiente y los puertos de dispensación para permitir que un flujo transite por el recipiente y administre una dosis de polvo contenida en el mismo. La alineación completa del recipiente **551** y los puertos **527** de dispensación se consigue moviendo la corredera desde la posición de contención a la posición de dosificación hasta que la corredera no pueda moverse más en el panel **532**. La Fig. 22 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 20 en sección longitudinal en la que el cartucho está en la posición abierta o de dosificación. En esta configuración, se establece un conducto de aire primario a través del recipiente tal como se representa mediante la entrada **556** y el puerto **527** de dispensación con el volumen interior del recipiente. Un conducto de flujo secundario es proporcionado por el conducto **540** de boquilla desde la entrada **510** de aire a la salida **535** que está configurado para proporcionar un flujo que incide sobre un flujo que sale de los puertos de dispensación para proporcionar la fuerza de cizalladura y promover la desaglomeración de las partículas de polvo a medida que salen de los puertos de dispensación durante el uso.

Las Figs. 24-28 ilustran vistas en perspectiva de todavía otra realización de un inhalador de polvo seco para un solo uso. En esta realización, el inhalador **600** tiene una superficie **665** superior y un fondo o superficie inferior **652** y comprende una boquilla **630** y un recipiente **651**. La Fig. 24 muestra el componente del recipiente **651** en una configuración de contención. En esta realización, el inhalador **600** comprende la boquilla **630** y el recipiente **651** montado fijados y móviles con relación a la boquilla **630**. La boquilla **630** tiene una forma alargada y está configurada estructuralmente con la entrada **610** de aire y el puerto **635** de salida de aire. Un conducto **640** de aire se extiende desde la entrada **610** de aire a la salida **635** de aire que está configurado para crear una trayectoria adicional o secundaria para el flujo de aire que entra al inhalador **600** durante la inhalación. La Fig. 28 muestra la superficie **652** inferior de la boquilla **630** que está configurada con paneles **612** laterales paralelos a cada lado del inhalador, configurados de manera que tengan proyecciones o alas **653** para sujetar o agarrar de manera segura el inhalador **600**. Los paneles **612** están configurados en sus extremos inferiores, por ejemplo, con una pestaña para formar una pista para adaptar y soportar las alas **666** laterales en el recipiente de cartuchos. La Fig. 26 muestra la superficie **652** inferior de la boquilla **630** configurada para retener el recipiente de cartucho en una posición sellada o de contención, y en esta zona, la superficie **652** inferior están enrasada contra la parte superior del recipiente **651** de cartucho. La superficie **615** inferior de la boquilla está configurada de manera que tenga una forma cóncava o hueca, de manera que cuando el recipiente **651** es desplazado a la posición de inhalación o de dosificación, la pared del recipiente y la superficie inferior de la boquilla crean una entrada **656** de aire. Entonces, se establece una trayectoria de flujo de aire entre la entrada **656** y el puerto **627** de dispensación.

La Fig. 25 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 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 Fig. 26 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 24 en una sección longitudinal media en la que el recipiente **651** está en la posición de contención. La Fig. 27 ilustra una vista en perspectiva del inhalador mostrado en la Fig. 25 en una sección longitudinal media en la que el cartucho está en la posición abierta o de dosificación. En una configuración de dosificación, el puerto **656** de entrada del recipiente forma un conducto de aire con el puerto **627** de dispensación que está en comunicación con el conducto **640** de aire de la boquilla. El recipiente **651** está soportado por las alas **666** del recipiente por medio de pistas paralelas y la superficie inferior del dispositivo.

En las Figs. 29-34 se ilustran vistas en perspectiva de una realización alternativa del inhalador de polvo seco. En esta realización, el inhalador puede estar en una configuración de contención, cerrada, y en una configuración de dosificación, cerrada. Las figuras representan el inhalador con o sin un cartucho, y representan su cuerpo similar a un disco,

relativamente circular, formado por una parte de la boquilla **730** y la carcasa **720**, y que tiene superficies superior e inferior. La boquilla **730** tiene un puerto **710** de entrada y un puerto **735** de salida, y una abertura **755** en su superficie inferior. La boquilla **730** está configurada para definir la parte **731** superior del cuerpo del inhalador y está fijada de manera móvil por una bisagra **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** puede ser móvil también, de manera giratoria, con relación a la carcasa **720** desde una posición de contención a una dosificación de dosificación, cerrada, del inhalador a lo largo de un ángulo de aproximadamente 180°. La Fig. 30A ilustra también un cartucho **780** de medicamento para su uso con este inhalador que está representado también en las Figs. 40 a 44 y comprende una parte superior o tapa **756** y un recipiente **751** configurado para encajar en el soporte **715** dentro de la carcasa **720**. La carcasa **720** comprende un porta-cartuchos **715** y está configurado para definir la parte inferior del cuerpo del inhalador. Las Figs. 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. Cuando un cartucho de medicamento se instala en el soporte **715** tal como se ilustra en las Figs. 30B, 31, 32 y 34, la boquilla **730** tiene un mecanismo de acoplamiento con la carcasa, tal como un anillo elástico, y puede girar con relación a la carcasa **720**. La Fig. 30A muestra además que la boquilla **730** puede acoplarse con una estructura intermedia o rotador **717** que está configurado para adaptarse a la carcasa **720** mediante un mecanismo de anillo y ranura y está configurado para retener un cartucho. Tal como se muestra en la Fig. 32, la boquilla **730** se acopla también a la parte **756** superior del cartucho definiendo un conducto de aire entre la parte superior del cartucho y el conducto **740** de aire de la boquilla, en el que el movimiento de la boquilla **730** y la parte **756** superior del cartucho se mueven conjuntamente con relación a la carcasa **720** para posicionar la protuberancia **726** del cartucho sobre el recipiente **751**, alineando los puertos **727** de dispensación sobre el recipiente **751** y el soporte **715**. Un puerto **719** de entrada está definido por la parte **756** superior del cartucho sobre el recipiente **751** para permitir la entrada de aire al cartucho **780** y a través de los puertos **727** de dispensación en una configuración de dosificación, cerrada. Las Figs. 33 y 34 ilustran el inhalador en una configuración de dosificación, cerrada, en la que la rotación del inhalador sobre el recipiente **751** de cartucho define también una comunicación de flujo de aire entre un puerto **710** de entrada del inhalador del cuerpo de inhalador situado sobre la bisagra **760** y el interior del cuerpo del inhalador con la entrada **719** de cartucho que coloca el inhalador en una configuración de dosificación, cerrada. Una parte del flujo de aire que entra al cuerpo del inhalador a través del puerto **710** de entrada entra a la entrada **719** del cartucho y sale a través de los puertos **727** de dispensación al interior de la abertura **755** de la boquilla que se encuentra con el aire de derivación que entra al conducto **740** de boquilla antes de llegar al puerto **735** de salida y al usuario. En esta realización, el inhalador está configurado de manera que tenga una estructura de registro en sitios predeterminados para indicar la posición de dosificación y la posición de contención cuando las mismas se alcanzan durante el movimiento de rotación de la boquilla. Al igual que en otras realizaciones de la presente memoria, una parte del flujo en uso diverge y permanece circulando en el volumen interior del recipiente para promover el arrastre y la elevación de un medicamento en polvo en el recipiente y promover la des-aglomeración del polvo para formar pequeñas masas del polvo que puede salir a través de los puertos de dispensación

Las realizaciones de cartucho para su uso con los inhaladores se han descrito anteriormente, tales como los cartuchos **150**, **170**, **780** y **800** ilustrados, respectivamente, en las Figs. 4B y 35; las Figs. 15I y 39A; la Fig. 40 y la Fig. 45. Los presentes cartuchos están configurados para contener un medicamento en polvo seco en una posición de almacenamiento, sellada herméticamente o contenida, y pueden ser reconfigurados dentro de un inhalador desde una posición de contención de polvo a una configuración de inhalación o de dosificación. En ciertas realizaciones, el cartucho comprende una tapa o parte superior y un recipiente 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 al volumen interior y la configuración de dispensación forma un conducto de aire a través de dicho volumen interior para permitir que un flujo de aire entre y salga del volumen interior de una manera predeterminada. Por ejemplo, el recipiente de cartucho puede estar configurado de manera que un flujo de aire que entra a la entrada de aire del cartucho sea dirigido a través de las salidas de aire dentro del volumen interior para medir el medicamento que sale del cartucho, de manera que se controle la velocidad de descarga de un polvo; y en el que el flujo de aire en el cartucho puede voltear de manera sustancialmente perpendicular a la dirección de flujo de salida de aire, mezclar y fluidizar un polvo en el volumen interior antes de salir a través de las aberturas de dispensación.

La Fig. 35-38B ilustran además un cartucho **150** que comprende una parte superior o tapa **156** y un recipiente **151** que definen un espacio o volumen interior. La Fig. 36 ejemplifica la parte **156** superior del cartucho que tiene extremos opuestos y que comprende una zona **154** de rebaje y una protuberancia **126** en los extremos opuestos de un eje X longitudinal, y un conjunto relativamente rectangular de paneles **152** a lo largo de los lados y en el eje X longitudinal, que están configurados y unidos integralmente a la parte **156** superior en sus extremos. El borde **158** de la parte **156** superior del cartucho se extiende hacia abajo y es continuo con los paneles **152**. Los paneles **152** se extienden hacia abajo desde cualquier lado de la parte **156** superior en el eje X longitudinal y están separados de la zona de la protuberancia **126** y de la zona **154** de rebaje por un espacio longitudinal o hendidura **157**. Las Figs. 35-37 muestran también que cada panel **152** comprende además una pestaña **153** configurada estructuralmente para acoplarse con proyecciones o alas **166** del recipiente **151**, soportar el recipiente **151** y permitir que el recipiente **151** sea móvil desde una posición de contención debajo de la zona **154** de rebaje a una posición de dosificación debajo de la zona de la protuberancia **126**. Los paneles **152** están configurados estructuralmente con un tope **132** en cada extremo para prevenir que el recipiente **151** se mueva

más allá de su extremo donde están fijados al borde **158**. En esta realización, el recipiente **151** o la tapa **156** pueden ser móviles, por ejemplo, mediante un movimiento de traslación sobre la parte **156** superior, o la parte **156** superior puede ser móvil con relación al recipiente **151**. En una realización, el recipiente **151** puede ser móvil de manera deslizante sobre las pestañas **153** sobre la tapa **156** cuando la tapa o la parte **156** superior está estacionaria, o la tapa **156** puede ser móvil de manera deslizante sobre un recipiente **151** estacionario dependiendo de la configuración del inhalador. El borde **158** cerca de la protuberancia **126** tiene una zona de rebaje que forma parte del perímetro del puerto **119** de entrada en la configuración de dosificación del cartucho.

La Fig. 37 ilustra una vista inferior del cartucho **150** que muestra la relación de las estructuras en una configuración de contención, tal como el recipiente **151**, los puertos **127** de dispensación, los paneles **152**, las pestañas **153** y la zona debajo de la protuberancia **126** o la superficie **168** inferior que es relativamente hueca o rebajada. La Fig. 38A ilustra una sección transversal a través del eje X longitudinal medio del cartucho **150** en una configuración de contención y que muestra el recipiente **151** en contacto hermético con la tapa **156** en la zona **154** de rebaje y soportado por pestañas **153**. La superficie inferior de la protuberancia **126** es hueca y puede observarse relativamente en una posición más alta que el borde superior del recipiente **151**. La Fig. 38B ilustra el cartucho **150** en una configuración de dosificación en la que el borde superior del recipiente **151** y el panel **158** debajo la zona de la protuberancia **126** forman un puerto **119** de entrada que permite la entrada de flujo al interior del cartucho **151**.

En otra realización, un cartucho **170** de traslación se ilustra en las Figs. 39A - 39I, que es una realización alternativa del cartucho **150** y puede ser usado, por ejemplo, con el inhalador **302** representado en las Figs. 15C-15L. La Fig. 39A representa un cartucho **170** que comprende un recinto que comprende una parte superior o tapa **172** y un recipiente **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 **172** superior del cartucho está configurada para formar un sello con el recipiente **175** y el recipiente o la tapa es móvil uno con relación al otro. El cartucho **170** puede ser configurado desde una posición de contención (Figs. 39A y 39H) a una posición de dosificación (Figuras 39C - 39G y 39I) y a una posición desechable (no mostrada), por ejemplo, en la mitad del cartucho, para indicar que el cartucho ha sido usado. La Fig. 39A ilustra también las diversas características del cartucho **170**, en el que la parte **172** superior comprende paneles **171** laterales configurados para cubrir parcialmente el exterior del recipiente. Cada panel **172** lateral comprende una pestaña **177** en su borde inferior que forma una pista para soportar las estructuras similares a alas del recipiente **175**, que permiten el movimiento del recipiente **175** a lo largo del borde inferior de la parte **172** superior. La parte **172** superior del cartucho comprende además una superficie exterior relativamente plana en un extremo, una protuberancia **174** relativamente rectangular que tiene un puerto **173** de apertura o de dispensación, y una zona cóncava o rebajada configurada internamente para mantener el contenido del recipiente **175** en un sello hermético. En una realización, el puerto de dispensación puede estar configurado de manera que tenga diversos tamaños, por ejemplo, la anchura y la longitud de la abertura pueden ser 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 dentro del cartucho. En una realización, la entrada del puerto de dispensación mide aproximadamente 0,06 cm de anchura y 0,3 cm de longitud. En ciertas realizaciones, la parte **172** superior del cartucho puede comprender diversas formas que pueden incluir superficies de agarre, por ejemplo, pestañas **176**, **179** y otras configuraciones para orientar el cartucho en la orientación correcta para la colocación apropiada en el soporte, y un mecanismo de fijación, por ejemplo, un borde **180** achaflanado o biselado para adaptarse de manera segura a un inhalador correspondiente. Las pestañas, la geometría exterior de la protuberancia, las pestañas y diversas otras formas pueden constituir superficies de enchavetado que pueden indicar, facilitar y/o necesitar una colocación apropiada 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 una dosificación particular proporcionada por el cartucho con un inhalador particular. De esta manera, puede prevenirse que un cartucho destinado a un inhalador asociado con un primer medicamento o dosificación sea colocado u sea operado con un inhalador similar asociado con un segundo medicamento o dosificación.

La Fig. 39B es una vista superior que ejemplifica la forma general de una parte **172** superior del cartucho con una protuberancia **174**, un puerto **173** de dispensación, una zona **178** rebajada y unas pestañas **176** y **179**. La Fig. 39C es una vista inferior del cartucho **170** que muestra el recipiente **175** en una posición de contención soportado por sus proyecciones **182** similares a alas por cada pestaña **177** desde la parte **172** superior. La Fig. 39D representa el cartucho **170** en una configuración de dosificación que comprende además una entrada **181** de aire formada por una muesca en la parte **172** superior del cartucho y el borde superior del recipiente **175**. En esta configuración, la entrada **181** de aire está en comunicación con el interior del cartucho y las formas y el conducto de aire con el puerto **173** de dispensación. Durante el uso, la entrada **181** de aire del cartucho está configurada para dirigir el flujo de aire que entra al interior del cartucho en el puerto **173** de dispensación.

La Fig. 39F ilustra una vista lateral del cartucho **150**, que muestra la relación de las estructuras en una configuración de dosificación, tal como el recipiente **175**, la protuberancia **174**, los paneles **172** laterales y la pestaña **176**. La Fig. 39G ilustra un cartucho **170** en una configuración de dosificación para su uso y que comprende un recipiente **175** y una parte **172** superior que tiene una entrada **181** de aire relativamente rectangular y un puerto **173** de dispensación relativamente rectangular que perfora a través de una protuberancia **174** que está situada de manera relativamente central sobre la superficie superior de la parte **172** superior del cartucho. La protuberancia **174** está configurada para encajar en una

abertura dentro de una pared de una boquilla de un inhalador. Las Figs. 39H y 39I ilustran secciones transversales a través del eje X longitudinal medio del cartucho **170** en una configuración de contención y una configuración de dosificación, respectivamente, que muestran el recipiente **175** en contacto con la superficie inferior de la tapa **172** de la zona **178** rebajada y soportado por pestañas **177** que forman pistas para que el recipiente se deslice de una posición a otra. Tal como se muestra en la Fig. 39H, en la configuración de contención, el recipiente **175** forma un sello con la superficie inferior de la parte **172** superior del cartucho en la zona **178** rebajada. La Fig. 39I representa el cartucho **170** en la configuración de dosificación en la que el recipiente está en el extremo opuesto de la zona **181** rebajada y el recipiente **175** y la parte superior del cartucho forman una entrada **181** de aire que permite que el aire ambiente entre al cartucho **170** y que forme un conducto de aire con el puerto **173** de dispensación y el interior del recipiente **175**. En esta realización, la superficie inferior de la parte superior del cartucho en la que se alcanza la posición de dosificación es relativamente plana y la superficie interior del recipiente **175** está configurada de manera que tenga una forma similar a una U. La protuberancia **174** está configurada de manera que sobresalga ligeramente por encima de la superficie superior de la parte **172** superior del cartucho.

En otra realización del cartucho, el cartucho **780** se ha descrito anteriormente con referencia a la Fig. 30A y se ha ilustrado en las Figs. 40-44. El cartucho **780** puede ser adaptado a los inhaladores de polvo seco descritos en la presente memoria y es particularmente adecuado para su uso con un inhalador con un mecanismo giratorio para mover el inhalador desde una configuración de contención a una posición de dosificación, en la que la parte superior del cartucho es móvil con relación al recipiente, o para mover el recipiente con relación a la parte superior para conseguir la alineación de los puertos de dispensación con el recipiente a una posición de dosificación, o mover el recipiente o la parte superior a la configuración de contención.

Tal como se ha descrito anteriormente, la Fig. 40-44 ilustran además vistas en perspectiva de la realización del cartucho **780** para su uso, por ejemplo, con el inhalador de la Fig. 29, y muestran un cartucho en una configuración de contención que comprende una parte superior o tapa **756** de cartucho y un recipiente **751** fijados integralmente entre sí. El recipiente **751** y la parte **756** superior son móviles uno con relación a la otra en un movimiento giratorio desde una posición de contención a una posición de dosificación o de inhalación y viceversa. La parte **756** superior del cartucho tiene una forma relativamente circular y comprende también una zona **754** rebajada y una zona elevada o una protuberancia **726** que tiene puertos **727** de distribución y un panel **752** circular que se extiende hacia abajo para encerrar y fijarse al recipiente **751** y definir un espacio interior. La parte **756** superior tiene también un borde superior elevado o un borde **759** superior configurado para adaptarse con un inhalador y una ranura en la superficie interior del panel **752** para acoplarse con el recipiente **751**.

La Fig. 41 ilustra una vista en despiece ordenado de la realización de cartucho de la Fig. 40, que muestra un recipiente **751** que define una cámara **757** para contener un medicamento que es continuo con una parte **747** superior, relativamente circular, de mayor diámetro que dicha cámara y configurado para tener un mecanismo de acoplamiento para acoplarse y moverse con relación a la parte **756** superior del cartucho. La Fig. 42 muestra, por ejemplo, que el borde **758** superior del recipiente puede tener una configuración circular, por ejemplo, un anillo elástico para acoplarse con la ranura **761** del panel **752** para formar el cartucho **780**. La Fig. 42 ilustra también una vista en perspectiva de la realización de cartucho de la Fig. 40 en sección transversal a través del eje perpendicular y en la configuración de contención, que muestra la zona **754** rebajada, el recipiente **751** de sellado y la superficie **767** inferior de la protuberancia **726** es hueca. Cuando la zona **754** rebajada está sobre la cámara del recipiente o el volumen **757** interior, el cartucho está en una configuración de contención, tal como se ilustra en la Fig. 42.

La Fig. 43 ilustra una vista en perspectiva de una realización de cartucho de la Fig. 40 en una configuración de dosificación, en la que la cámara **757** del recipiente **751** está directamente debajo de la protuberancia **726** y el cartucho está configurado de manera que tenga un puerto **719** de entrada en comunicación con los puertos **727** de dispensación. La Fig. 44 ilustra una vista en perspectiva de esta realización en sección transversal y en una configuración de dosificación para mostrar la entrada **719** de aire y la posición del recipiente y la protuberancia **726** con los puertos **727** de dispensación. En esta realización, la zona **754** rebajada de la tapa **756** y la zona **747** del recipiente forman un tope o sello hermético entre sí.

El puerto de entrada de aire de un cartucho para su uso con los presentes inhaladores puede estar configurado en cualquier punto del cartucho, de manera que un medicamento en polvo en el interior del recipiente pueda permanecer en una posición de contención antes de la inhalación. Por ejemplo, las Figs. 45, 46A, 46B, 47A y 47B ilustran dos realizaciones alternativas de un cartucho para su uso con el inhalador de polvos secos, que comprende una tapa o parte superior **856**, un recipiente **851** configurado estructuralmente como en la Fig. 35-39 anterior. Sin embargo, en esta realización, la entrada **819** de aire al interior del cartucho puede ser incorporada dentro de la parte superior o tapa **851** del cartucho junto con uno o más puertos **827** de dispensación. En esta realización, el cartucho comprende un recipiente **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 borde superior del recipiente **851** como mecanismo de bloqueo. El cartucho puede estar provisto también de un sello **860** para contener un medicamento en polvo dentro del cartucho y puede estar realizado, por ejemplo, en una película de plástico o lámina laminada. Puede hacerse que el sello **860** contenga un único cartucho para

uso de dosis única o múltiples cartuchos de dosis única en una tira. La tapa **856** contiene al menos dos puertos, de los cuales al menos uno funciona como una entrada de aire y el otro como un puerto de dispensación. Las Figs. 46A y 46B ilustran la realización del cartucho en la Fig. 45 que comprende un recipiente **851** que puede ser adaptado a una tapa **856** en el que la tapa relativamente cuadrada tiene un puerto **819** de entrada relativamente redondo y dos puertos **827** de salida y un panel **852** lateral configurado de manera que tenga una ranura para adaptarse al recipiente **851**, en el que el recipiente **851** está formado relativamente similar a una copa y tiene una protuberancia en su borde superior para acoplarse a la tapa **856**. La Fig. 46B ilustra una vista en perspectiva de una realización de cartucho de la Fig. 45 en 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 Figs. 47A y 47B ilustran una realización alternativa del cartucho **800**, en la que la parte **856** superior del cartucho es relativamente semicircular y de forma plana que tiene un puerto de entrada de aire de forma rectangular. En esta realización, el recipiente y la parte superior del cartucho pueden ser fabricados en un material termoformado, por ejemplo, pterefalato de polietileno, para facilitar la producción.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, los cartuchos pueden estar configurados para administrar una única dosis unitaria, pre-dosificada, de un medicamento en polvo seco. Los cartuchos, tales como los cartuchos **150**, **170**, **780** y **800** pueden estar configurados estructuralmente para contener una dosis, por ejemplo, de 0,1 mg a aproximadamente 50 mg de una formulación de polvo seco. De esta manera, el tamaño y la forma del recipiente pueden variar dependiendo del tamaño del inhalador y de la cantidad o masa de medicamento en polvo a administrar. Por ejemplo, el recipiente puede tener una forma relativamente cilíndrica con dos lados opuestos relativamente planos y con una distancia aproximada entre aproximadamente 0,4 cm y aproximadamente 2,0 cm. Para optimizar el rendimiento del inhalador, la altura del interior del cartucho a lo largo del eje Y puede variar dependiendo de la cantidad de polvo que se desea que esté contenido en el interior de la cámara. Por ejemplo, un relleno 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 al interior del recinto, y al menos un puerto de dispensación para permitir el flujo desde el recinto; el al menos un puerto de entrada está configurado para dirigir al menos una parte del flujo que entra al por lo menos un puerto de entrada en el al menos un puerto de dispensación dentro del recinto en respuesta a una diferencia de presión. En una realización, el cartucho de inhalador está formado a partir de un plástico de polietileno de alta densidad. El cartucho tiene un recipiente que tiene una superficie interior que define un volumen interior y que comprende un fondo y paredes laterales contiguas unas con las otras, y tiene una o más aberturas. La lata puede tener una estructura con forma de copa y tiene una abertura con un reborde y está formada por una parte superior del cartucho y una parte inferior del recipiente que son configurables 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 recipiente son configurables a una posición de contención y a una posición de dispensación o de dosificación.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el inhalador y el cartucho de polvo seco forman un sistema de inhalación que puede estar configurado estructuralmente para presentar una resistencia al flujo de aire adaptable o modular, ya que puede realizarse variando el área de sección transversal en cualquier sección de los conductos de flujo de aire del sistema. En una realización, el sistema de 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, puede emplearse una válvula de retención para prevenir el flujo de aire a través del inhalador hasta que se alcance una caída de presión deseada, tal como de 4 kPa, momento en el que la resistencia deseada alcanza un valor comprendido en el intervalo proporcionado aquí.

Las Figs. 48-54 ilustran todavía otra realización del inhalador de polvo seco. La Fig. 48 representa un inhalador **900** en una configuración abierta que está configurado estructuralmente de manera similar al inhalador **300** mostrado en las Figs. 12-15B. El inhalador **900** comprende una boquilla **930** y un subconjunto **920** de carcasa que están fijados entre sí por una bisagra de manera que la boquilla **930** pivote con relación al subconjunto **920** de carcasa. La boquilla **930** comprende además paneles **932** laterales formados integralmente más anchos que la carcasa **920**, que se acoplan con las protuberancias **905** de la carcasa para alcanzar la configuración cerrada del inhalador **900**. La boquilla **930** comprende además una entrada **910** de aire, una salida **935** de aire; un conducto **940** de flujo de aire que se extiende desde la entrada **910** de aire a la salida **935** de aire para contactar los labios o la boca del usuario, y la abertura **955** en el suelo o superficie inferior que se comunica con el conducto **940** de flujo de aire del inhalador. La Fig. 49 ilustra el inhalador **900** en una vista en despiece ordenado, que muestra las partes componentes del inhalador, incluyendo la boquilla **930** y el subconjunto **920** de carcasa. Tal como se representa en la Fig. 49, la boquilla está configurada como un único componente y comprende además una barra, cilindro o tubo **911** configurado con dientes o engranaje **913** para articularse con la carcasa **920** de manera que el movimiento de la boquilla **930** con relación a la carcasa **920** en una dirección angular alcance el cierre del dispositivo. Puede proporcionarse un canal **912** de aire a la carcasa que puede dirigir un flujo de aire hacia la entrada **910** de aire de la boquilla. El canal **912** de aire está configurado de manera que, durante el uso, el dedo de un usuario colocado sobre el canal no pueda limitar u obstruir el flujo de aire al interior del conducto **940** de aire.

La Fig. 48 ilustra el subconjunto **920** de carcasa que comprende una zona **908** de colocación o de montaje de cartucho y

una muesca **918** que está configurada para definir una entrada de aire cuando el inhalador está en una configuración cerrada. La Fig. 49 ilustra la carcasa **920** como un recinto, que comprende además dos partes componentes para facilitar la fabricación, aunque pueden usarse menos o más piezas, incluyendo una bandeja **922** y una cubierta **925**. La bandeja **922** está configurada con muescas **914** configuradas cerca de su extremo distal que aloja la barra, el cilindro o el tubo **911** formando una bisagra con la boquilla **930**. La bandeja **922** aloja también la corredera **917**. La corredera **917** está configurada para ser móvil en el interior de la bandeja **922** y tiene una zona **921** de recepción de cartucho y una estructura similar a un brazo que tiene aberturas **915** para acoplarse con los dientes o el engranaje **913** de la boquilla **930** de manera que al cerrar el dispositivo para su uso, un movimiento de la boquilla **930** con relación a la carcasa **920** mueve la corredera en una dirección proximal, lo que resulta en que la corredera hace tope con un recipiente de cartucho asentado en el soporte del inhalador o la zona **908** de montaje y traslada el recipiente desde una posición de contención a una posición de dosificación. En esta realización, un cartucho asentado en el porta-cartuchos **908** tiene la abertura de entrada de aire en una configuración de dosificación orientada hacia el extremo proximal del inhalador o el usuario. La cubierta **925** de la carcasa está configurada de manera que pueda ser fijada de manera segura a la bandeja **922** al tener, por ejemplo, protuberancias **926** que se extienden desde el borde inferior como un mecanismo de fijación. La Fig. 50 ilustra el inhalador **900** en la configuración abierta que representa la posición y la orientación de un cartucho **150** en una configuración de contención para el montaje en el inhalador. La Fig. 51 ilustra además el inhalador **900** en la configuración abierta con el cartucho **150** asentado en el porta-cartuchos en la configuración de contención. La Fig. 52 ilustra una sección longitudinal media del inhalador en la Fig. 51 que muestra la posición del engranaje **913** con relación a la corredera **917** en la configuración de contención del recipiente **151** de cartucho, que se apoya en la corredera **917**. En esta realización, el recipiente **151** se mueve con relación a la parte **156** superior del cartucho. Tras cerrar el inhalador **900** (Fig. 53) y a medida que la boquilla **930** se mueve para alcanzar una configuración cerrada, la corredera **917** empuja el recipiente **151** hasta que se alcanza la configuración de dosificación y la abertura **955** de la boquilla se desliza sobre la protuberancia **126** del cartucho de manera que los puertos **127** de distribución estén en comunicación con el conducto **940** de la boquilla y se establezca una trayectoria de flujo de aire para la dosificación a través de la abertura **918** de entrada de aire, la entrada **919** de aire del cartucho y los puertos **127** de dispensación en el conducto **940** de aire. Tal como se observa en la Fig. 54, la boquilla **930** y, por lo tanto, el conducto **940** de aire tiene una configuración con forma de reloj de arena, relativamente cónica, aproximadamente desde la mitad al extremo distal. En esta realización, la corredera **917** está configurada de manera que, cuando el inhalador está abierto después del uso, la corredera no puede reconfigurar un cartucho a 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 del inhalador, por ejemplo, **155**, **255**, **355**, **955** pueden estar provistas de un sello, por ejemplo, nervios aplastados, superficies conformables, juntas y juntas tóricas para prevenir fugas de flujo de aire en el sistema de manera que el flujo de aire solo se desplace a través del cartucho. En otra realización, para efectuar el sellado, el sello puede proporcionarse en el cartucho. Los inhaladores están provistos también de una o más zonas de des-aglomeración, que están configuradas para minimizar la acumulación o la deposición de polvo. Las zonas de des-aglomeración están provistas, por ejemplo, en el cartucho, incluyendo en el recipiente 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 de inhalador de polvo seco está configurado de manera que tenga una distribución de equilibrio de flujo predeterminada durante el uso, con una primera trayectoria de flujo a través del cartucho y una segunda trayectoria de flujo, por ejemplo, a través del conducto de aire de la boquilla. La Fig. 55 y Fig. 56 ilustran una representación esquemática de los conductos de aire establecidos por las configuraciones estructurales del cartucho y del inhalador que dirigen el equilibrio de la distribución del flujo. La Fig. 55 representa la dirección general de flujo en el interior de un cartucho en la posición de dispensación o de dosificación de un inhalador de polvo seco, tal como se muestra mediante las flechas. La Fig. 56 ilustra el movimiento del flujo de una realización de un inhalador de polvo seco que muestra las trayectorias de flujo del inhalador en la posición de dosificación según se indica mediante las flechas.

El equilibrio del flujo másico en el interior de un inhalador es aproximadamente del 10% al 70% del volumen que pasa por la trayectoria de flujo del cartucho, y aproximadamente del 30% al 90% a través de la parte inicial del conducto de la boquilla. En esta realización, la distribución de flujo de aire a través del cartucho mezcla el medicamento mediante volteo para fluidizar o aerosolizar el medicamento en polvo seco en el recipiente de cartucho. A continuación, el flujo de aire que fluidifica el polvo en el interior del recipiente eleva el polvo y lo deja salir gradualmente del recipiente de cartucho a través de los puertos de dispensación, a continuación, el cizallamiento del flujo de aire que entra al conducto de la boquilla converge con el flujo de aire que contiene medicamento que emana desde el recipiente de cartucho. El flujo de aire de salida desde el cartucho, predeterminado o dosificado, converge con el flujo de aire de derivación que entra al conducto de aire de la boquilla para diluir y des-aglomerar adicionalmente el medicamento en polvo antes de salir del puerto de salida de la boquilla y entrar al paciente.

En todavía otra realización, se proporciona un sistema de inhalación para administrar una formulación de polvo seco a un paciente, que comprende un inhalador que comprende una zona de montaje de recipiente configurada para recibir un recipiente 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 entre al menos dos aberturas de entrada está en comunicación de fluido con la zona del recipiente, y una de las al menos dos aberturas de entrada está en comunicación de fluido con la al menos una abertura de salida a través de una trayectoria de flujo configurada para circunvalar la zona de recipiente para administrar la formulación de polvo seco al paciente; en el que el conducto de flujo configurado para circunvalar la zona del recipiente administra 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 administrar una formulación de polvo seco a un paciente, que comprende un inhalador de polvo seco que comprende una región de recipiente y un recipiente; dichos inhalador y recipiente de polvo seco combinados están configurados de manera que tengan conductos de flujo rígidos en una configuración de dosificación y una pluralidad de regiones estructurales que proporcionan un mecanismo para la des-aglomeración de polvo del sistema de inhalación durante el uso; en el que al menos uno de entre la pluralidad de mecanismos para la des-aglomeración es una abertura de exclusión de tamaños de aglomerado en la región del recipiente que tiene una dimensión más pequeña comprendida entre 0,5 mm y 3 mm.

En una realización alternativa, se proporciona un sistema de inhalación para administrar una formulación de polvo seco a un paciente, que comprende un inhalador de polvo seco que comprende una boquilla y un recipiente; dichos inhalador y recipiente de polvo seco combinados están configurados de manera que tengan conductos de flujo rígidos en una configuración de dosificación y una pluralidad de regiones estructurales que proporcionan un mecanismo para la des-aglomeración de polvo del sistema de inhalación durante el uso; en el que al menos uno de entre la pluralidad de mecanismos para la des-aglomeración es un conducto de aire configurado en la boquilla que dirige el flujo a una abertura de salida en comunicación de fluido con el recipiente. En realizaciones particulares, el sistema de inhalación incluye un recipiente que comprende además un mecanismo para la des-aglomeración de polvo cohesivo que comprende una estructura con forma de taza configurada para guiar un flujo que entra al recipiente para girar, recircular en el volumen interior de la estructura con forma de taza y elevar un medicamento en polvo para arrastrar los aglomerados de polvo en el flujo hasta que la masa de polvo sea suficientemente pequeña antes de salir del recipiente. En esta realización, la estructura con forma de taza tiene uno o más radios configurados para prevenir el estancamiento del flujo.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el cartucho está configurado estructuralmente con la abertura de entrada en estrecha proximidad a los puertos de dispensación en un eje horizontal y vertical. Por ejemplo, la proximidad de la entrada a los puertos de dispensación puede estar inmediatamente cerca de la entrada de aire hasta aproximadamente dentro de la anchura de un 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 cruza la abertura a los puertos de dispensación dentro del cartucho creando una configuración de flujo que impide que el polvo fluidizado o el polvo arrastrado dentro del flujo de aire salga del cartucho. De esta manera, durante una maniobra de inhalación, el flujo que entra al recipiente de cartucho puede realizar el volteo de la formulación de polvo seco en el recipiente de cartucho, y puede prevenirse que el polvo fluidizado se aproxime a los puertos de salida o de dispensación de un cartucho mediante el flujo que entra al puerto de entrada del cartucho, por lo tanto, puede restringirse la salida del flujo dentro del cartucho desde el recipiente de cartucho. Debido a las diferencias en inercia, densidad, velocidad, interacción de carga, posición del flujo, solo ciertas partículas pueden navegar por la trayectoria necesaria para salir de los puertos de dispensación. Las partículas que no pasan a través del puerto de salida deben continuar dando vueltas hasta que posean la masa, la carga, la velocidad o la posición apropiadas. Este mecanismo, en efecto, puede medir la cantidad de medicamento que sale del cartucho y puede contribuir a la des-aglomeración del polvo. Para ayudar a medir el polvo fluidizado que sale, pueden variarse el tamaño y el número de puertos de dispensación. En una realización, se usan dos puertos de dispensación, configurados de manera que tengan una forma circular, cada uno de 0,10 cm de diámetro y posicionados cerca de la abertura de entrada alrededor de la línea central media del recipiente a aproximadamente 0,2 cm desde la línea central hacia el puerto de entrada de aire. Otras realizaciones, por ejemplo, pueden tener puertos de dispensación de diversas formas, incluyendo una forma rectangular, en el que el área de sección transversal de uno o más puertos de dispensación está comprendida entre 0,05 cm<sup>2</sup> y aproximadamente 0,25 cm<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, los intervalos de tamaño de los puertos de dispensación pueden ser de aproximadamente 0,05 cm a aproximadamente 0,25 cm de diámetro. Pueden emplearse otras formas y áreas de sección transversal siempre que tengan áreas de sección transversal similares a los valores proporcionados en la presente memoria. De manera alternativa, para polvos más cohesivos, puede proporcionarse un área de sección transversal mayor del puerto de dispensación. En ciertas realizaciones, el área de la sección transversal del puerto de dispensación puede aumentarse dependiendo del tamaño de los aglomerados con relación a la dimensión de abertura mínima del puerto o los puertos, de manera que la longitud con relación a la anchura del puerto siga siendo grande. En una realización, la abertura de admisión tiene una dimensión más ancha que la anchura del puerto o los puertos de dispensación. En realizaciones en las que la abertura de admisión es rectangular, la abertura de entrada de aire comprende una anchura comprendida entre aproximadamente 0,2 cm y aproximadamente la anchura máxima del cartucho. En una realización, la altura es de aproximadamente 0,15 cm, y la anchura es de aproximadamente 0,40 cm. En realizaciones alternativas, el recipiente puede tener una altura de aproximadamente 0,05 cm a aproximadamente 0,40 cm. En realizaciones particulares, el recipiente 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 recipiente comprende uno o más puertos de dispensación que tienen y cada uno de los puertos puede tener

un diámetro comprendido entre 0,012 cm y aproximadamente 0,25 cm.

En sistemas de inhalación particulares, se proporciona un cartucho para un inhalador de polvo seco, que comprende una parte superior del cartucho y un recipiente, en el que la parte superior del cartucho está configurada relativamente plana y tiene una o más aberturas y una o más pestañas que tienen pistas configuradas para acoplarse al recipiente; dicho recipiente tiene una superficie interior que define un volumen interior y está fijado de manera móvil a las pistas sobre las una o más pestañas en la parte superior del cartucho y configurable para alcanzar una posición de contención y una posición de dispensación o de dosificación mediante un movimiento a lo largo de las pistas de las una o más pestañas.

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 mayor que 0,5 milímetros y menor que 3 mm. En una realización, un cartucho para un inhalador de polvo seco comprende un recinto que tiene dos o más partes rígidas; el cartucho tiene 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 mayor que el área de sección transversal total de los puertos de dispensación, incluyendo en el que el área de sección transversal total de uno o más puertos de dispensación está comprendida entre 0,05 cm<sup>2</sup> y aproximadamente 0,25 cm<sup>2</sup>.

En una realización, un procedimiento para des-aglomerar y dispersar una formulación de polvo seco para inhalación, comprende las etapas de: generar un flujo de aire en un inhalador de polvo seco que comprende una boquilla y un recipiente que tiene al menos un puerto de entrada y al menos un puerto de dispensación y que contiene una formulación de polvo seco; dicho recipiente forma 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 parte del flujo de aire que entra a dicho recipiente al por lo menos un puerto de dispensación; permitir que el flujo de aire voltee el polvo en el interior del recipiente para elevar y mezclar el medicamento en polvo seco en el recipiente para formar una mezcla de medicamento en el flujo de aire; y acelerar el flujo de aire que sale del recipiente 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 ser acelerado inmediatamente debido a la reducción del área de la sección transversal de los puertos de salida con relación al puerto de entrada. Este cambio de la velocidad puede des-aglomerar adicionalmente el medicamento en polvo fluidizado y aerosolizado durante la inhalación. Además, debido a la inercia de las partículas o los grupos de partículas en el medicamento fluidizado, la velocidad de las partículas que salen de los puertos de dispensación no es la misma. El flujo de aire con movimiento más rápido en el conducto de la boquilla imparte una fuerza de arrastre o de cizallamiento sobre cada partícula o grupo de partículas del polvo fluidizado con movimiento más lento que sale del puerto o de los puertos de salida o de dispensación, que puede des-aglomerar adicionalmente el medicamento.

El medicamento en polvo que pasa a través del puerto o de los puertos de dispensación se acelera inmediatamente debido a la reducción del área de la sección transversal de los puertos de salida o de dispensación con relación al recipiente, que están diseñados para que su área de sección transversal sea más estrecha que la entrada de aire del recipiente. Este cambio de la velocidad puede des-aglomerar adicionalmente el medicamento en polvo fluidizado. Además, debido a la inercia de las partículas o los grupos de partículas en el medicamento fluidizado, 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 es la misma.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el polvo que sale de los puertos de dispensación puede ser acelerado adicionalmente, por ejemplo, por un cambio impartido en la dirección y/o en la velocidad del medicamento fluidizado. El cambio direccional de polvo fluidizado que sale del puerto de dispensación y que entra en el conducto de la boquilla puede ocurrir en un ángulo de aproximadamente 0° a aproximadamente 180°, por ejemplo, de aproximadamente 90°, con relación al eje del puerto de dispensación. El cambio en la velocidad y en la dirección del flujo puede des-aglomerar adicionalmente el polvo fluidizado a través de los conductos de aire. El cambio en la dirección puede conseguirse mediante cambios de configuración geométrica del conducto de flujo de aire y/o impidiendo que el flujo de aire salga de los puertos de dispensación con un flujo de aire secundario que entra en la entrada de la boquilla. El polvo fluidizado en el conducto de la boquilla se expande y se desacelera a medida que entra en la parte de colocación oral de la boquilla antes de salir debido a un incremento del área de sección transversal en el conducto. El gas atrapado en el interior de los aglomerados se expande también y puede ayudar a separar las partículas individuales. Este es un mecanismo de des-aglomeración adicional de las realizaciones descritas en la presente memoria. El flujo de aire que contiene medicamento puede entrar a la cavidad oral del paciente y puede ser administrado eficazmente, por ejemplo, a la circulación pulmonar.

Cada uno de los mecanismos de des-aglomeración descritos en la presente memoria y parte del sistema de inhalación representan un enfoque de múltiples etapas que maximiza la des-aglomeración del polvo. La máxima des-aglomeración y administración de polvo puede conseguirse optimizando el efecto de cada mecanismo individual, incluyendo uno o más conductos de aceleración/deceleración, arrastre o expansión del gas atrapado en el interior de los aglomerados, interacciones de las propiedades del polvo con las propiedades de los materiales de los componentes del inhalador, que son características integrales del presente sistema de inhalación. En las realizaciones descritas en la presente memoria,

los inhaladores están provistos con conductos de aire relativamente rígidos o un sistema de tubos para maximizar la des-aglomeración del medicamento en polvo de manera que la descarga de medicamento en polvo desde el inhalador sea consistente durante un uso repetido. Debido a que los presentes inhaladores están provistos de conductos que son rígidos o permanecen sin cambios y no pueden ser alterados, se evitan variaciones en la arquitectura de los conductos de aire como resultado de pinchazos de películas o desgarros de películas asociados con los inhaladores de la técnica anterior que usan envases de tipo ampolla.

En una realización, se proporciona un procedimiento para des-aglomerar una formulación en polvo en un sistema de inhalación de polvo seco, que comprende: proporcionar la formulación de polvo seco en un recipiente que tiene un volumen interior a un inhalador de polvo seco; permitir que un flujo entre en dicho recipiente que está configurado para dirigir un flujo para elevar, arrastrar y hacer circular la formulación de polvo seco hasta que la formulación en polvo comprenda masas de polvo suficientemente pequeñas para pasar a través de una o más aberturas de dispensación a una boquilla. En esta realización, el procedimiento puede comprender además la etapa de acelerar las masas de polvo arrastradas en el flujo que sale de las una o más aberturas de dispensación y que entra a la boquilla.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, un medicamento en polvo seco es dispensado con consistencia desde el inhalador en menos de aproximadamente 2 segundos. El presente sistema de inhalador tiene un elevado 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, las máximas caídas de presión de inhalación aplicadas de entre 2 y 20 kPa producen caudales máximos resultantes a través del sistema de aproximadamente entre 7 y 70 litros por minuto. Estos caudales resultan en más del 75% del contenido del cartucho dispensado en masas de relleno entre 1 y 30 mg de polvo. En algunas realizaciones, estas características de rendimiento se consiguen por los usuarios finales en una única maniobra de inhalación para producir un porcentaje de dispensación de cartucho mayor del 90%. En ciertas realizaciones, el sistema de inhalador y de cartucho están configurados 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 administrados a un paciente. En una realización, se proporciona un sistema de inhalación para administrar una formulación de polvo seco al pulmón de un paciente comprende un inhalador de polvo seco configurado de manera que tenga conductos de flujo con una resistencia total al flujo en una configuración de dosificación cuyo valor está comprendido entre 0,065 y aproximadamente 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 diferencias de presión de entre 0,5 kPa y 7 kPa.

La configuración estructural del inhalador permite que el mecanismo de des-aglomeración produzca fracciones respirables superiores al 50% y partículas de menos de 5,8  $\mu\text{m}$ . Los inhaladores pueden descargar más del 85% de un medicamento en polvo contenido en el interior de un recipiente durante una maniobra de inhalación. Generalmente, los inhaladores descritos en la Fig. 15I en la presente memoria pueden descargar más del 90% del contenido del cartucho o del recipiente en menos de 3 segundos a diferencias de presión de entre 2 y 5 kPa con masas de relleno de hasta 30 mg.

Aunque los presentes inhaladores se describen principalmente como accionados por la respiración, en algunas realizaciones, el inhalador puede estar provisto de una fuente para generar la diferencia de presión requerida para des-aglomerar y administrar una formulación de polvo seco. Por ejemplo, un inhalador puede estar adaptado a una fuente alimentada por gas, tal como una fuente de energía de almacenamiento de gas comprimido, tal como un recipiente de nitrógeno, que puede proporcionarse en los puertos de entrada de aire. Puede proporcionarse un separador para capturar la nube de manera que el paciente pueda inhalar a un ritmo cómodo.

En las realizaciones descritas en la presente memoria, el inhalador puede proporcionarse como un inhalador reutilizable o como un inhalador de uso único. En realizaciones alternativas, un principio similar de des-aglomeración puede adaptarse a inhaladores multidosis, en el que el inhalador puede comprender, por ejemplo, una pluralidad de estructuras similares a cartuchos en una única bandeja y puede administrarse una única dosis según sea necesario. En variantes de esta realización, el inhalador multidosis puede proporcionarse con dosis suficientes, por ejemplo, para una administración de un medicamento para un día, una semana o un mes. En las realizaciones multidosis descritas en la presente memoria, se optimiza la comodidad del usuario final. Por ejemplo, en los regímenes prandiales, se consigue la dosificación del desayuno, del almuerzo y de la cena para un transcurso de 7 días en un único dispositivo. La conveniencia adicional para el usuario final es proporcionada por un mecanismo indicador que indica el día y la dosificación, por ejemplo, el día 3 (D3), la hora de la comida ("Lunch", L). Una realización ejemplar se ilustra en las Figs. 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 similar a un disco. El inhalador **950** comprende una boquilla **952** que tiene una entrada **953** de aire y una salida **954** de aire y un subconjunto **960** de carcasa. La boquilla **952** está configurada de manera que tenga una forma relativamente de reloj de arena y, por lo tanto, el conducto **980** de aire (Fig. 67) está configurado con una forma correspondiente. La boquilla **952** comprende también una tapa para acoplarse con el subconjunto **960** de carcasa y un conducto **980** de aire que tiene una abertura **985** (Fig. 67) que se comunica con el interior del subconjunto **960** de carcasa.

La Fig. 58 es una vista en despiece ordenado del inhalador de la Fig. 57 que muestra las partes componentes, incluyendo la boquilla **952**; el subconjunto **960** de carcasa que comprende múltiples partes, incluyendo la cubierta inferior o bandeja

**955**, un accionador **956** que tiene un trinquete **957**, un sistema de disco de cartucho con una parte **958** de bandeja inferior y una parte **959** de tapa y un disco de sellado o placa **961**. En una realización, puede proporcionarse un muelle con el trinquete **957** para indexar la bandeja **958**. La bandeja **955** de la carcasa está configurada estructuralmente de manera que pueda acoplarse de manera segura con la boquilla, por ejemplo, ajustes a presión, soldadura ultrasónica, rosca y similares. La Fig. 59 ilustra la parte **958** de bandeja inferior del sistema de disco de cartucho que muestra un mecanismo **963** de engranaje exterior y un mecanismo **964** de engranaje interior con posición relativa alrededor del eje central del disco de cartucho. El sistema de cartucho está configurado de manera que tenga una abertura situada centralmente para acoplarse con el accionador. La Fig. 59 muestra también la posición de la pluralidad de recipientes **962** de dosis unitaria, cada uno configurado con la misma dimensión y la misma forma y ubicados radialmente hacia la periferia del sistema de disco de cartucho. La Fig. 60 ilustra la bandeja de carcasa que muestra el accionador **956** y el sistema **957**, **957'** de trinquete en su sitio sin un muelle de retorno. La Fig. 61 representa la parte **958** inferior del sistema de disco de cartucho que muestra la pluralidad de recipientes **962** situados radialmente en el interior del disco y que muestra también una zona **965** elevada, relativamente circular, que comprende dos proyecciones **966** colocadas en el plano horizontal del disco y una segunda proyección **967** situada en el eje central y proyectada hacia arriba y perpendicular al disco. La Fig. 62 ilustra la bandeja **955** de carcasa con el sistema **958**, **959** de disco de cartucho, el accionador **956** y el sistema de trinquete montados.

La Fig. 63 representa el sistema de disco de cartucho del inhalador **950** en una configuración ensamblada que muestra la pluralidad de recipientes **962** y puede acoplarse entre sí para proporcionar la contención de polvo. La parte **959** de tapa del sistema de cartucho comprende una pluralidad de partes **970** superiores similares a cartuchos que, en alineación, se corresponden con los recipientes **962** de la bandeja inferior del sistema de disco de cartucho para formar una pluralidad de unidades de cartucho de dosis unitarias dentro del sistema de disco de cartucho. La alineación de la tapa **959** del sistema de cartucho y la parte de bandeja inferior se consigue mediante la parte **959** de tapa que tiene una abertura **969** situada centralmente configurada con dos muescas **968** que se acoplan de manera segura con la zona elevada de la parte **958** de bandeja inferior. En esta realización, el sistema de disco de cartucho está configurado también de manera que tenga una pluralidad de entradas **971** de aire y una pluralidad de puertos **972** de dispensación, en el que cada cartucho de dosis unitaria comprende al menos una entrada **971** de aire y uno o más puertos **972** de dispensación. La Fig. 64 muestra una sección transversal de un sistema **958**, **959** de disco de cartucho que muestra una entrada **971** de aire que establece una trayectoria de conducto de aire en el compartimento interior del recipiente con los puertos **972** de dispensación de manera que un flujo de aire que entra al compartimento de unidad entre a través de la entrada **971** de aire, gire en el interior del recipiente y salga a través de los puertos de dispensación.

La Fig. 65 ilustra el subconjunto **960** de carcasa montado con sus partes componentes, en particular, se ilustra el disco **961** de sellado que comprende una abertura **977** situada hacia el borde del disco que se alinea con los puertos **972** de dispensación de un cartucho de dosis unitaria del sistema de disco de cartucho en la posición de dosificación. El disco **961** de sellado está configurado también para sellar los puertos **972** de dispensación y las entradas **971** de aire al cartucho de dosis unitaria del sistema de disco de cartucho, excepto el cartucho de dosis unitaria que está alineado con la abertura **977**. De esta manera, se mantiene la contención del polvo en un sistema de cartucho lleno. El disco **961** de sellado tiene también una abertura **975** central y una pluralidad de estructuras con forma de muelle, ejemplificadas como elementos ondulantes, o brazos **973** que se extienden desde la parte interior del disco con referencia al eje central, que forman una pluralidad de aberturas **976** que permiten el flujo de aire al interior del inhalador **950** y al cartucho de dosis unitaria dispensado cuando está en uso. La Fig. 66 es una sección transversal del subconjunto **960** de carcasa que muestra la configuración del disco **961** de sellado que restringe el paso de aire al cartucho de dosis unitaria de todas las unidades de cartucho, excepto en la abertura **977** del sistema de disco de cartucho de disco de sellado. La Fig. 67 muestra el inhalador **950** en sección transversal que muestra la configuración de dosificación, en el que la boquilla muestra el conducto **980** de aire y la abertura **985** de la boquilla alineados con los puertos **972** de dispensación de un cartucho de dosis unitaria y la abertura **977** del disco de sellado. Las otras unidades en el cartucho están contenidas por el disco **961** de sellado.

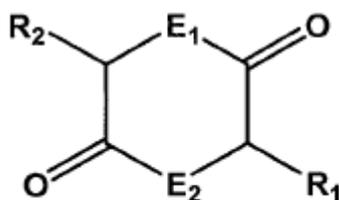
En esta realización, el dispositivo **950** inhalador es fácil de usar y puede usarse con un cartucho cada vez y para la dosificación. Después de dispensar todas las dosificaciones, el inhalador puede desecharse o recargarse con un nuevo sistema de disco de cartucho. En esta realización, el movimiento desde una posición inicial a un cartucho adyacente es efectuado por el accionador **956** a través de un sistema **957** de trinquete complementario. Un trinquete que está fijado al accionador avanza el disco del cartucho, mientras que otro retiene el disco del cartucho en su sitio mientras que el accionador se restablece a su posición original.

Las Figs. 68 a 79 ilustran una realización alternativa de un inhalador **990** multidosis que comprende una boquilla **952** y un cuerpo **991** de inhalador. La boquilla **952** tiene un puerto **953** de entrada de aire, un puerto **954** de salida de aire y está configurada de manera que tenga relativamente una forma de reloj de arena que tiene una abertura para comunicarse con el cuerpo **991** y fijada al cuerpo **991** del inhalador. Las Figs. 69-73 representan las diversas partes componentes del inhalador **990**. En esta realización, el cuerpo **991** del inhalador comprende varias partes con el sistema de disco de cartucho formando la parte inferior del cuerpo **991**. La Fig. 74 muestra un conjunto de accionamiento de engranaje que comprende el primer engranaje **992** y el segundo engranaje **993** se usa para hacer girar un cartucho de dosis unitaria para

alinearlo con la abertura de la boquilla para la dispensación. Puede aplicarse un sistema indicador alfanumérico al recipiente de cartucho para indicar la unidad de dosis que está siendo dispensada. La Fig. 75 muestra el sistema de unidad de cartucho que comprende la parte **958** de bandeja inferior que comprende una pluralidad de pocillos o recipientes **962** de dosis unitaria ubicados radialmente y una pluralidad de puertos de entrada de aire, y una tapa o parte superior **959** que comprende una placa de cubierta de cartucho que puede ser pegada o soldada permanentemente al disco inferior que contiene los pozos. La Fig. 76 muestra una vista posterior del sistema de disco de cartucho y la Fig. 77 muestra una vista frontal del disco de cartucho que comprende una pluralidad de tapas de cartucho que pueden ser móviles en el cartucho desde una posición de contención a una posición de dosificación. La Fig. 78 muestra una vista inferior del sistema de cartucho del inhalador **990** que muestra la posición numéricamente, representada por al menos un número **994** del orden en el que se dispensan las dosis. La Fig. 79 muestra un sello 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 en polvo seco puede comprender, por ejemplo, una dicetopiperazina y un ingrediente farmacéuticamente activo. En esta realización, el ingrediente farmacéuticamente activo o el agente activo puede ser de cualquier tipo dependiendo de la enfermedad o la afección a tratar. En otra realización, la dicetopiperazina puede incluir, por ejemplo, moléculas simétricas y dicetopiperazinas asimétricas que son útiles para formar partículas, micropartículas y similares, que pueden ser usadas como sistemas portadores para la administración de agentes activos a un sitio objetivo en el cuerpo. La expresión "agente activo" se denomina, en la presente memoria, agente terapéutico, o molécula tal como proteína o péptido o molécula biológica, a ser encapsulado, asociado, unido, formado en complejo o atrapado en el interior de o adsorbido en la formulación de dicetopiperazina. Cualquier forma de un agente activo puede ser combinada con una dicetopiperazina. El sistema de administración de fármaco puede ser usado para administrar agentes biológicamente activos que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico.

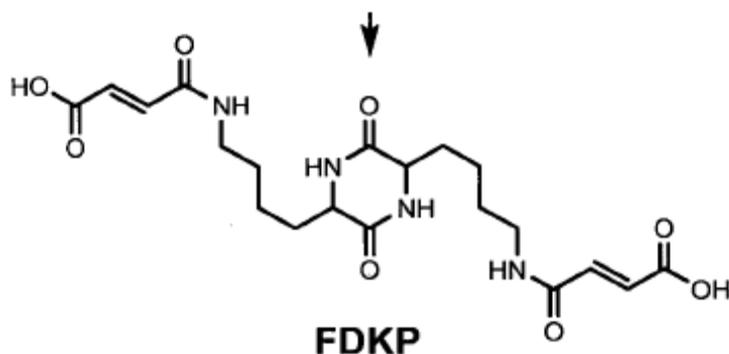
Una clase de agentes de administración de fármacos que ha sido usada para producir micropartículas que superan los problemas en las técnicas farmacéuticas, tales como la inestabilidad del fármaco y/o una absorción deficiente, son las 2,5-diketopiperazinas. Las 2,5-diketopiperazinas están representadas por el compuesto de fórmula general 1 mostrado a continuación, en el que E=N. Uno o ambos nitrógenos pueden ser reemplazados por oxígeno para crear los análogos de sustitución dicetomorfolina y dicetodioxano, respectivamente.



Fórmula 1

Se ha demostrado que estas 2,5 diketopiperazinas son útiles en la administración de fármacos, particularmente aquellas que tienen grupos R ácidos (véanse, por ejemplo, las patentes US N° 5.352.461 titulada "Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System", 5.503.852 titulada "Method For Making Self-Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System", 6.071.497 titulada "Microparticles For Lung Delivery Comprising Diketopiperazine" y 6.331.318 titulada "Carbon-Substituted Diketopiperazine Delivery System". Las diketopiperazinas pueden formarse en micropartículas adsorbentes de fármacos. Esta combinación de un fármaco y una diketopiperazina puede impartir características mejoradas de estabilidad y/o absorción del fármaco. Estas micropartículas pueden ser administradas por diversas vías de administración. Como polvos secos, estas micropartículas pueden ser administradas por inhalación a zonas específicas del sistema respiratorio, incluyendo el pulmón.

La fumaril diketopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-diketopiperazina; FDKP) es una de las diketopiperazinas preferidas para aplicaciones pulmonares:



La FDKP proporciona una matriz de micropartículas beneficiosa debido a que tiene baja solubilidad en ácido, pero es fácilmente soluble a pH neutro o básico. Estas propiedades permiten que la FDKP cristalice bajo condiciones ácidas y que los cristales se auto-ensamblen 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 carbonos sustituidos en el anillo DKP. Tal como se describe en la solicitud provisional de patente US N° \_\_\_\_/\_\_\_\_ titulada DIKETOPIPERAZINE MICROPARTICLES WITH DEFINED ISOMER CONTENTS presentada en la misma fecha que la presente memoria, pueden obtenerse un rendimiento aerodinámico y una consistencia más robustos de la morfología de la partícula limitando el contenido de isómero a aproximadamente el 45-65% trans. La relación de isómeros puede ser controlada en la síntesis y en la recristalización de la molécula. La exposición a una base promueve la epimerización del anillo, conduciendo a la racemización, por ejemplo, durante la eliminación de 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 de isómero trans. El isómero trans es menos soluble que los isómeros cis y el control de la temperatura y la composición del disolvente durante la recristalización puede usarse para promover o reducir el enriquecimiento del isómero trans en esta etapa.

Las micropartículas que tienen un diámetro comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 micrómetros pueden alcanzar los pulmones, pasando de manera exitosa la mayoría de las barreras naturales. Se requiere un diámetro de menos de aproximadamente de 10 micrómetros para atravesar la garganta y se requiere un diámetro de aproximadamente 0,5 micrómetros o más para evitar que sea exhalada. Las micropartículas de DKP con un área superficial específica (Specific Surface Area, SSA) comprendida entre aproximadamente 35 y aproximadamente 67 m<sup>2</sup>/g exhiben características beneficiosas para la administración de fármacos a los pulmones, tales como un rendimiento aerodinámico mejorado y una adsorción de fármaco mejorada.

Tal como se describe en la solicitud de patente provisional N° \_\_\_\_/\_\_\_\_ titulada DIKETOPIPERAZINE MICROPARTICLES WITH DEFINED SPECIFIC SURFACE AREAS presentada en la misma fecha que la presente memoria, la distribución de tamaños y la forma de los cristales de FDKP se ven afectadas por el equilibrio entre la nucleación de los nuevos cristales y el crecimiento de los cristales existentes. Ambos fenómenos dependen fuertemente de las concentraciones y de la sobresaturación en solución. El tamaño característico del cristal FDKP es una indicación de las tasas relativas de nucleación y de crecimiento. Cuando domina la nucleación, se forman muchos cristales, pero son relativamente pequeños debido a que todos compiten por la FDKP en solución. Cuando domina el crecimiento, hay menos cristales que compiten y el tamaño característico de los cristales es mayor.

La cristalización depende fuertemente de la sobresaturación que, a su vez, depende fuertemente de la concentración de los componentes en las corrientes de alimentación. Una sobresaturación más alta se asocia con la formación de muchos cristales pequeños; una sobresaturación más baja produce menos cristales más grandes. En términos de sobresaturación: 1) un aumento de la concentración de FDKP aumenta la sobresaturación; 2) un 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) un aumento de la concentración de ácido acético aumenta la sobresaturación desplazando el punto final a un pH más bajo en el que la solubilidad en equilibrio es menor. Una reducción de las concentraciones de estos componentes induce los efectos opuestos.

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

Estos dispositivos y sistemas actuales son útiles en la administración pulmonar de 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 que proporcionan un intervalo de rendimiento mejorado u óptimo. Por ejemplo, los dispositivos constituyen un motor de des-aglomeración eficiente y, de esta manera, pueden administrar, de manera efectiva, polvos cohesivos. Esto es distinto del curso seguido por muchos otros que han tratado de desarrollar sistemas de inhalación de polvo seco basados en partículas de flujo libre u optimizadas para el flujo (véanse, por ejemplo, las patentes US N° 5.997.848 y 7.399.528, la solicitud de patente US N° 2006/0260777; y Ferrari et al. AAPS PharmSciTech 2004; 5 (4) Artículo 60). De esta manera, las realizaciones de la invención incluyen los sistemas del dispositivo más un polvo cohesivo.

La cohesión de un polvo puede ser evaluada según su fluidez o puede ser correlacionada con evaluaciones de la forma y la irregularidad, tales como la rugosidad. Tal como se ha descrito en US Pharmacopeia USP 29, 2006 sección 1174, hay cuatro técnicas usadas comúnmente en las artes farmacéuticas para evaluar la fluidez del polvo: ángulo de reposo; índice de compresibilidad (Carr) y relación de Hausner; el flujo a través de un orificio; y procedimientos en celdas de cizallamiento. Para los dos últimos no se han desarrollado escalas generales debido a la diversidad de la metodología. El flujo a través de un orificio puede ser usado para medir el caudal o, de manera alternativa, para determinar un diámetro crítico que permita 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 en el que está realizado el aparato. Los dispositivos de celdas de cizallamiento incluyen variedades cilíndricas, anulares y planas y ofrecen un alto grado de control experimental. Para cualquiera de estos dos procedimientos, la descripción del equipo y de la metodología son cruciales, pero a pesar de la falta de escalas generales, se usan 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 con forma de cono del material con relación a una base horizontal sobre la cual ha sido vertido. La relación de Hausner es el volumen no asentado dividido por el volumen compactado (es decir, el volumen después de que la compactación no produzca ningún cambio adicional en el volumen), o de manera alternativa, la densidad después de la compactación dividida por la densidad aparente. El índice de compresibilidad (CI) puede calcularse a partir de la relación de Hausner (HR) como

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

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

Característica de flujo	Ángulo de reposo	Relación de Hausner	Índice de compresibilidad (%)
Excelente	25-30°	1,00-1,11	≤10
Buena	31-35°	1,12-1,18	11-15
Regular	36-40°	1,19-1,25	16-20
Pasable	41-45°	1,26-1,34	21-25
Mala	46-55°	1,35-1,45	26-31
Muy mala	56-65°	1,46-1,59	32-27/37
Muy, muy mala	≥66°	≥1,60	≥38

El código CEMA proporciona una caracterización algo diferente del ángulo de reposo.

Ángulo de reposo	Fluidez
≤19°	Flujo muy fluido
20-29°	Flujo libre
30-39°	Promedio
≥40°	Lento

Los polvos con una característica de flujo que es excelente o buena según la tabla anterior pueden caracterizarse en términos de cohesión como no cohesivos o mínimamente cohesivos, y los polvos con menor fluidez como cohesivos y pueden dividirse en moderadamente cohesivos (que corresponde a una característica de flujo regular o aceptable) y altamente cohesivos (que corresponde a cualquier grado de característica de flujo deficiente). En la evaluación del ángulo

de reposo mediante la escala CEMA, los polvos con un ángulo de reposo  $\geq 30^\circ$  pueden considerarse cohesivos y los que tienen un ángulo de reposo  $\geq 40^\circ$  pueden considerarse altamente cohesivos. Los polvos en cada uno de estos intervalos, o sus combinaciones, constituyen aspectos de las distintas realizaciones de la invención.

5 La cohesión puede ser correlacionada también con la rugosidad, una medida de la irregularidad de la superficie de la partícula. La rugosidad es la relación entre el área superficial específica real de la partícula y el área superficie específica de una esfera equivalente:

$$\text{Rugosidad} = \frac{(SSA)_{\text{partícula}}}{(SSA)_{\text{partícula}}}$$

10 Los procedimientos para la medición directa de la rugosidad, tales como la permeametría de aire, son conocidos también en la técnica. Una rugosidad de 2 o mayor se ha asociado con una mayor cohesión. Debería tenerse 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 razonable a pesar de tener una rugosidad algo elevada. Sin embargo, para las partículas útiles para la administración al pulmón profundo, tales como aquellas con diámetros de partícula primaria de 1-3 micrómetros, incluso una rugosidad modestamente elevada de 2-6, pueden ser cohesivas. Los polvos altamente cohesivos pueden tener rugosidades  $\geq 10$  (véase el ejemplo A, a continuación).

15 Muchos de los ejemplos siguientes implican el uso de polvos secos que comprenden fumaril dicetopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, FDKP). Las micropartículas componentes son agregados auto-ensamblados de placas cristalinas. Se sabe que los polvos compuestos por partículas con superficies similares a placas tienen una fluidez generalmente pobre, es decir, son cohesivos. De hecho, las partículas esféricas lisas tienen generalmente la mejor fluidez, con una fluidez que generalmente disminuye a medida que las partículas se vuelven oblongas, tienen bordes afilados, se vuelven sustancialmente bidimensionales y con forma irregular, tienen formas de enclavamiento irregulares o son fibrosas. Aunque no se desean limitaciones, los solicitantes entienden actualmente que las placas cristalinas de las micropartículas de FDKP pueden entrelazarse e interbloquearse, contribuyendo a la cohesión (la inversa de la fluidez) de los polvos a granel que las comprenden y que hacen además que el polvo sea más difícil de des-aglomerar que los polvos menos cohesivos. Además, los factores que afectan a la estructura de las partículas pueden tener efectos sobre el rendimiento aerodinámico. Se ha observado que a medida que el área superficial específica de las partículas aumenta más allá de un valor umbral, su rendimiento aerodinámico, medido como fracción respirable, tiende a disminuir. Además, la FDKP tiene dos átomos de carbono quirales en el anillo de piperazina, de manera que las ramas N-fumaril-4-aminobutilo pueden estar en configuraciones cis o trans con respecto al plano del anillo. Se ha observado que, a medida que la relación trans-cis de la FDKP usada en la preparación de las micropartículas, se aleja de un intervalo óptimo que incluye la mezcla racémica, la fracción respirable disminuye y, a mayores desviaciones con relación al intervalo preferido, la morfología de las partículas en SEM se vuelve visiblemente diferente. De esta manera, las realizaciones de la invención incluyen sistemas del dispositivo más polvos DKP con áreas superficiales específicas dentro de los intervalos preferidos, y el dispositivo más los polvos FDKP con relaciones de isómeros trans-cis dentro de los intervalos preferidos.

30

35 Las micropartículas de FDKP no modificadas o cargadas con un fármaco, por ejemplo, insulina, constituyen polvos altamente cohesivos. Se han medido las micropartículas de FDKP y se ha comprobado que tienen una relación de Hausner de 1,8, un índice de compresibilidad del 47% y un ángulo de reposo de  $40^\circ$ . Se ha medido las micropartículas de FDKP cargadas con insulina (TECHNOSPHERE® INSULIN; TI) y se ha comprobado que tienen una relación de Hausner de 1,57, un índice de compresibilidad del 36% y un ángulo de reposo de  $50^\circ \pm 3^\circ$ . Además, en los ensayos de orificio crítico, se estimó que para establecer el flujo por gravedad se necesitaría un diámetro de orificio del orden de 60-90 cm (de 2 a 3 pies) (se supone una altura de lecho de 75 cm (2,5 pies); un aumento de la presión aumentó 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, M.K. et al., AAPS PharmSciTech 1, art. 18).

40

45 Por consiguiente, en una realización, el presente sistema de inhalación comprende un inhalador de polvo seco y se proporciona un recipiente para des-aglomerar el polvo cohesivo, que comprende un polvo seco cohesivo que tiene un índice de Carr comprendido entre 16 y 50. En una realización, la formulación de polvo seco comprende una dicetopiperazina, que incluye, FDKP y un péptido o proteína que incluye una hormona endocrina tal como insulina, GLP-1, hormona paratiroidea, oxintomodulina, y otros, tal como se ha indicado en otras partes en la presente descripción.

50 Las micropartículas que tienen un diámetro comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 micrómetros pueden alcanzar los pulmones, pasando con éxito la mayoría de las barreras naturales. Se requiere un diámetro de menos de aproximadamente 10 micrómetros para navegar a través de la garganta y se requiere un diámetro de aproximadamente 0,5 micrómetros o más para evitar que sea exhalada. Las realizaciones descritas en la presente memoria muestran que las micropartículas con un área superficial específica (SSA) comprendida entre aproximadamente 35 y aproximadamente 67  $\text{m}^2/\text{g}$  exhiben características beneficiosas para la administración de fármacos a los pulmones, tales como un rendimiento aerodinámico mejorado y una adsorción mejorada del fármaco.

En la presente memoria se describen 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 capacidad de vuelo mejorada.

En una realización, se proporciona también un sistema para la administración de un polvo seco inhalable que comprende:

5 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, en el que el recinto comprende una entrada de gas y una salida de gas, en el que la entrada y la salida están posicionadas de manera que el gas que fluye al volumen interior a través de la entrada es dirigido al gas que fluye hacia la salida. En una realización, el sistema es útil para des-aglomerar un polvo cohesivo que

10 tiene un índice de Carr de 18 a 50. El sistema puede ser útil también para administrar un polvo cuando el polvo cohesivo tiene un ángulo de reposo de 30° a 55°. El polvo cohesivo puede estar caracterizado por una dimensión de orificio crítica  $\leq$  96 cm ( $\leq$  3,2 pies) para el flujo del embudo o  $\leq$  74 cm ( $\leq$  2,4 pies) para el flujo másico, una rugosidad  $>$  2. Las partículas de polvo cohesivo ejemplares incluyen partículas que comprenden cristales de FDKP en las que la relación de isómeros de FDKP en el intervalo del 50% al 65% de trans:cis.

En otra realización, el sistema de inhalación puede comprender un inhalador que comprende una boquilla y, al aplicar una caída de presión de  $\geq$  2 kPa a través del inhalador, se genera una nube de partículas que es emitida desde la boquilla en la que el 50% de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de  $\leq$  10 micrómetros, en la que el 50% de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de  $\leq$  8 micrómetros, o en la que el 50% de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de  $\leq$  4 micrómetros.

En todavía otra realización, un sistema para la administración de un polvo seco inhalable que comprende: a) un polvo seco que comprende partículas compuestas de cristales de FDKP, en el que la relación de isómeros de FDKP está comprendida en el intervalo del 50% al 65% trans:cis y un medicamento; y b) un inhalador que comprende un recinto que contiene polvo, en el que la cámara 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 a la entrada de gas de la cámara, una segunda trayectoria de flujo que permite que el gas circunvale la entrada de gas de la cámara; en el que el flujo que circunvala la entrada de gas del recinto es dirigido para incidir sobre el flujo que sale del recinto sustancialmente perpendicular a la dirección de flujo de salida del gas.

En ciertas realizaciones, se proporciona un sistema para la administración 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) comprendida entre aproximadamente 35 y aproximadamente 67 m<sup>2</sup>/g que exhiben características beneficiosas para la administración de fármacos a los pulmones, tales como un rendimiento aerodinámico mejorado y una adsorción mejorada del fármaco 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 el que se monta dicha cámara y define dos trayectorias de flujo, una primera trayectoria de flujo que permite que el gas entre a la entrada de gas de la cámara, una segunda trayectoria de flujo que permite que el gas circunvale la entrada de gas de la cámara; en el que el flujo que circunvala la entrada de gas de la cámara es dirigido para incidir sobre el flujo que sale del recinto sustancialmente perpendicular a la dirección de flujo de salida del gas.

Se proporciona también un sistema para la administración 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, en el que el cartucho comprende una entrada de gas y una salida de gas, y una carcasa en la que montar el cartucho y que define dos trayectorias de flujo, una primera trayectoria de flujo que permite que el gas entre a la entrada de gas del cartucho, una segunda trayectoria de flujo que permite que el gas circunvale la entrada de gas y una boquilla, y tras aplicar una caída de presión  $\geq$  2 kPa a través del inhalador, la nube de partículas es emitida desde la boquilla en la que el 50% de dichas partículas emitidas tienen un VMAD de  $\leq$  10 micrómetros, en la que el flujo que circunvala la entrada de gas del cartucho es dirigido para incidir sobre el flujo que sale del recinto sustancialmente perpendicular a la dirección de flujo de salida de gas.

Los agentes activos para su uso en las composiciones y los procedimientos 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, las proteínas y los polipéptidos son, todos ellos, cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

Los ejemplos de agentes activos que pueden ser administrados a un objetivo o sitio en el cuerpo usando las formulaciones de dicetopiperazina incluyen hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, vacunas, agentes citotóxicos, antibióticos, agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, anestésicos o sedantes, esteroides, descongestivos, antivirales, antisentido, antígenos y anticuerpos. Más particularmente, estos compuestos incluyen insulina, heparina (incluyendo heparina de bajo peso molecular), calcitonina, felbamato, sumatriptán, hormona paratiroidea y sus fragmentos activos, hormona de crecimiento, eritropoyetina, AZT, DDI, factor estimulante de colonias de granulocitos y

macrófagos (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor, GM-CSF), lamotrigina, factor liberador de gonadotropina coriónica, hormona liberadora de luteinizante, beta-galactosidasa, exendina, péptido intestinal vasoactivo y argatroban. Los anticuerpos y sus fragmentos pueden incluir, de manera no limitativa, anti-SSX-2<sub>41-49</sub> (sarcoma sinovial, punto de corte X 2), anti-NY-ESO-1 (antígeno asociado con tumor esofágico), anti-PRAME (antígeno de melanoma expresado de manera preferente), anti-PSMA (antígeno de membrana específico de próstata), anti-Melan-A (antígeno asociado con tumor de melanoma) y anti-tirosinasa (antígeno asociado con tumor de melanoma).

En ciertas realizaciones, una formulación de polvo seco para administrar a la circulación pulmonar comprende un ingrediente activo o agente, que incluye un péptido, una proteína, una hormona, análogos de los mismos o combinaciones de los mismos, en el que el ingrediente activo es insulina, calcitonina, hormona de crecimiento, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor liberador de gonadotropina coriónica, hormona liberadora de luteinizante, hormona folículo-estimulante (FSH), péptido intestinal vasoactivo, hormona paratiroidea (incluyendo la PTH de oso negro), proteína relacionada con la hormona paratiroidea, péptido similar al glucagón -1 (GLP-1), exendina, oxintomodulina, péptido YY, tirosina quinasa inducible por interleucina 2, tirosina quinasa de Bruton (BTK), quinasa 1 que requiere inositol (IRE1), o análogos, fragmentos activos, derivados modificados por 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 entre insulina, hormona paratiroidea 1-34, GLP-1, oxintomodulina, péptido YY, heparina y análogos de los mismos.

En una realización, se proporciona también un procedimiento de auto-administración de una formulación de polvo seco al pulmón con un sistema de inhalación de polvo seco, que comprende: obtener un inhalador de polvo seco en una posición cerrada y que tiene 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 el movimiento del cartucho a una posición de dosificación; colocar la boquilla en la boca del usuario e inhalar una vez profundamente para administrar la formulación de polvo seco.

En una realización, un procedimiento para administrar un ingrediente activo comprende: a) proporcionar a un inhalador de polvo seco, que contiene un cartucho, una formulación de polvo seco que comprende una dicetopiperazina y el agente activo; y b) administrar el ingrediente o agente activo a un individuo que necesita tratamiento. El sistema de inhalador de polvo seco puede administrar una formulación de polvo seco tal como insulina FDKP que tiene una fracción respirable mayor del 50% y tamaños de partículas menores de 5,8 µm.

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

Un sistema de inhalación para administrar una formulación de polvo seco al pulmón de un paciente, que comprende un inhalador de polvo seco configurado de manera que tenga conductos de flujo con una resistencia total al flujo en una configuración de dosificación con un valor comprendido entre de 0,065 y aproximadamente 0,200 (√kPa)/litro por minuto.

En una realización, se proporciona un kit de inhalación de polvo seco que comprende un inhalador de polvo seco tal como se ha descrito anteriormente, uno o más cartuchos de medicamento que comprenden una formulación de polvo seco para tratar un trastorno o una enfermedad, tal como enfermedad del tracto respiratorio, diabetes y obesidad.

#### Ejemplo 1

Medición de la resistencia y de la distribución de flujo de un inhalador de polvo seco - sistema de cartucho: Se ensayaron varios diseños de inhalador de polvo seco para medir su resistencia al flujo, una característica importante de los inhaladores. Los inhaladores que exhiben alta resistencia requieren una mayor caída de presión para producir el mismo caudal que los inhaladores de baja resistencia. Brevemente, para medir la resistencia de cada inhalador y del sistema de cartucho, se aplican varios caudales al inhalador y se miden las presiones resultantes a través del inhalador. Estas mediciones pueden conseguirse utilizando una bomba de vacío fijada a la boquilla del inhalador, para suministrar la caída de presión, y un controlador de flujo y un medidor de presión para cambiar el flujo y registrar la presión resultante. Según el principio de Bernoulli, cuando la raíz cuadrada de la caída de presión se representa en función del caudal, la resistencia del inhalador es la pendiente de la parte lineal de la curva. En estos experimentos, se midió la resistencia del sistema de inhalación, que comprende un inhalador y un cartucho de polvo seco, tal como se describe en la presente memoria, en la configuración de dosificación usando un dispositivo de medición de resistencia. La configuración de dosificación forma una trayectoria de aire a través de los conductos de aire del inhalador y a través del cartucho en el inhalador.

Debido a que diferentes diseños de inhaladores exhiben diferentes valores de resistencia debido a ligeras variaciones en

las geometrías de sus vías de aire, se realizaron múltiples experimentos para determinar el intervalo ideal para determinar los ajustes de presión a usar con un diseño particular. En base al principio de Bernoulli de la linealidad entre la raíz cuadrada de presión y el caudal, los intervalos para evaluar la linealidad se determinaron previamente para los tres inhaladores usados después de múltiples ensayos de manera que pudieran usarse los ajustes apropiados con otros lotes del mismo diseño de inhalador. Un gráfico ejemplar para un inhalador puede verse en la Fig. 80 para un sistema de inhalación representado en la Fig. 15I. El gráfico representado en la Fig. 80 indica que la resistencia del sistema de inhalación tal como se representa en la Fig. 15I puede medirse con una buena correlación con el principio de Bernoulli a caudales comprendidos entre aproximadamente 10 y 25 l/min. El gráfico muestra también que la resistencia del sistema de inhalación ejemplar se determinó que era de 0,093  $\sqrt{\text{kPa/LPM}}$ . La Fig. 80 ilustra que el flujo y la presión están relacionados. Por lo tanto, a medida que la pendiente de la línea en el gráfico de la raíz cuadrada de la presión en función del flujo disminuye, es decir, los sistemas de inhalación que exhiben menor resistencia, el cambio en el flujo para un cambio de presión determinado es mayor. Por consiguiente, los sistemas de inhalación con mayor resistencia exhibirían una menor variabilidad en los caudales para cambios determinados en la presión proporcionada por el paciente con un sistema accionado por la respiración.

Los datos en las Tablas 1 muestran los resultados de un conjunto de experimentos usando los inhaladores descritos en la Fig. 50 (DPI 1), y las Figs. 15C-15K (DPI 2). Para el inhalador de polvo seco 1 (DPI 1), se usó el cartucho ilustrado en el diseño 150, Figs. 35-38, y el cartucho ilustrado en el diseño 170, Fig. 39A-I se usó con DPI 2. Por consiguiente, DPI 1 usó el cartucho 1 y DPI 2 usó el cartucho 2.

Tabla 1

Dispositivo ensayado	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 que la resistencia del sistema de inhalación ensayado aquí es de 0,0874 y 0,0894  $\sqrt{\text{kPa/LPM}}$ , respectivamente para DPI 1 y DPI 2. Los datos muestran que la resistencia al flujo del sistema de inhalación viene determinada, en parte, por la geometría de los conductos de aire en el interior del cartucho.

Ejemplo 2

Medición de la distribución de tamaños de partícula usando un sistema de inhalador con una formulación de insulina: Se realizaron mediciones de la distribución de tamaños de partícula con un aparato de difracción láser (sistema Helos Laser Diffraction, Sympatec Inc.) con un adaptador (MannKind Corp.) de una formulación de varias cantidades en miligramos (mg) de una insulina y partículas de fumaril dicetopiperazina proporcionadas en un sistema de inhalador de cartucho, tal como se ha descrito en la presente memoria (el inhalador de las Figs. 15C-15K con el cartucho 170 mostrado en las Figs. 39A-39I). El dispositivo está fijado en un extremo a un tubo, que está adaptado a un medidor de flujo (TSI, Inc. Model 4043) y una válvula para regular la presión o el flujo desde una fuente de aire comprimido. Una vez activado el sistema láser y una vez que el rayo láser está preparado para medir una nube, se acciona una válvula neumática para permitir que el polvo sea descargado desde el inhalador. El sistema láser mide la nube que sale del dispositivo inhalador automáticamente en base a condiciones de medición predeterminadas. El sistema de difracción láser es operado por un software integrado con el aparato y es controlado por un programa de ordenador. Se realizaron mediciones de muestras que contenían diferentes cantidades de polvo y diferentes lotes de polvo. Las condiciones de medición eran las siguientes:

Condiciones de activación de inicio de la medición láser: cuando se detecta una intensidad láser  $\geq 0,6\%$  en un canal detector particular;

Condiciones de activación de final de medición láser: cuando se detecta una intensidad de láser  $\leq 0,4\%$  en un canal detector particular;

La distancia entre la fuente de vacío y la cámara del inhalador es de aproximadamente 9,525 cm.

Se realizaron múltiples ensayos usando diferentes cantidades de polvos o masa de relleno en los cartuchos. Los cartuchos solo se usaron una vez. Los pesos del cartucho se determinaron antes y después de la descarga de polvo desde el inhalador para determinar los pesos del polvo descargado. Las mediciones en el aparato se determinaron a varias caídas de presión y se repitieron varias veces, tal como se indica en la Tabla 2 siguiente. Una medida la nube de polvo, los datos se analizan y se grafican. La Tabla 2 representa los datos obtenidos a partir de los experimentos, en la que CE indica el vaciado del cartucho (polvo descargado) y Q3 (50%) es el diámetro geométrico del percentil 50 de la distribución de tamaños de partícula del polvo acumulativo de la muestra, y q3 (5,8  $\mu\text{m}$ ) indica el porcentaje de

distribución de tamaños de partícula menores de 5,8  $\mu\text{m}$  de diámetro geométrico.

Tabla 2

Nº de ensayo	Caída de presión (KPa)	Tiempo de descarga (s)	Masa de relleno (mg)	Tamaño de la muestra	%CE	Q3 (50%)	Q3 (5,8 $\mu\text{m}$ )
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 total de relleno de polvo fue emitida desde el sistema de inhalación. Además, los datos indican que, independientemente de la masa de relleno, el 50% de las partículas emitidas desde el sistema de inhalación tenían un diámetro geométrico de menos de 4,7  $\mu\text{m}$ , medido en los diversos tiempos y caídas de presión ensayados. Además, entre el 60% y el 70% de las partículas emitidas tenían un diámetro geométrico de menos de 5,8  $\mu\text{m}$ .

La Fig. 81 representa los datos obtenidos de otro experimento en el que se usaron 10 mg de masa de relleno de polvo. El gráfico muestra que la distribución de tamaños de partícula de la muestra que contiene partículas de una formulación que comprende insulina y fumaril dicetopiperazina como resultó en que el 78,35% de las partículas medidas tenían un tamaño de partícula  $\leq 5,8 \mu\text{m}$ . El láser detectó una concentración óptica del 37,67% durante una duración de la medición de 0,484 segundos en las condiciones de medición anteriores. Los datos muestran que el sistema de inhalación des-aglomera de manera efectiva la formulación de insulina-FDKP a tamaños pequeños en un rango relevante e inferior de las capacidades de inhalación del usuario, es decir, caídas de presión. Se cree que estos pequeños tamaños geométricos para esta formulación cohesiva (índice de Carr = 36%) son respirables.

### Ejemplo 3

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

Los experimentos se realizaron usando el sistema de inhalación descrito en la presente memoria usando múltiples prototipos de inhaladores representados en las Figs. 15C-15K con prototipos de cartucho 170 tales como los mostrados en las Figs. 39A-39I. Se usaron múltiples cartuchos con cada inhalador. Cada cartucho se pesó en una balanza electrónica antes del llenado. Los cartuchos se llenaron con una masa de polvo predeterminada, se pesaron de nuevo y cada cartucho lleno se colocó en un inhalador y se ensayó para determinar la eficacia de vaciado de una formulación en polvo, es decir, insulina Technosphere® (insulina-FDKP, típicamente 3-4 U de insulina/mg de polvo, aproximadamente 10-15% de insulina p/p) lotes en polvo. Se usaron múltiples caídas de presión para caracterizar la consistencia del rendimiento. La Tabla 3 representa los resultados de este ensayo usando 35 mediciones de descarga de cartucho por cada inhalador. En los datos en la Tabla 3, todos los ensayos se realizaron usando el mismo lote de un polvo de insulina-FDKP de grado clínico. Los resultados muestran que las caídas de presión del usuario relevante, comprendidas entre 2 y 5 kPa, demostraron un vaciado altamente eficiente del polvo desde el cartucho.

Tabla 3

Nº de ensayo	Caída de presión (KPa)	Tiempo de descarga (s)	Masa de relleno (mg)	Tamaño de la muestra	%CE medio	%CE SD
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	4,0	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 deposición predictiva por impacto por cascada de Andersen:

5 Los experimentos se realizaron usando un Impactador de cascada de Andersen para recoger los depósitos de polvo en placa de platina durante una administración de dosis simulada usando caudales de 28,3 LPM. Este caudal resultó en una caída de presión a través del sistema de inhalación (DPI más cartucho) de aproximadamente 6 kPa. Las deposiciones en las etapas de la placa se analizaron gravimétricamente usando filtros y balanzas electrónicas. Se evaluaron los pesos de relleno de un polvo cohesivo en 10 mg, 6,6 mg y 3,1 mg de masa de llenado para determinar el rendimiento del sistema de inhalación. Cada ensayo de impacto se realizó con cinco cartuchos. La masa de polvo acumulada recogida en las etapas 2-F se midió según tamaños de partícula aerodinámicos menores de 5,8  $\mu\text{m}$ . La relación de la masa de polvo recogida al contenido de relleno de cartucho se determinó y se proporciona como porcentaje de fracción respirable (Respirable Fraction, RF) sobre el peso de relleno. Los datos se presentan en la Tabla 4.

10 Los datos muestran que se consiguió una fracción respirable del 50% al 70% con múltiples lotes de polvo. Este intervalo representa una característica de rendimiento normalizada del sistema de inhalación.

15 Las mediciones de rendimiento del sistema de inhalación se repitieron 35 veces con un cartucho diferente. La masa de relleno (mg) y el tiempo de descarga (segundos) se midieron para cada sistema de cartucho de inhalador usado. Además, se midió también el porcentaje de fracción respirable, es decir, las partículas adecuadas para administración pulmonar, en el polvo. Los resultados se presentan en la Tabla 4 a continuación. En la tabla, el % RF/relleno es igual al porcentaje de partículas que tienen un tamaño ( $\leq 5,8 \mu\text{m}$ ) que viajaría a los pulmones en el polvo; CE indica vaciado del cartucho o el polvo administrado; RF indica la fracción respirable. En la Tabla 4, los ensayos N° 1-10 se realizaron usando un segundo lote de un grado clínico del polvo de insulina-FDKP, pero el polvo de ensayo para los ensayos 11-17 usó el mismo polvo que los ensayos realizados y presentados en la Tabla 3.

20

Tabla 4

Nº	Caída de presión (KPa)	Tiempo de descarga (s)	Masa de relleno (mg)	Tamaño de la muestra	%CE medio	% RF/ relleno	% RF / administrado
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	0,6	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

Los datos anteriores muestran que el presente sistema de inhalación que comprende un inhalador de polvo seco y un cartucho que contiene un polvo cohesivo, es decir, Insulina TECHNOSPHERE® (partículas de FDKP que comprenden insulina) puede descargar de manera efectiva casi todo el contenido de polvo, ya que más del 85% y en la mayoría de los casos más del 95% del contenido total de polvo de un cartucho a masas de relleno y caídas de presión variables, se obtuvieron con consistencia y con un grado de vaciado significativo. Las mediciones de impacto en cascada de Andersen indicaron que más del 50% de las partículas estaban en el intervalo respirable en el que las partículas son menores de 5,8 µm y estaban comprendidas entre el 53,5% y el 73% del polvo total emitido.

Ejemplo 5

Rugosidad de la insulina TECHNOSPHERE® (TI).

10 La rugosidad es la relación del área superficial específica real de la partícula al área superficial específica de una esfera equivalente. El área superficial específica de una esfera es:

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

donde  $d_{ef} = 1,2 \mu\text{m}$  es el diámetro ponderado en superficie de las partículas de TI a partir de las mediciones de difracción láser Sympatec/RODOS.

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

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

De esta manera, para partículas de TI con área superficial específica (SSA) de aproximadamente 40 m<sup>2</sup>/g

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

Para partículas de tamaño similar con un área superficial específica de 50 o 60 m<sup>2</sup>/g, la rugosidad sería aproximadamente de 14 y 16, respectivamente.

#### 5 Ejemplo 6

Análisis geométrico del tamaño de partícula de las formulaciones emitidas mediante la caracterización del diámetro geométrico mediano volumétrico (VMGD)

10 La difracción láser de las formulaciones de polvo seco emitidas desde los inhaladores de polvo seco es una metodología común empleada para caracterizar el nivel de des-aglomeración sometido a un polvo. La metodología indica una medida del tamaño geométrico en lugar del tamaño aerodinámico como ocurre en las metodologías de impacto estándar de la industria. Típicamente, el tamaño geométrico del polvo emitido incluye una distribución volumétrica caracterizada por el tamaño medio de partícula, VMGD. De manera importante, los tamaños geométricos de las partículas emitidas se disciernen con una resolución ampliada en comparación con los tamaños aerodinámicos proporcionados por los procedimientos de impacto. Los tamaños más pequeños son preferibles y resultan en una mayor probabilidad de que se administren partículas individuales al tracto pulmonar. De esta manera, las diferencias en la des-aglomeración del inhalador y, finalmente, en el rendimiento, pueden ser más fáciles de resolver con la difracción. En estos experimentos, se ensayan un inhalador tal como se ha especificado en el Ejemplo 3 y un inhalador comercial con difracción láser a presiones análogas a las capacidades inspiratorias reales del paciente para determinar la eficacia del sistema de inhalación para des-aglomerar las formulaciones en polvo. Específicamente, las formulaciones incluían polvos cohesivos de dicetopiperazina con un ingrediente cargado con insulina activa y sin el mismo. Estas formulaciones en polvo poseían áreas superficiales, relaciones de isómeros e índices de Carr característicos. En la Tabla 5 se muestran un VMGD y una eficiencia del vaciado del recipiente durante el ensayo. Los polvos FDKP tienen un índice de Carr aproximado de 50 y el polvo de TI tiene un índice de Carr aproximado de 40.

Tabla 5

Sistema inhalador	Polvo	% de trans	SSA	caída de presión (kPa)	tamaño de la muestra	%CE	VMGD (micrómetros)
DPI2	FDKP	56	55	4	15	92,5	6,800
MedTone®	FDKP	56	55	4	30	89,5	21,200
DPI2	FDKP + activo	56	45	4	30	98,0	4,020
DPI2	FDKP + activo	56	45	4	20	97,0	3,700
DPI2	FDKP + activo	56	45	4	20	98,4	3,935
DPI2	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
DPI2	FDKP + activo	56	45	2	7	92,9	4,364
DPI2	FDKP + activo	56	45	2	7	95,1	4,680
DPI2	FDKP + activo	56	45	4	7	97,0	3,973
DPI2	FDKP + activo	56	45	4	7	95,5	4,250
DPI2	FDKP + activo	56	56	4	10	99,6	6,254
DPI2	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
DPI2	FDKP + activo	54	50	4	10	97,1	4,417
DPI2	FDKP + activo	54	44	4	10	96,0	4,189
DPI2	FDKP + activo	56	35	4	10	92,0	3,235
DPI2	FDKP + activo	50	34	4	10	93,2	5,611
DPI2	FDKP + activo	66	33	4	10	79,0	4,678
DPI2	FDKP + activo	45	42	4	10	93,2	5,610
DPI2	FDKP + activo	56	9	4	10	78,9	5,860

Estos datos en la Tabla 5 muestran una mejora en la des-aglomeración del polvo con respecto a un sistema de inhalador comercial en comparación con el sistema de inhalador descrito en la presente memoria. Las formulaciones de dicetopiperazina con áreas superficiales comprendidas entre 14 - 56 m<sup>2</sup>/g demostraron eficiencias de vaciado superiores al 85% y un VMGD inferior a 7 micrómetros. De manera similar, las formulaciones que poseen una proporción de isómeros comprendida entre el 45 y el 66% trans demostraron un rendimiento mejorado con respecto al dispositivo comercial. Por último, se demostró que el rendimiento del sistema de inhalación con formulaciones caracterizadas con índices de Carr de 40-50 mejoraba también con respecto al dispositivo comercial. En todos los casos, los valores VMGD informados fueron menores de 7 micrómetros.

5

Las descripciones anteriores son realizaciones ilustrativas. Las personas con conocimientos en la materia deberían apreciar que los dispositivos, las técnicas y los procedimientos descritos en la presente memoria elucidan las realizaciones representativas que funcionan bien en la práctica de la presente descripción. Sin embargo, las personas con conocimientos en la materia deberían apreciar, a la luz de la presente descripción, que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y todavía obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del alcance de la invención.

15

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben considerarse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se

- 5 indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva siguiente y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y aplicando las técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen 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 resultantes necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus mediciones de ensayo respectivas.
- 10 Los términos "un/una" y "e/la" y las referencias similares usadas en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) debe considerarse que abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o sea contradicho claramente por el contexto. La descripción de los intervalos de valores de la presente memoria está destinada simplemente a servir como un procedimiento de abreviatura para hacer referencia individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en la presente memoria, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si se citara individualmente. Todos los procedimientos descritos en la presente memoria pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o que sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente memoria está destinado meramente a iluminar mejor la invención y no impone una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debería interpretarse como indicativo de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.
- 15 Las realizaciones preferidas de la presente invención se describen en la presente memoria, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones de esas realizaciones preferidas serán evidentes para las personas con conocimientos ordinarios en la materia tras la lectura de la descripción anterior. El presente inventor espera que las personas con conocimientos en la materia empleen dichas variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención sea llevada a la práctica de otra manera distinta a la descrita específicamente en la presente memoria. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto expuesto en las reivindicaciones adjuntas a la presente memoria tal como lo permite la ley aplicable.
- 20 Las realizaciones específicas descritas en la presente memoria pueden limitarse adicionalmente en las reivindicaciones mediante el uso del lenguaje "que consiste en" o "que consiste esencialmente en". Cuando se usa en las reivindicaciones, bien como se ha presentado o bien añadiendo por una modificación, la expresión de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. La expresión de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o las etapas especificados y a aquellos que no afectan materialmente a la característica o las características básicas y novedosas. Las realizaciones de la invención reivindicada de esta manera se describen de manera inherente o expresa y se permiten en la presente memoria.
- 25 Además, se han realizado numerosas referencias a patentes y publicaciones impresas a lo largo de la presente memoria descriptiva.
- 30 Además, debe entenderse que las realizaciones de la invención descrita en la presente memoria son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que pueden emplearse están dentro del alcance de la invención. De esta manera, a modo de ejemplo, pero no de limitación, pueden utilizarse configuraciones alternativas de la presente invención según las enseñanzas de la presente memoria. Por consiguiente, la presente invención no se limita a lo mostrado y descrito de manera precisa.
- 35
- 40

**REIVINDICACIONES**

1. Un inhalador de polvo seco accionado por la respiración que comprende:
  - un recipiente (151) de polvo que tiene una superficie interior que define un volumen interior y que promueve el volteo de un flujo que entra al volumen interior, al menos un puerto (119) de entrada de aire para permitir que el aire ambiente fluya al volumen interior, al menos un puerto (127) de dispensación que tiene una dirección de flujo que permite que el flujo de aire que contiene polvo salga o fluya del volumen interior; y
  - un conducto (140) que tiene una entrada (110) de aire en un extremo y una salida (135) que forma parte de una boquilla (130) en su otro extremo;
  - el al menos un puerto (127) de dispensación que se abre al conducto (140) desde un lado inferior del mismo;
  - el puerto (119) de entrada de aire, el al menos un puerto (127) de dispensación y una región de boquilla del conducto que forma una primera trayectoria de flujo de aire a través del recipiente para fluidificar el polvo en su interior;
  - el conducto (140) que define una segunda trayectoria de flujo de aire a la boquilla circunvalando el recipiente (151) de polvo;
  - en el que cuando el inhalador de polvo seco accionado por respiración está en uso, el flujo de aire a lo largo del conducto (140) incide sobre el flujo de aire y el polvo al conducto desde al menos un puerto (127) de dispensación y proporciona una fuerza de cizallamiento que cambia la dirección de flujo de las partículas de polvo a medida que salen de dicho al menos un puerto de distribución y promueve la des-aglomeración de las partículas de polvo.
2. Inhalador según la reivindicación 1, en el que el recipiente (151) de polvo, el puerto (119) de entrada de aire, el puerto (127) de dispensación y el conducto (140) están configurados de manera que durante el uso el 10-70% del flujo total de aire pasa a través del recipiente (151) de polvo y el 90-30% del flujo total de aire circunvala el recipiente (151).
3. Inhalador según la reivindicación 1 o 2, que tiene un valor de resistencia de 0,065-0,200 ( $\sqrt{kPa}$ )/litro por minuto.
4. Inhalador según cualquier reivindicación anterior, en el que la región de la boquilla del conducto tiene un área de sección transversal que se expande hacia la salida (135) para desacelerar el flujo y para des-aglomerar las partículas de polvo.
5. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recipiente (151) de polvo:
  - (a) está configurado de manera que tenga una forma similar a una copa y tenga dos lados relativamente planos y paralelos y un fondo relativamente redondeado, en el que su superficie interior está configurada para promover el volteo del flujo que entra al recipiente, y
  - (b) tiene puertos (119, 127) de entrada y de dispensación configurados de manera que, durante el uso, el aire que entra al recipiente circula en el volumen interior del recipiente para el arrastre y la elevación del polvo en el recipiente y para des-aglomerar el polvo para formar pequeñas masas que pueden salir a través del puerto o de los puertos de dispensación.
6. Inhalador según la reivindicación 5, en el que el puerto o los puertos (119) de entrada definen una primera dirección para la entrada de aire al recipiente, el puerto o los puertos (127) de dispensación definen una segunda dirección para el aire y el polvo que salen del recipiente y los puertos y el recipiente están configurados de manera que, durante el uso, el aire en el interior del recipiente circule alrededor de un eje dirigido generalmente perpendicular a la primera dirección y generalmente perpendicular a la segunda dirección.
7. Inhalador según la reivindicación 5 o 6, en el que el puerto o los puertos (119) de entrada y el puerto o los puertos (127) de dispensación están configurados de manera que, cuando el inhalador de polvo seco accionado por respiración está en uso, el flujo de aire a través del puerto o los puertos de entrada es dirigido a través del puerto o de los puertos de dispensación para dosificar el polvo que sale del recipiente y des-aglomerar el polvo.
8. Recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que el área de la sección transversal del puerto o de los puertos (127) de dispensación es menor que el área de la sección transversal del puerto o de los puertos (119) de entrada de manera que, cuando el inhalador de polvo seco accionado por respiración está en uso, el flujo a través del puerto o de los puertos de dispensación se acelera y el polvo que sale de la cámara se des-aglomera.
9. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que la cámara tiene una anchura de 0,4-1,2 cm y una altura de 0,6-1,2 cm.

10. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en el que el puerto o los puertos de dispensación están configurados para tener una dimensión más pequeña mayor que 0,5 mm y menor que 3 mm para excluir la liberación de agregados de polvo más grandes.

11. Inhalador según cualquier reivindicación anterior, en el que el recipiente es de polietileno de alta densidad.

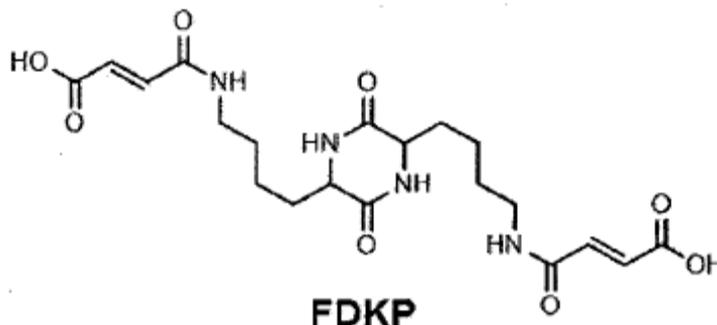
5 12. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el conducto (140) está formado con una abertura (155) y el recipiente forma parte de un cartucho de dosis unitaria que tiene una zona elevada o protuberancia (126) configurada para encajar en la abertura (155) y en el que se forma dicho al menos un puerto (127) de dispensación.

10 13. Inhalador según la reivindicación 12, en el que la boquilla (130) es pivotado a una carcasa (120) que comprende una parte inferior de un cuerpo de inhalador para la rotación desde un plano vertical a un plano horizontal entre una configuración abierta en la que el cartucho puede ser insertado o retirado y una posición cerrada en la que la zona elevada o protuberancia (126) encaja en la abertura (155).

15 14. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recipiente contiene un polvo cohesivo que contiene un medicamento, en el que el polvo tiene un índice de Carr de 16 a 50, tiene un ángulo de reposo de 30 - 55° y/o está caracterizado por una dimensión de orificio crítica < 96 cm (<3,2 pies) para el flujo del embudo o < 72 cm (<2,4 pies) para el flujo másico.

15. Inhalador según cualquier reivindicación anterior, en el que el recipiente contiene un polvo que comprende un medicamento que comprende partículas de dicetopiperazina.

16. Inhalador según la reivindicación 15, en el que la dicetopiperazina es



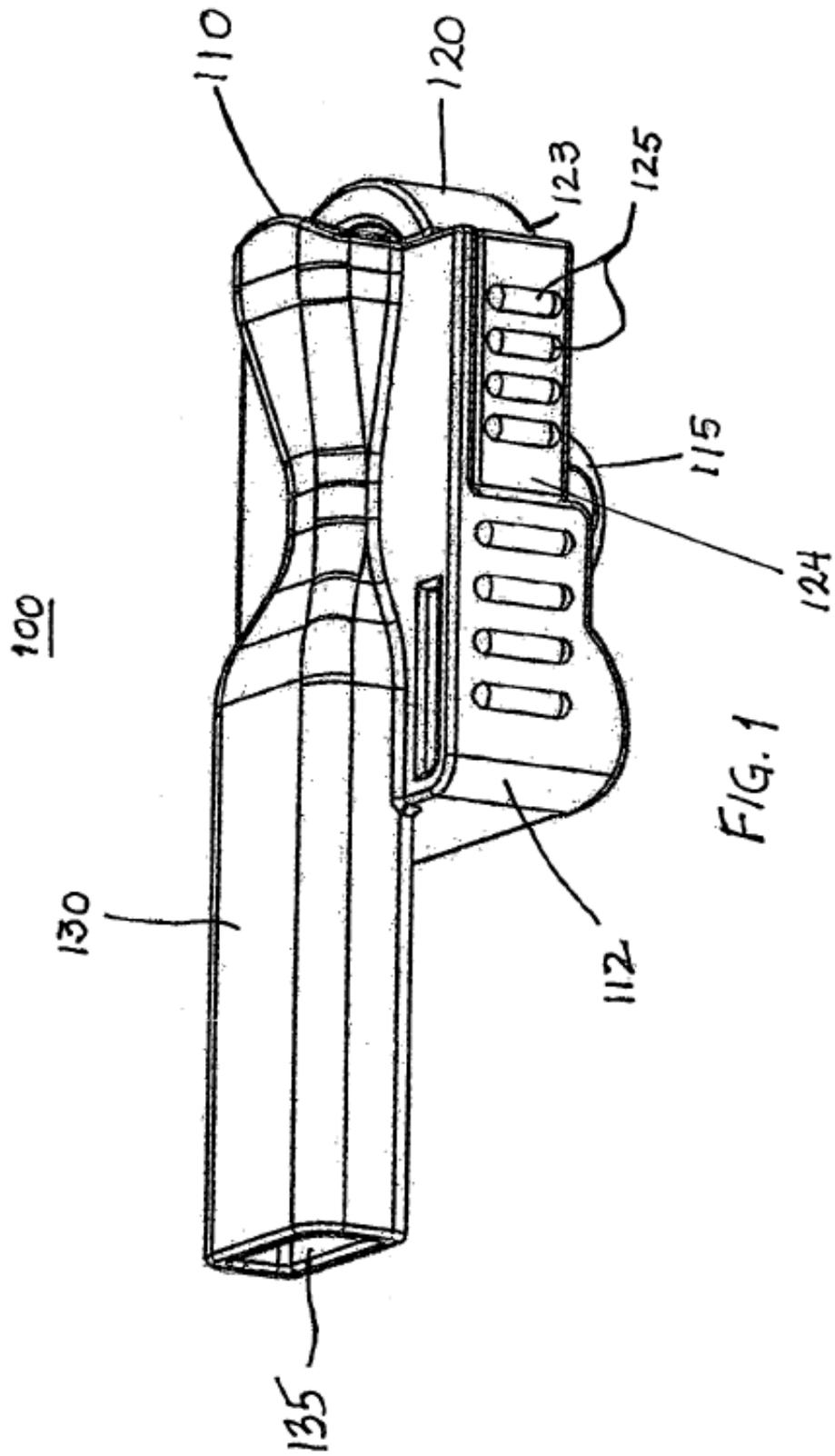
20 17. Inhalador según la reivindicación 15, en el que el polvo comprende un área superficial específica de 35-67 m<sup>2</sup>/g en el que el contenido de isómeros de FDKP está comprendido en el intervalo del 45% al 65% de trans.

18. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en el que el medicamento es un péptido, un polipéptido o una proteína.

25 19. Inhalador según la reivindicación 18, en el que el medicamento es insulina.

20. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 15-19, configurado durante el uso para producir una fracción respirable > 50% y partículas de menos de 5,8 µm.

30 21. Inhalador según la reivindicación 18, en el que el medicamento es insulina, heparina, calcitonina, felbamato, sumatriptán, hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, eritropoyetina, AZT, DDI, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, lamotrigina, factor liberador de gonadotropina coriónica, hormona liberadora de luteinizante, beta-galactosidasa, exendina, péptido intestinal vasoactivo, hormona foliculo-estimulante, péptido intestinal vasoactivo, hormona paratiroidea, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, péptido similar al glucagón 1, exendina, oxintomodulina, péptido YY, tirosina quinasa inducible con interleucina 2, tirosina cinasa de Bruton, cinasa 1 que requiere inositol, derivado modificado por PC-DAC o formas O-glucosiladas  
35 de PC-DAC, hormona paratiroidea 1-34, argatroban.



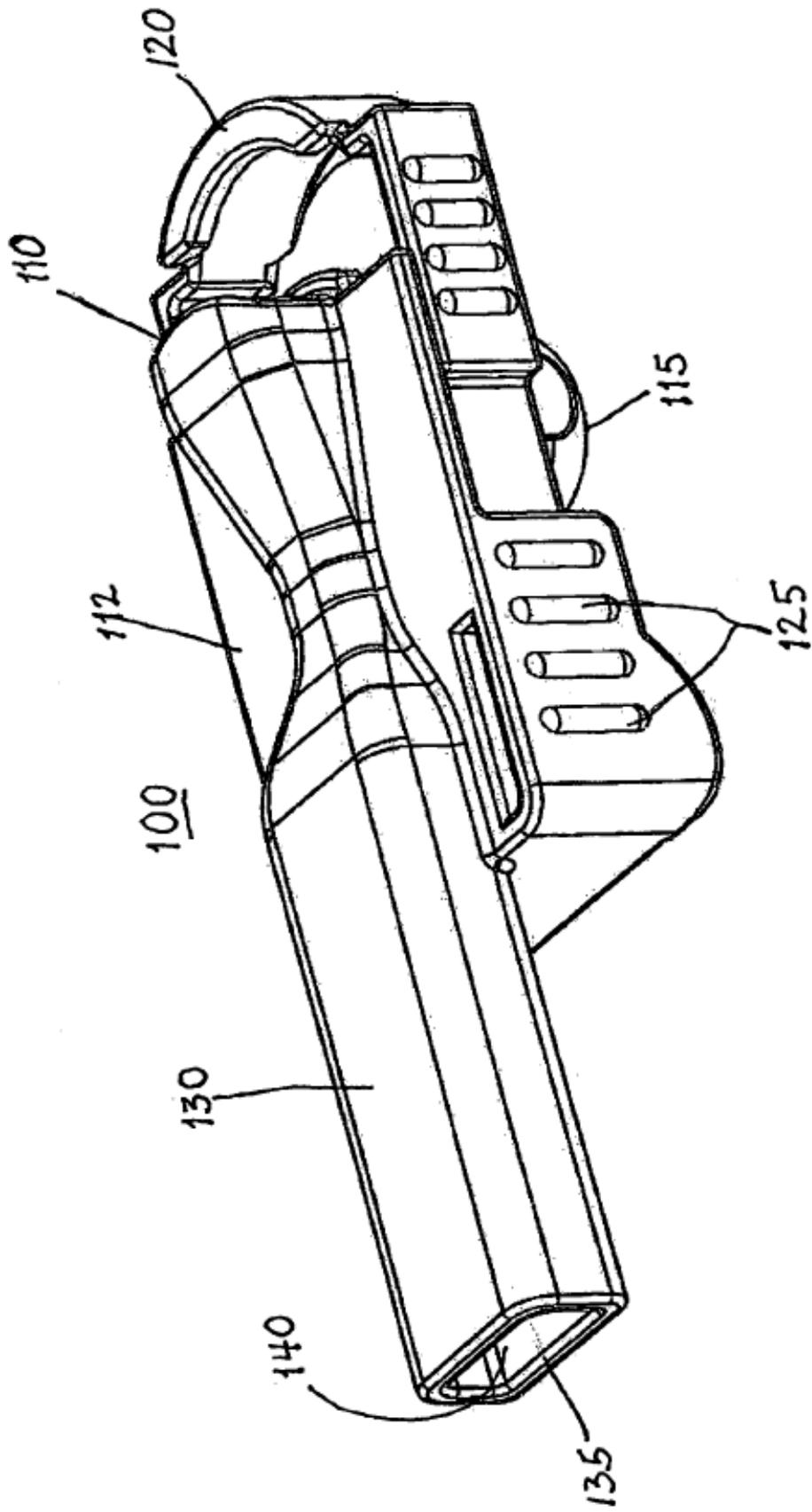
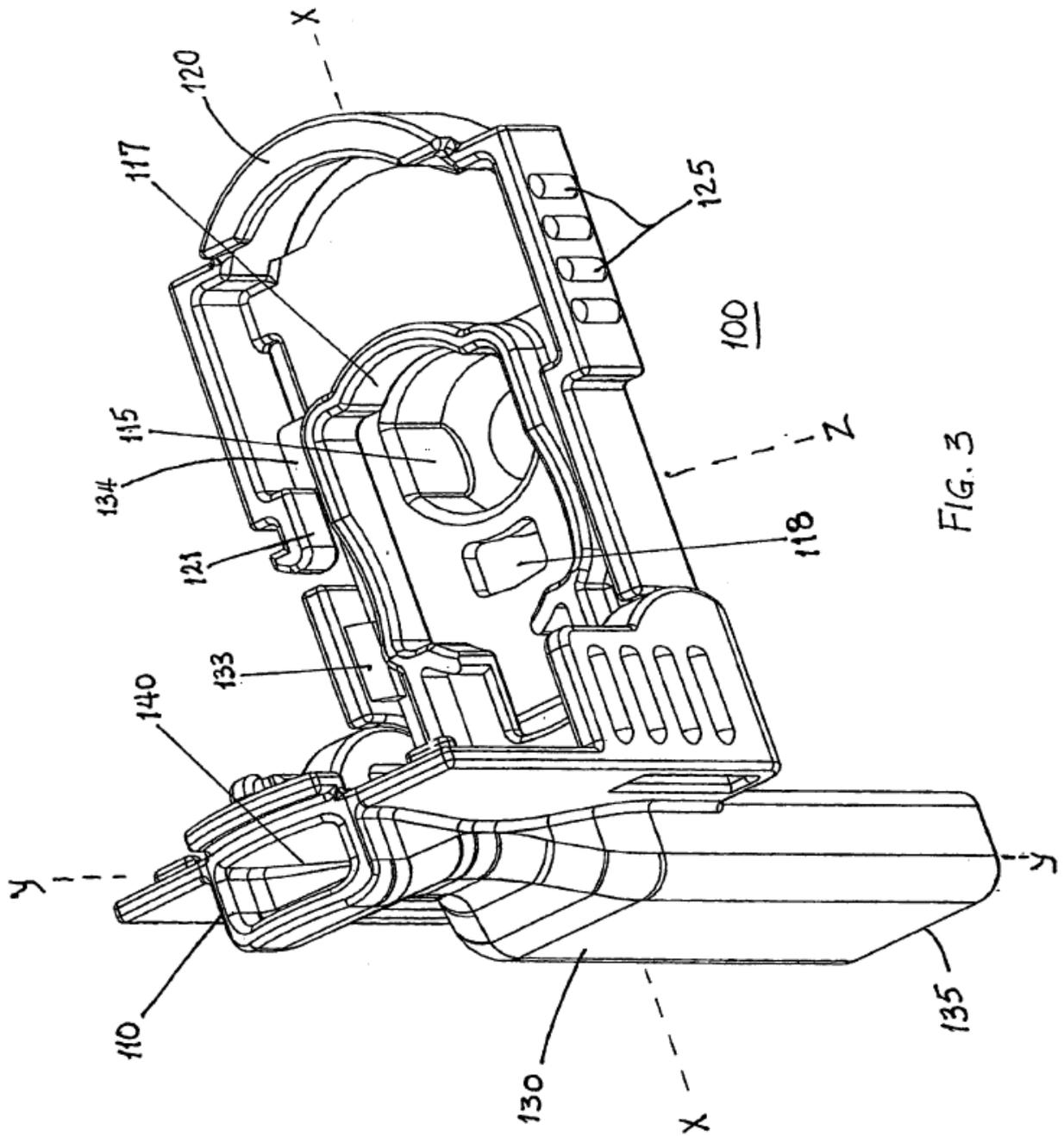


FIG. 2



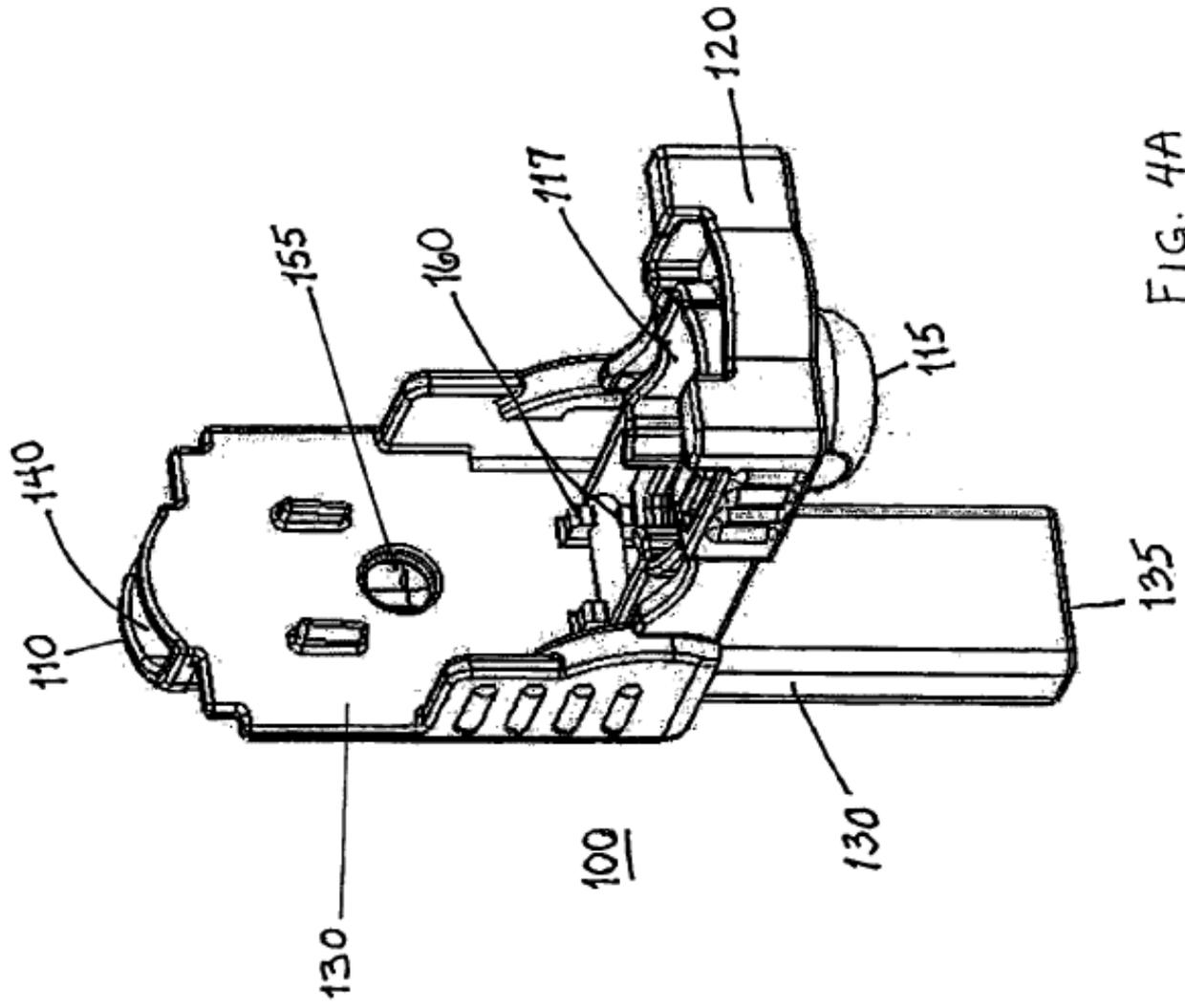


FIG. 4A

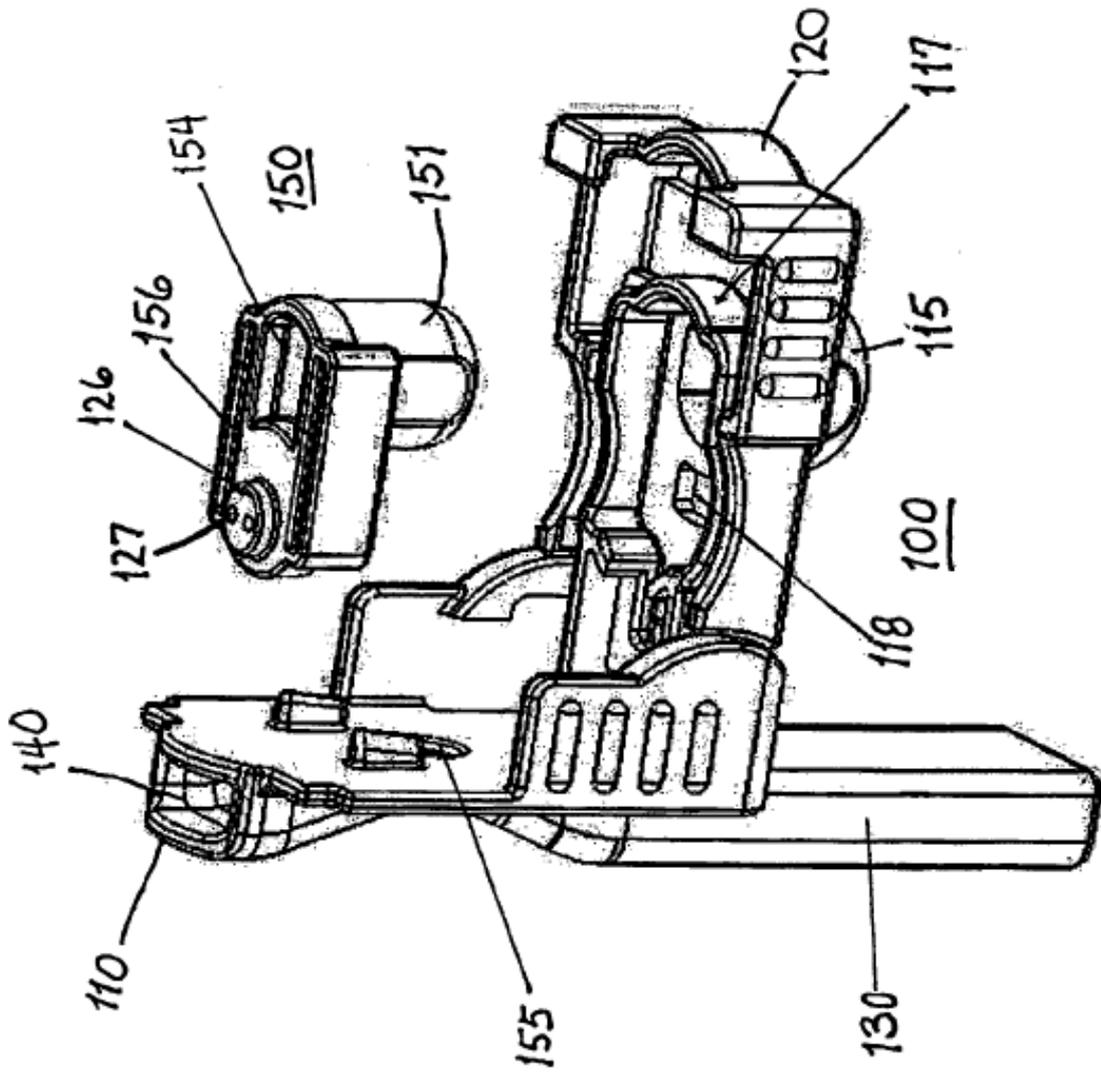


FIG. 4B

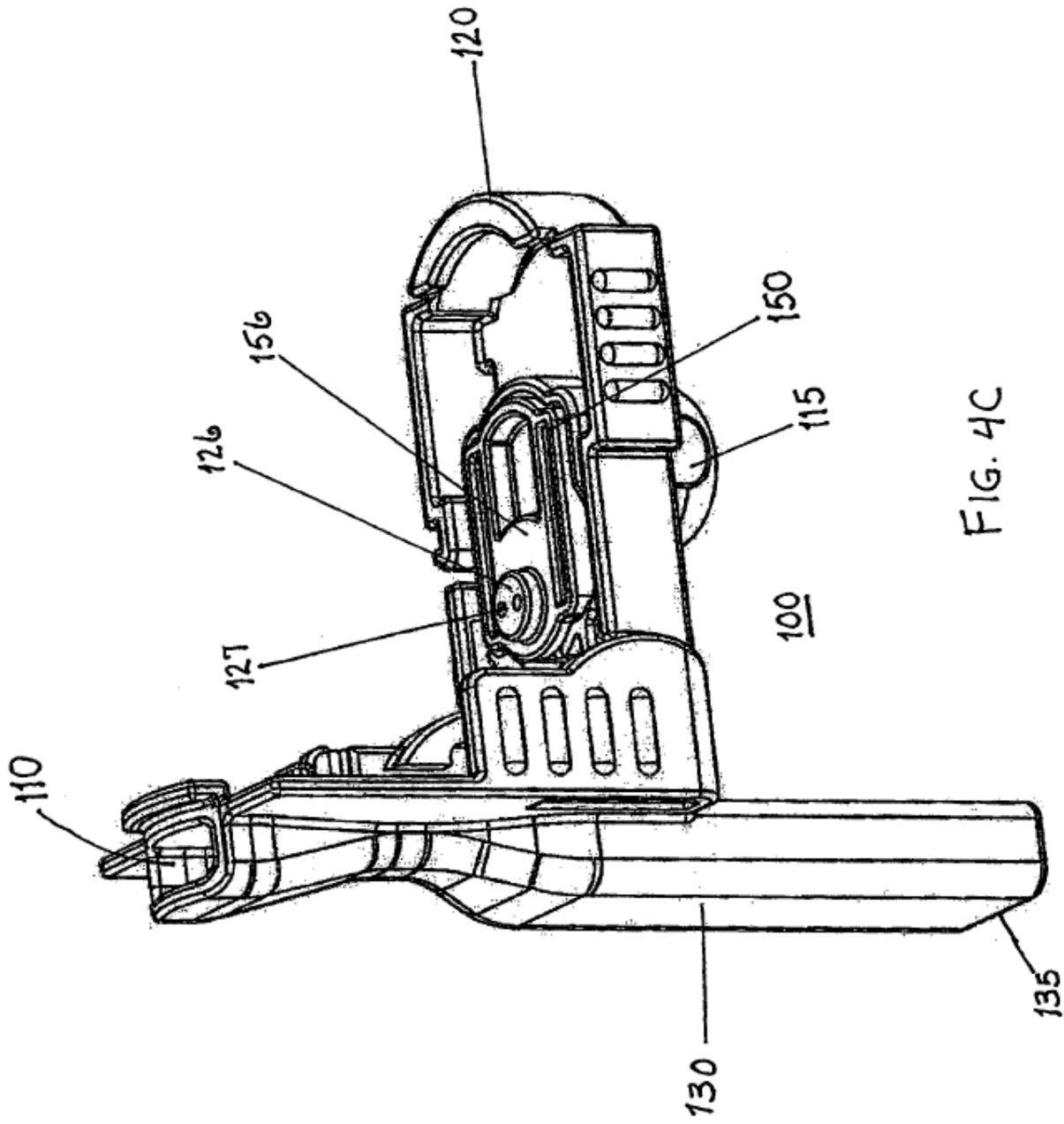


FIG. 4C

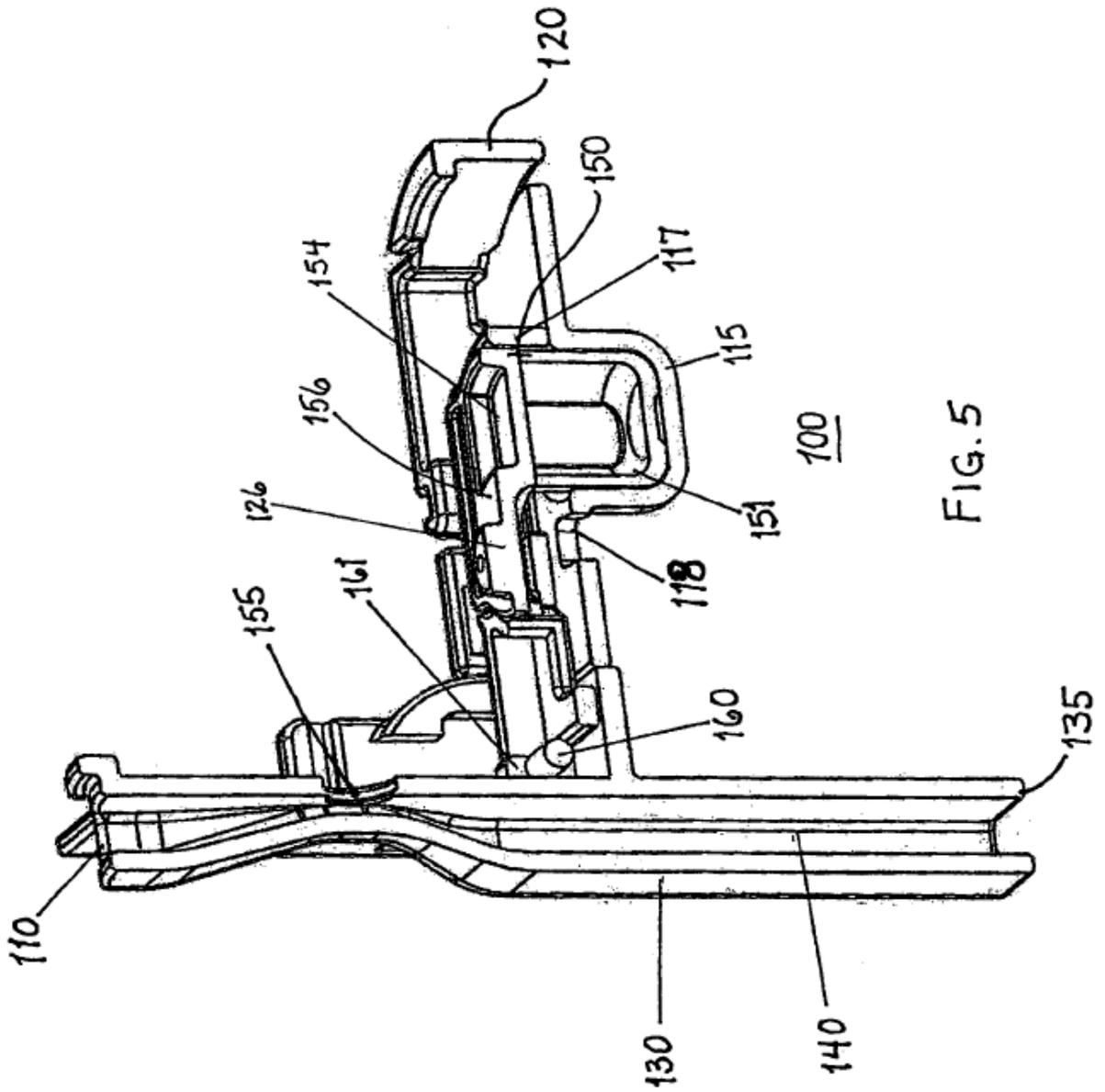


FIG. 5

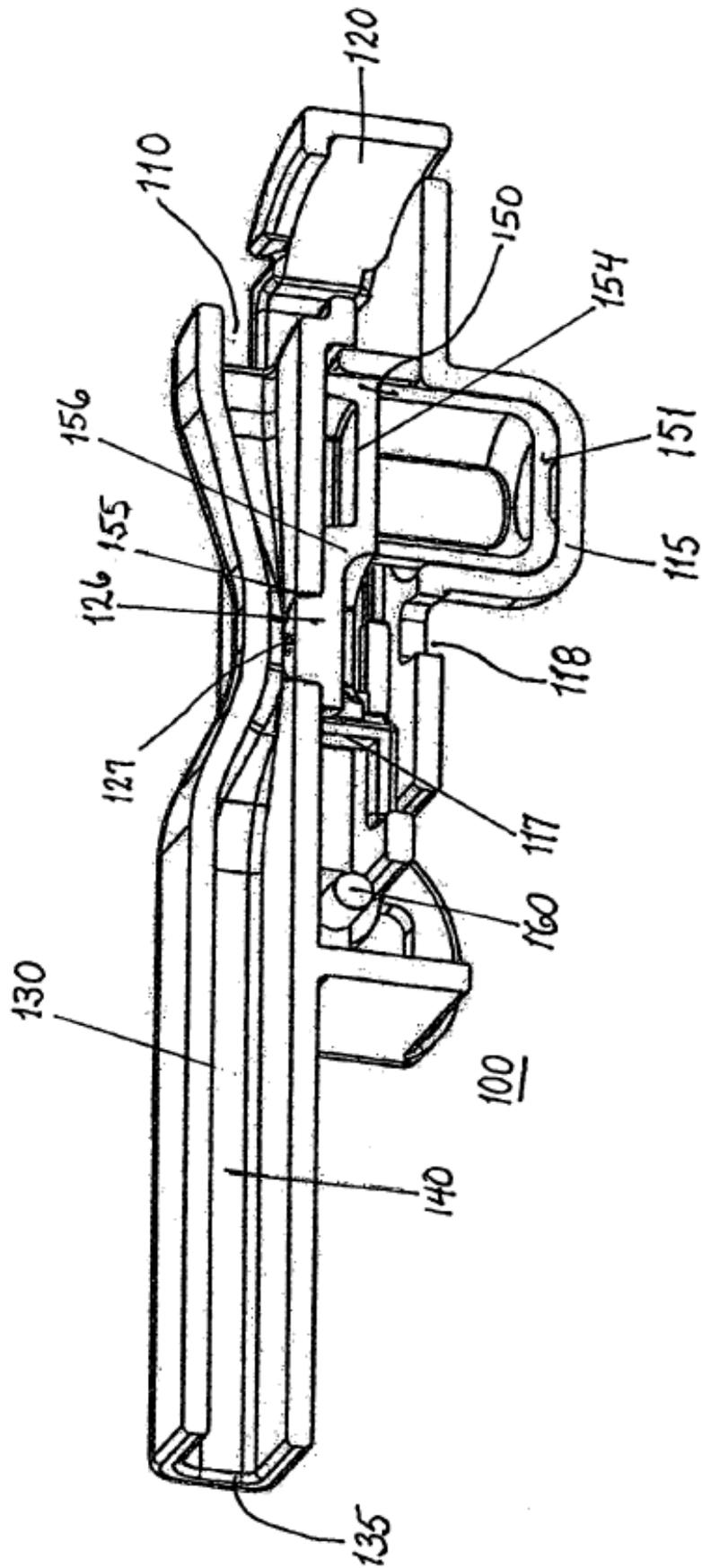


FIG. 6

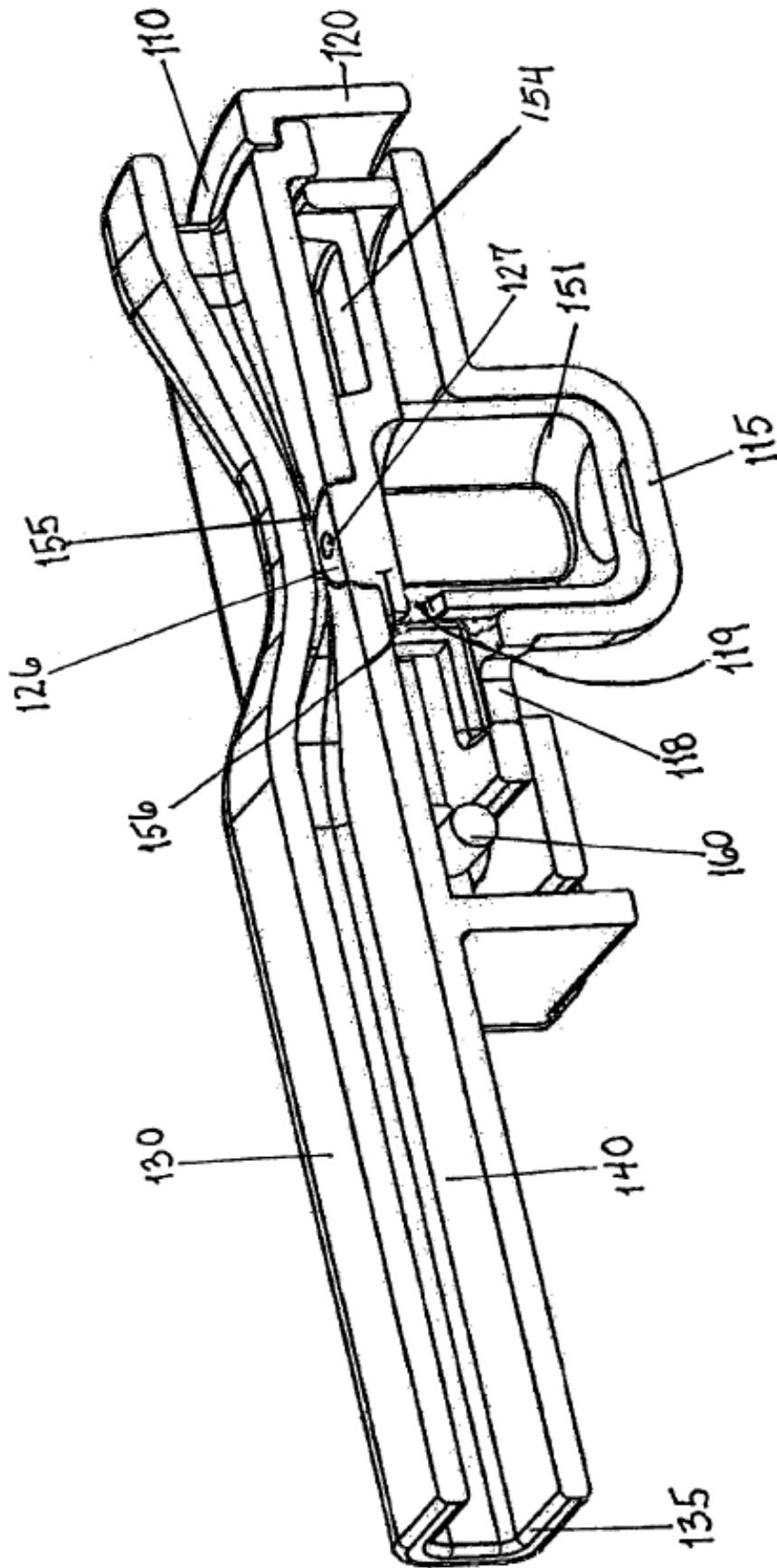


FIG. 7

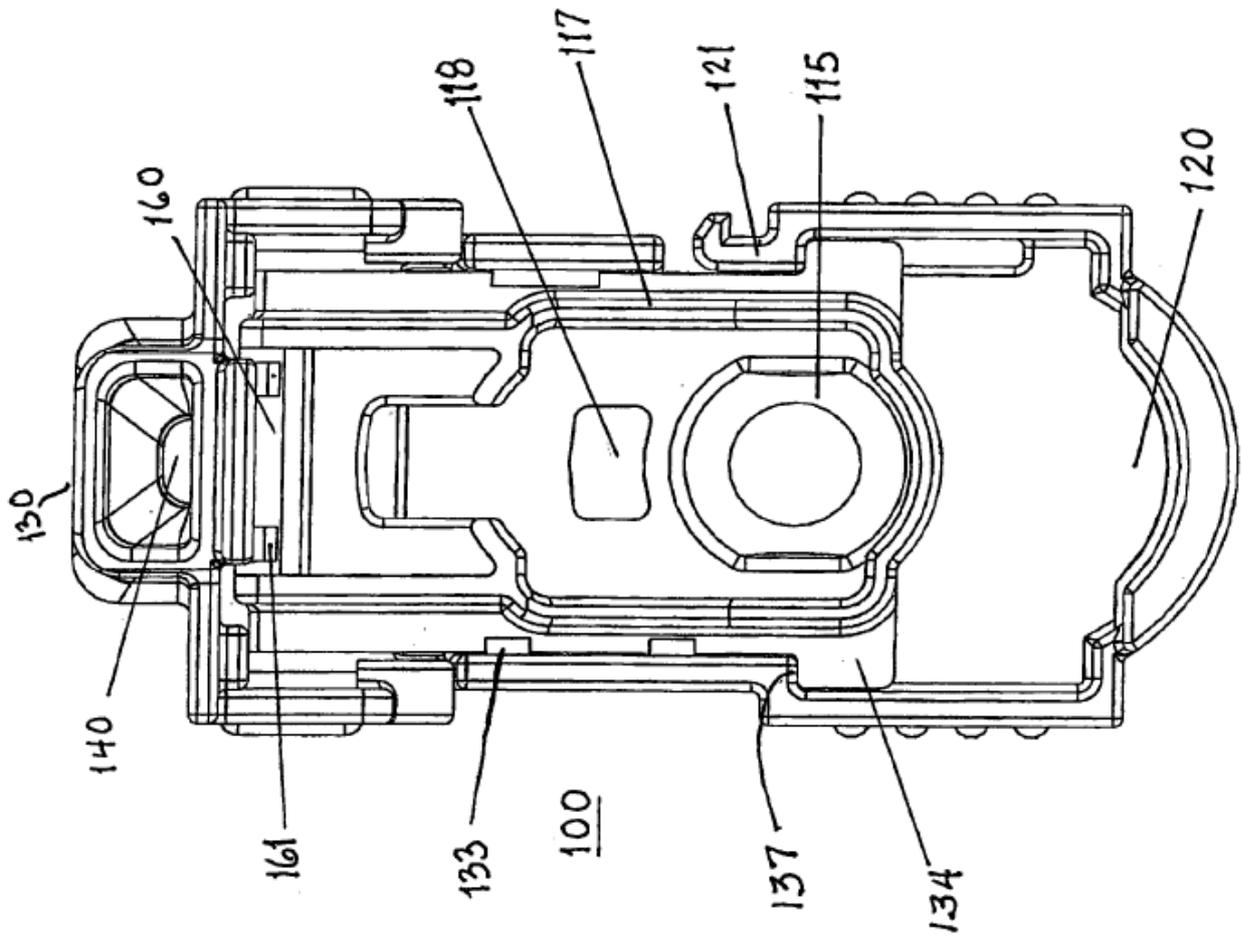


FIG. 8

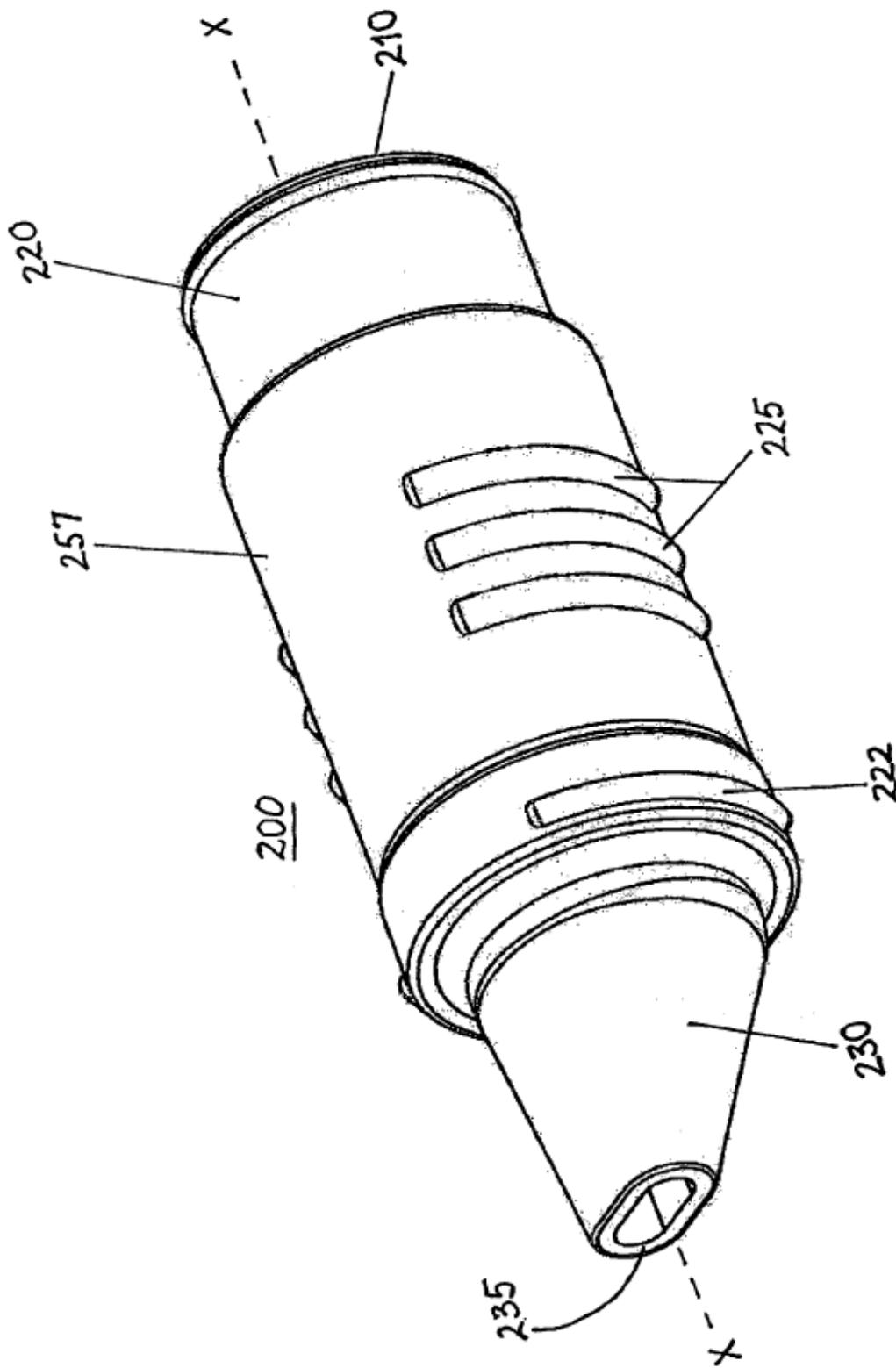


FIG. 9

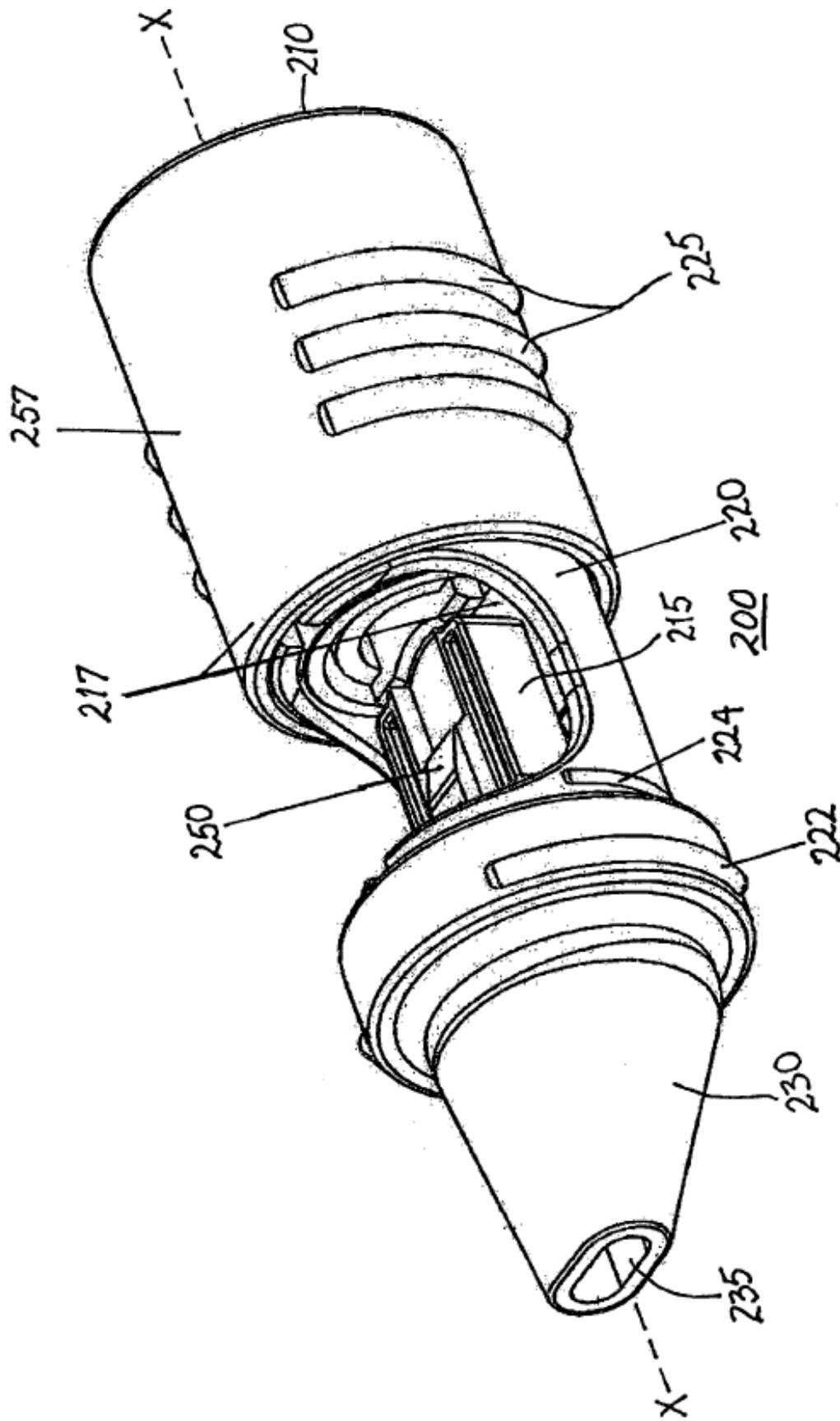


FIG. 10

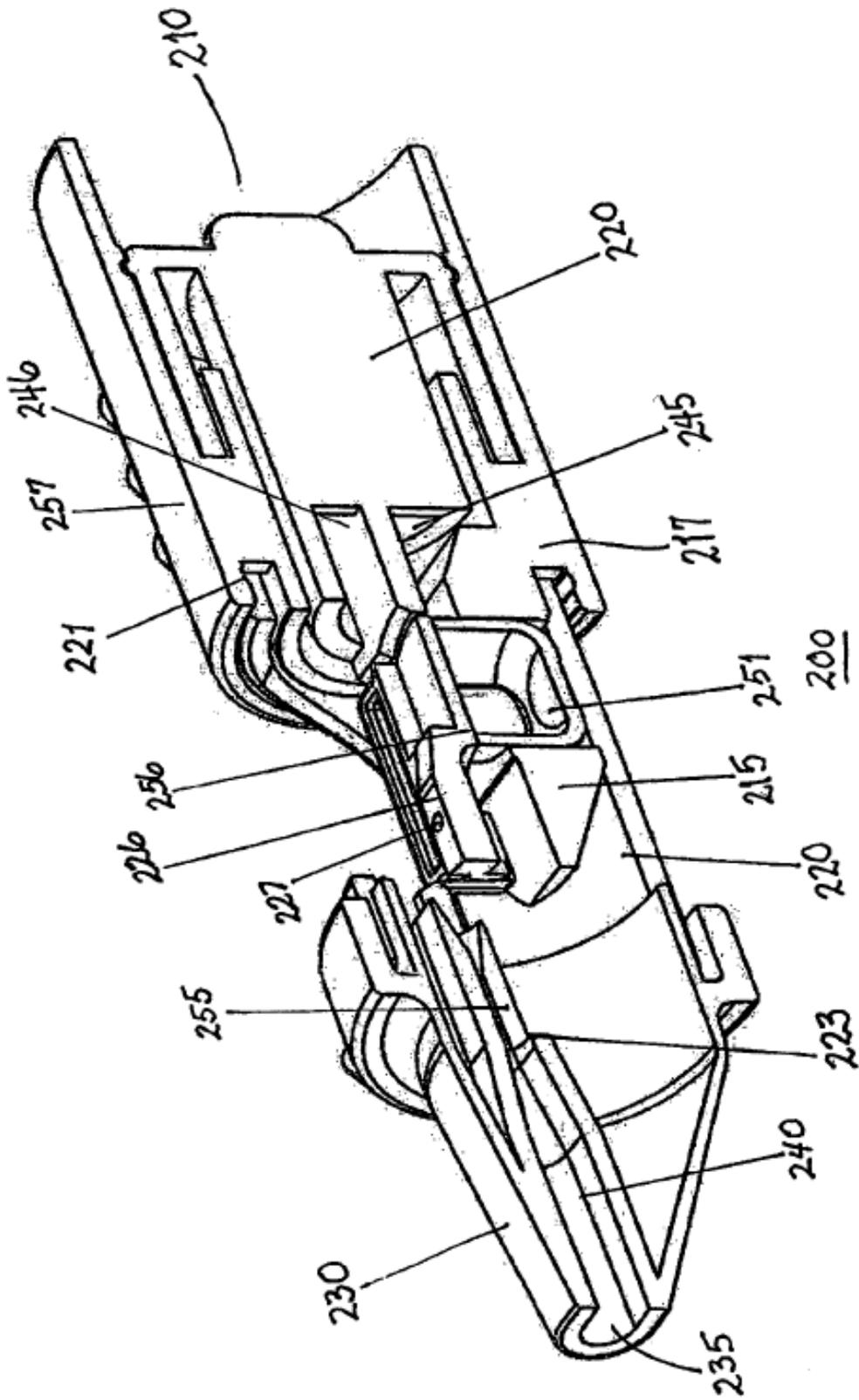


FIG. 11A

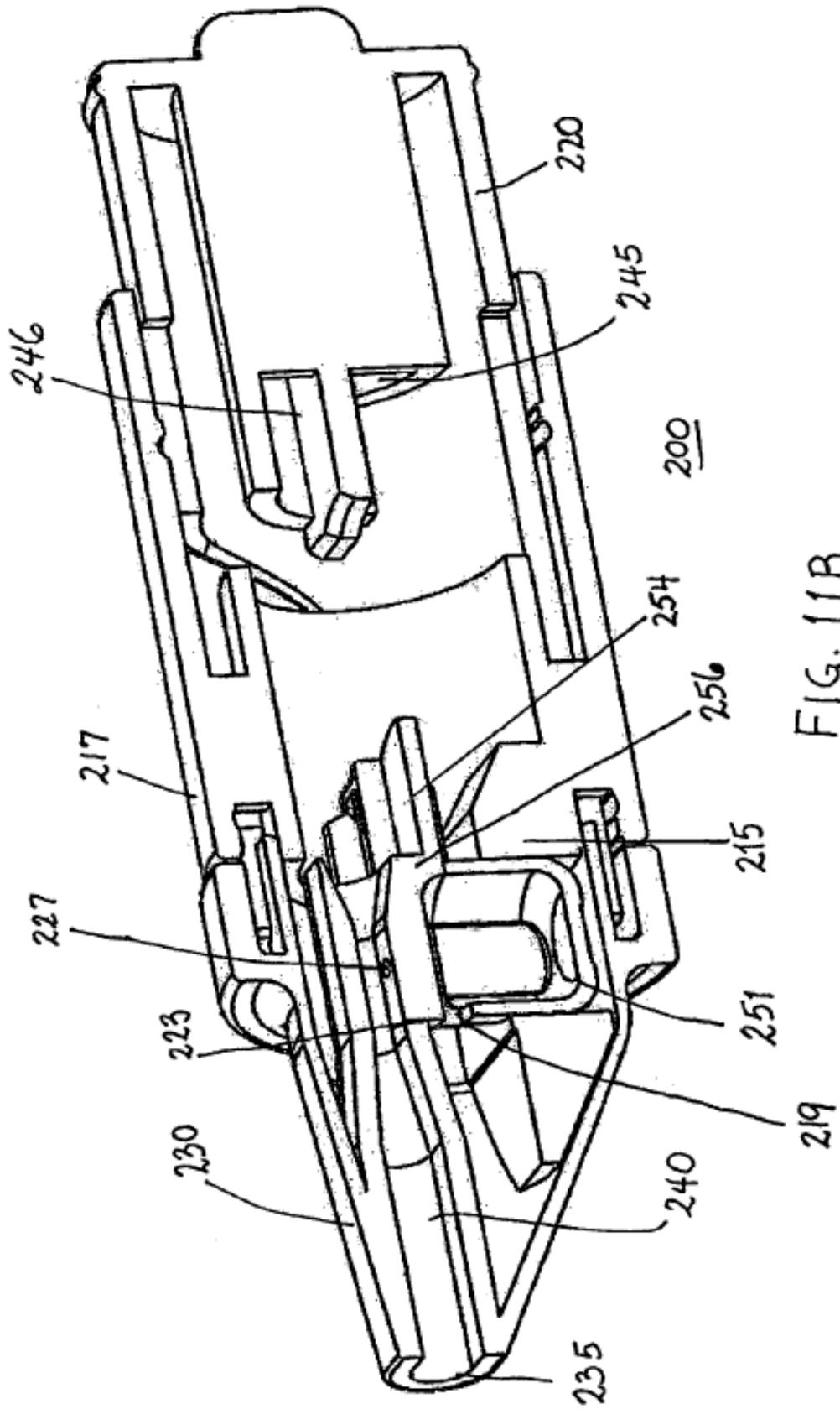


FIG. 11B

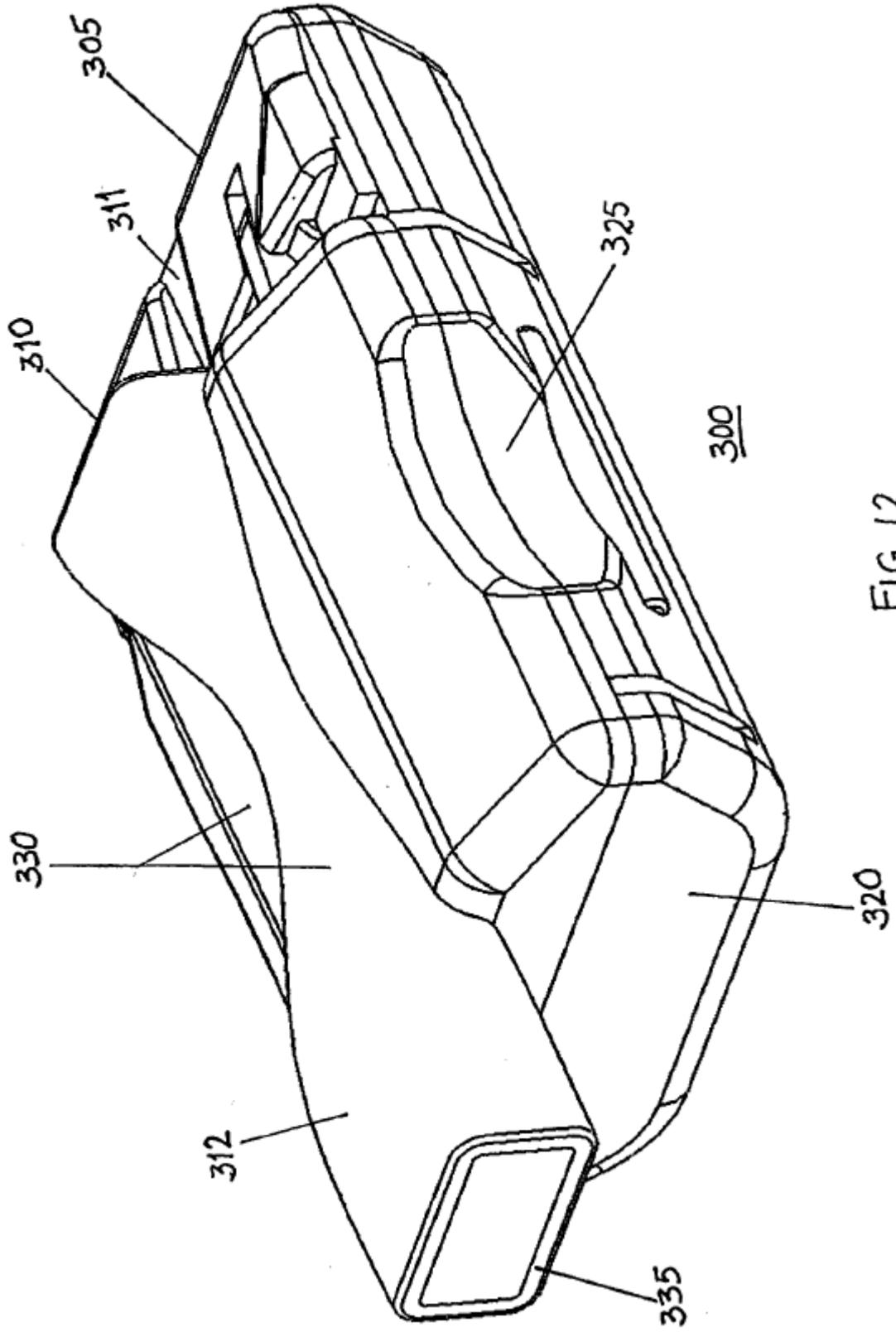


FIG. 12

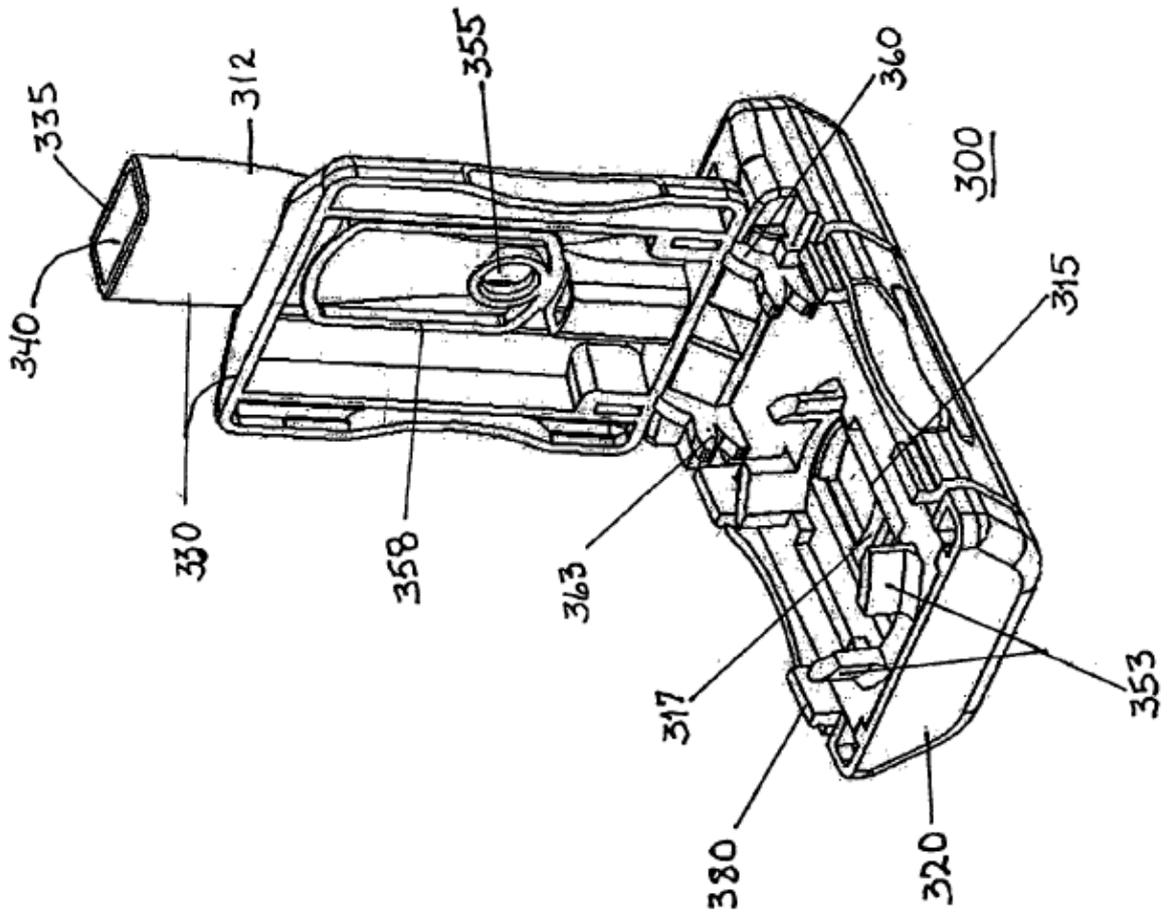


FIG. 13

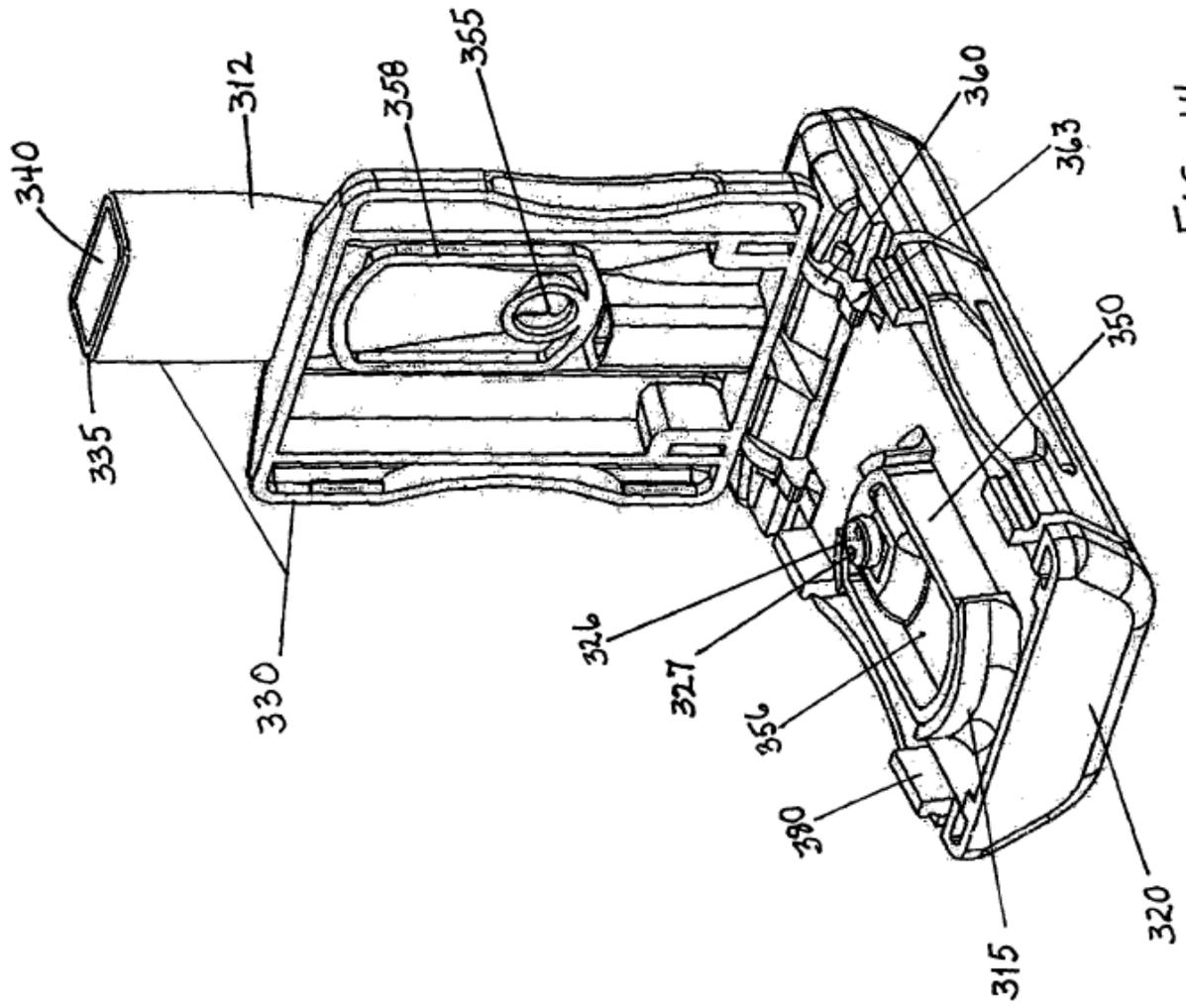


FIG. 14

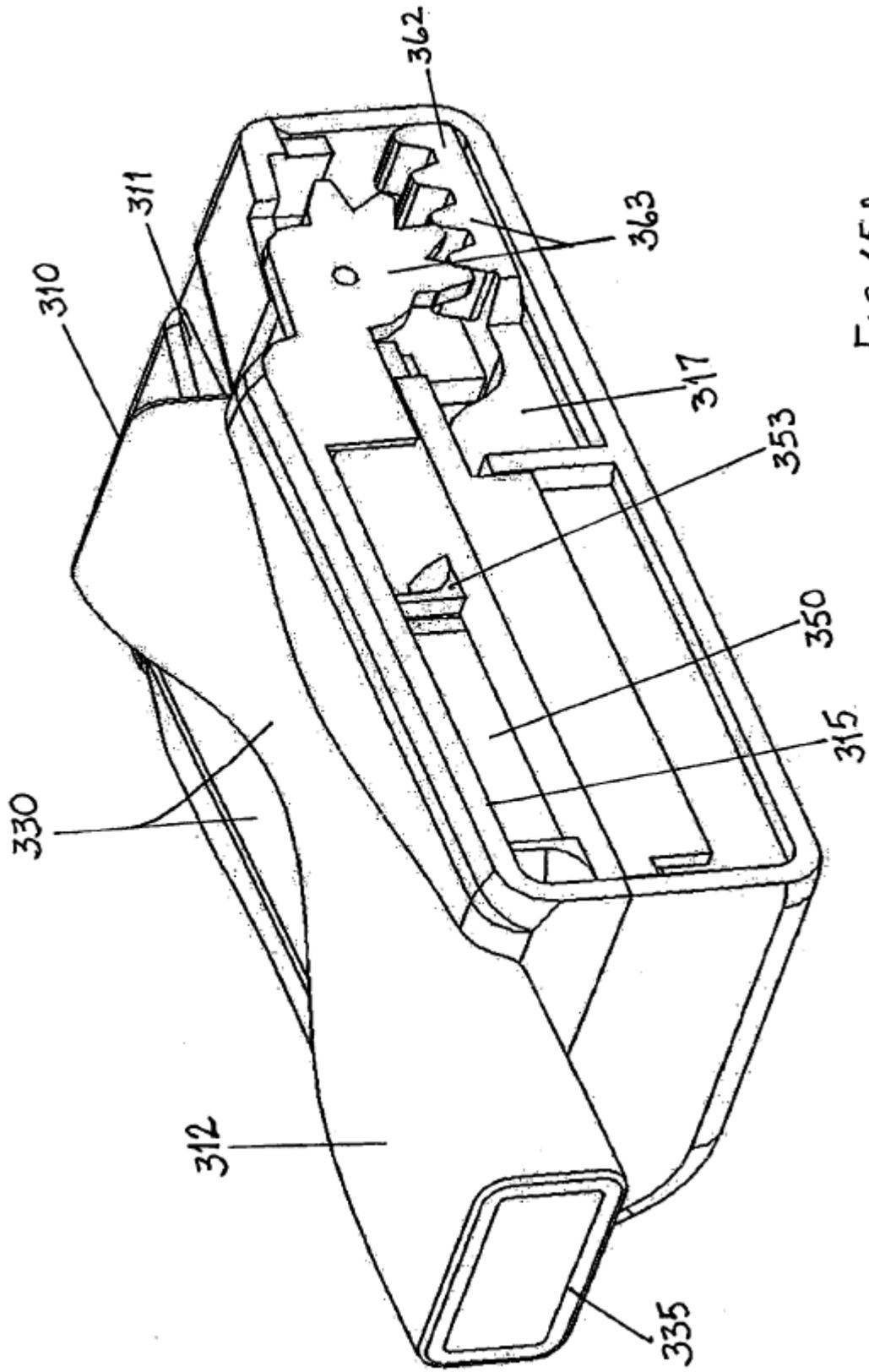


FIG. 15A

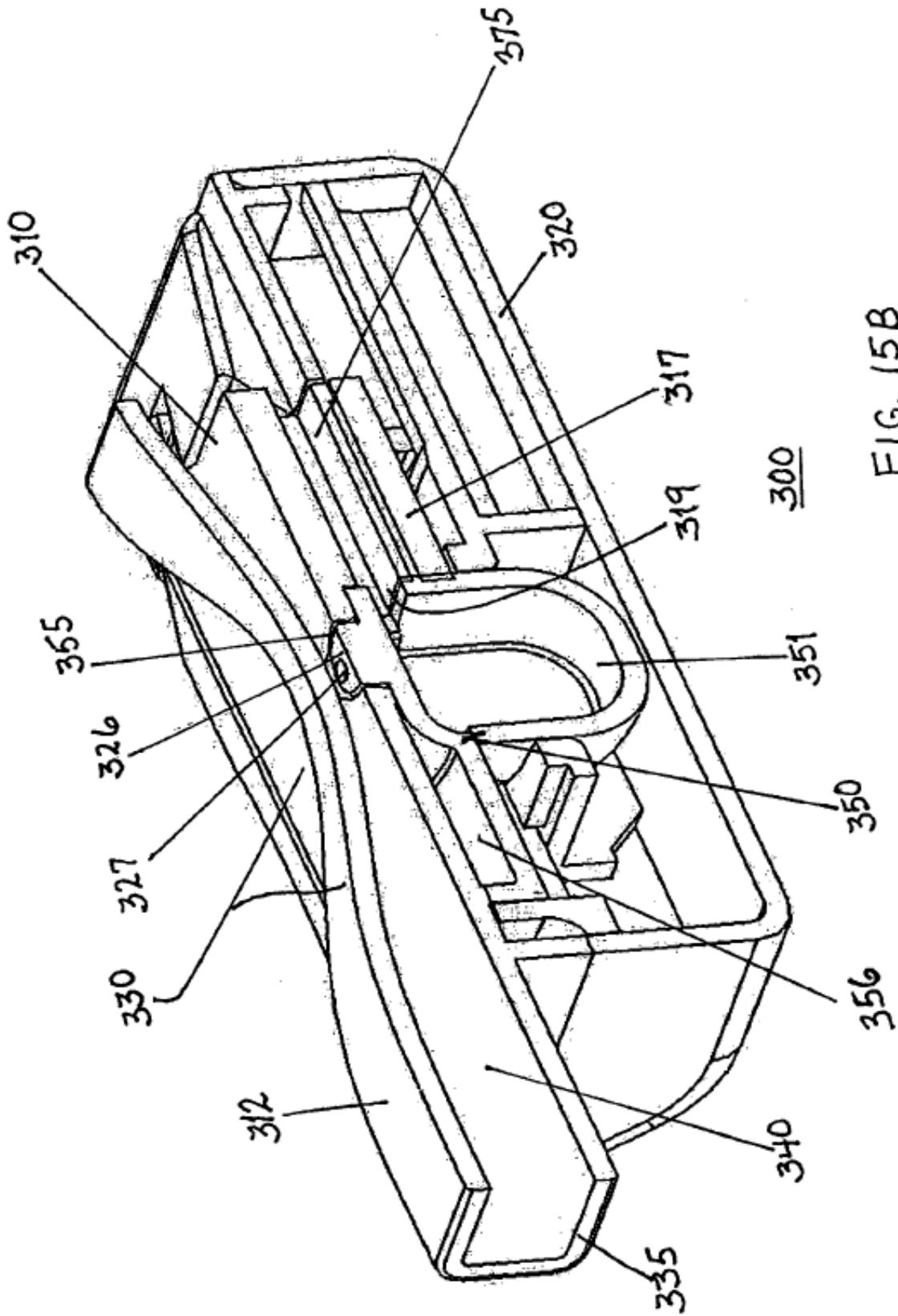
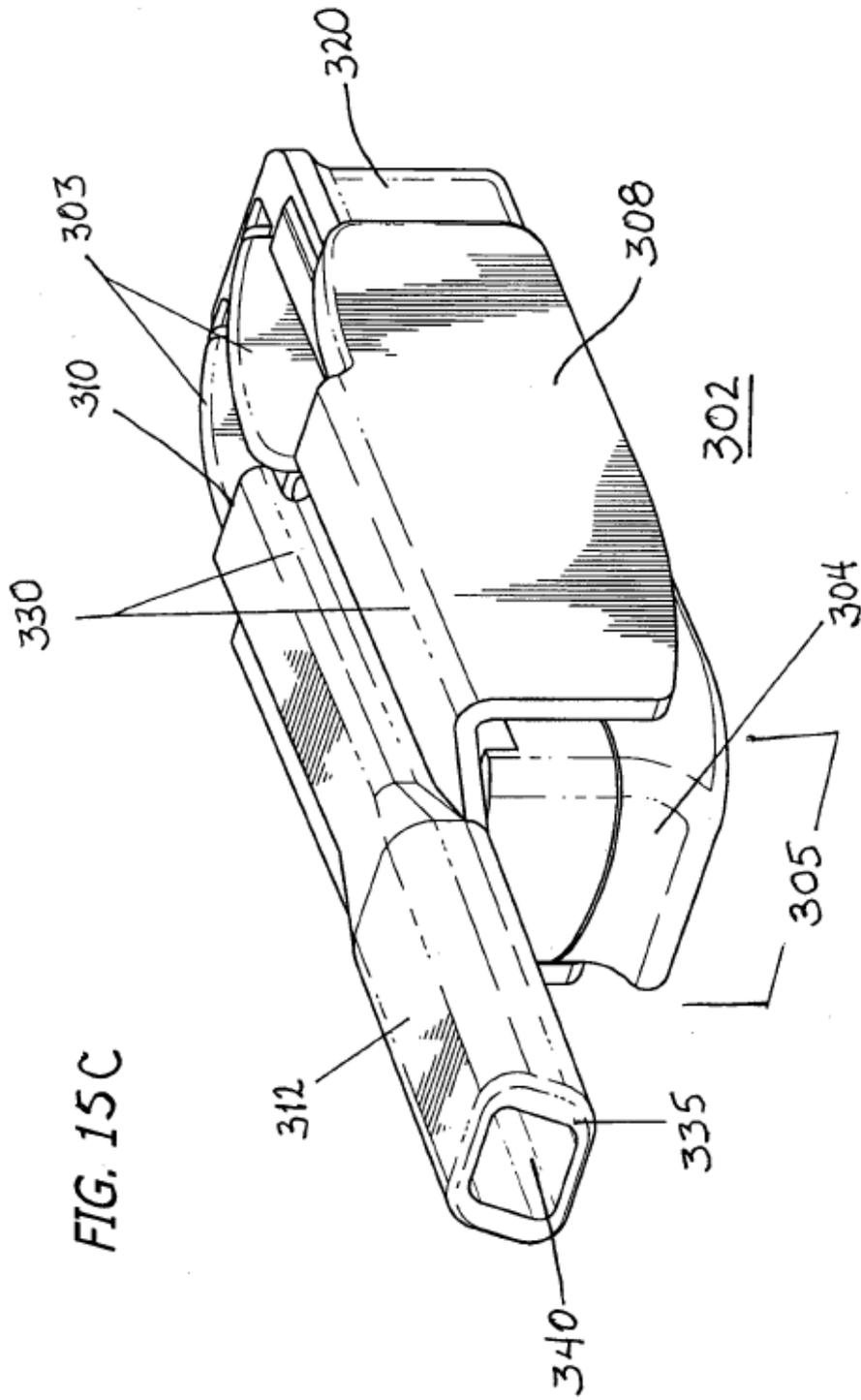


FIG. 15B



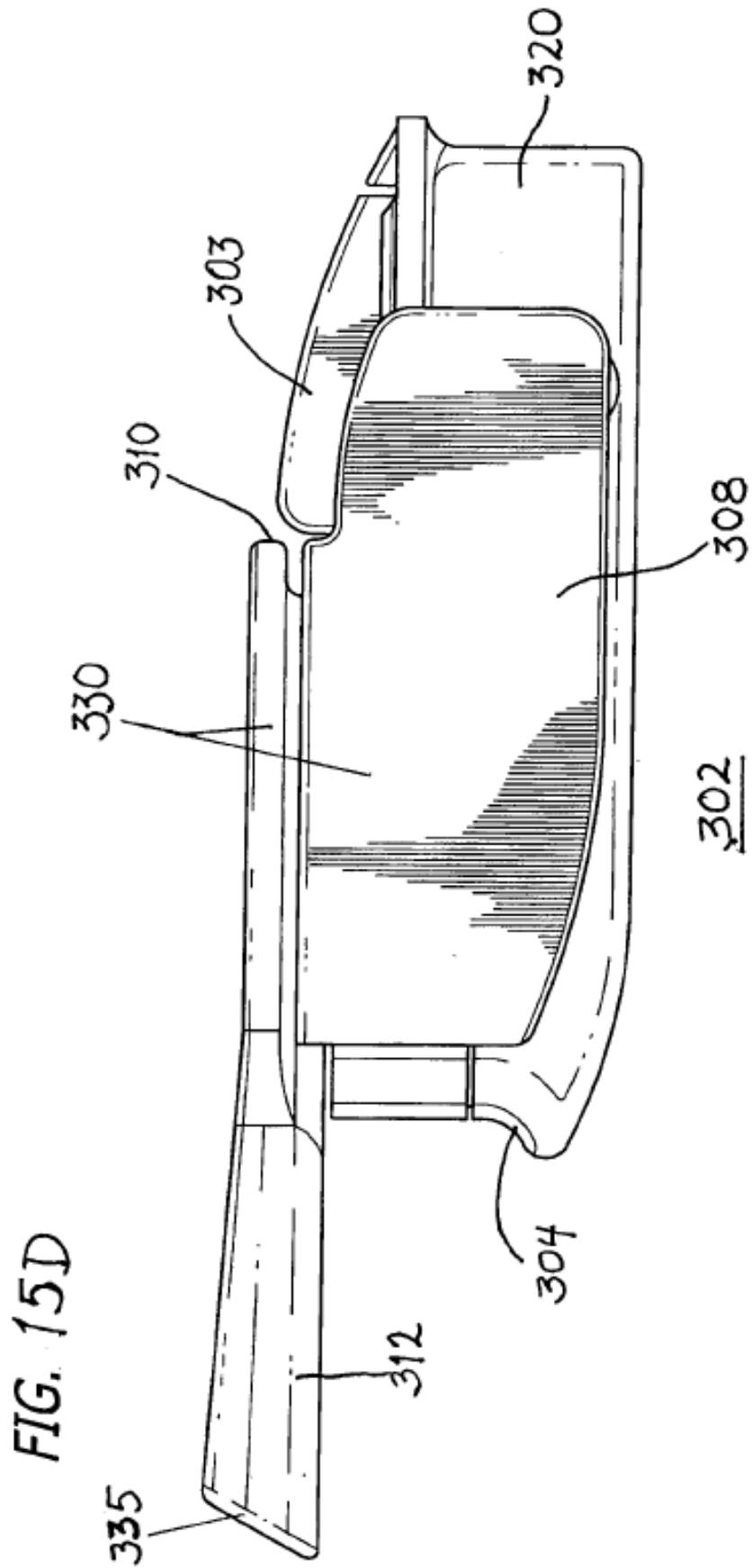
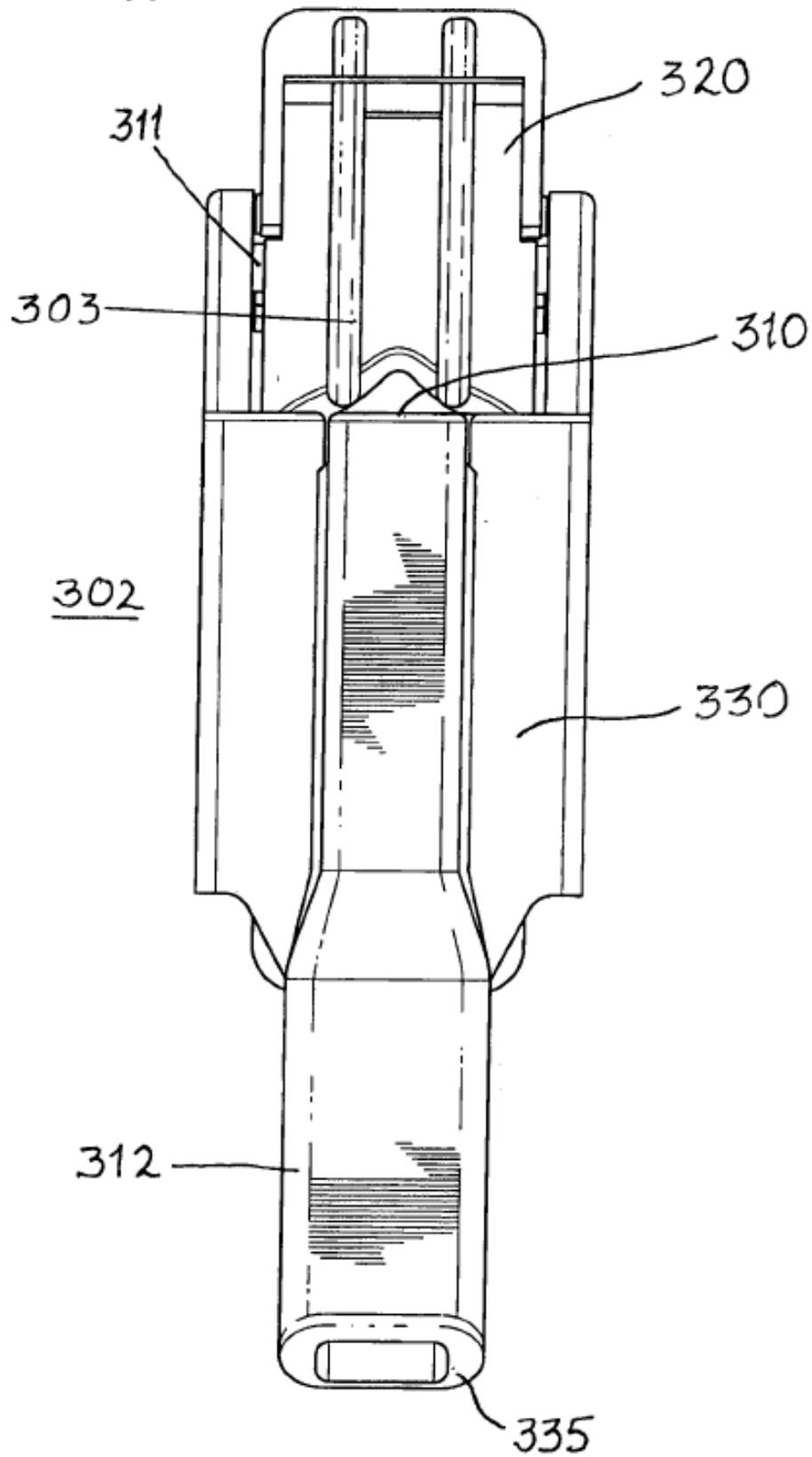
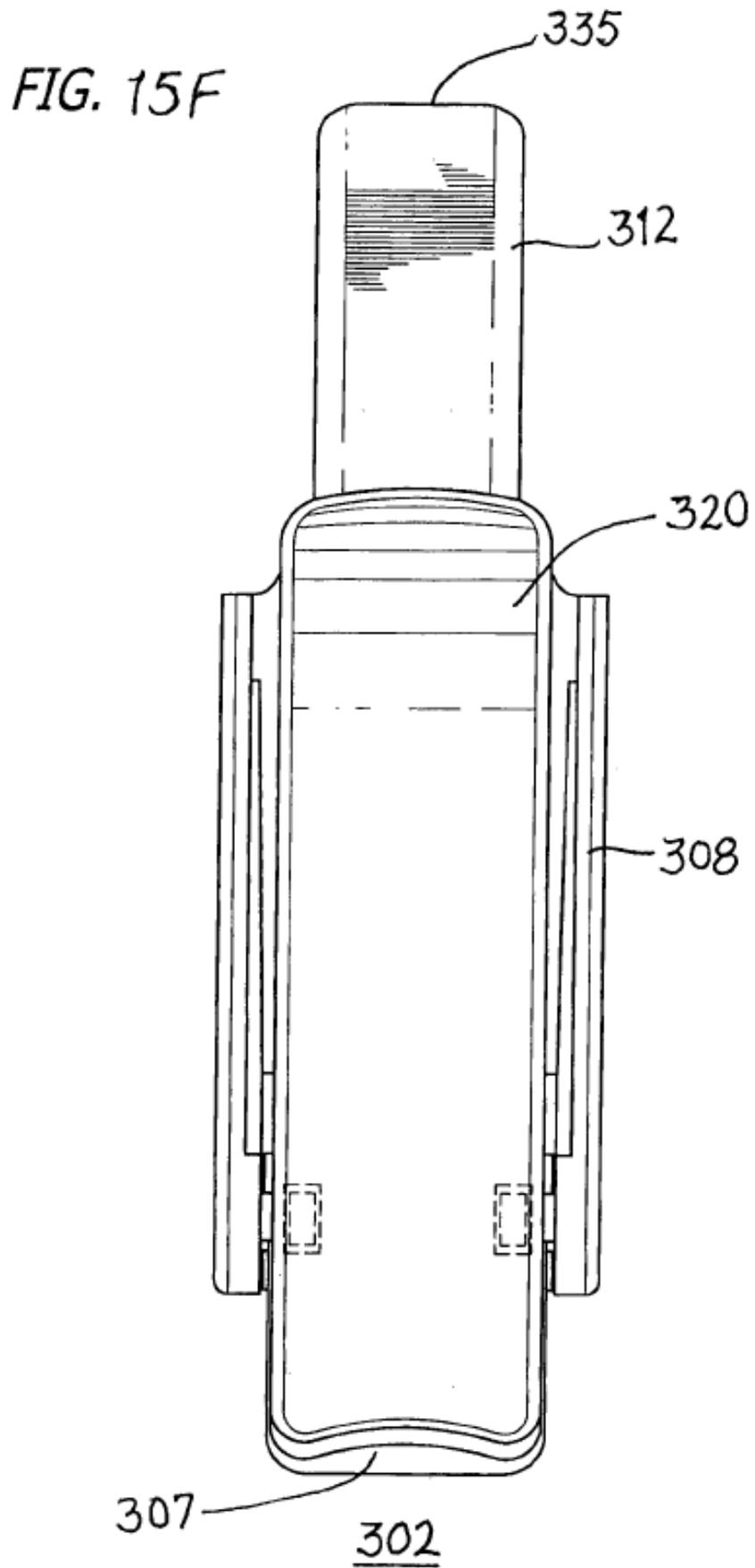
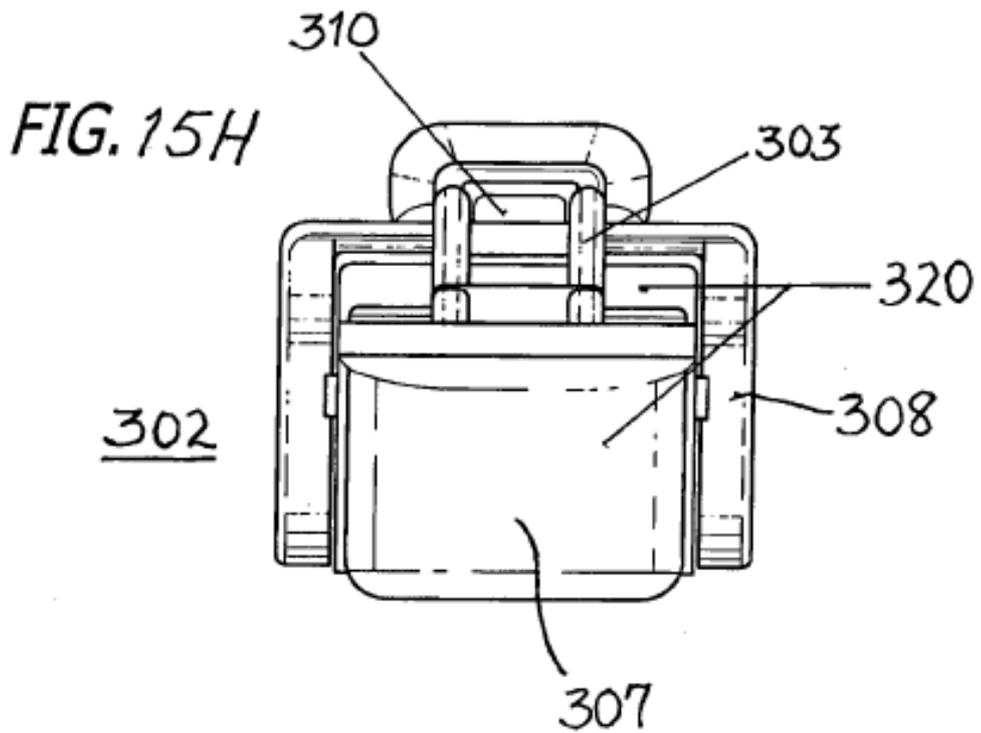
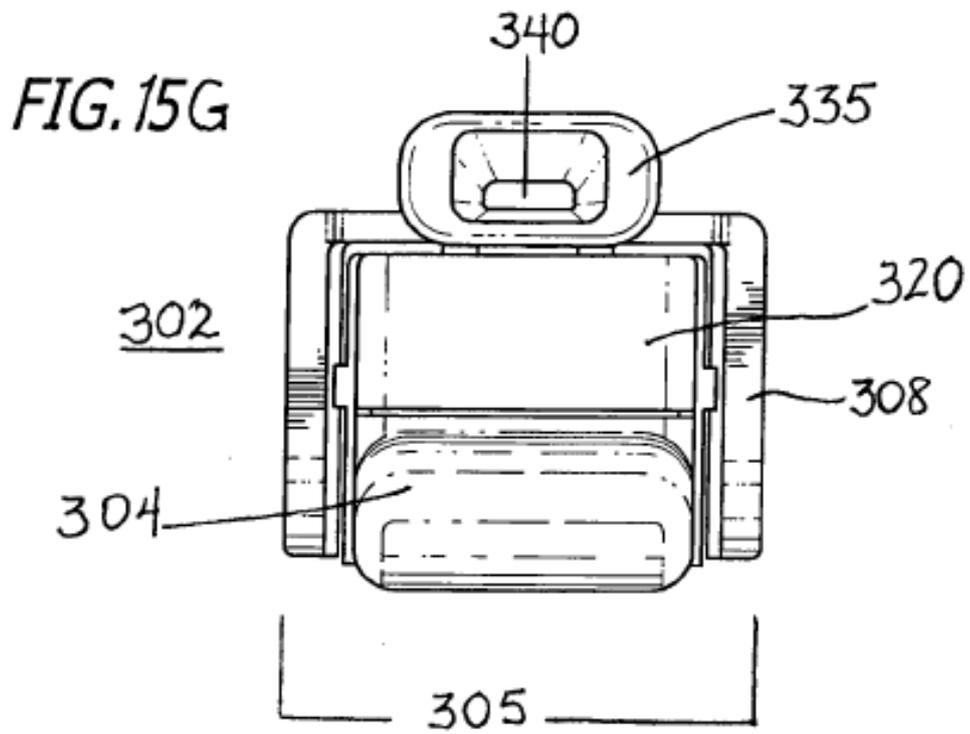
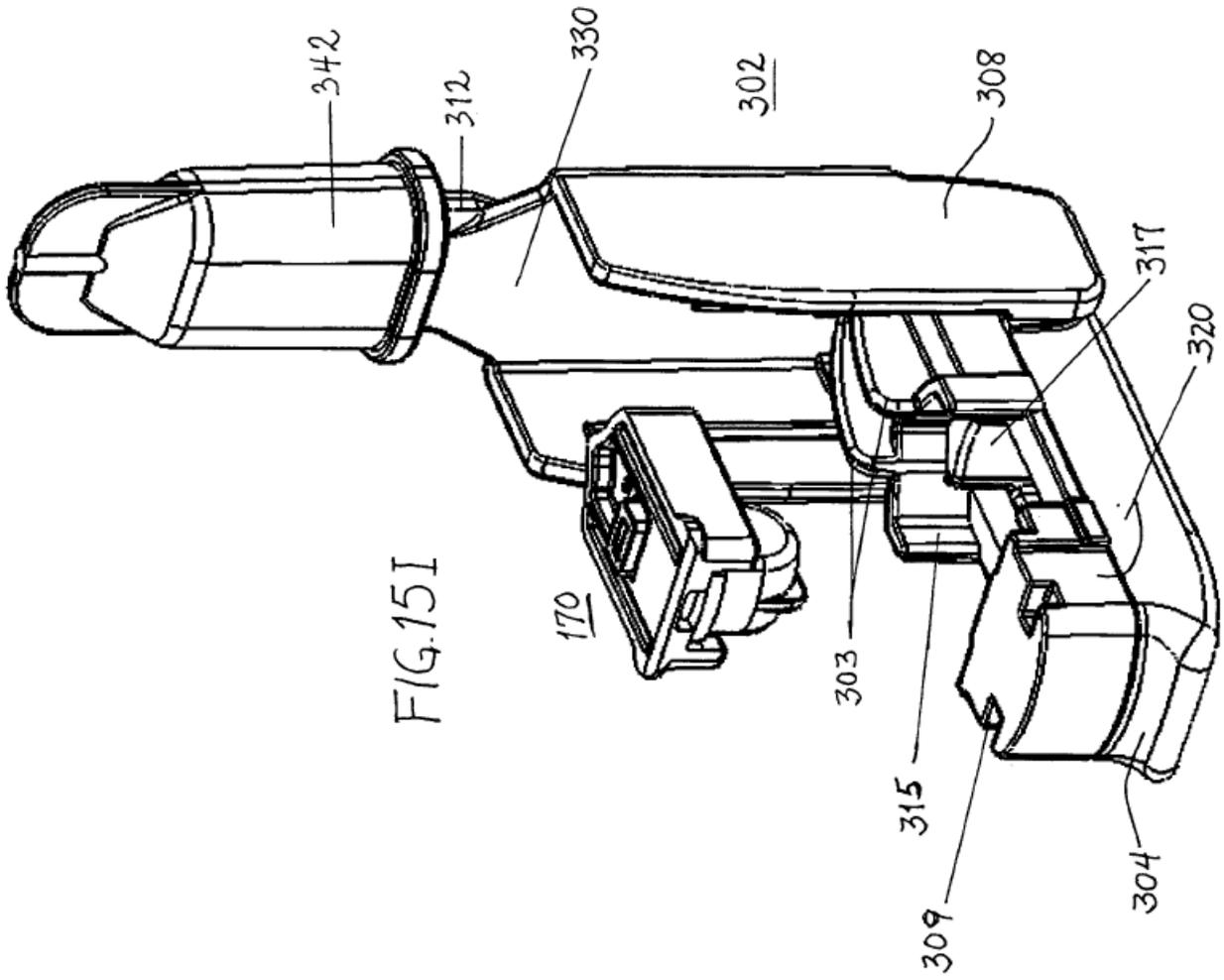


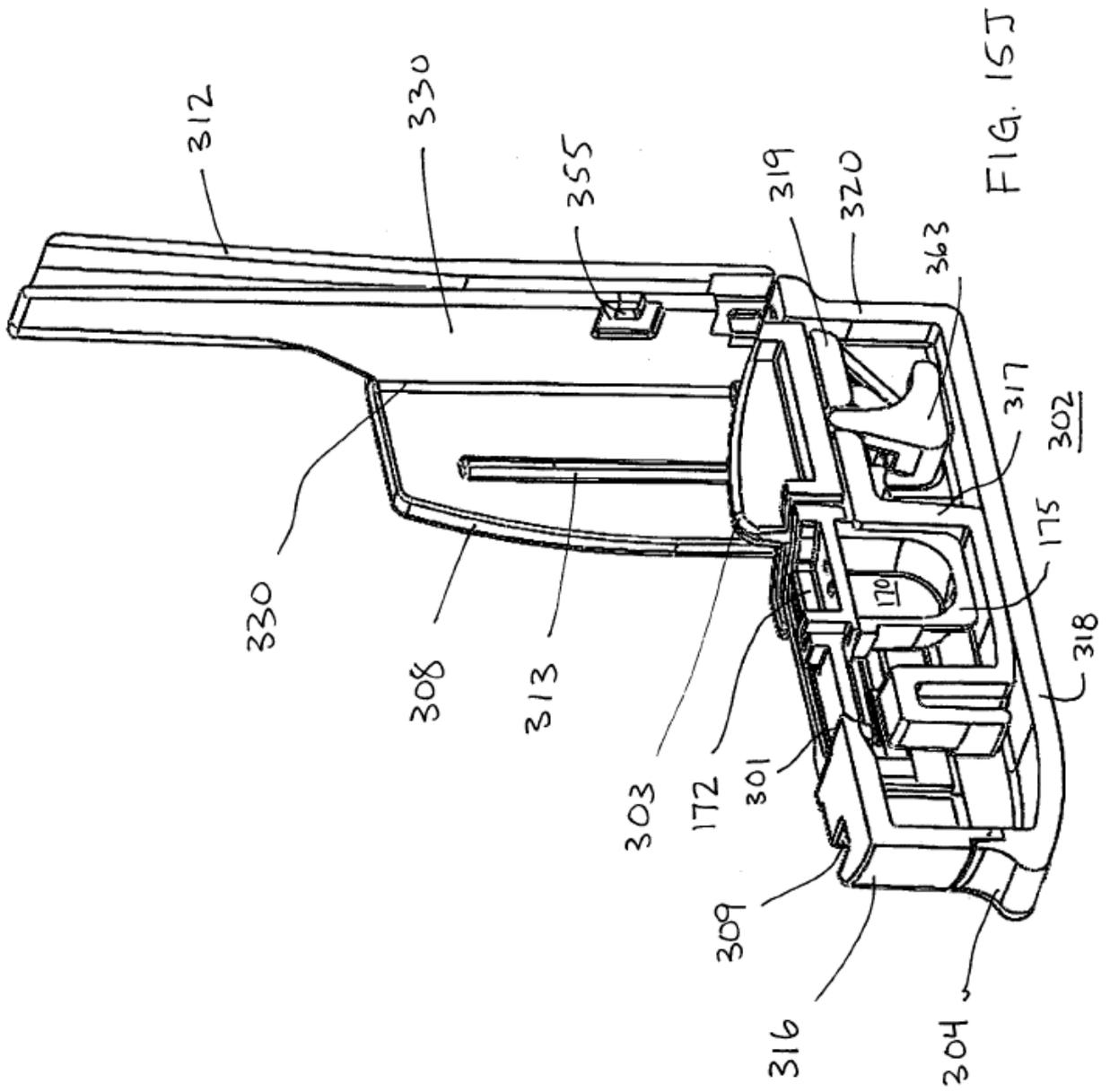
FIG. 15E

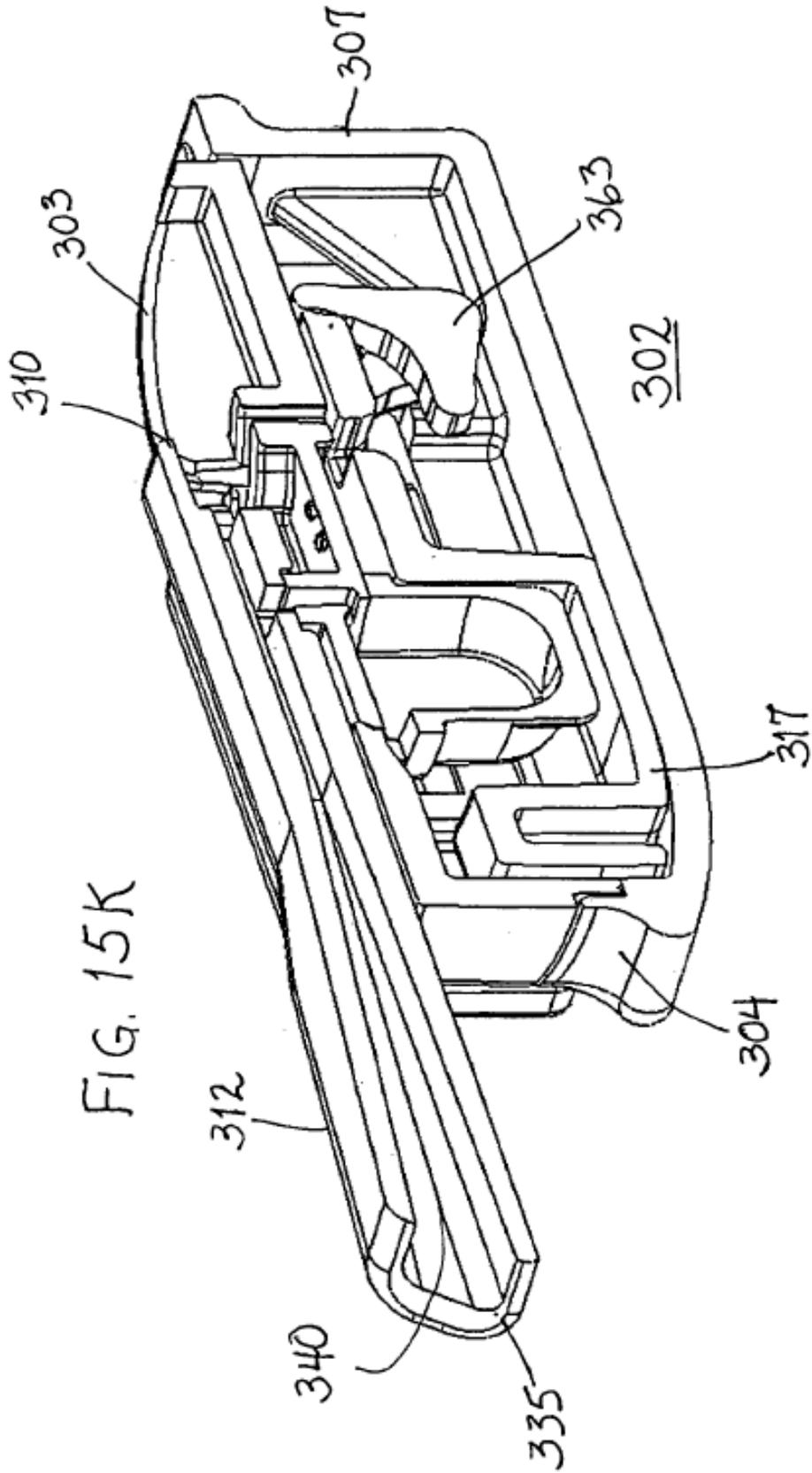


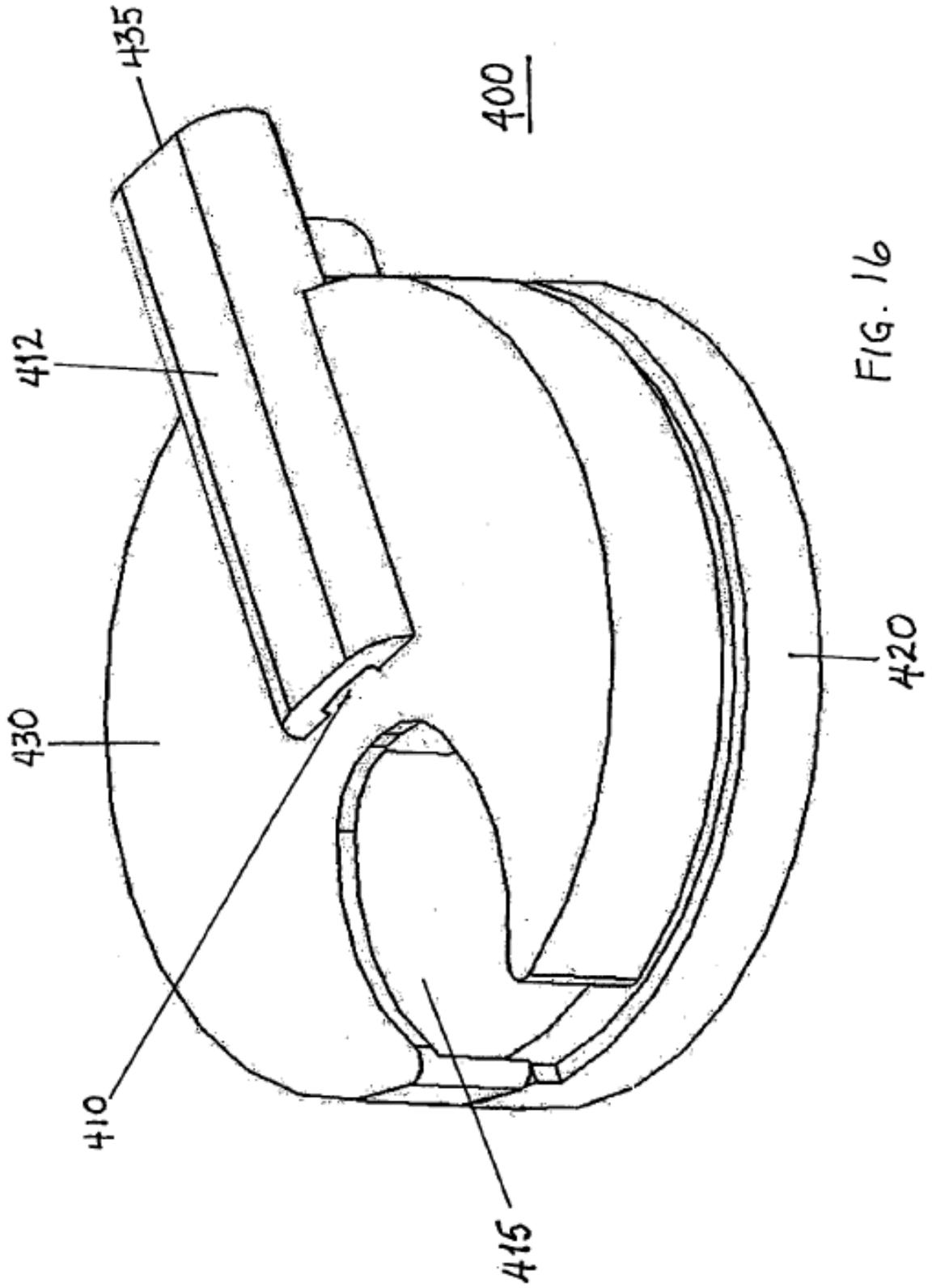












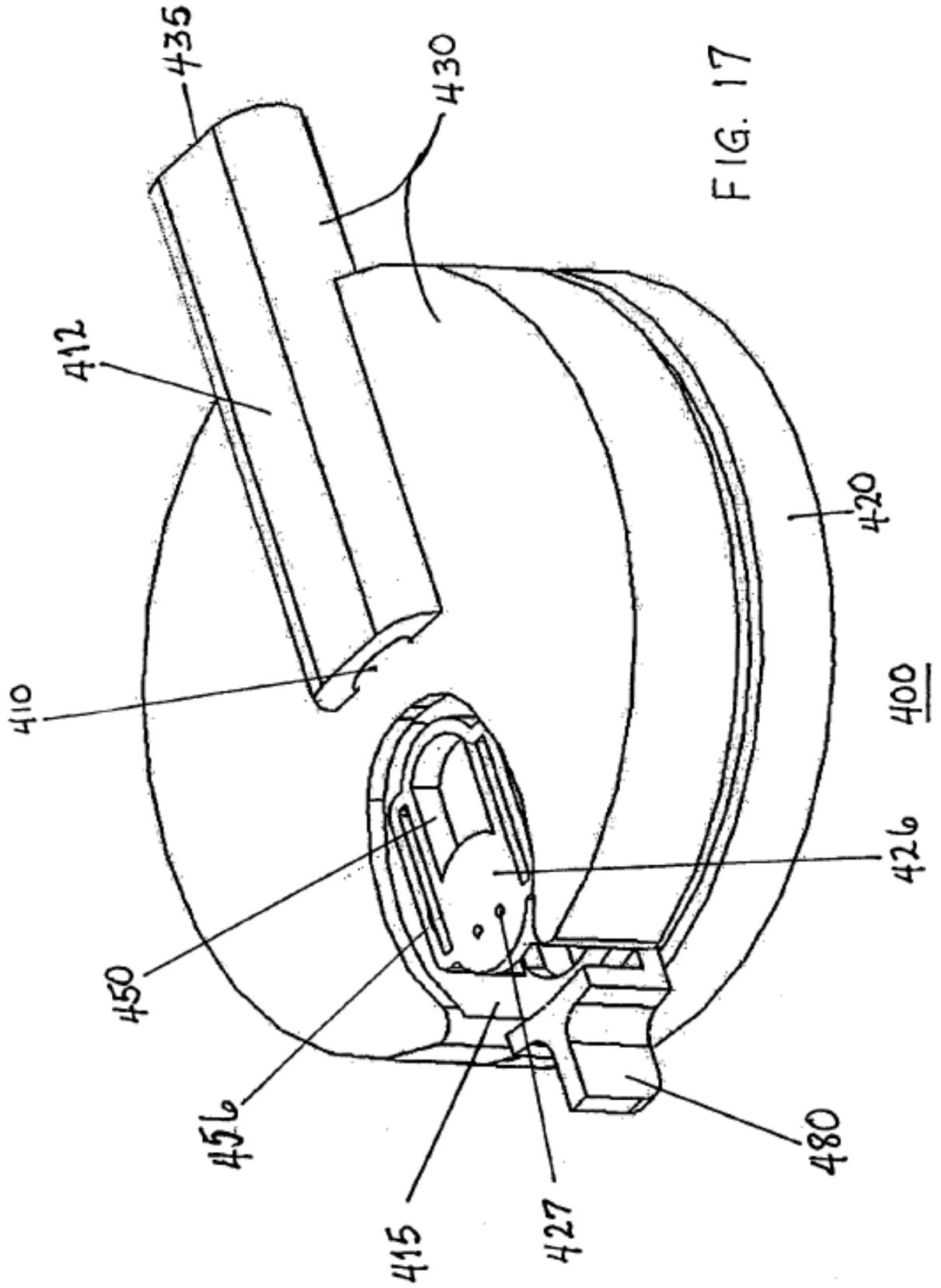
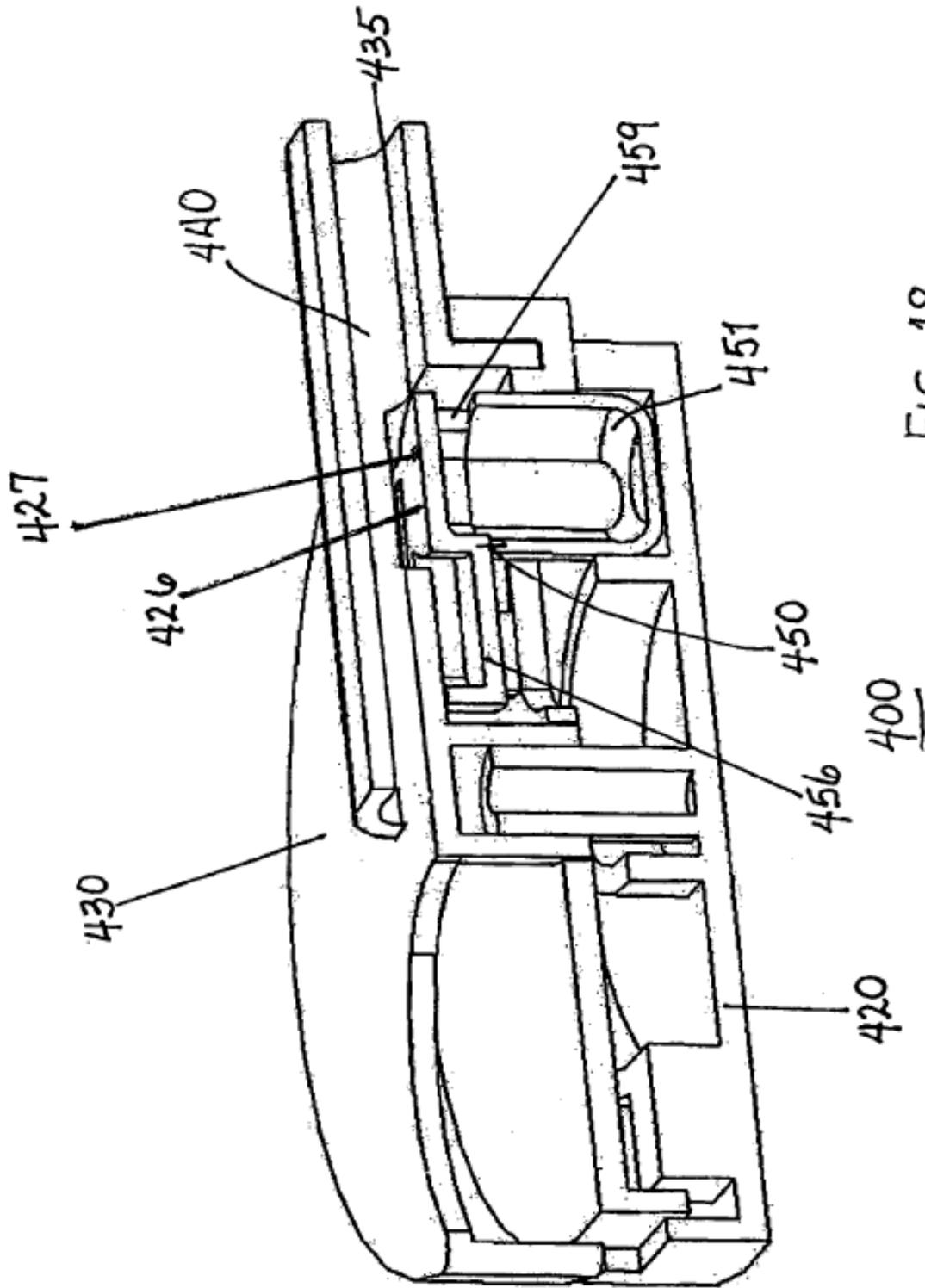
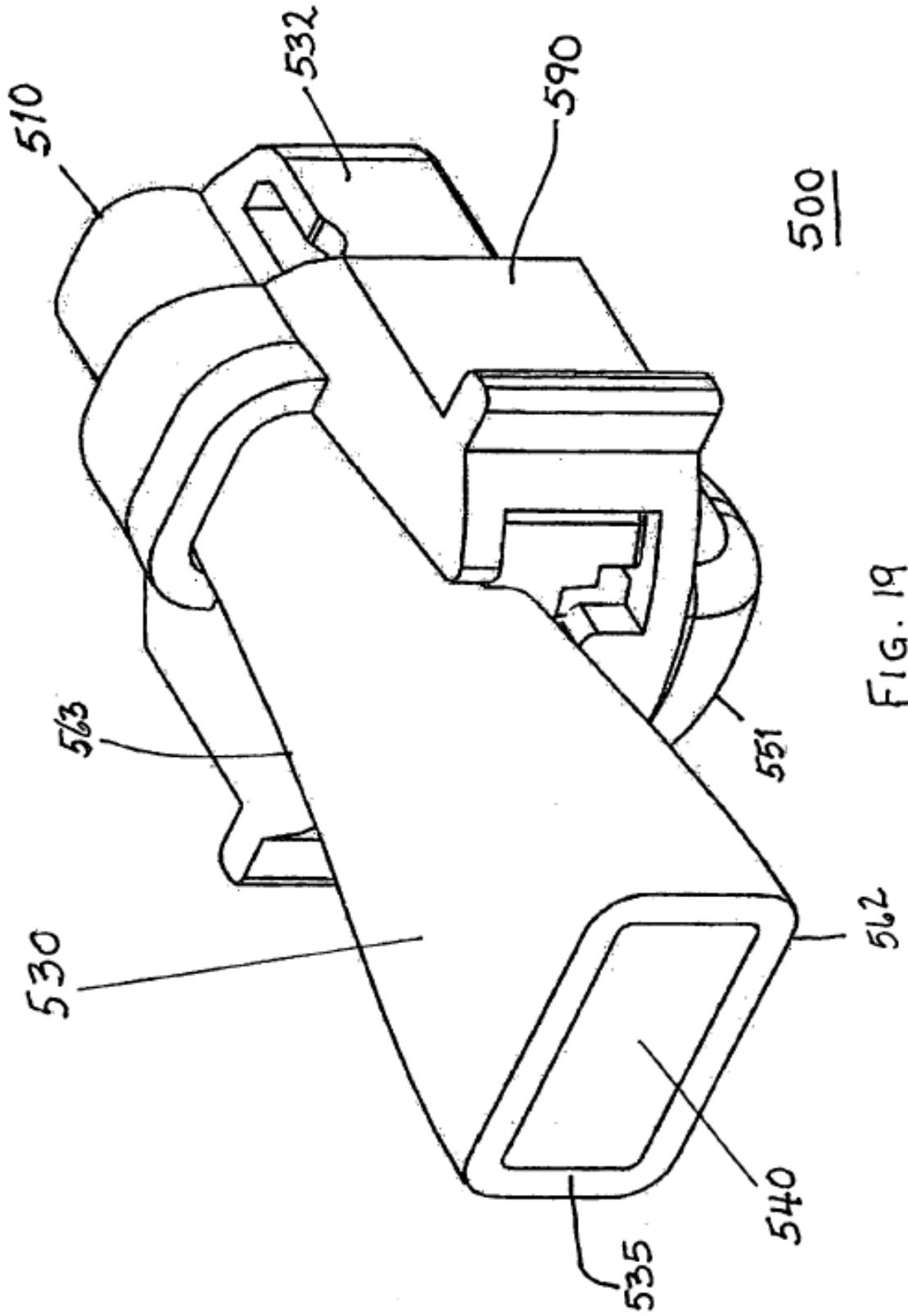


FIG. 17





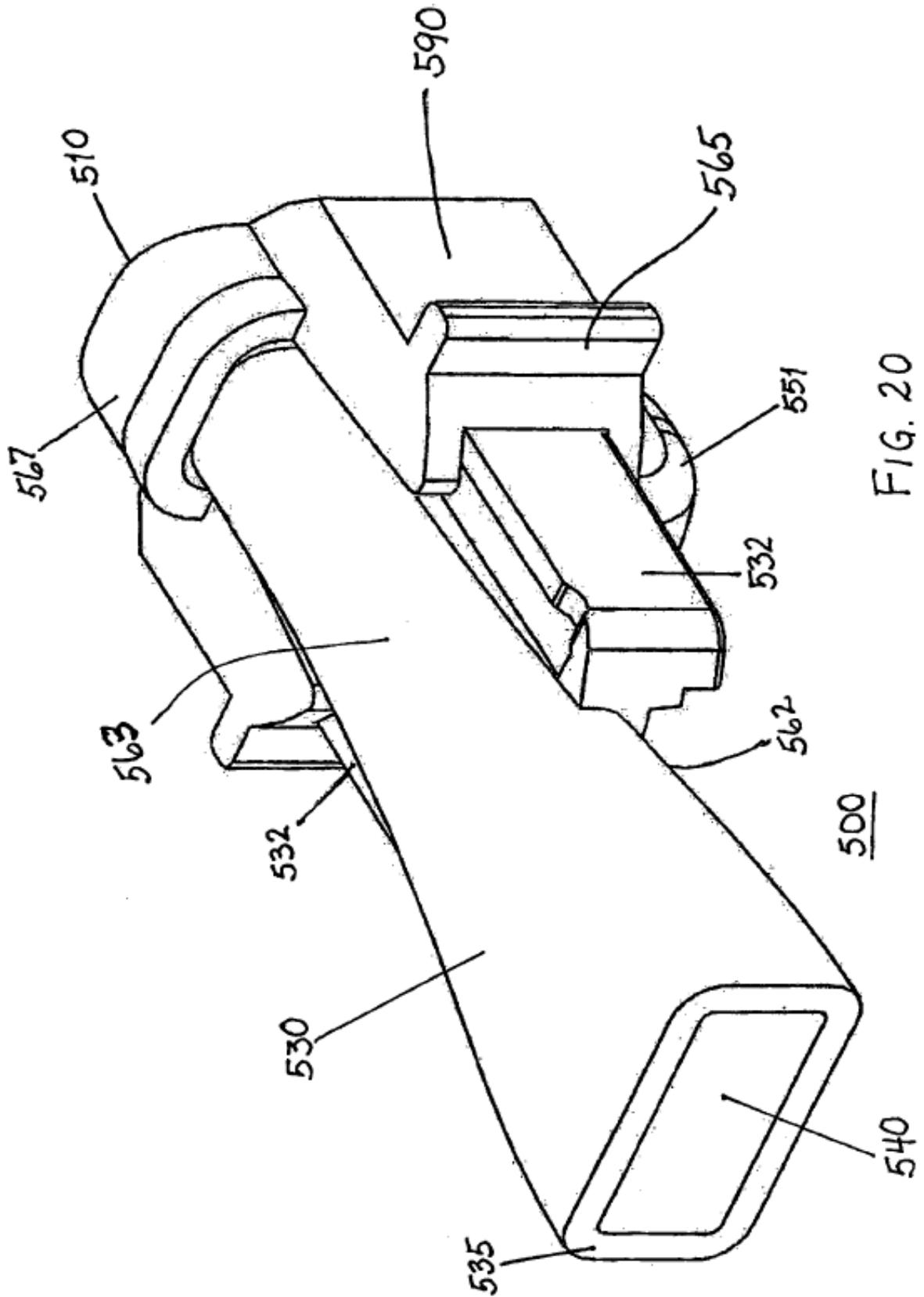


FIG. 20

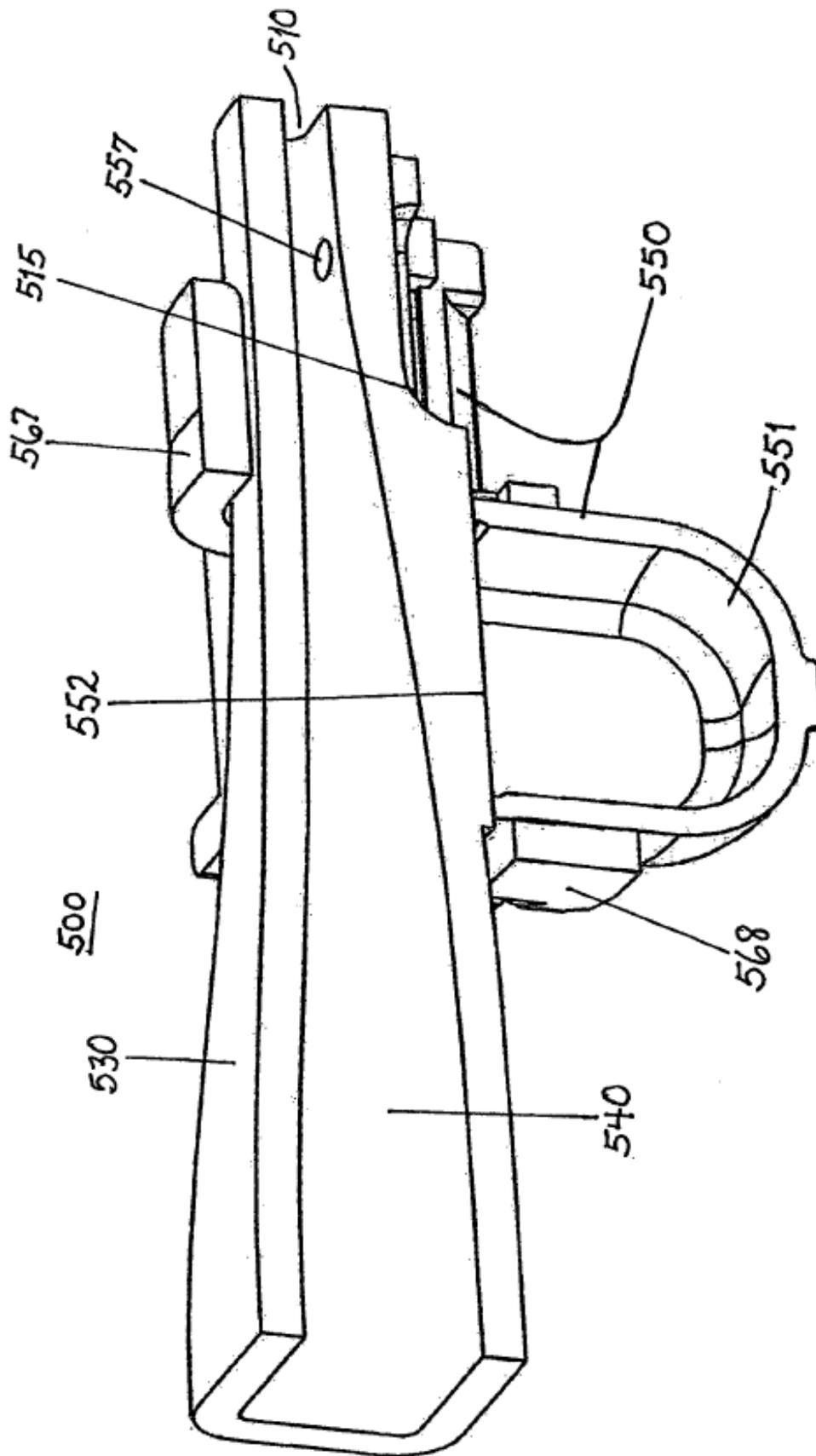


FIG. 21

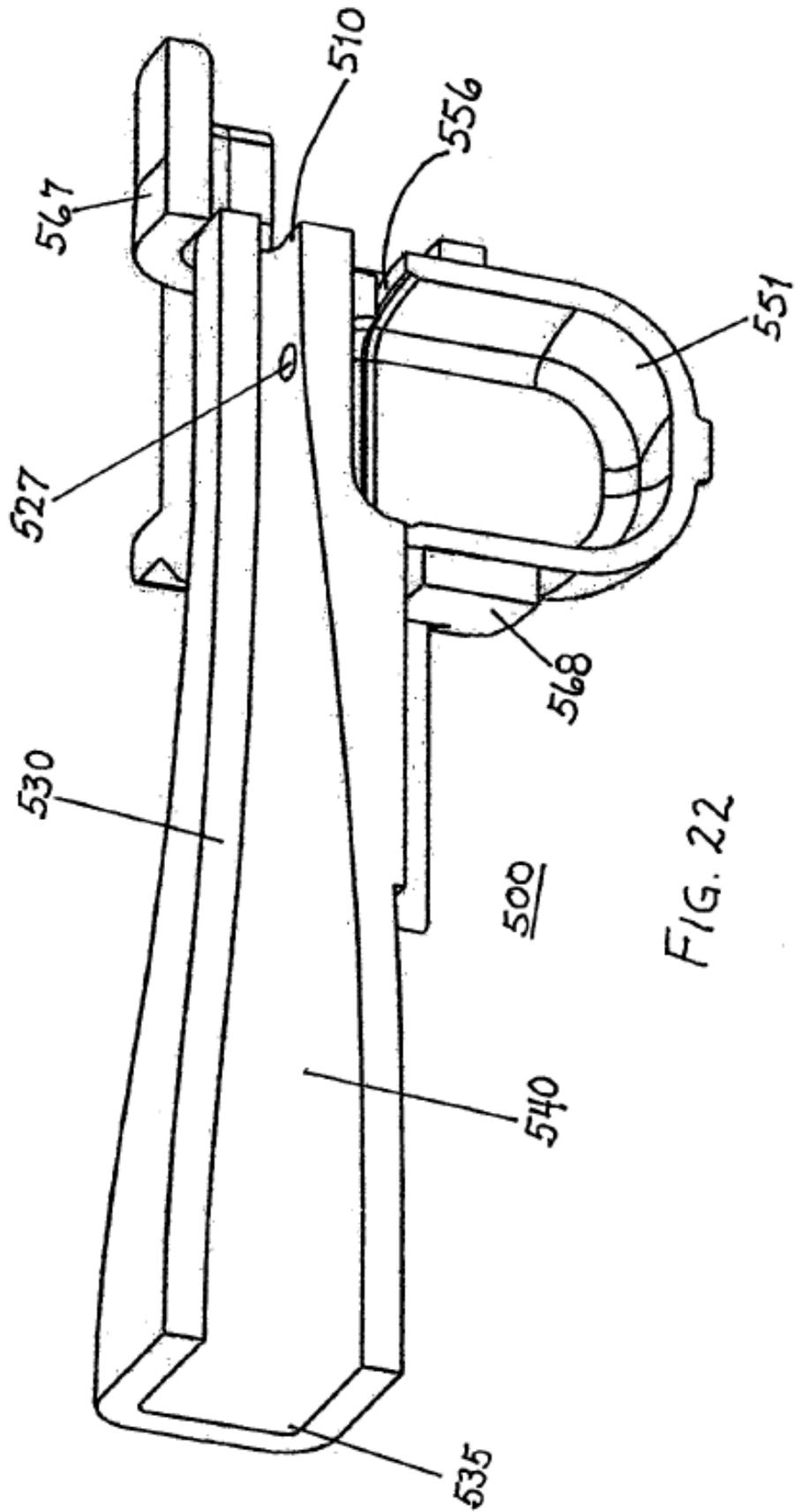


FIG. 22

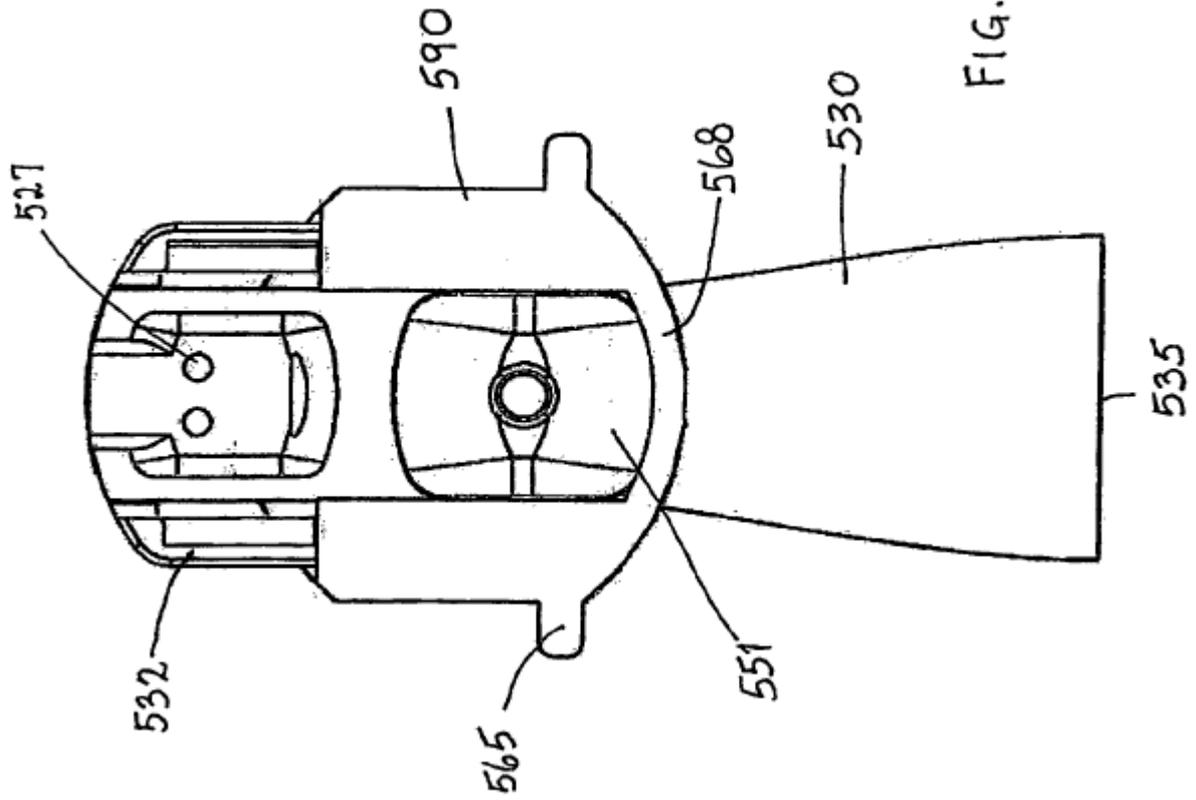


FIG. 23

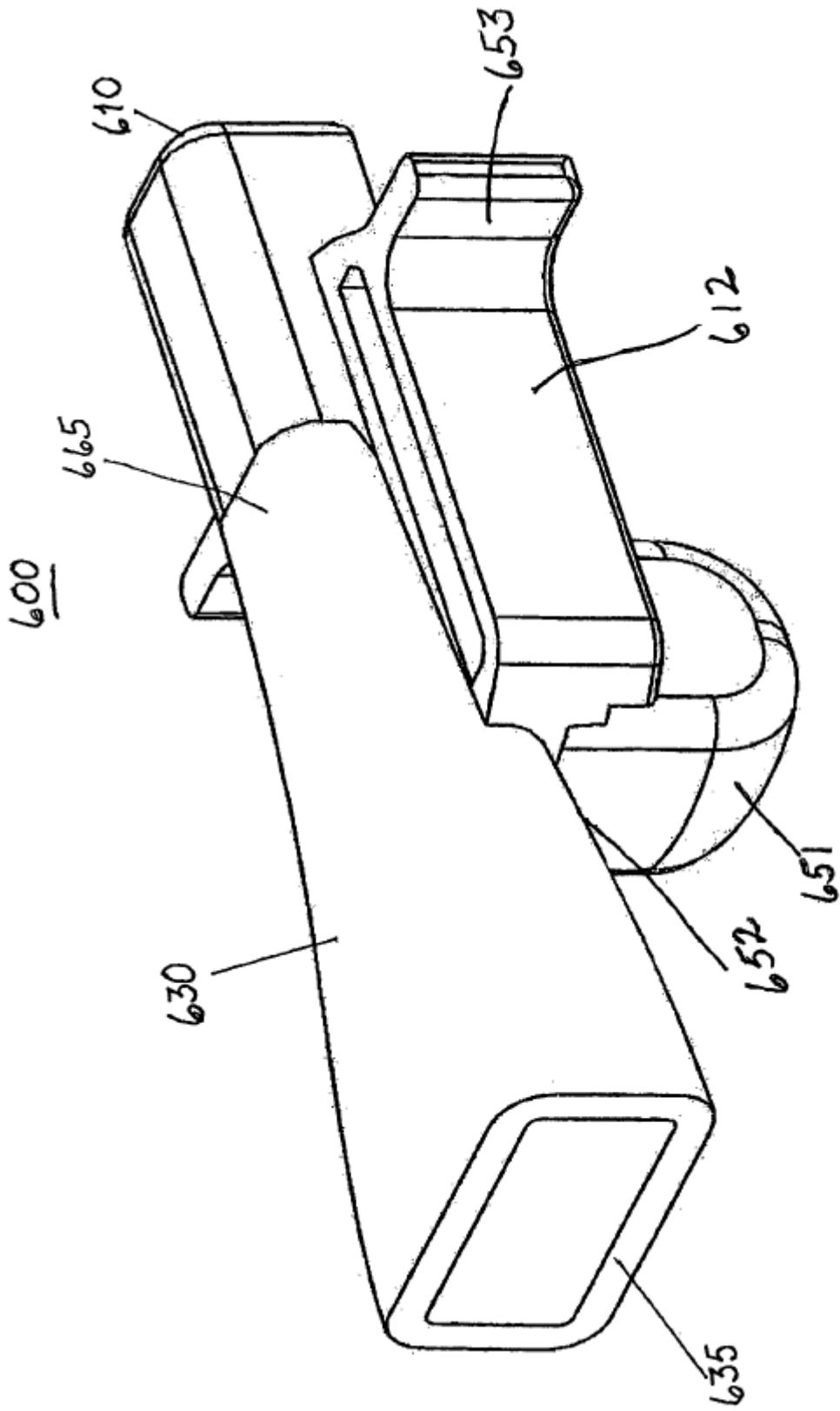


FIG. 24

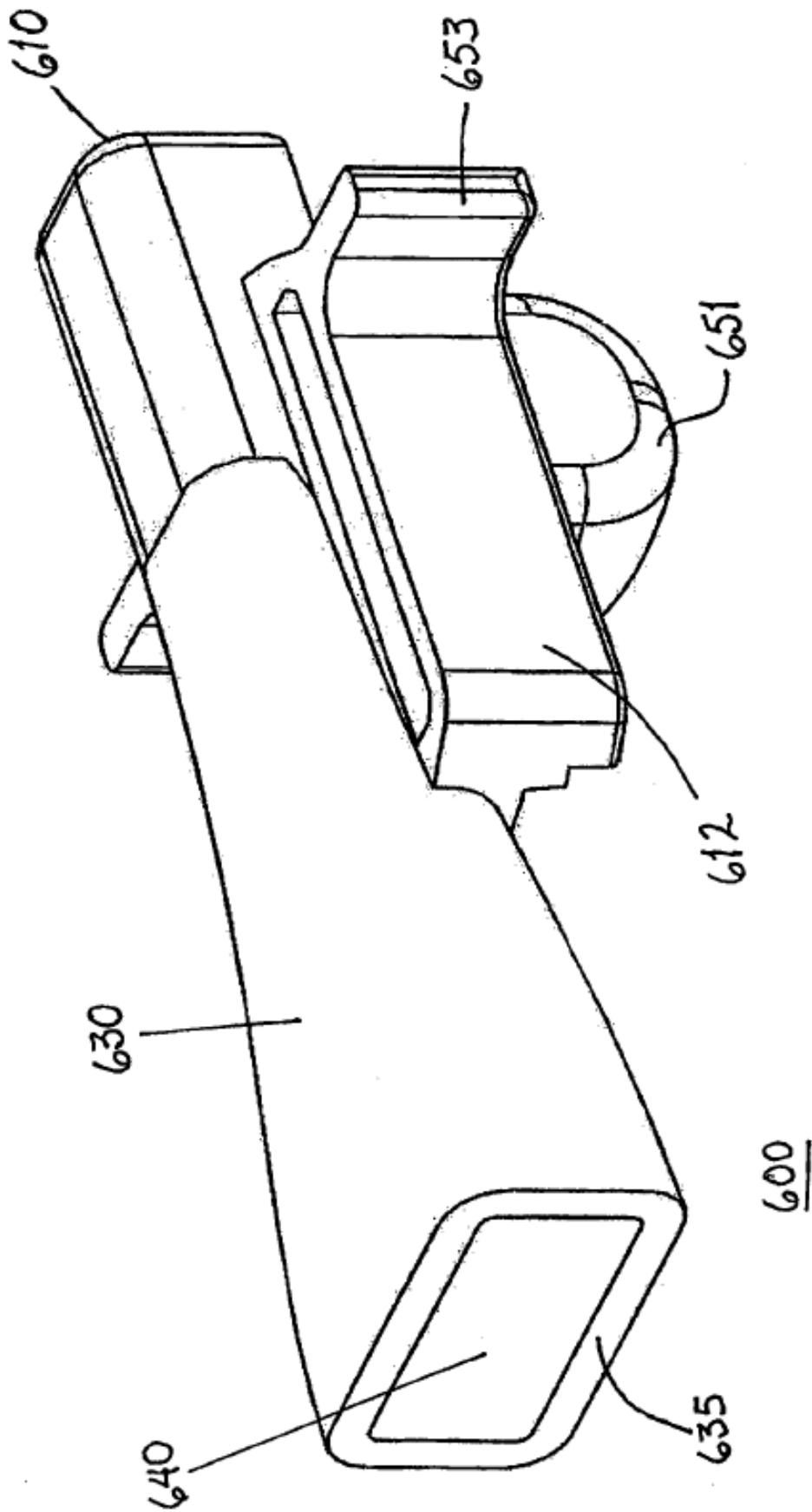


FIG. 25

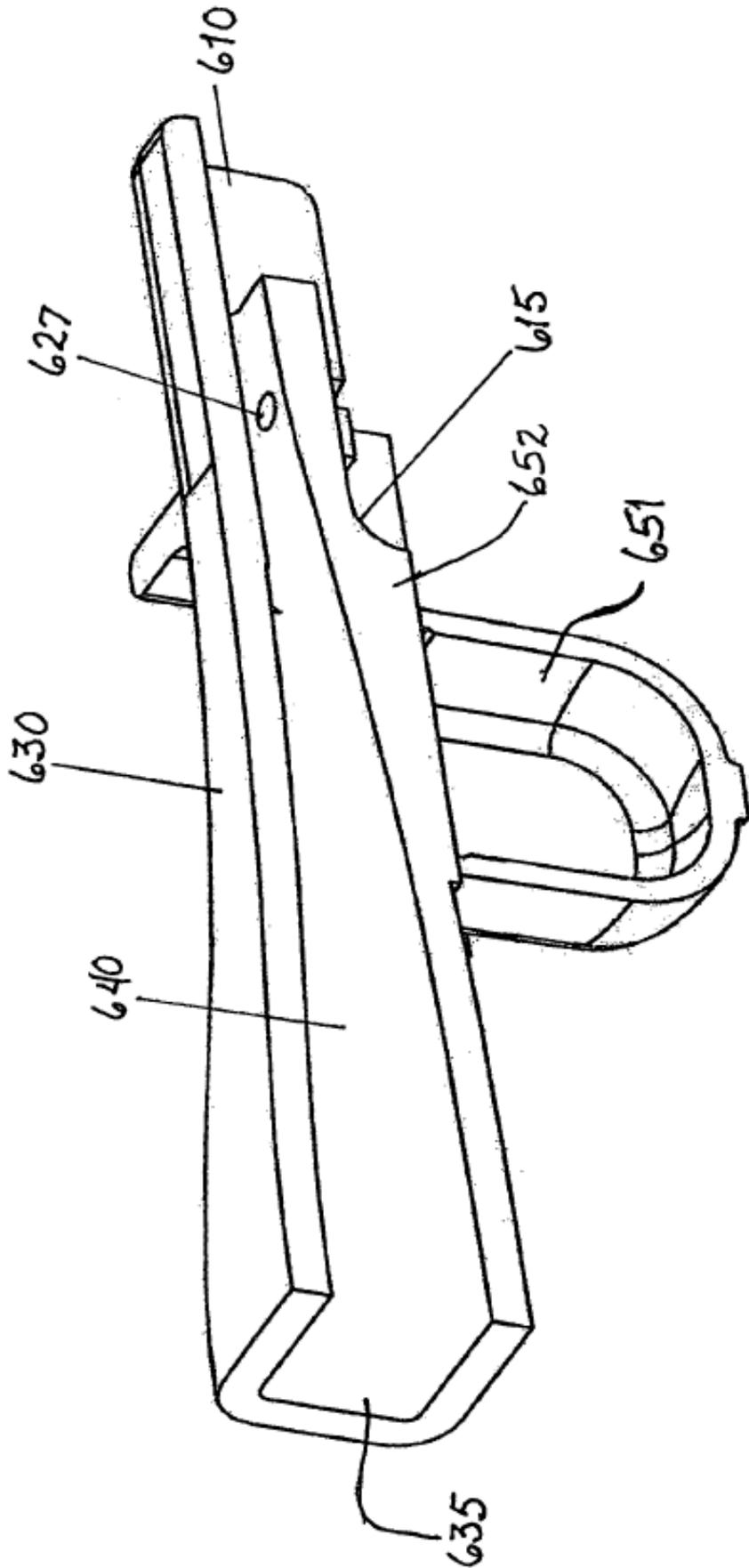


FIG. 26

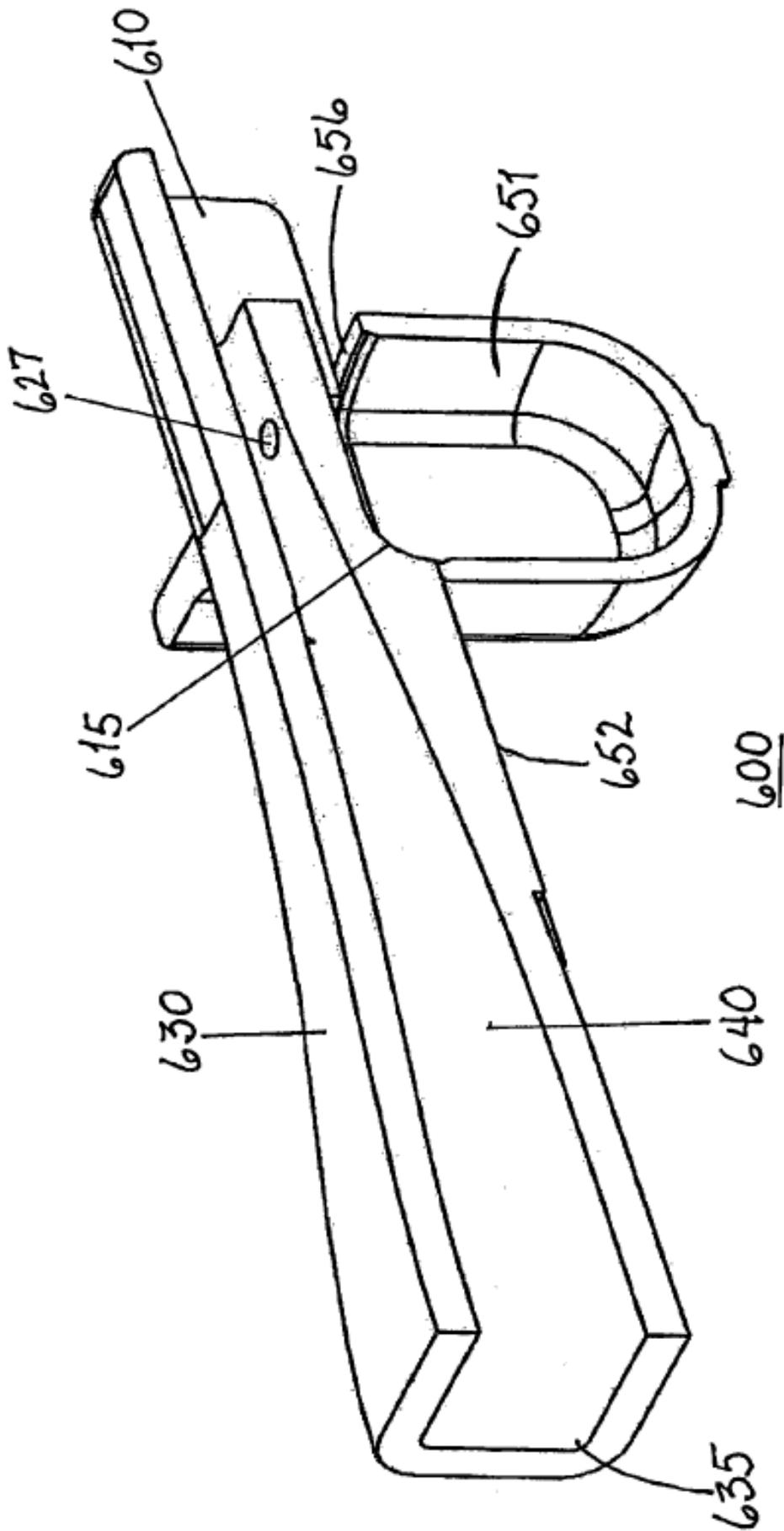
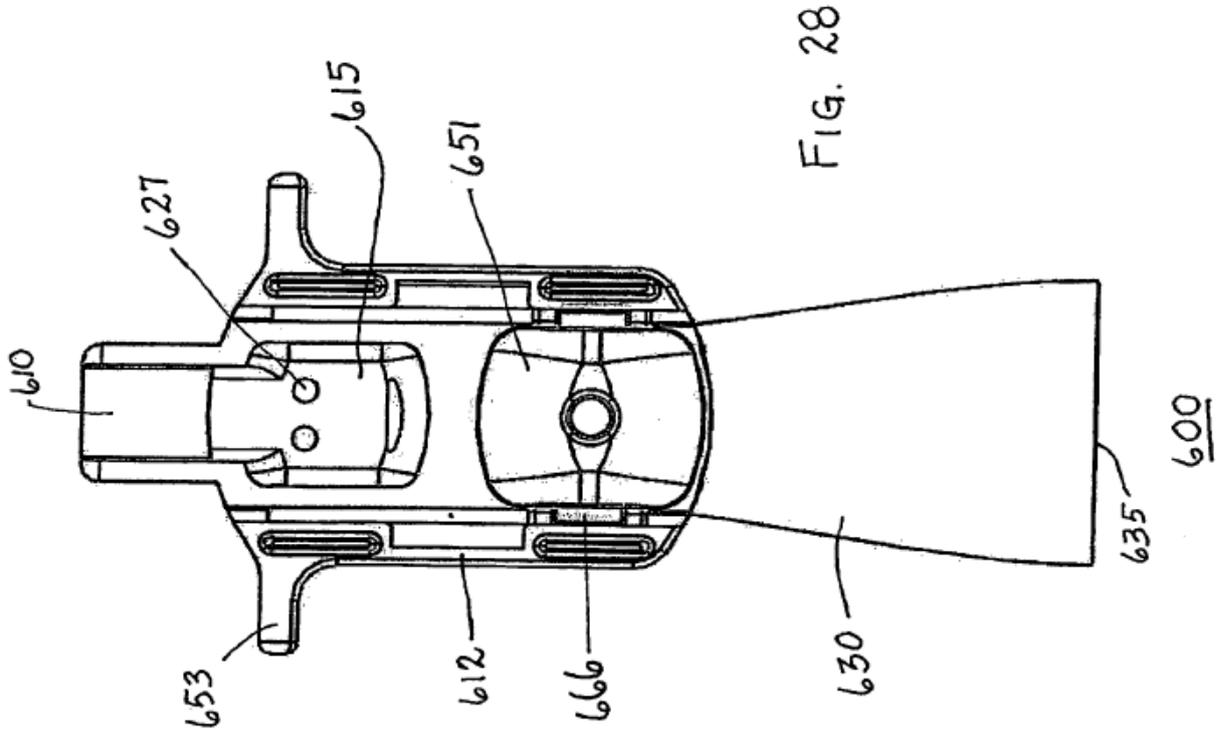


FIG. 27



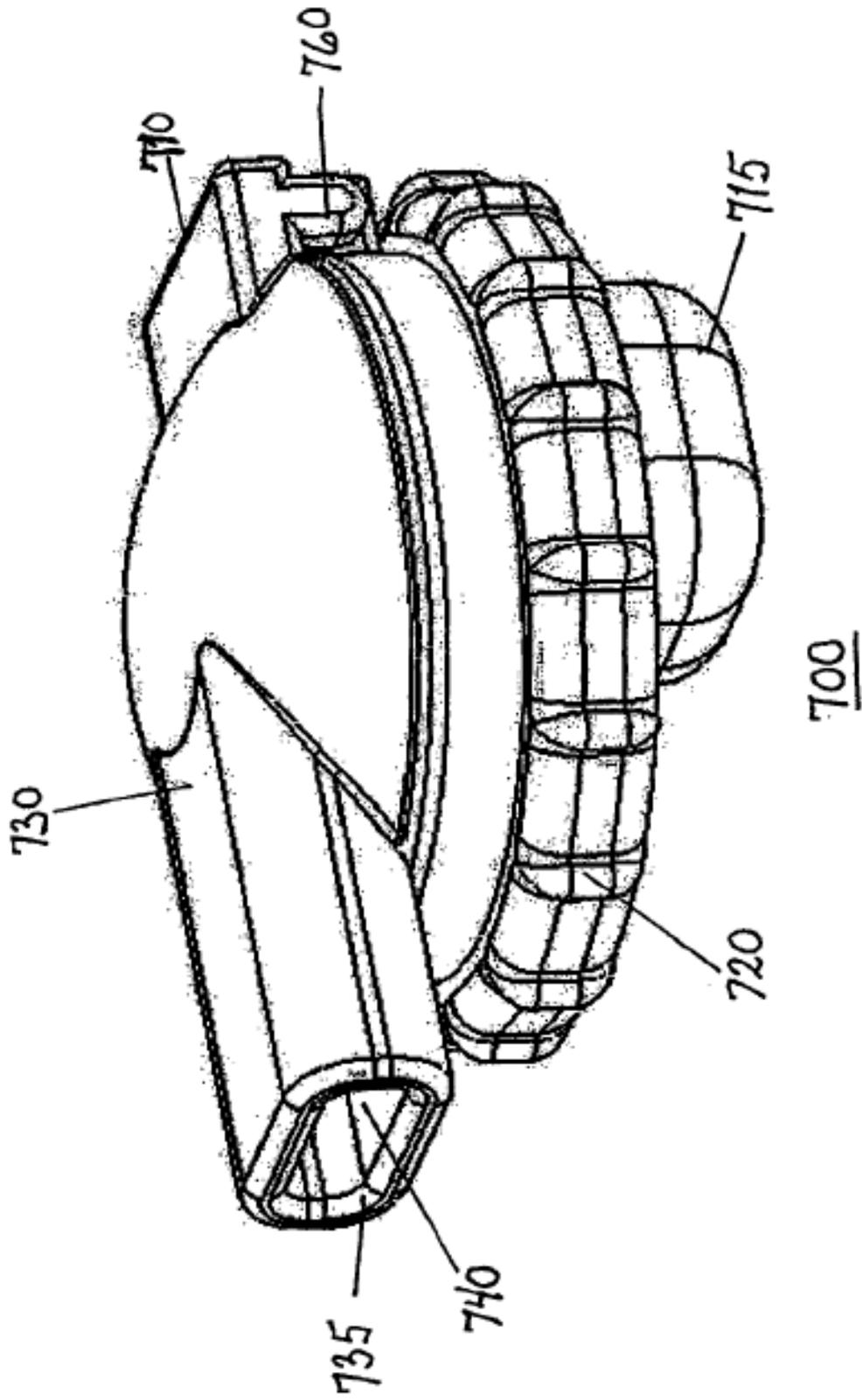
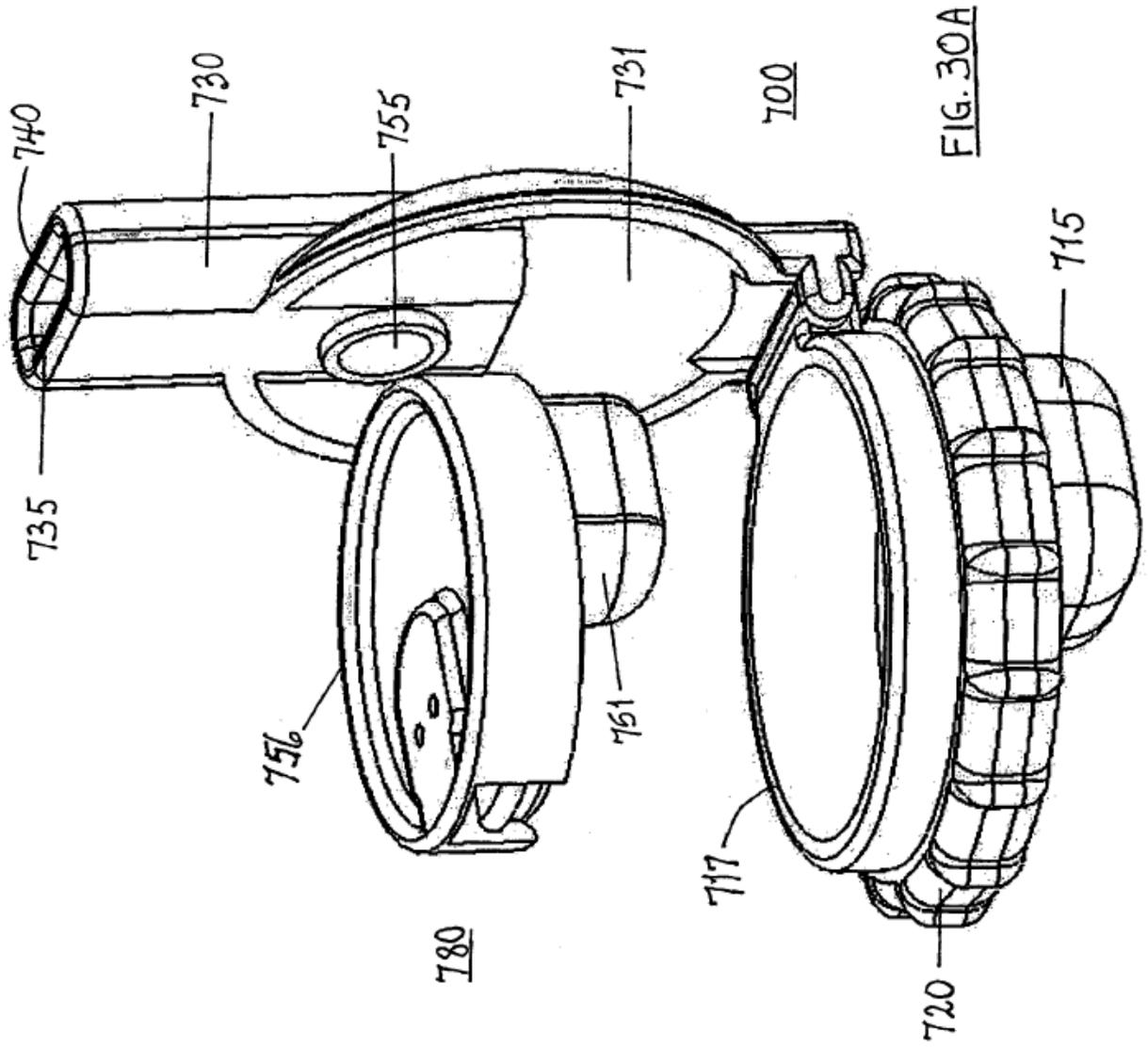
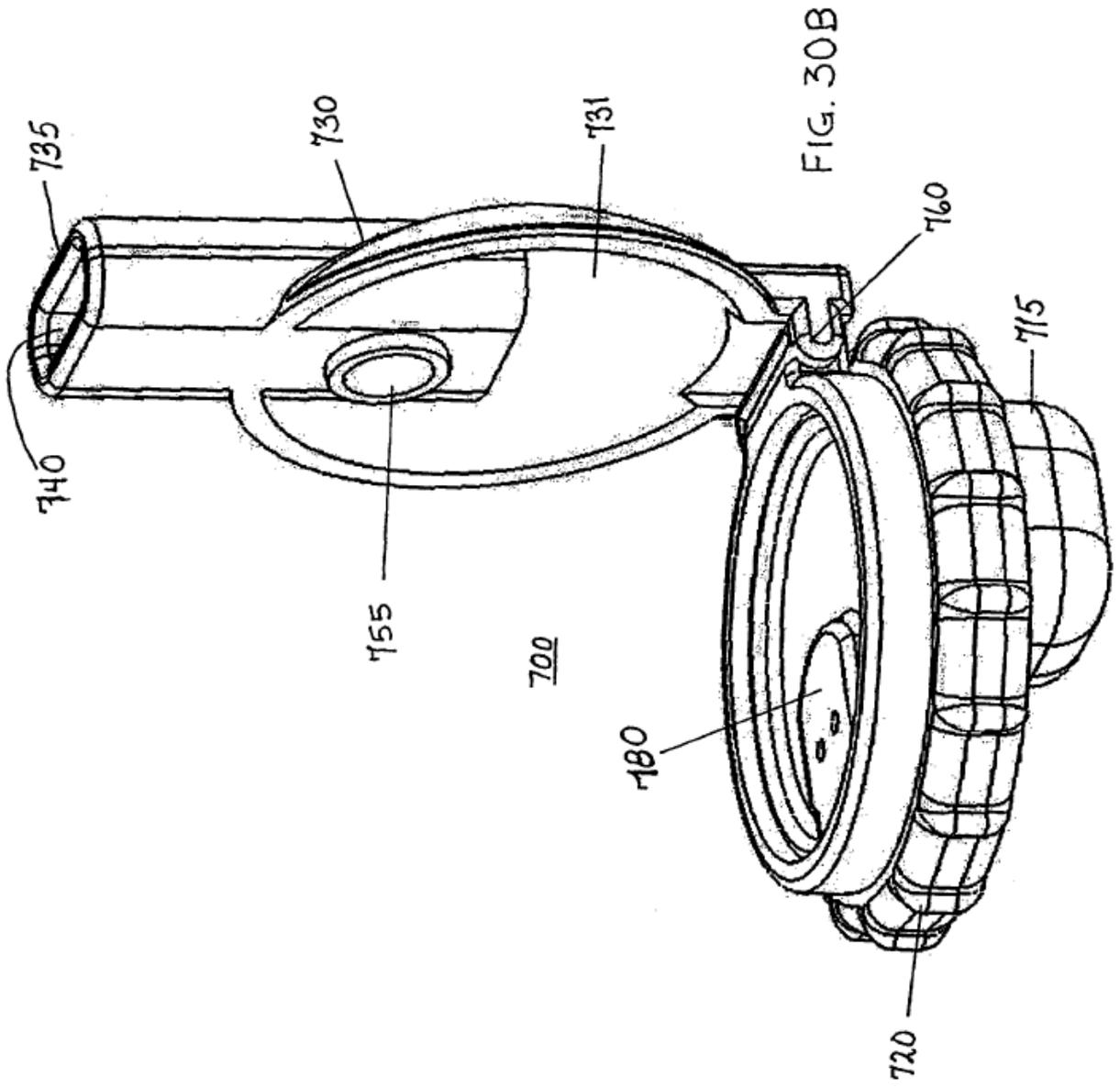


FIG. 29





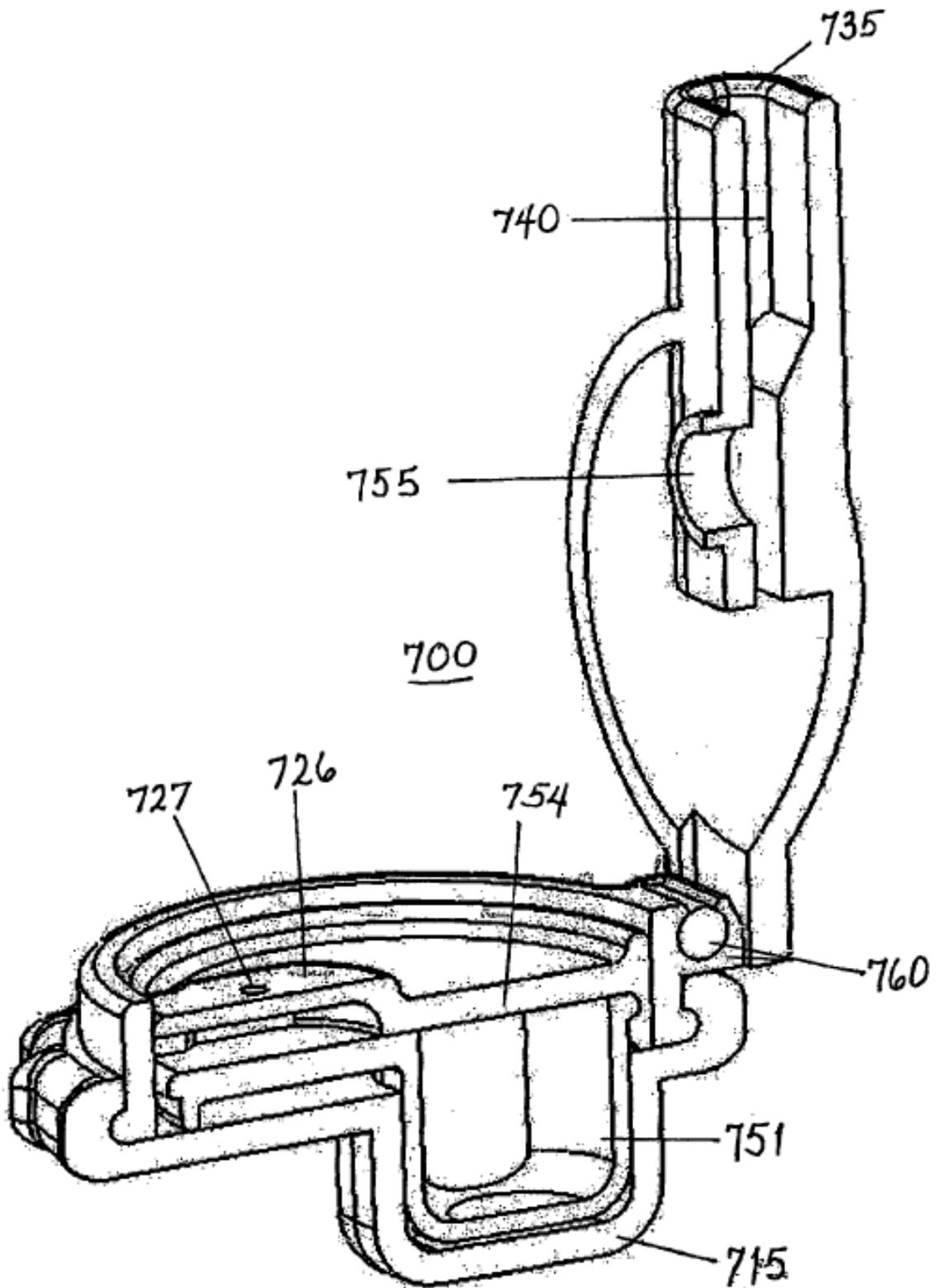


FIG. 31

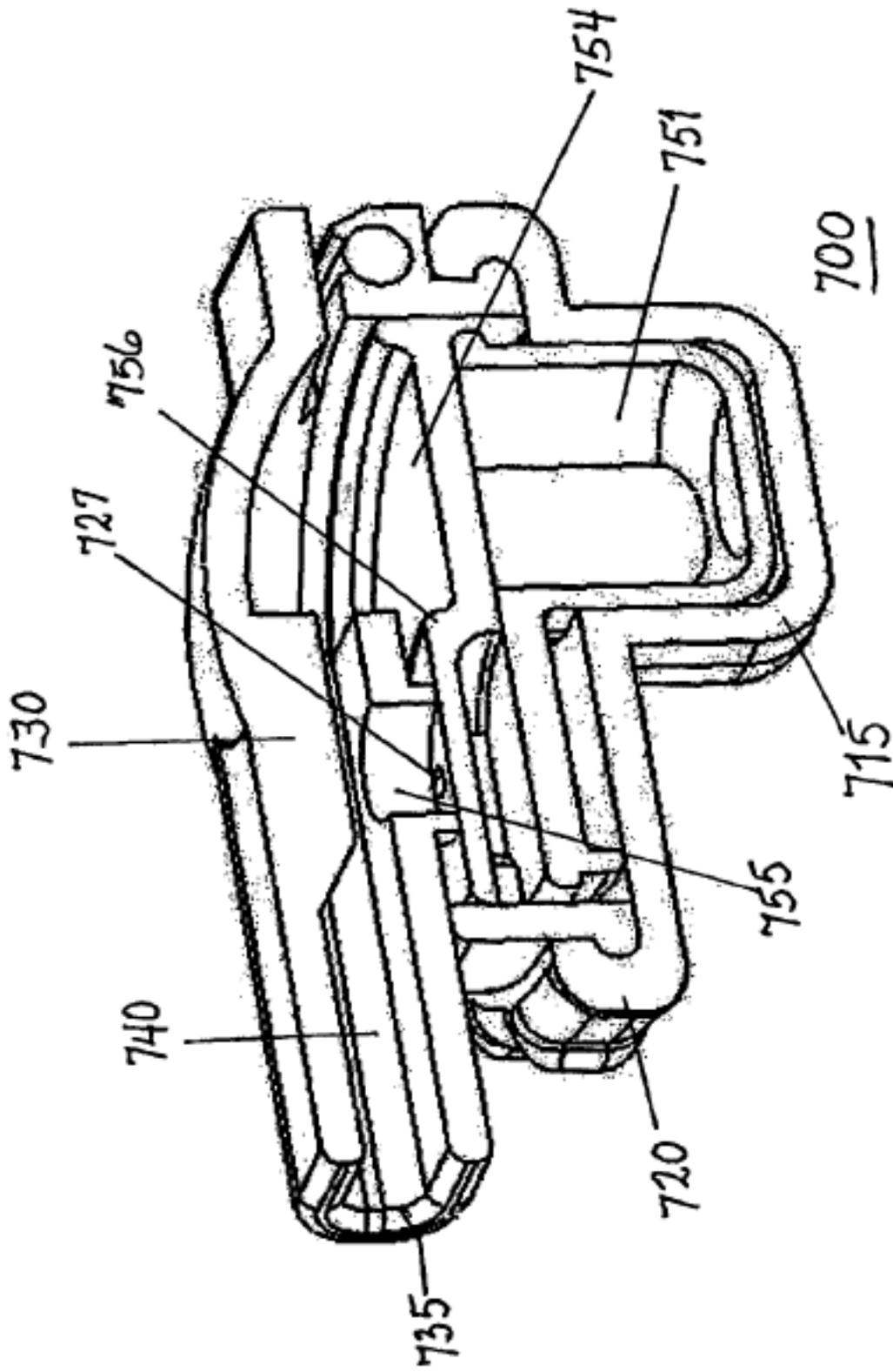


FIG. 32

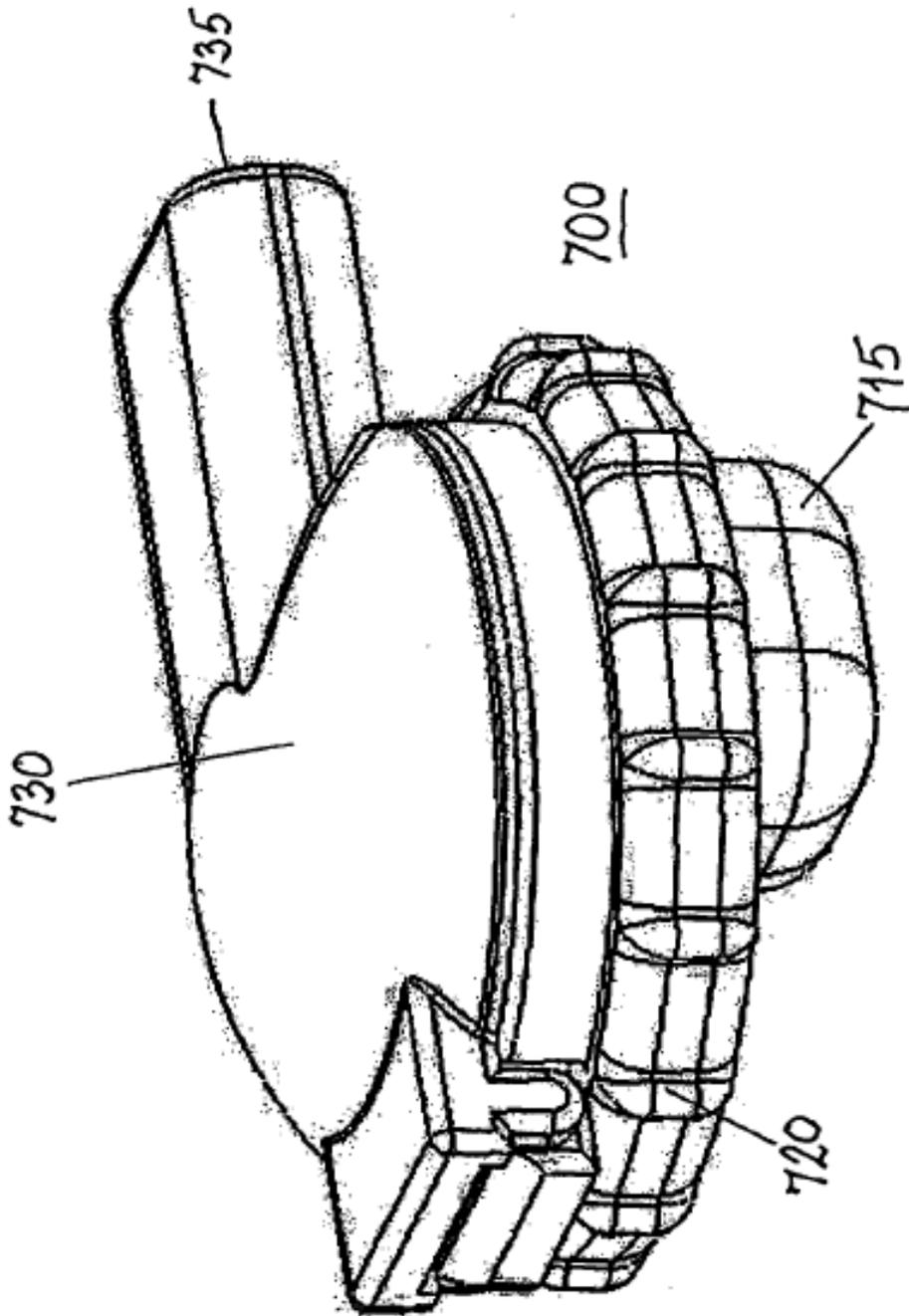


FIG. 33

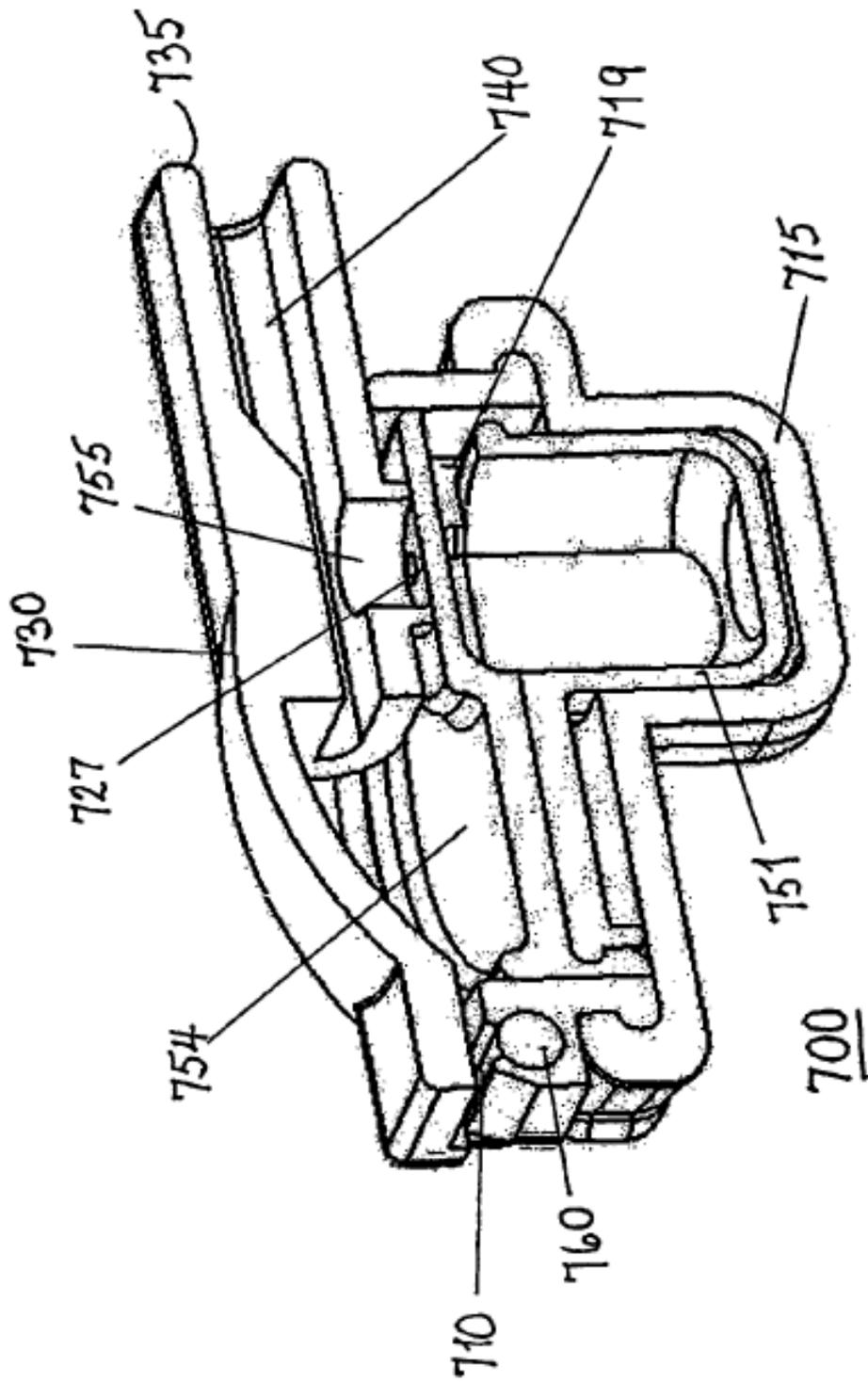


FIG. 34

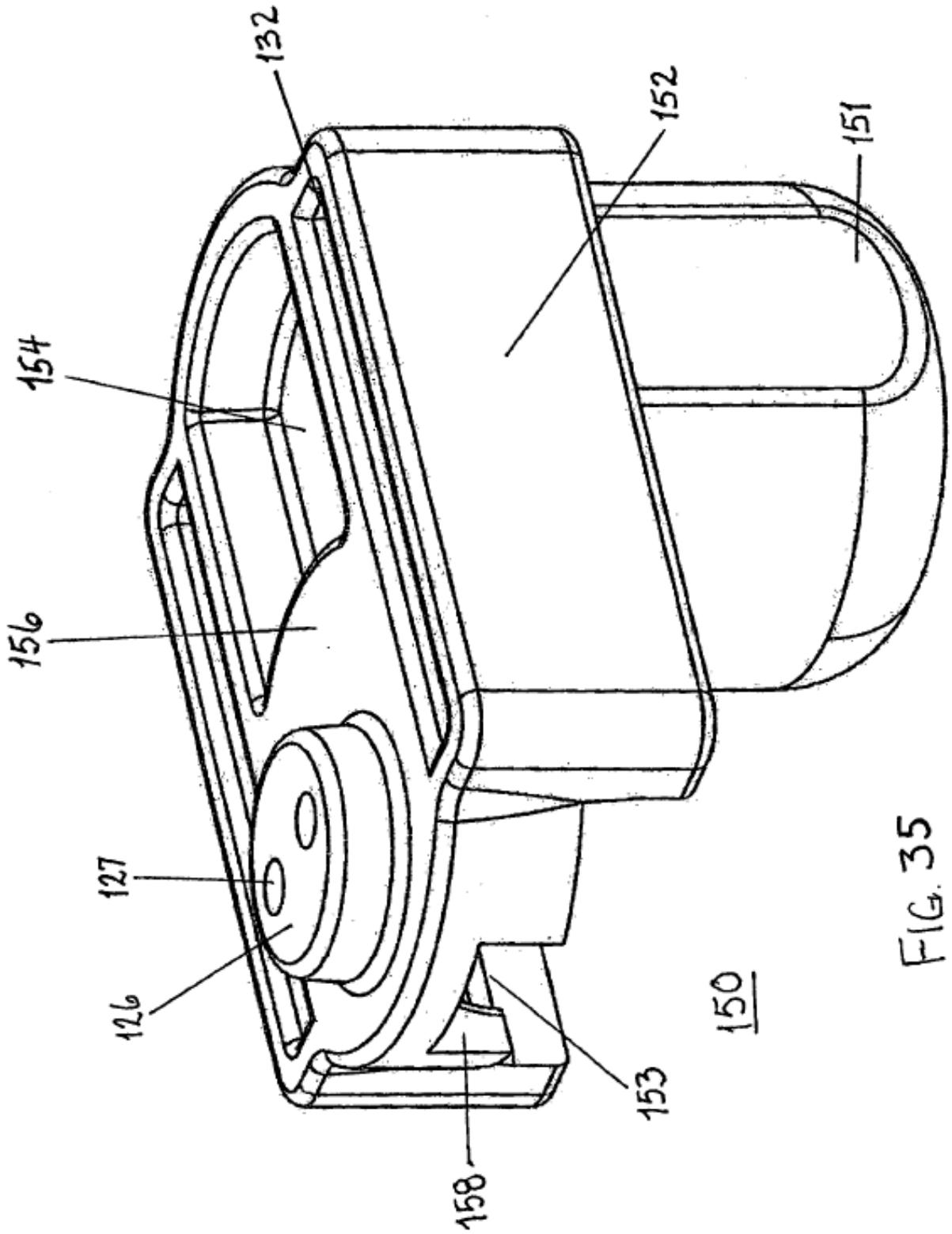


FIG. 35

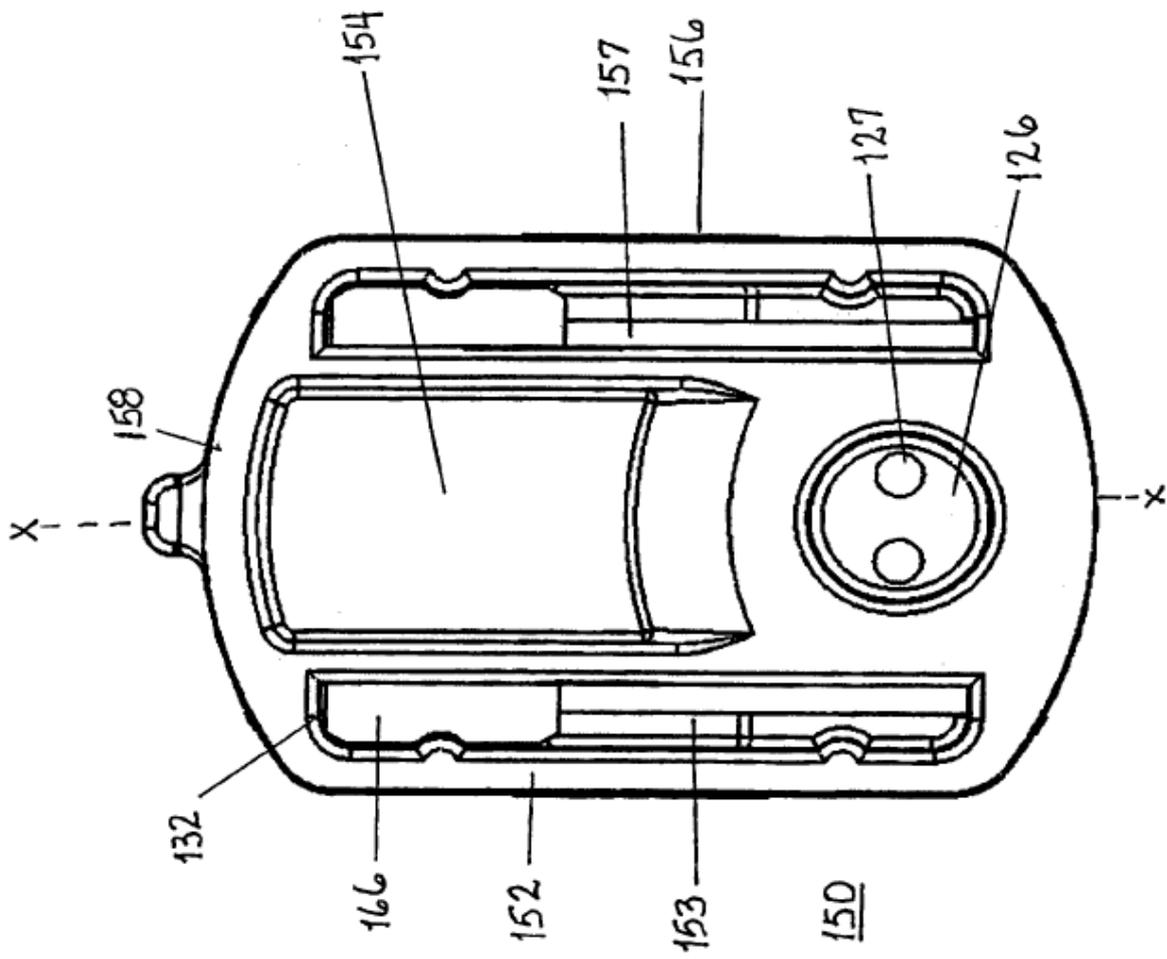


FIG. 36

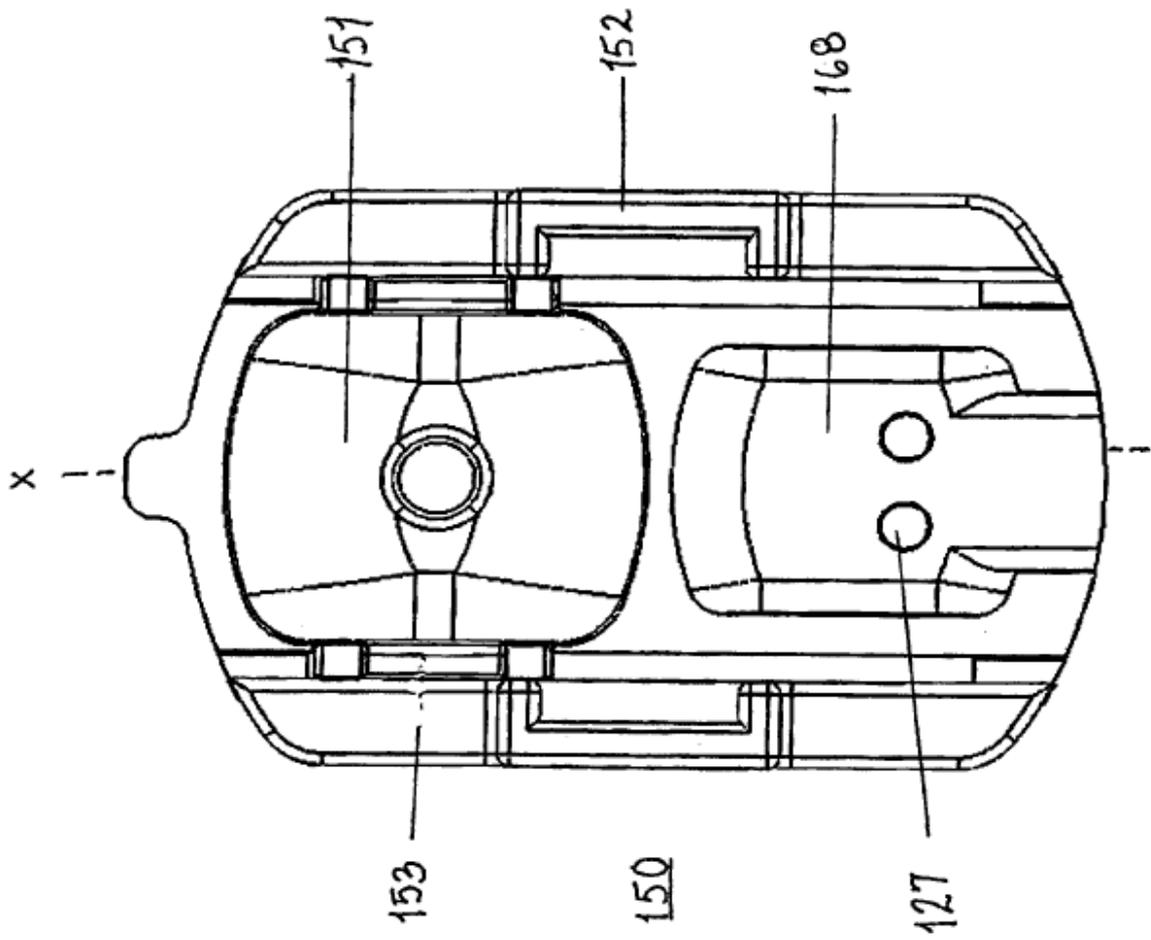


FIG. 37

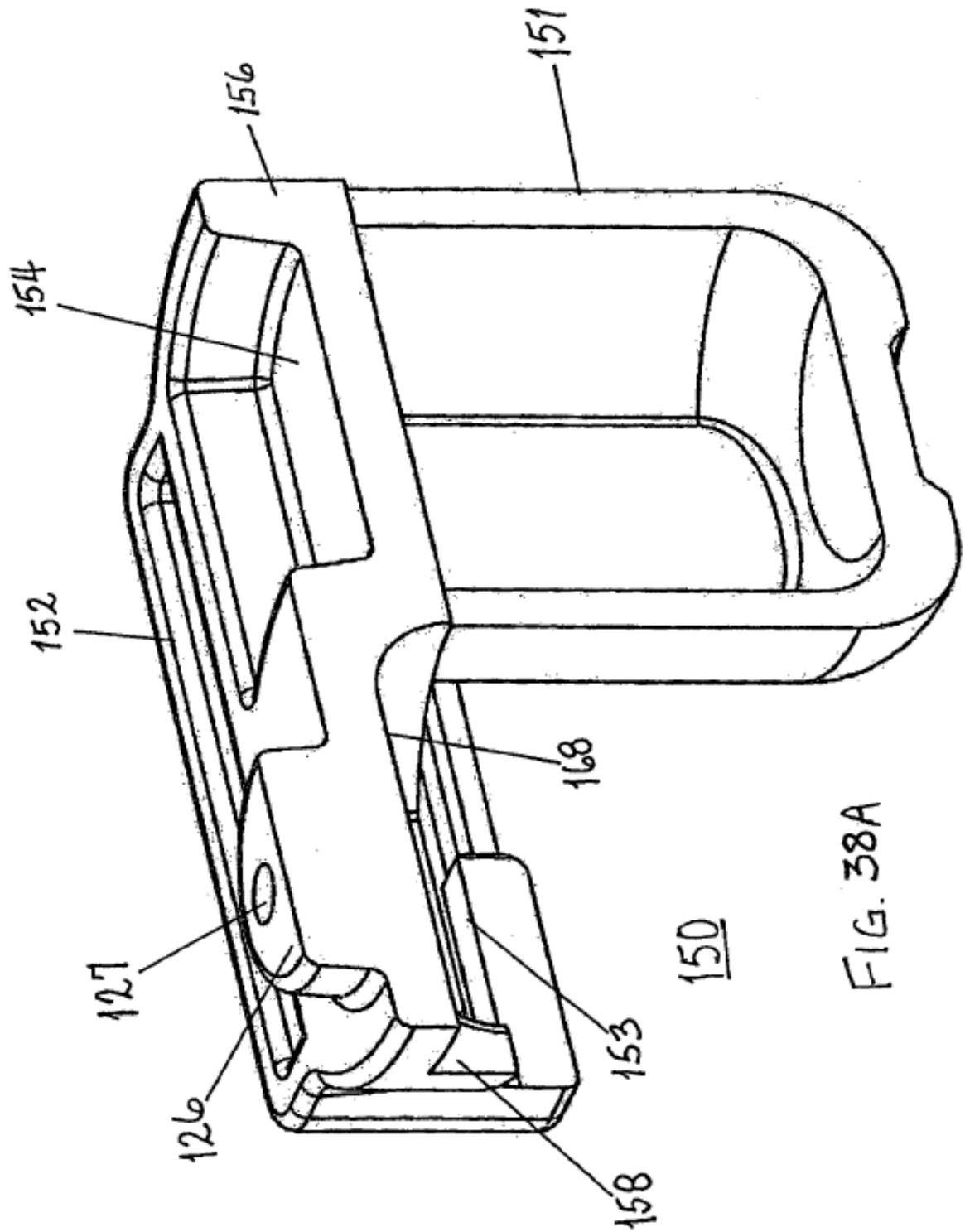
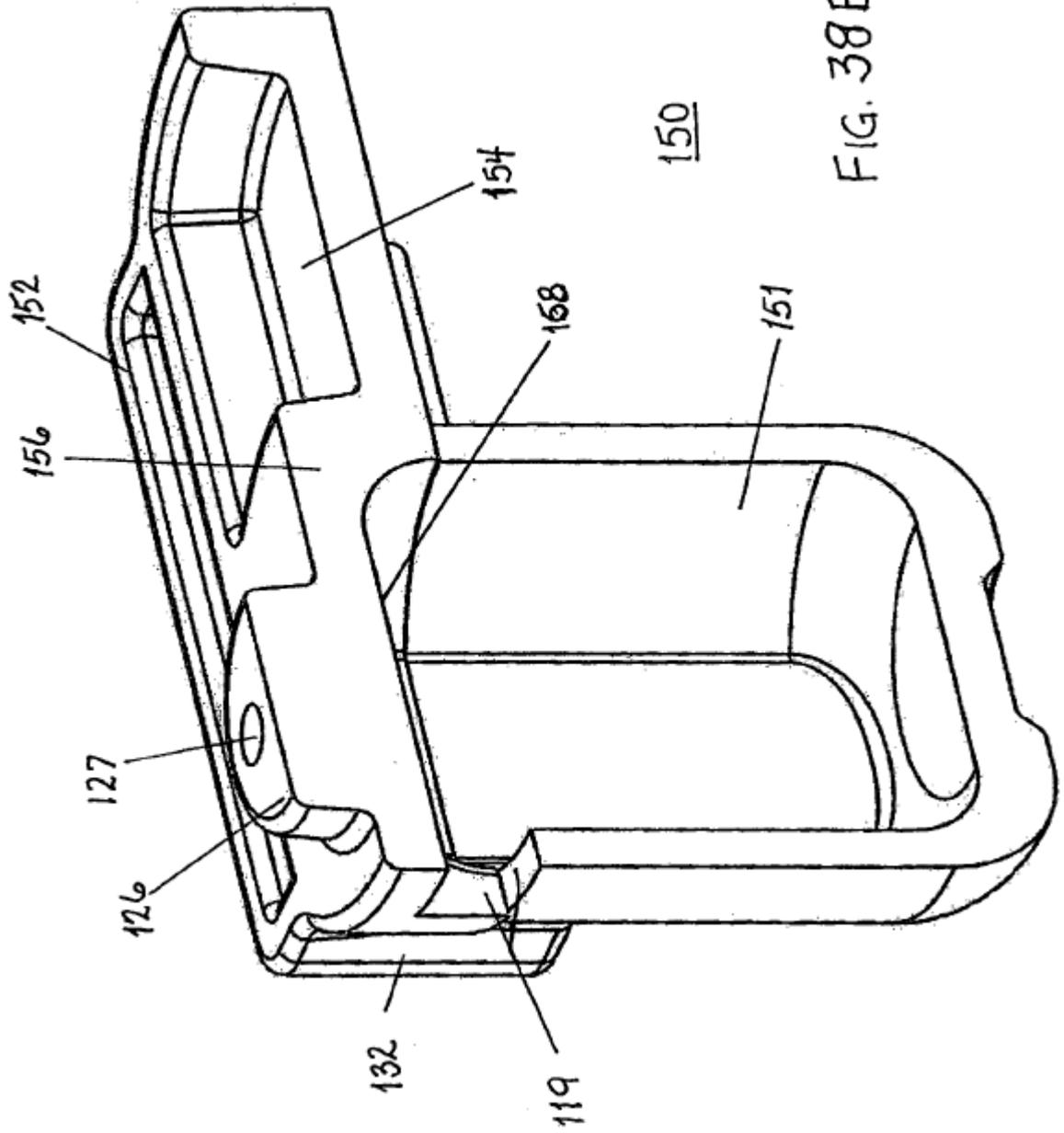


FIG. 38A



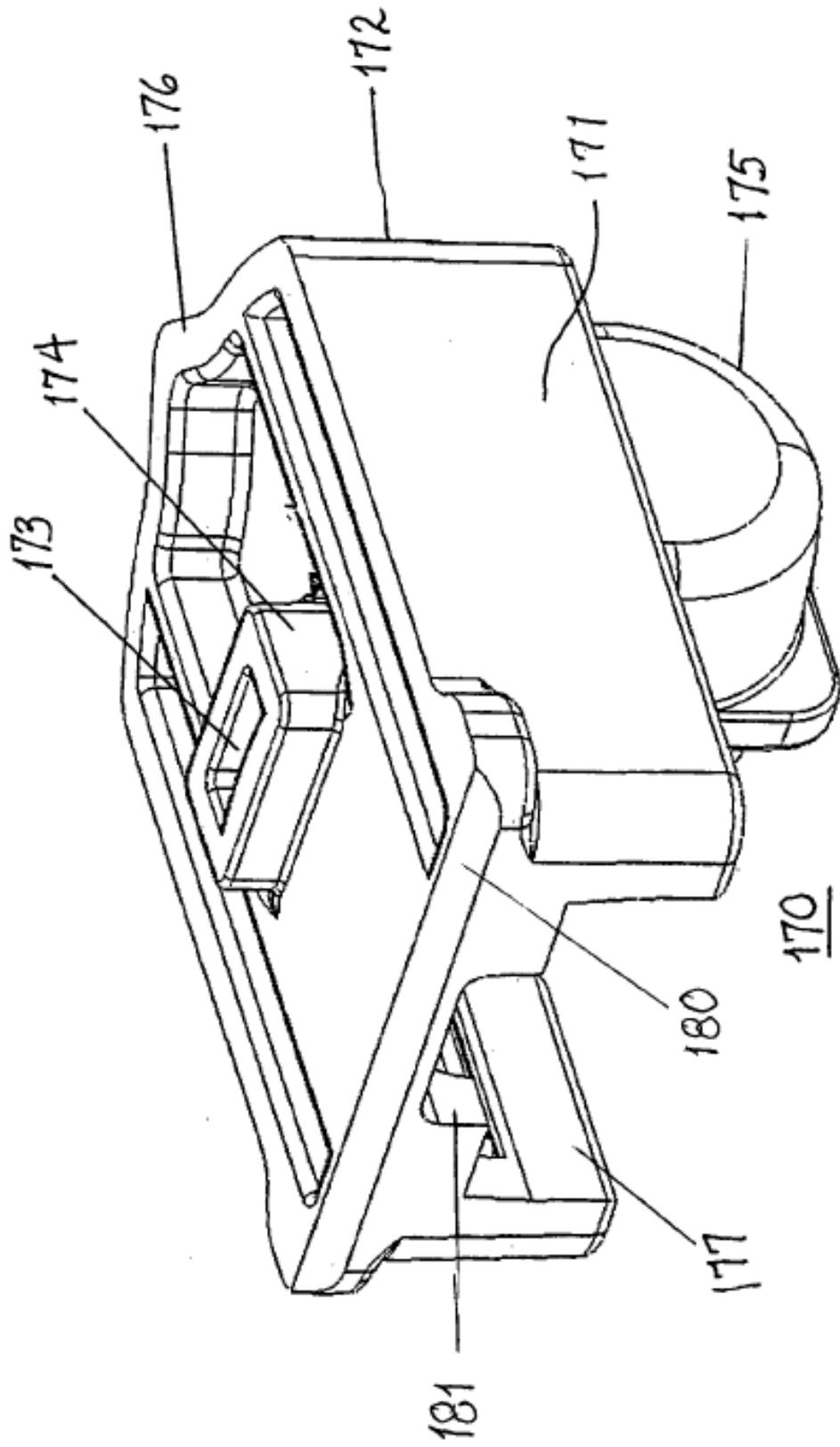
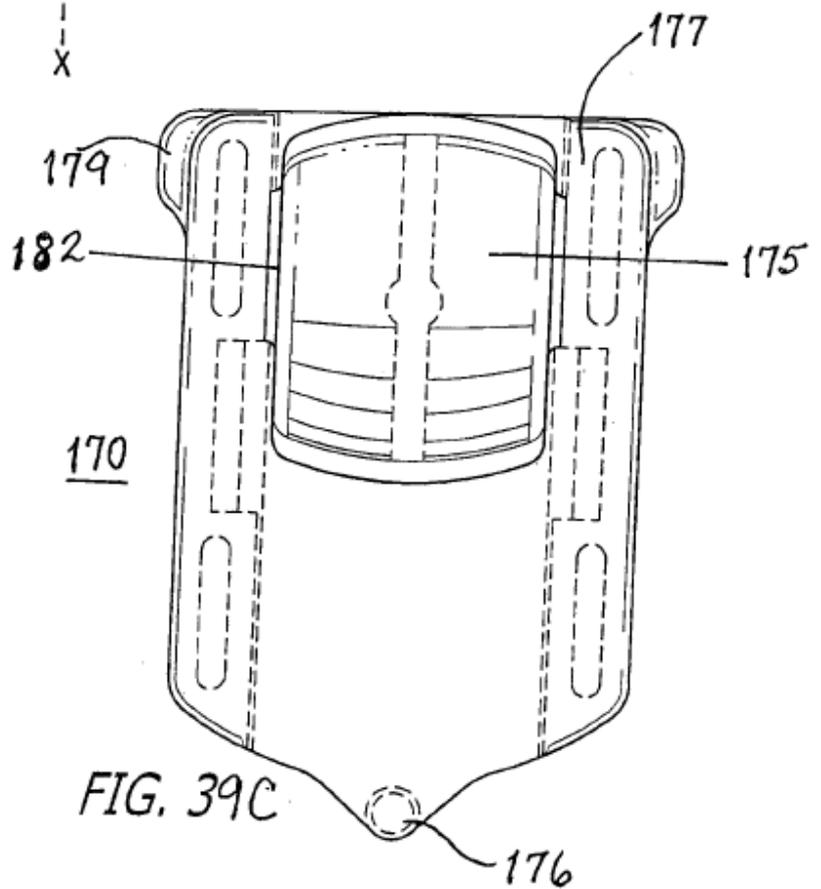
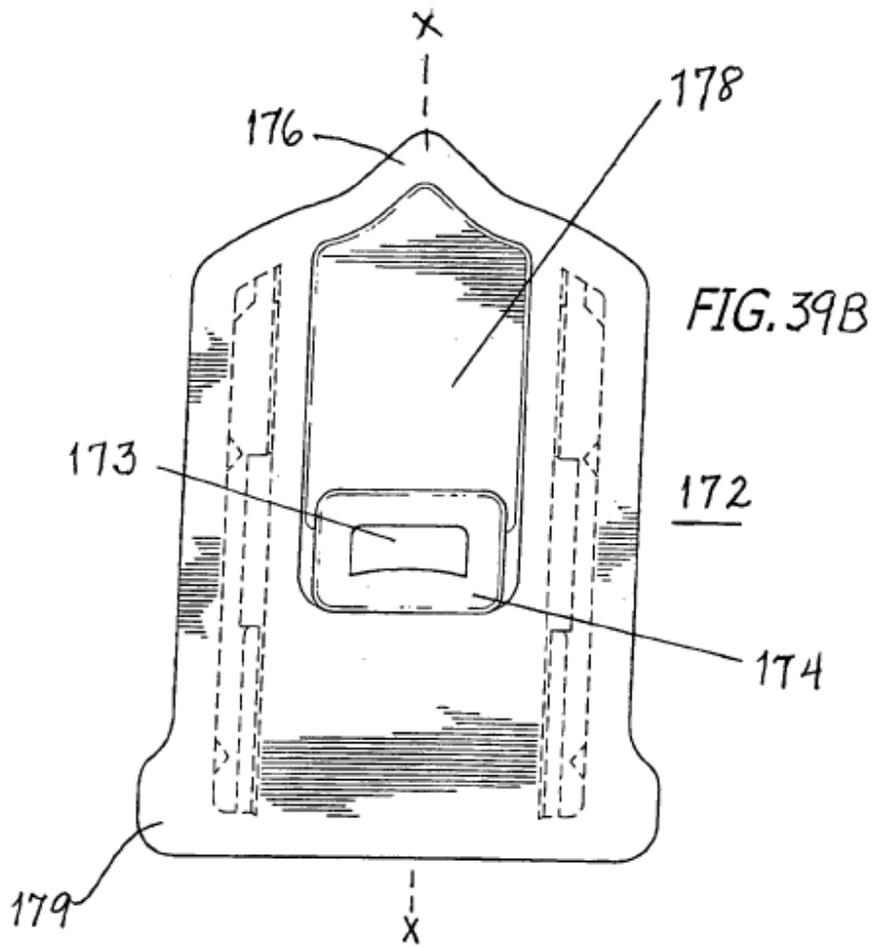


FIG. 39A



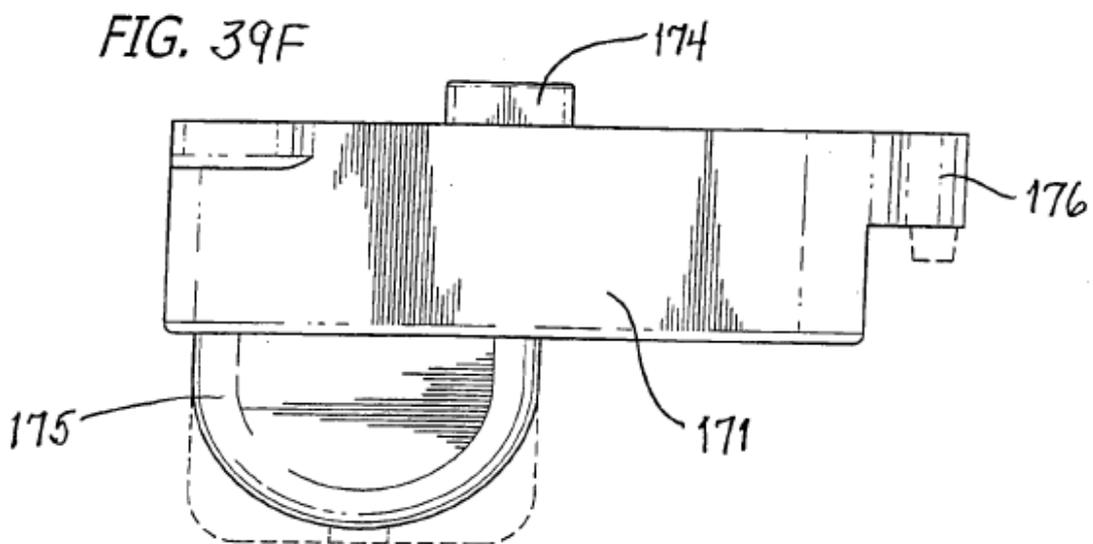
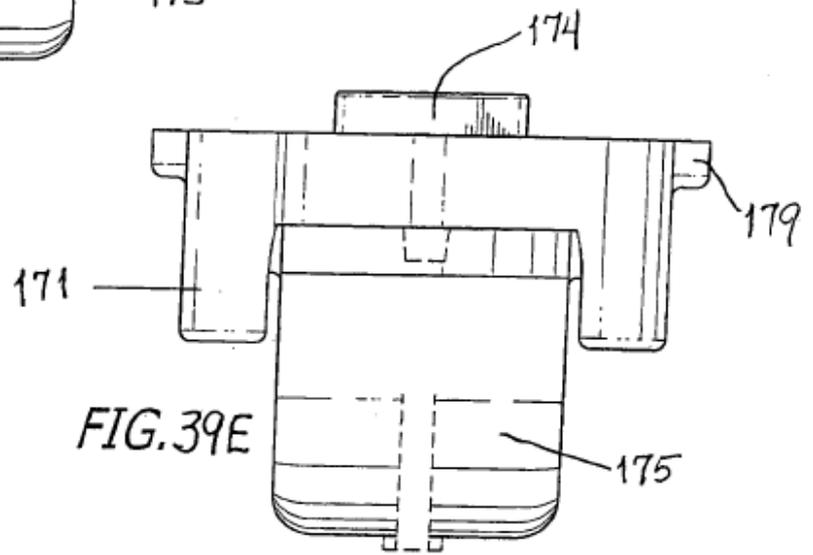
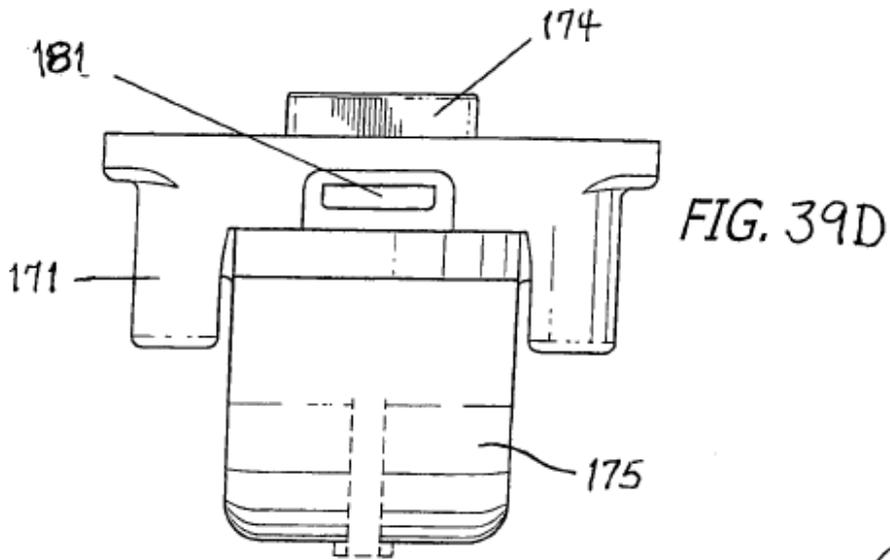
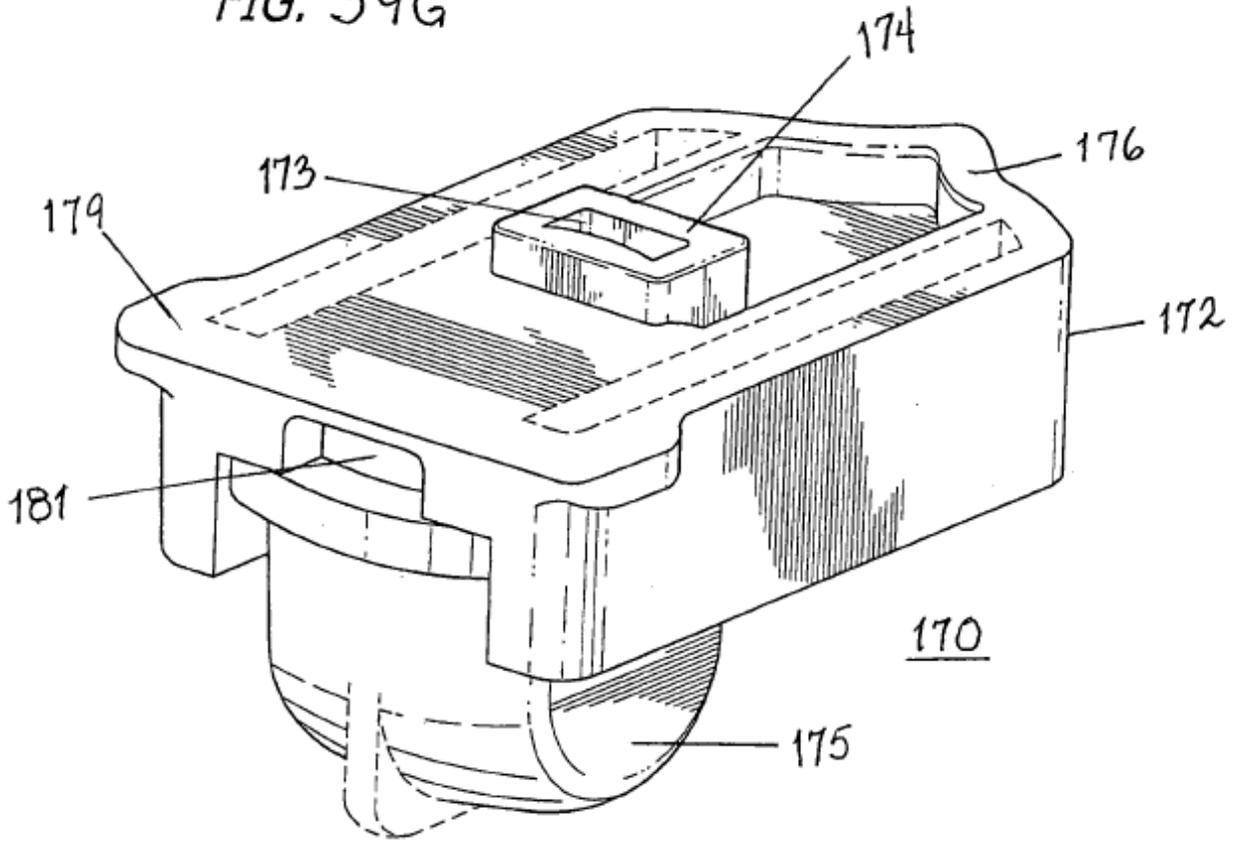


FIG. 39G



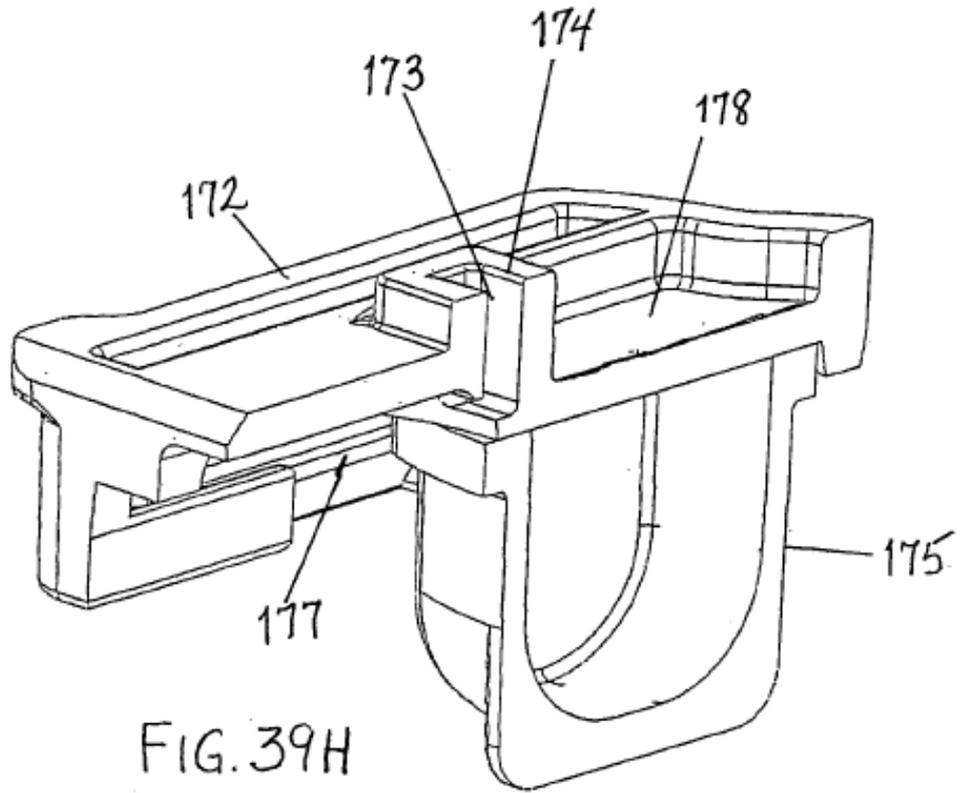


FIG. 39H

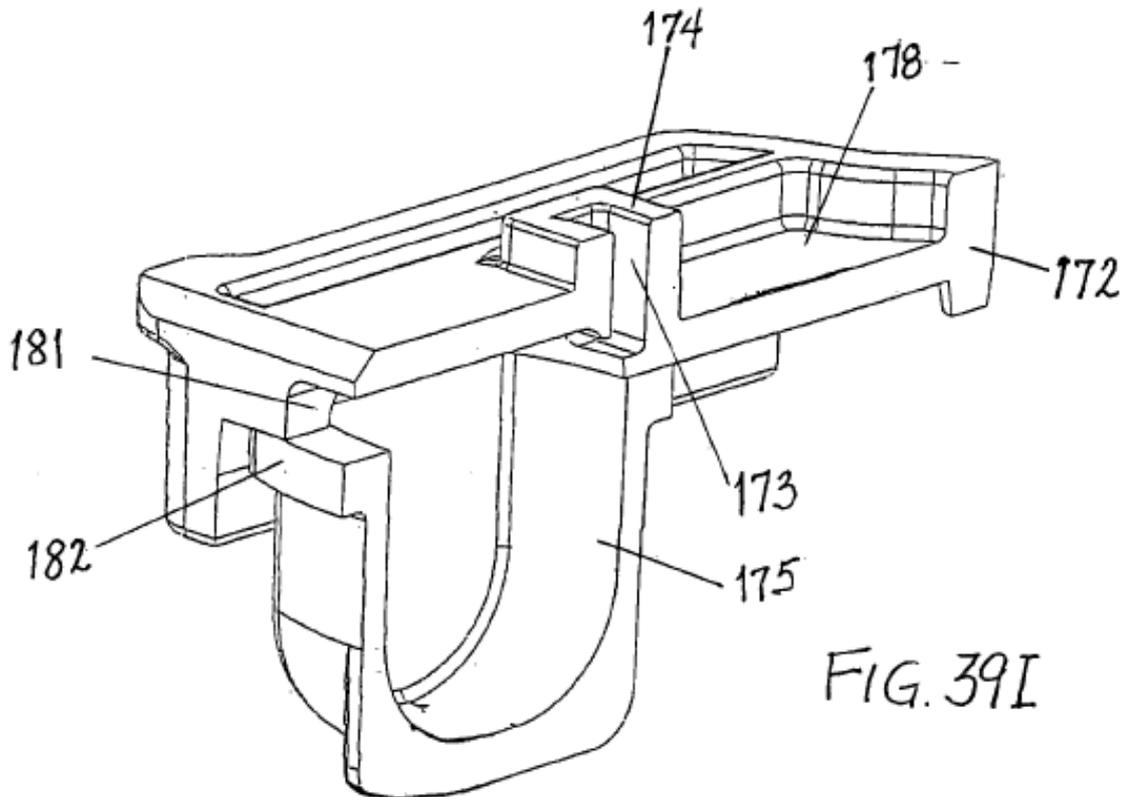


FIG. 39I

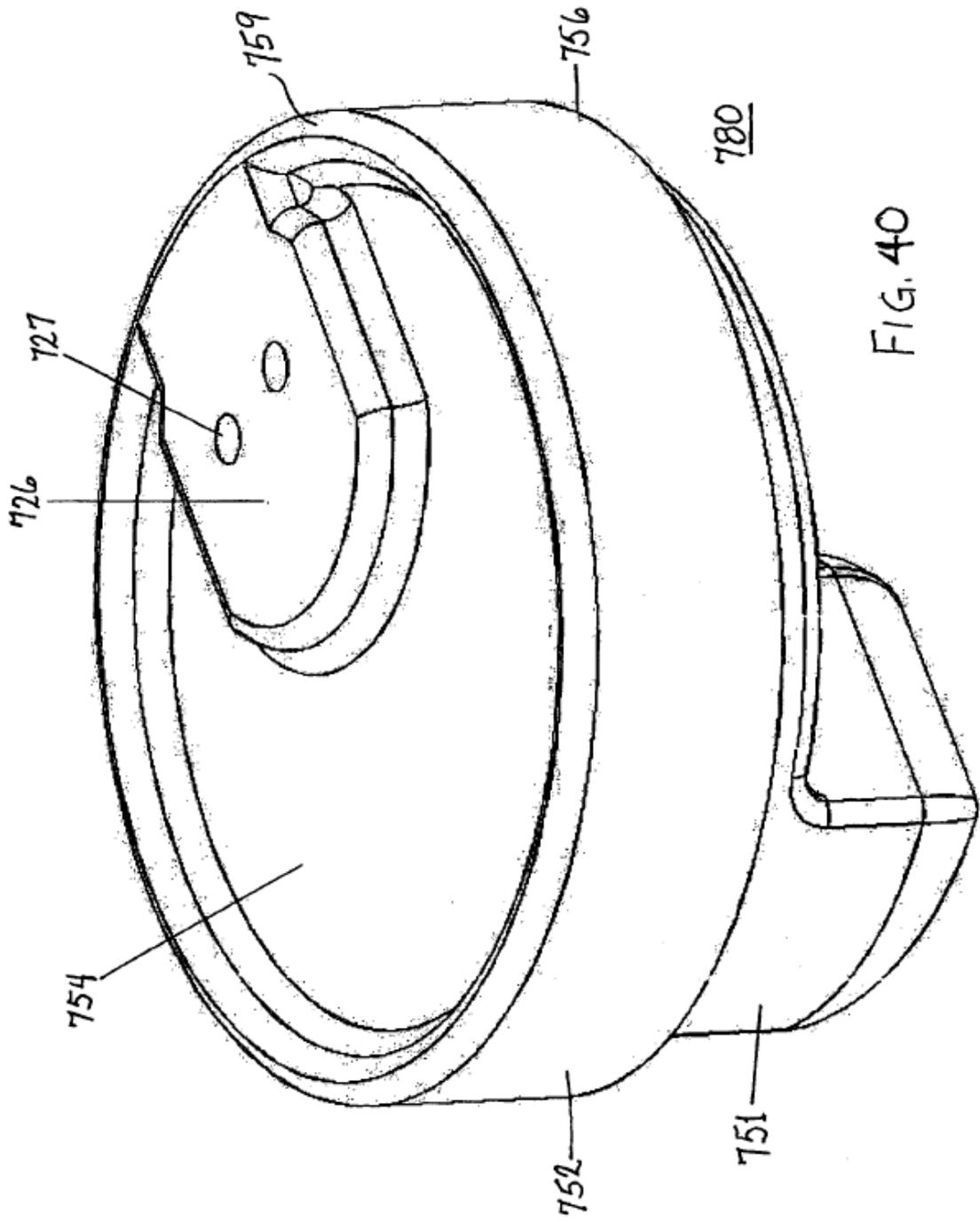


FIG. 40

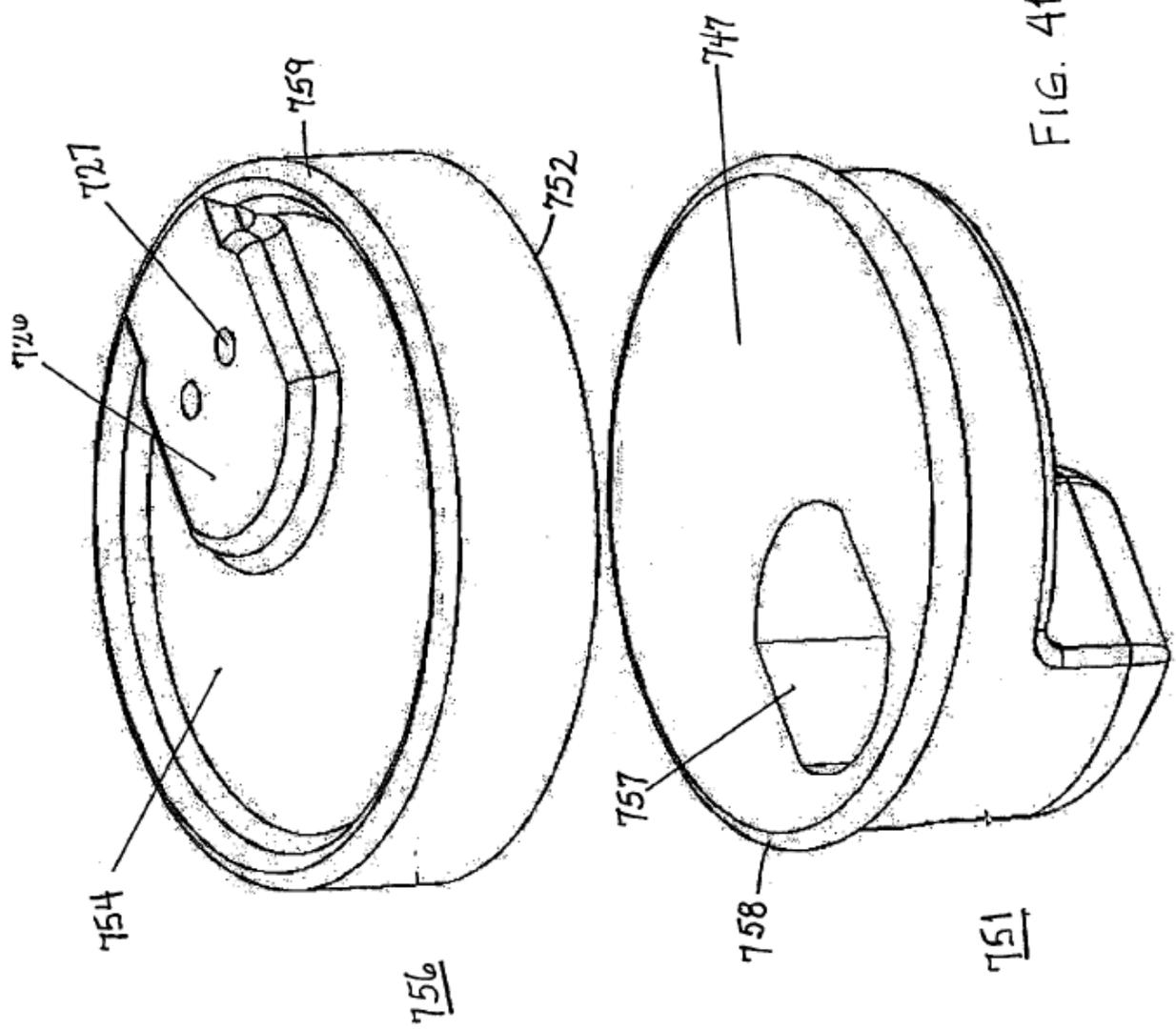


FIG. 41

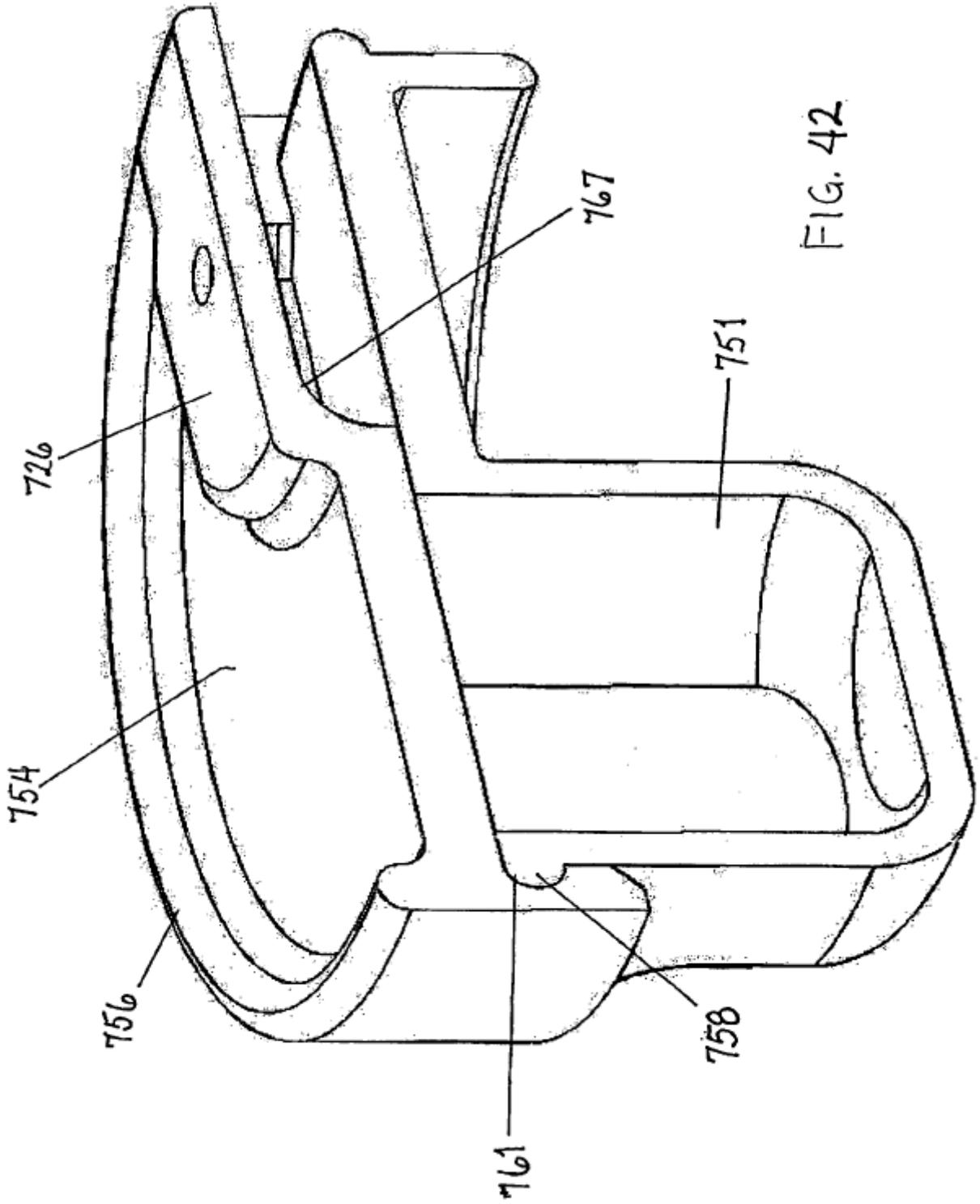


FIG. 42

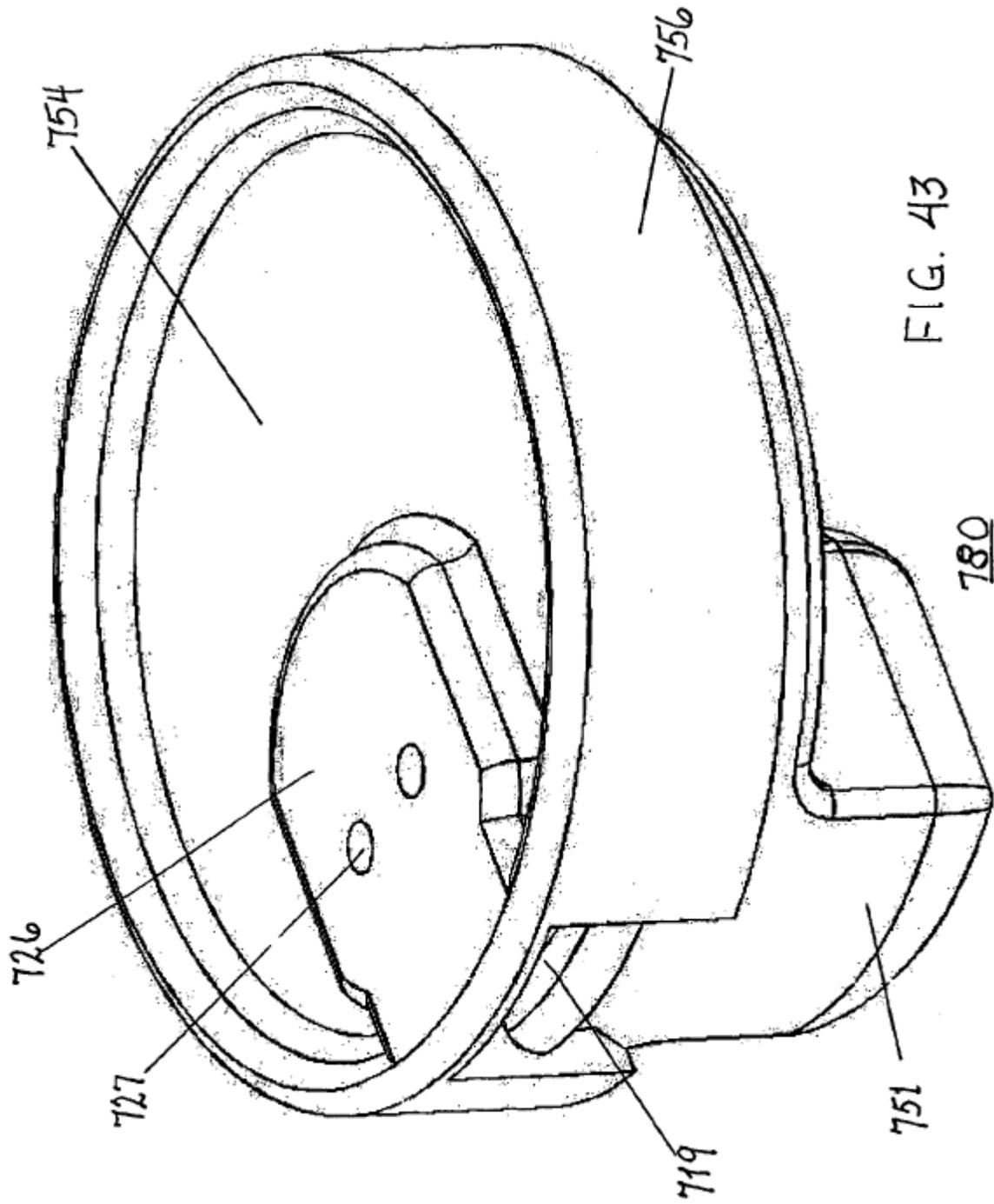


FIG. 43

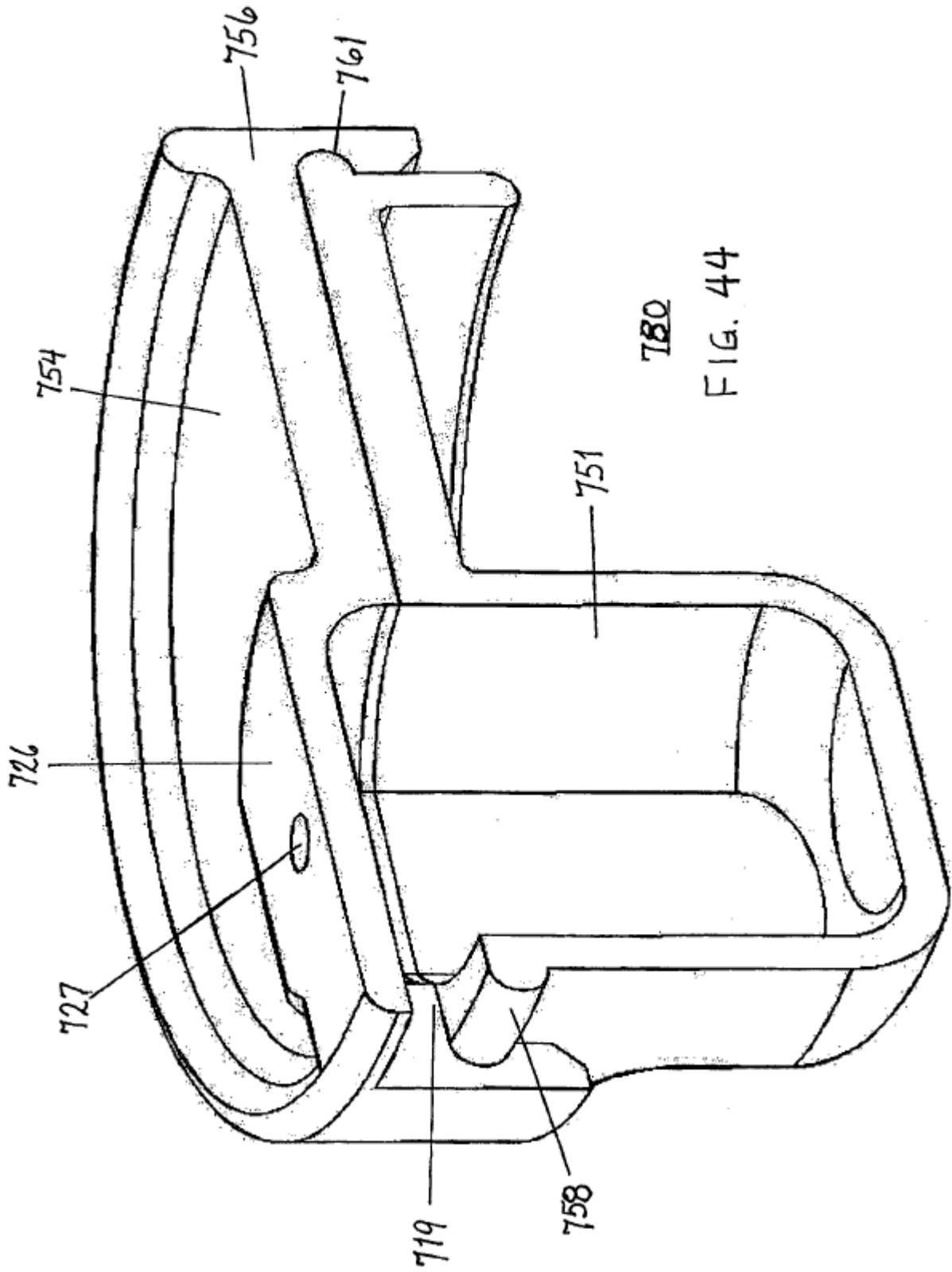


FIG. 44

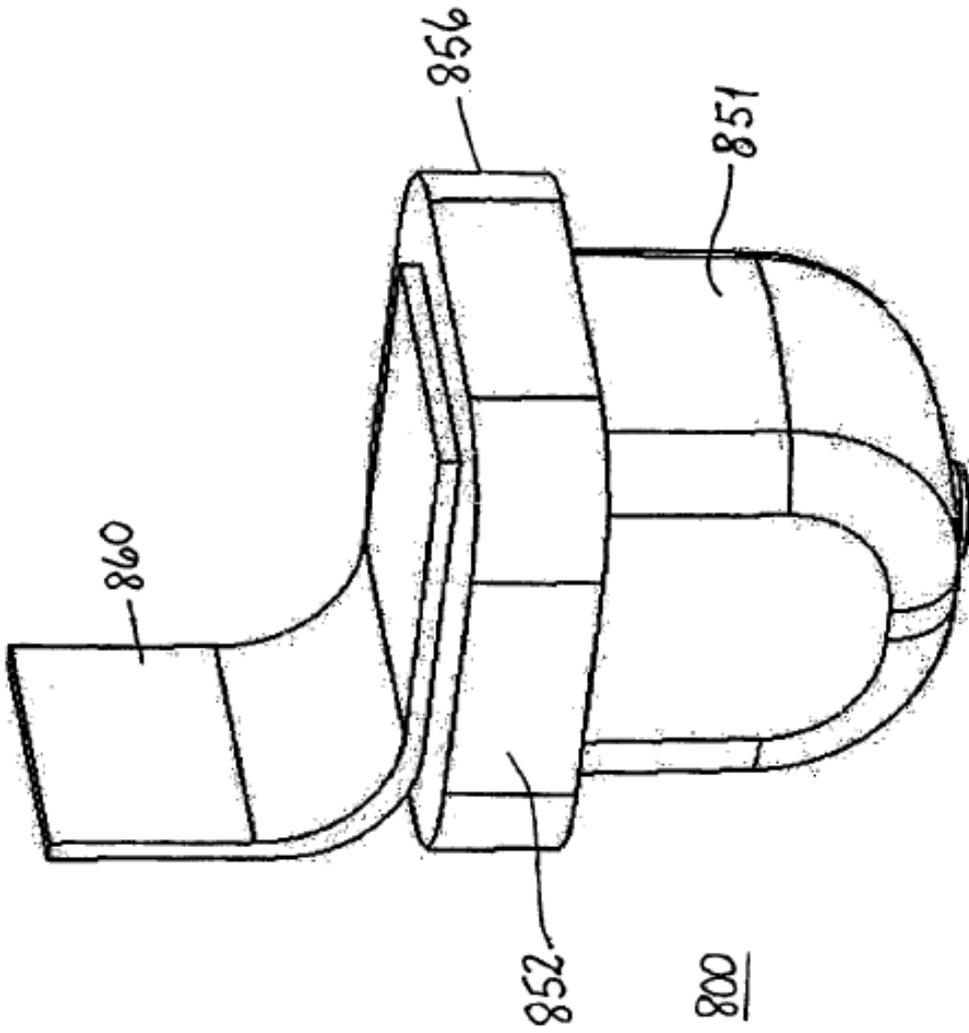


FIG. 45

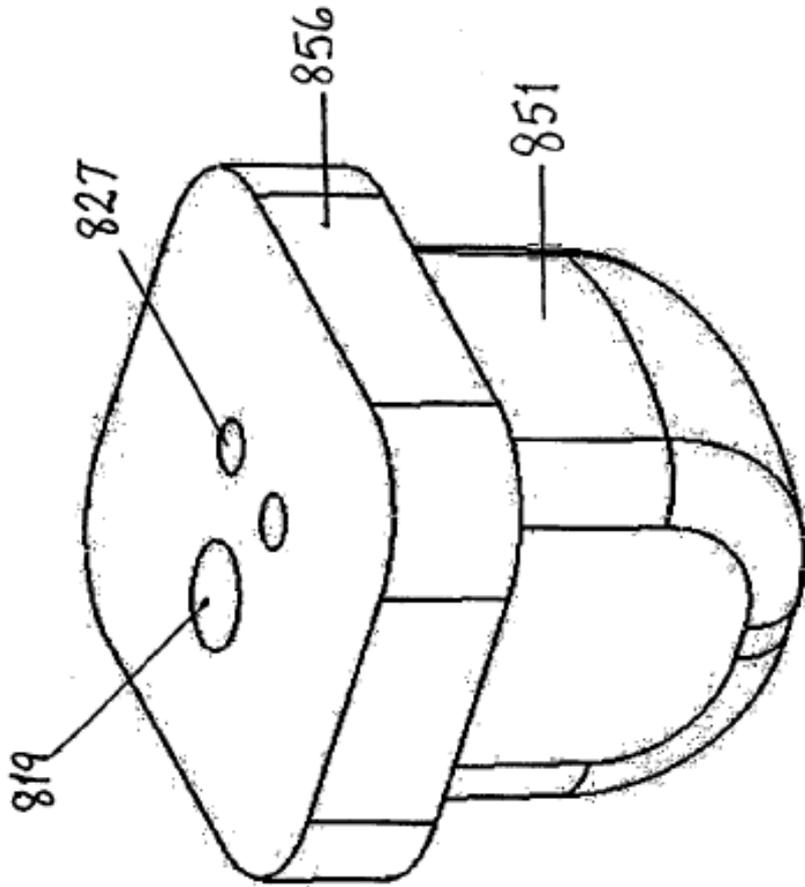


FIG. 46A

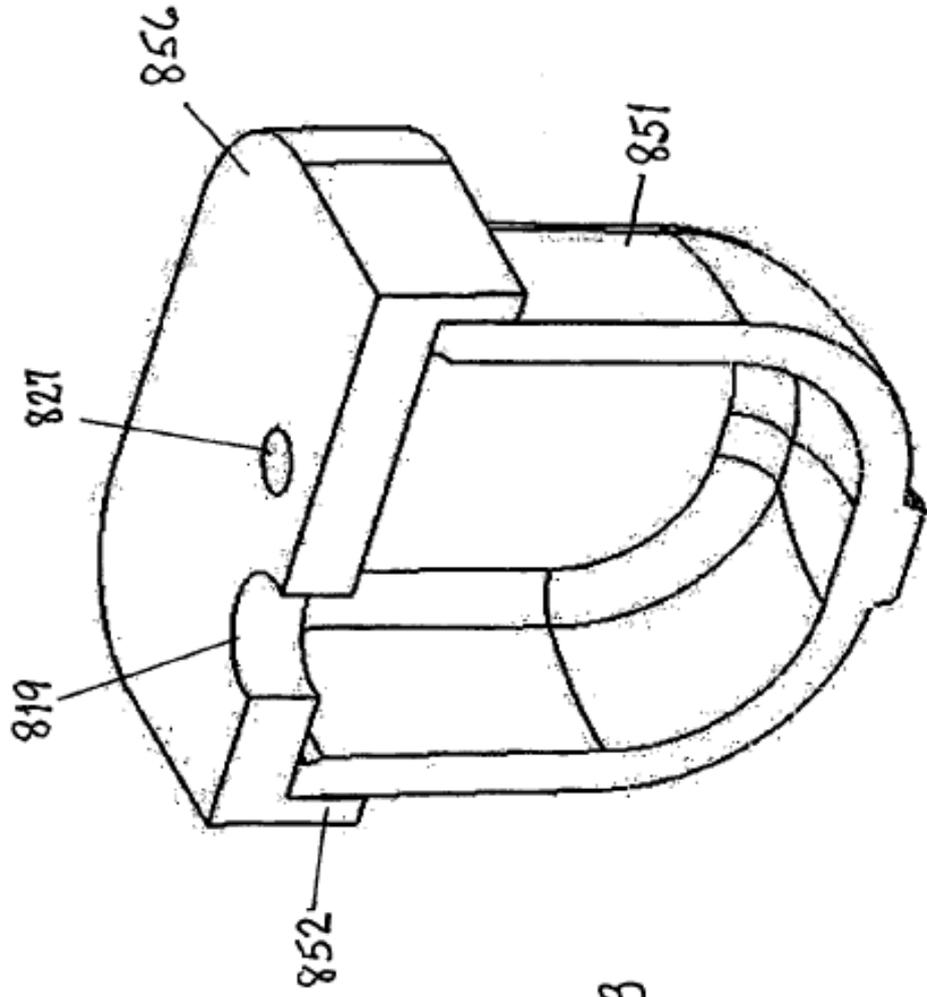


FIG. 46B

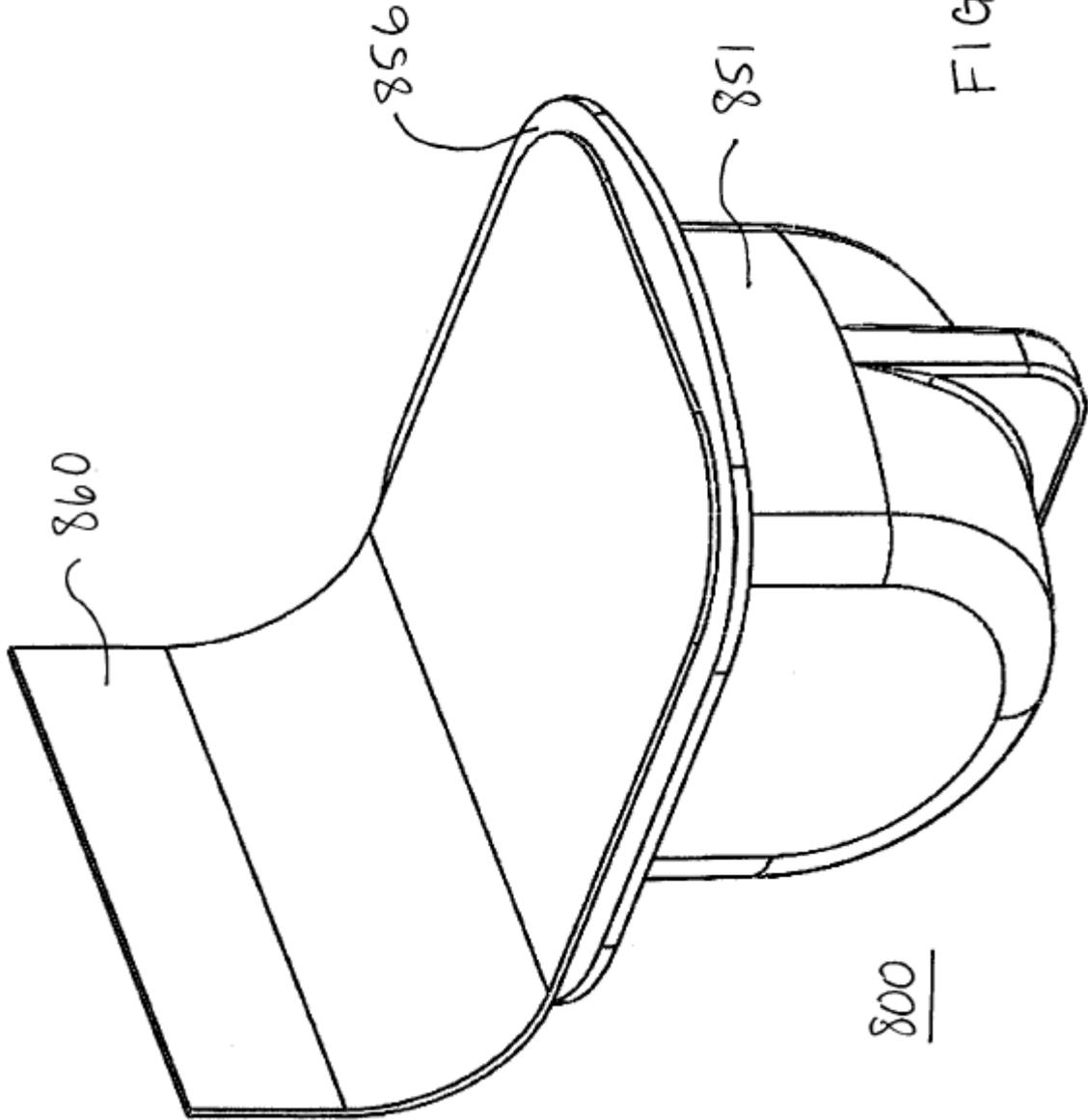


FIG. 47A

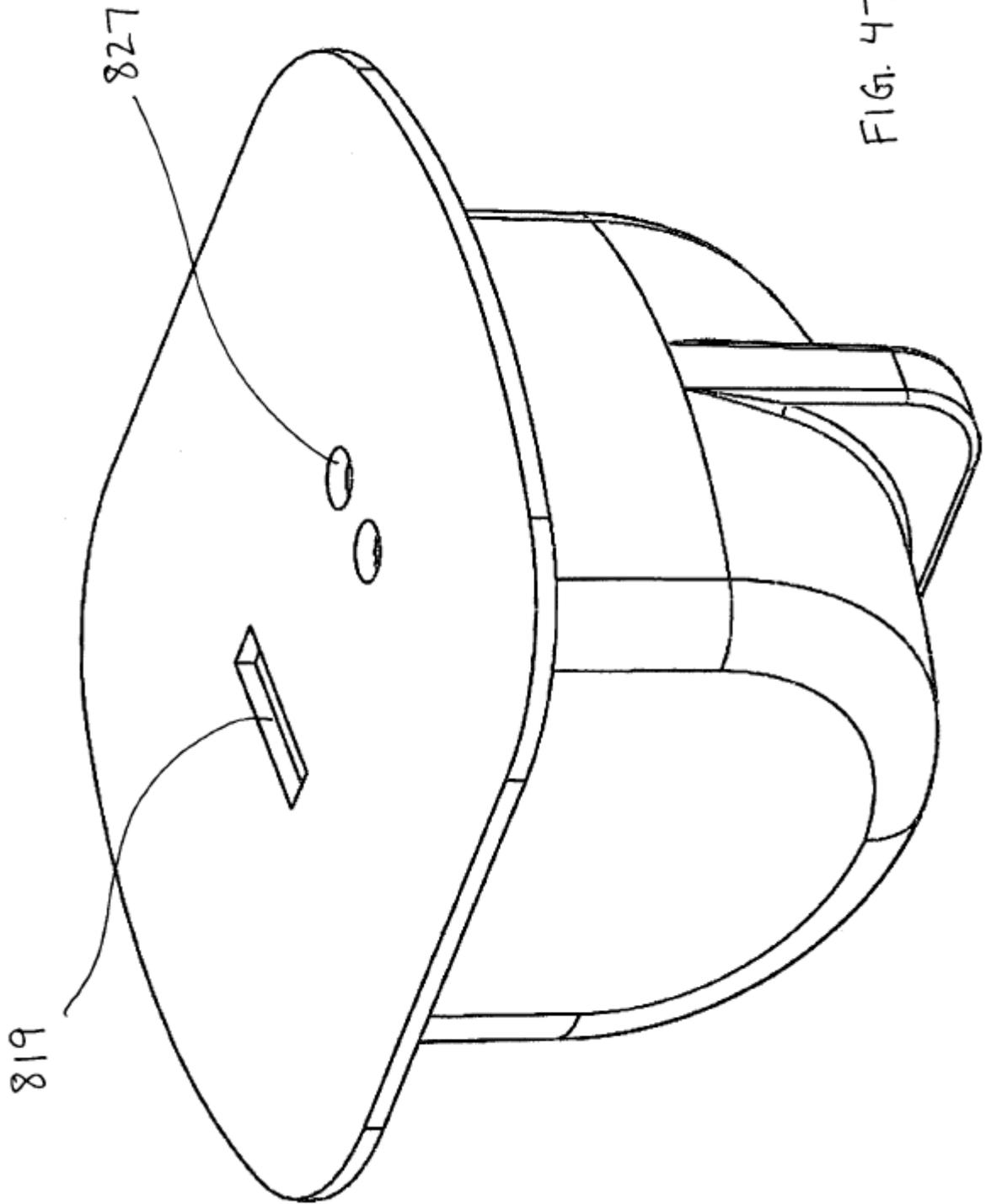


FIG. 47B

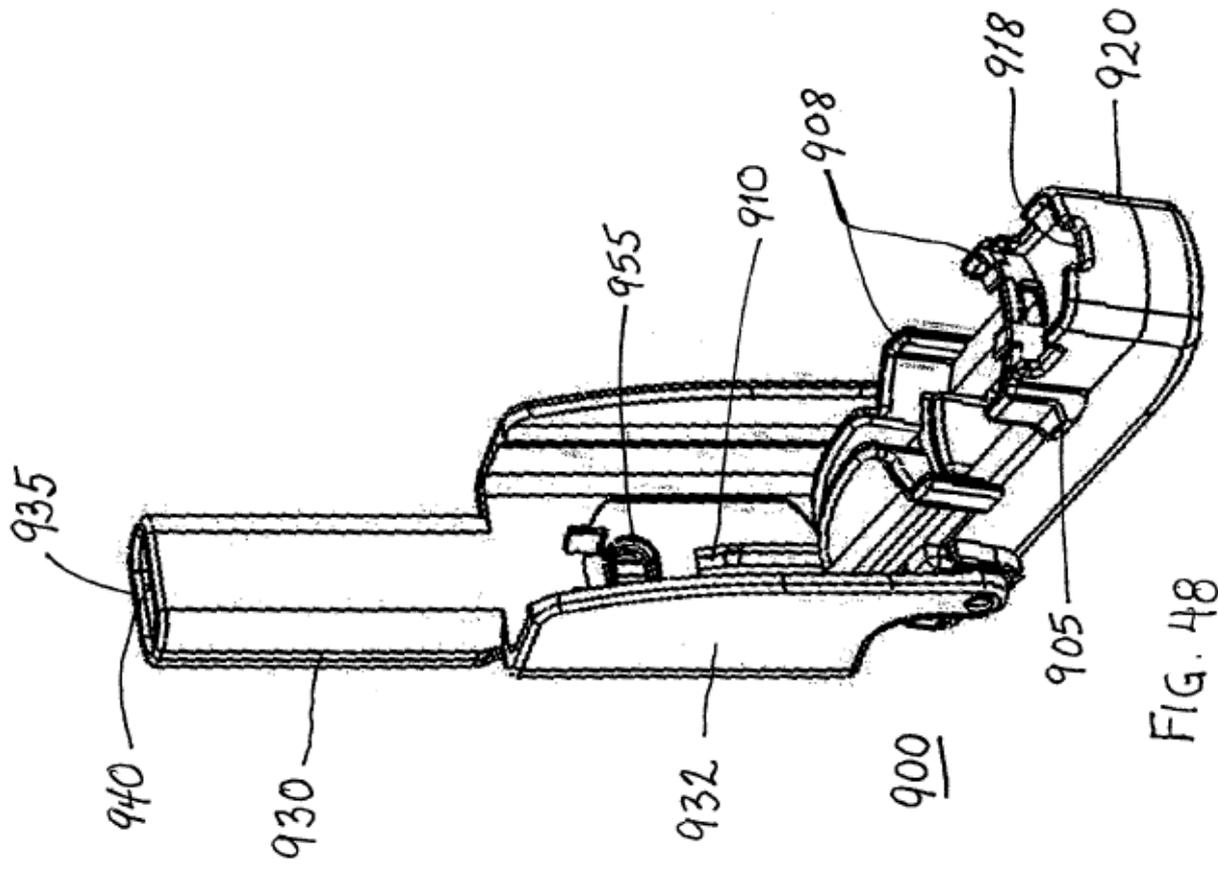
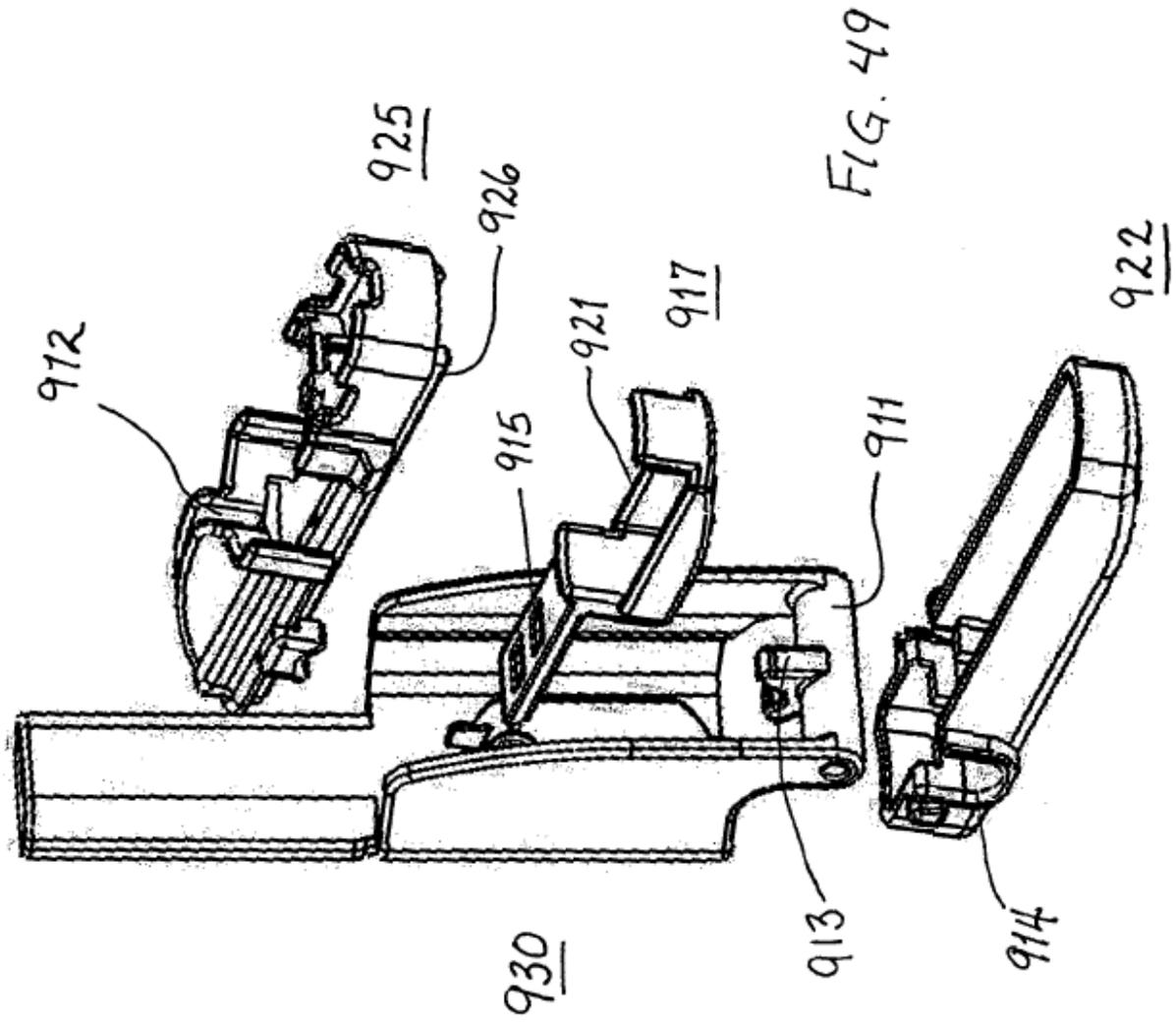
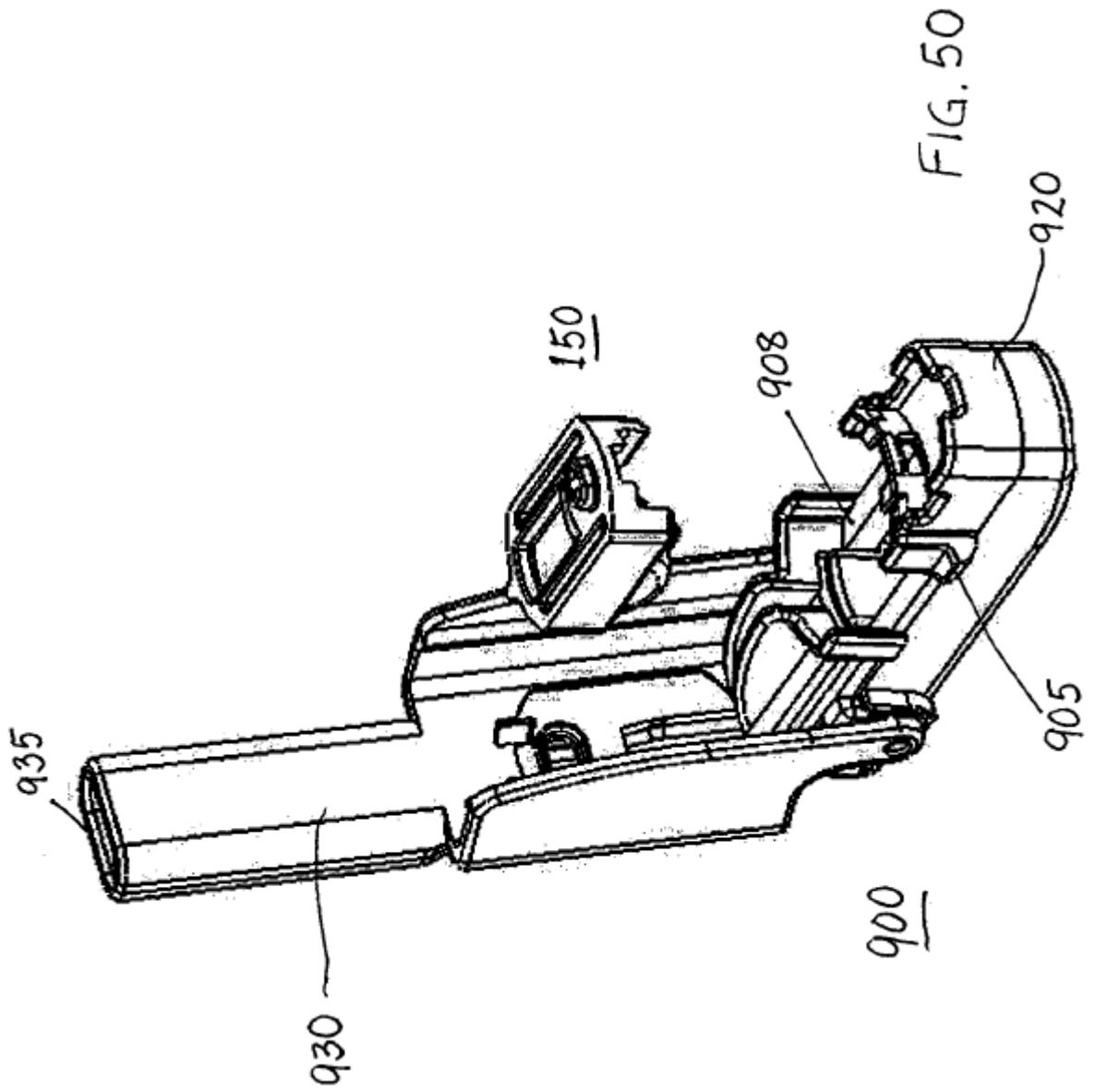
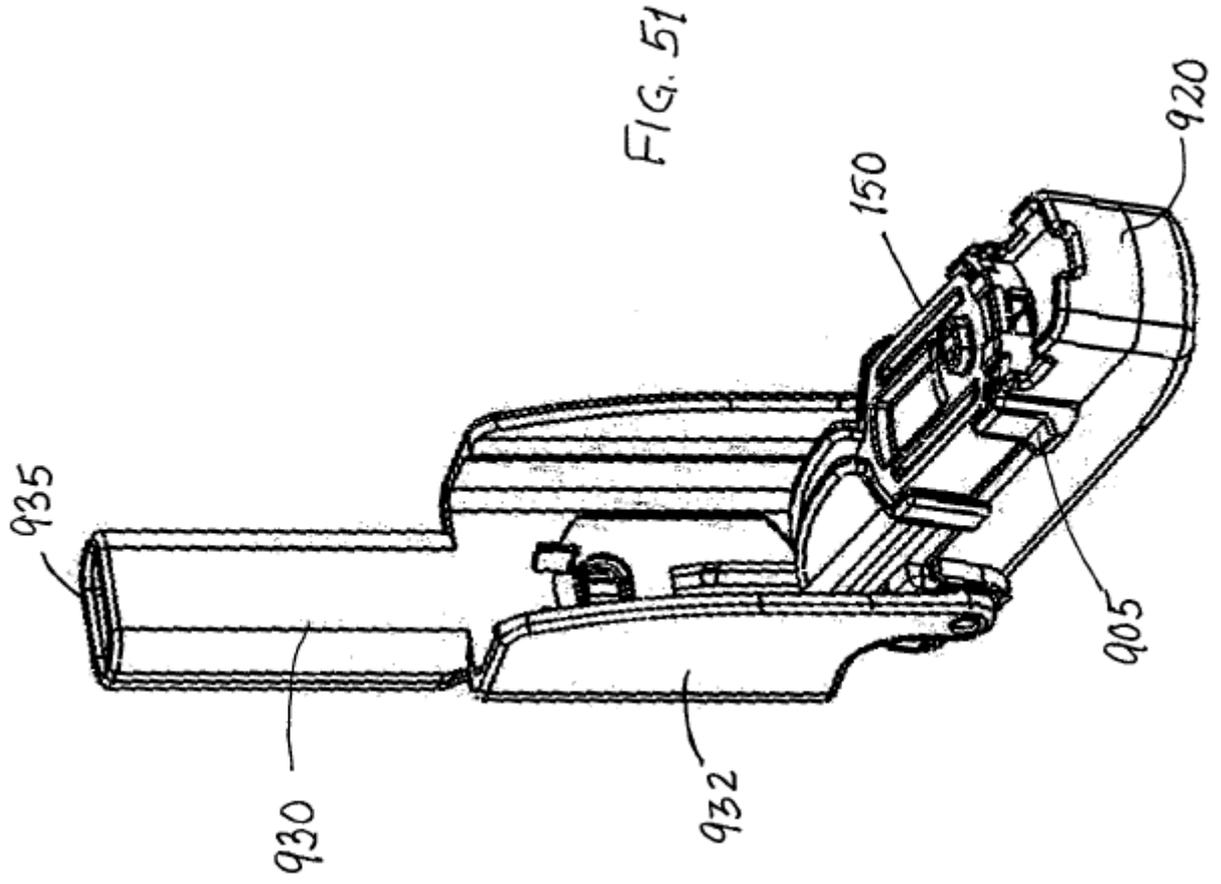
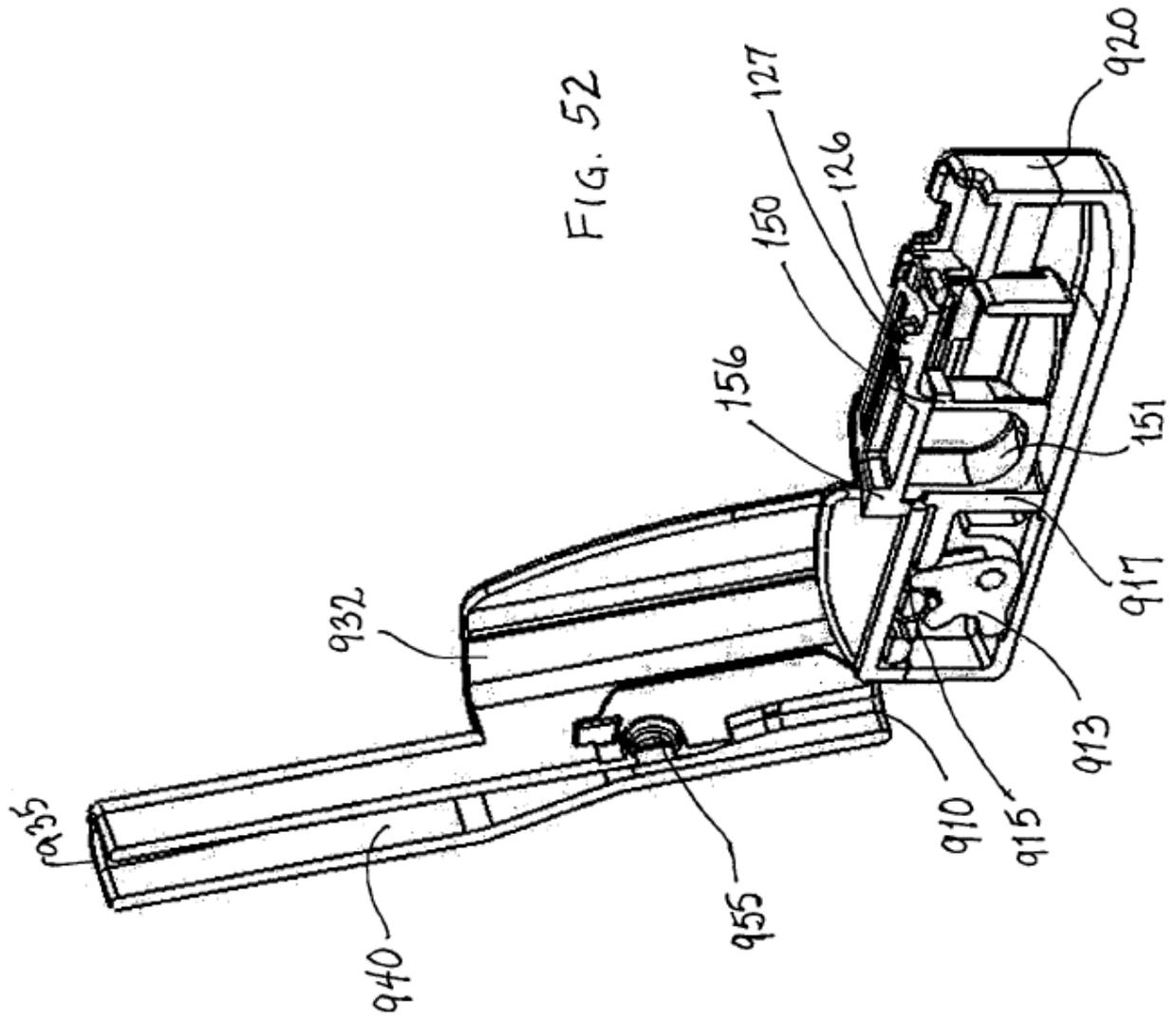


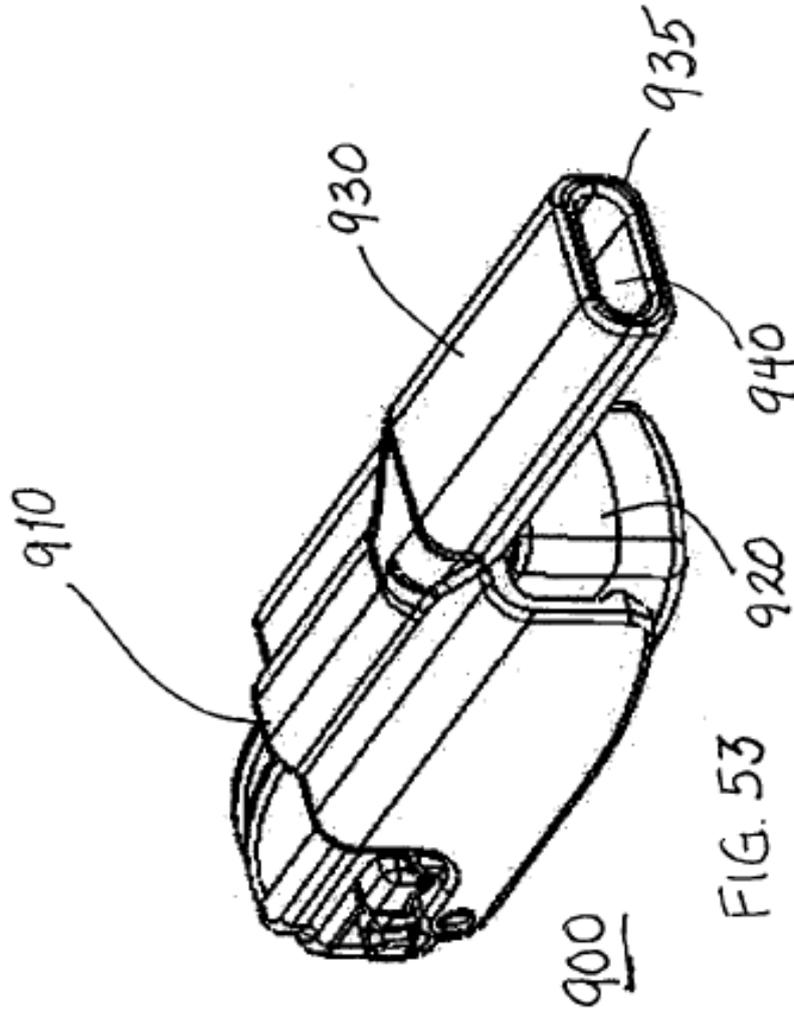
FIG. 48

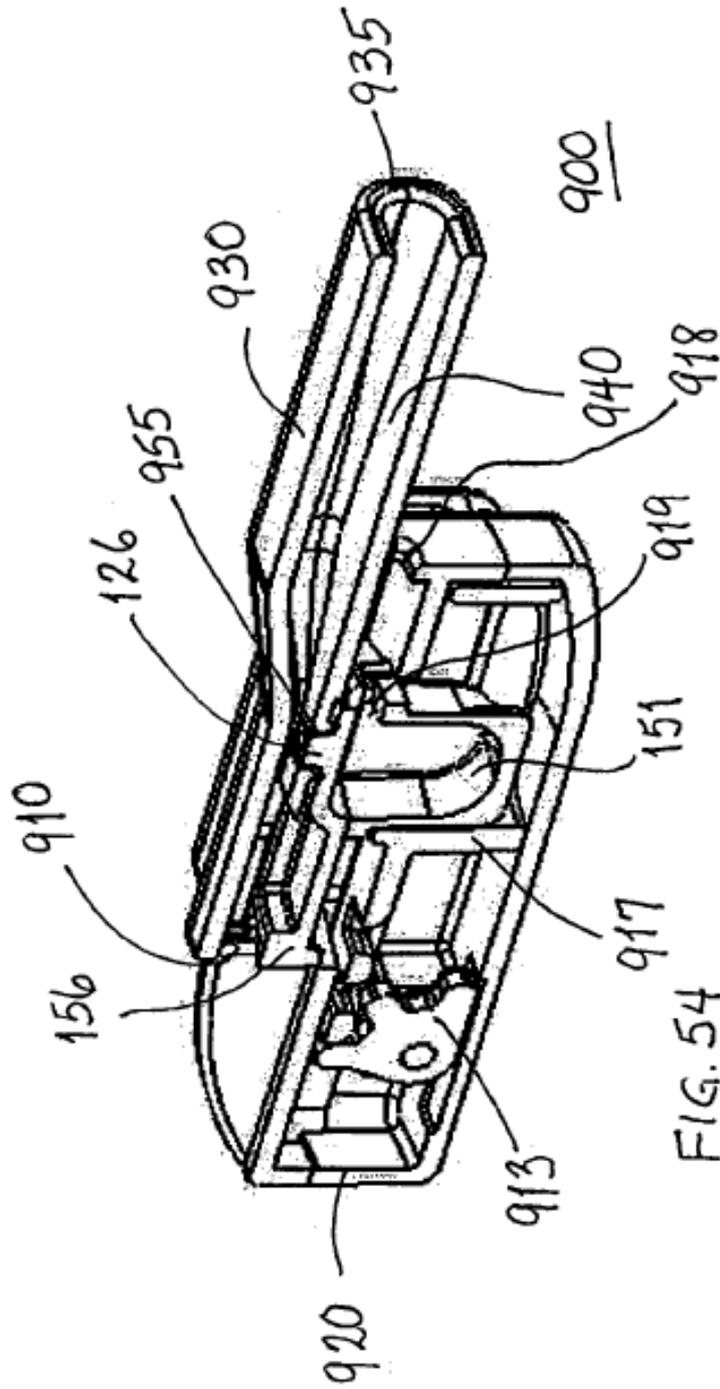












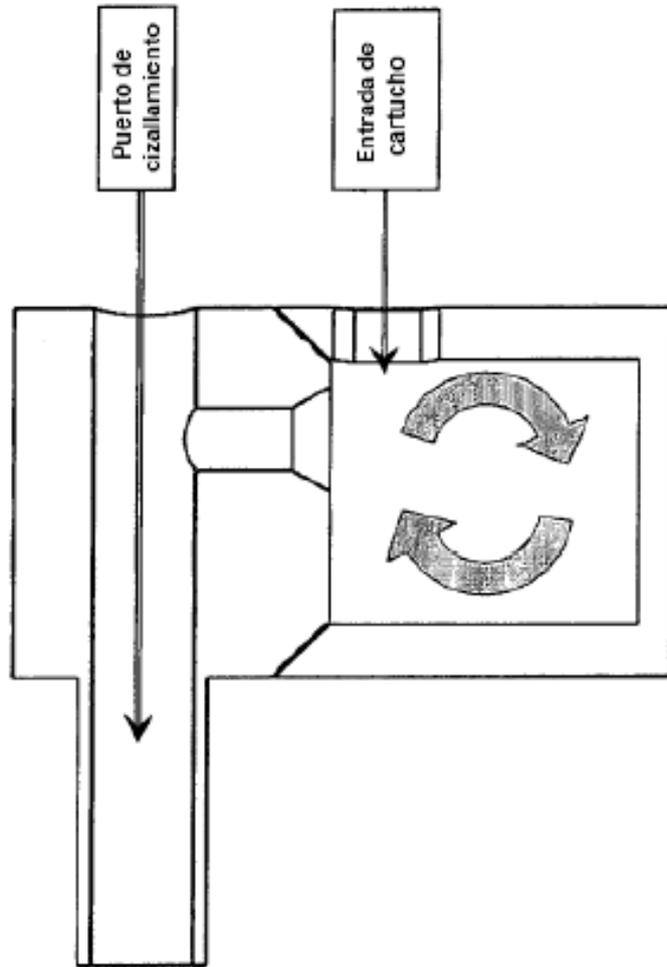


FIG. 55

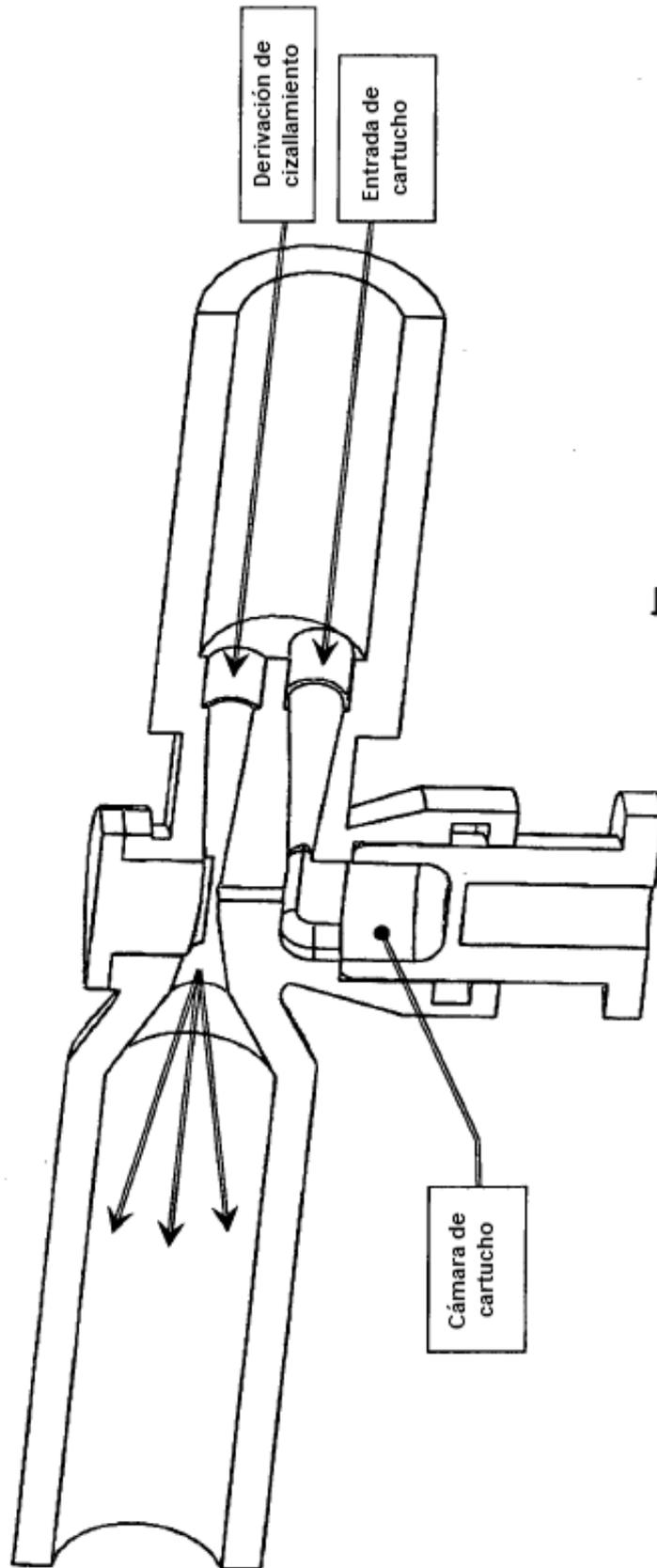
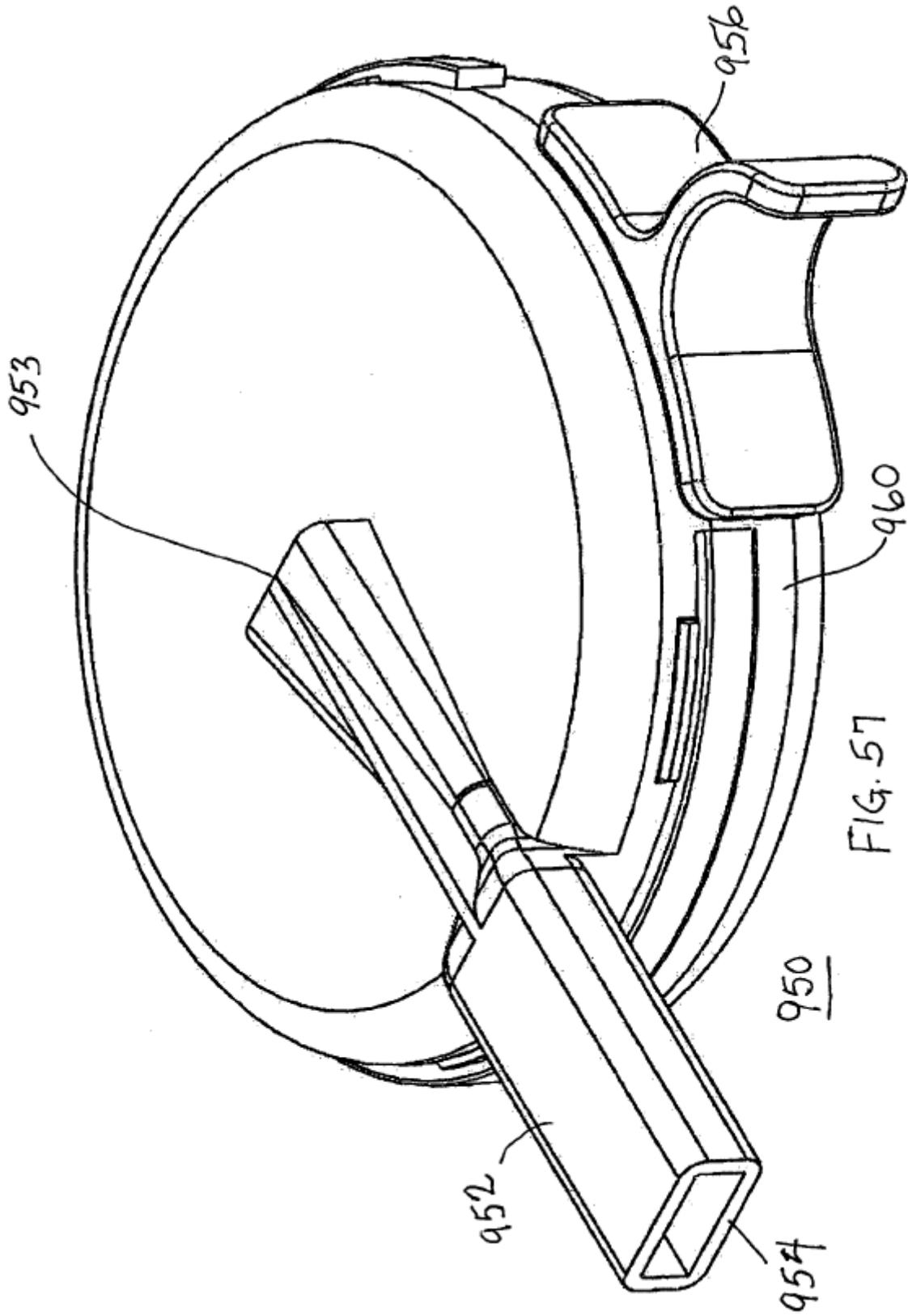


FIG. 56



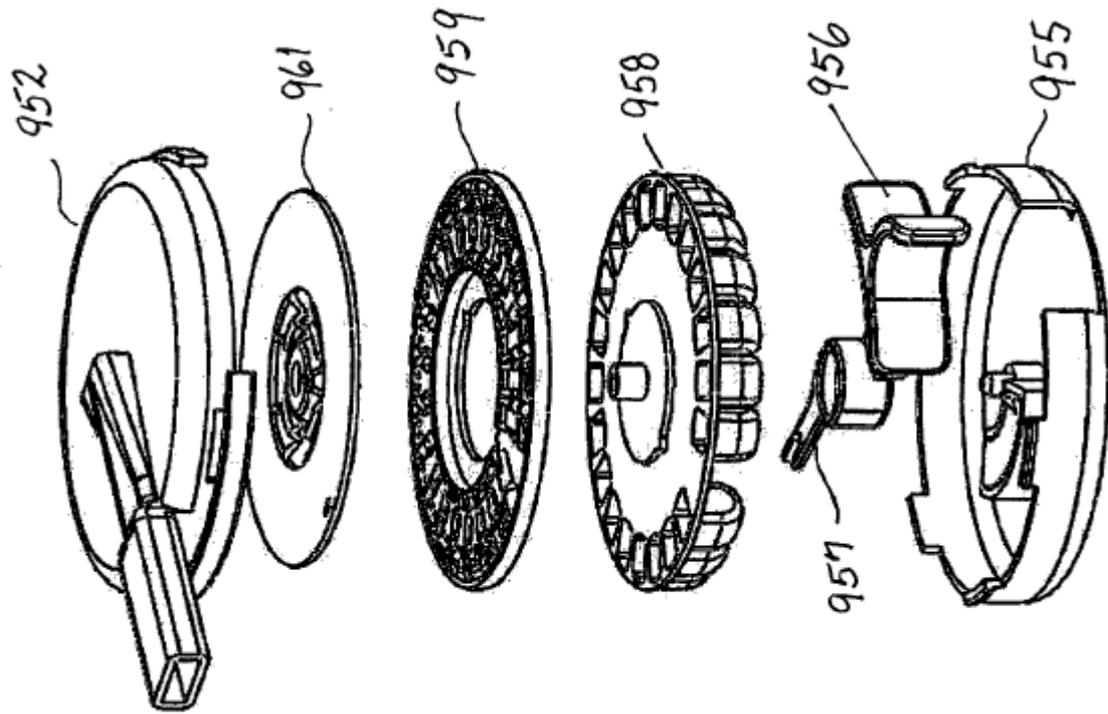
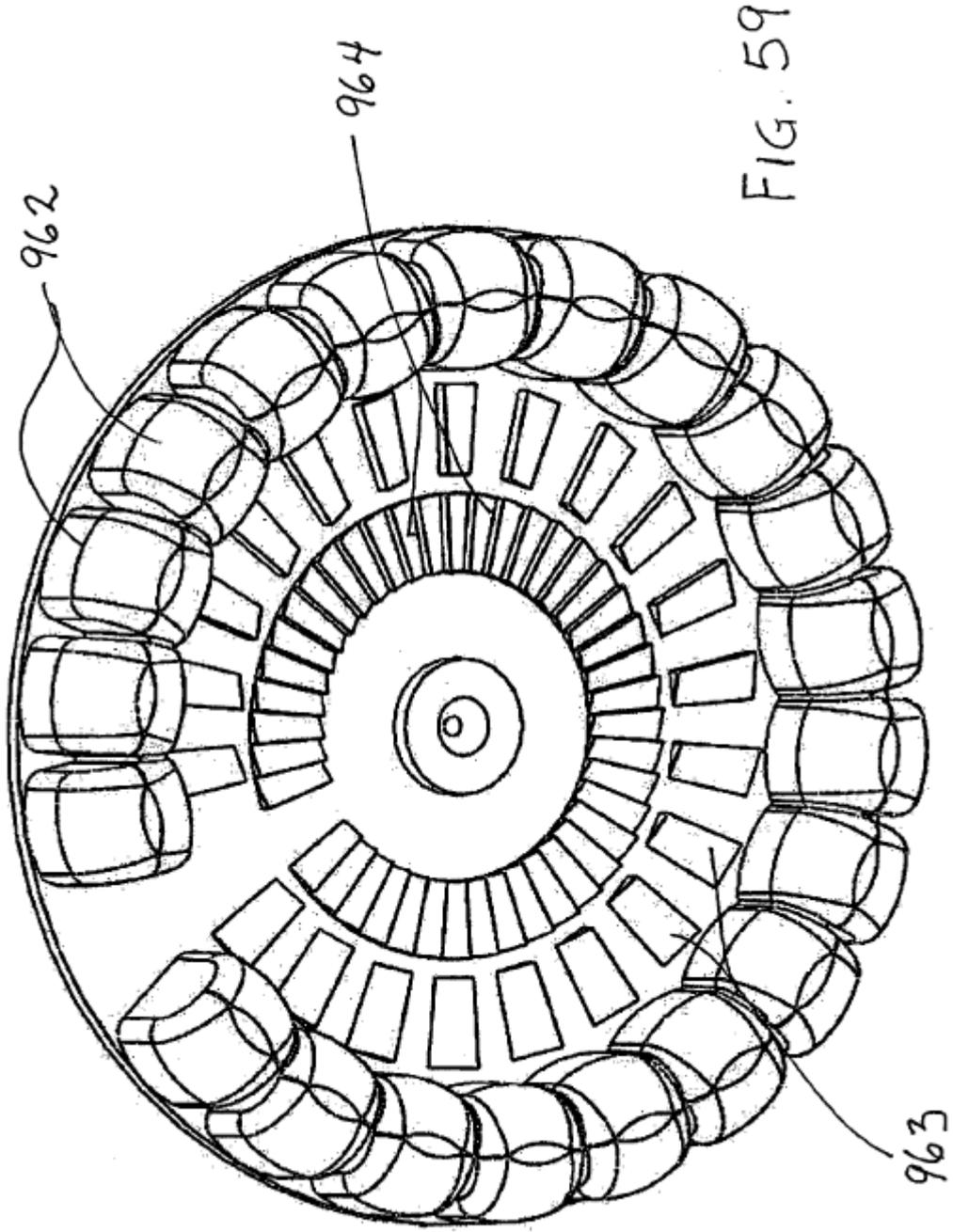


FIG. 58



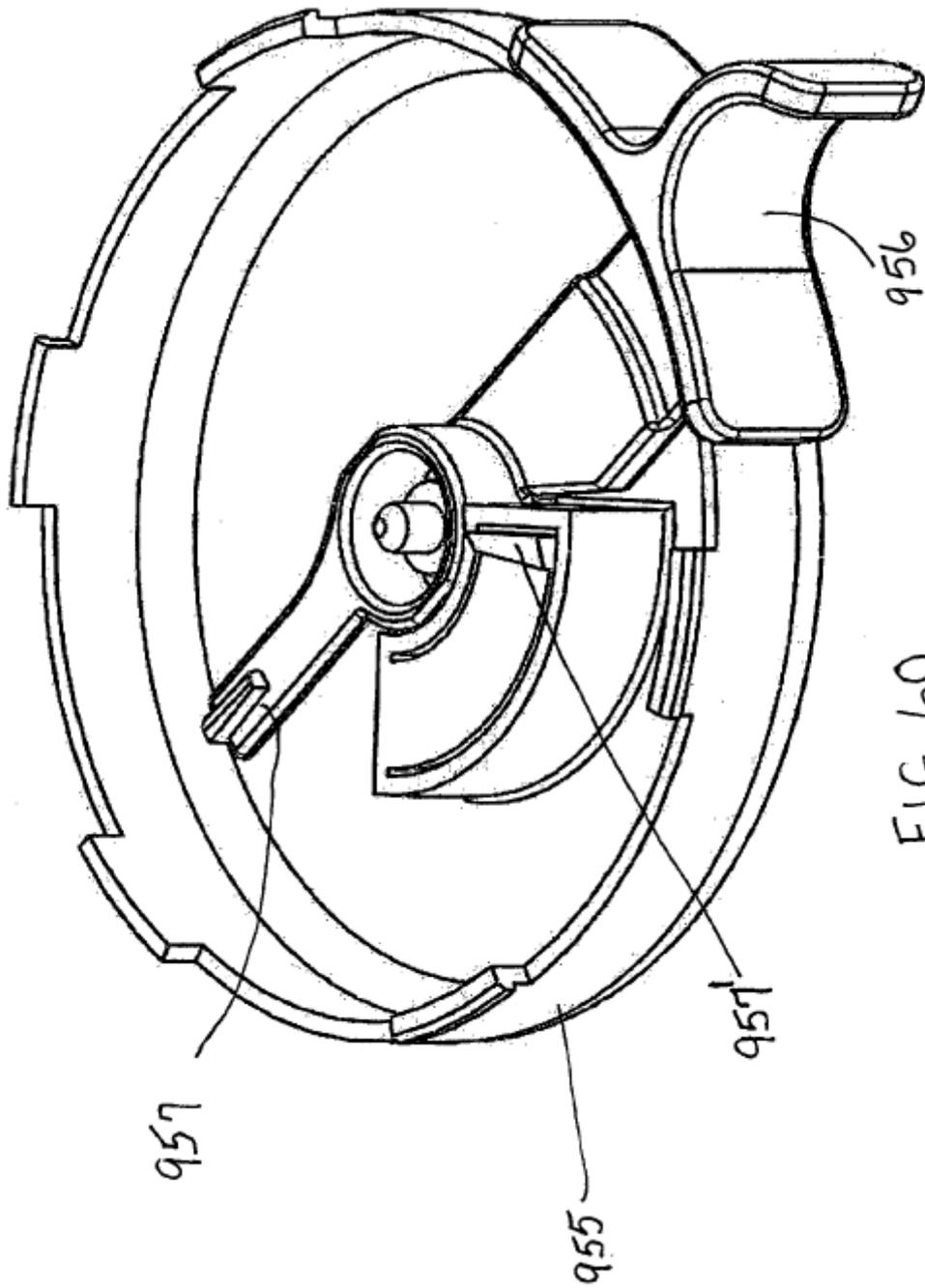


FIG. 60

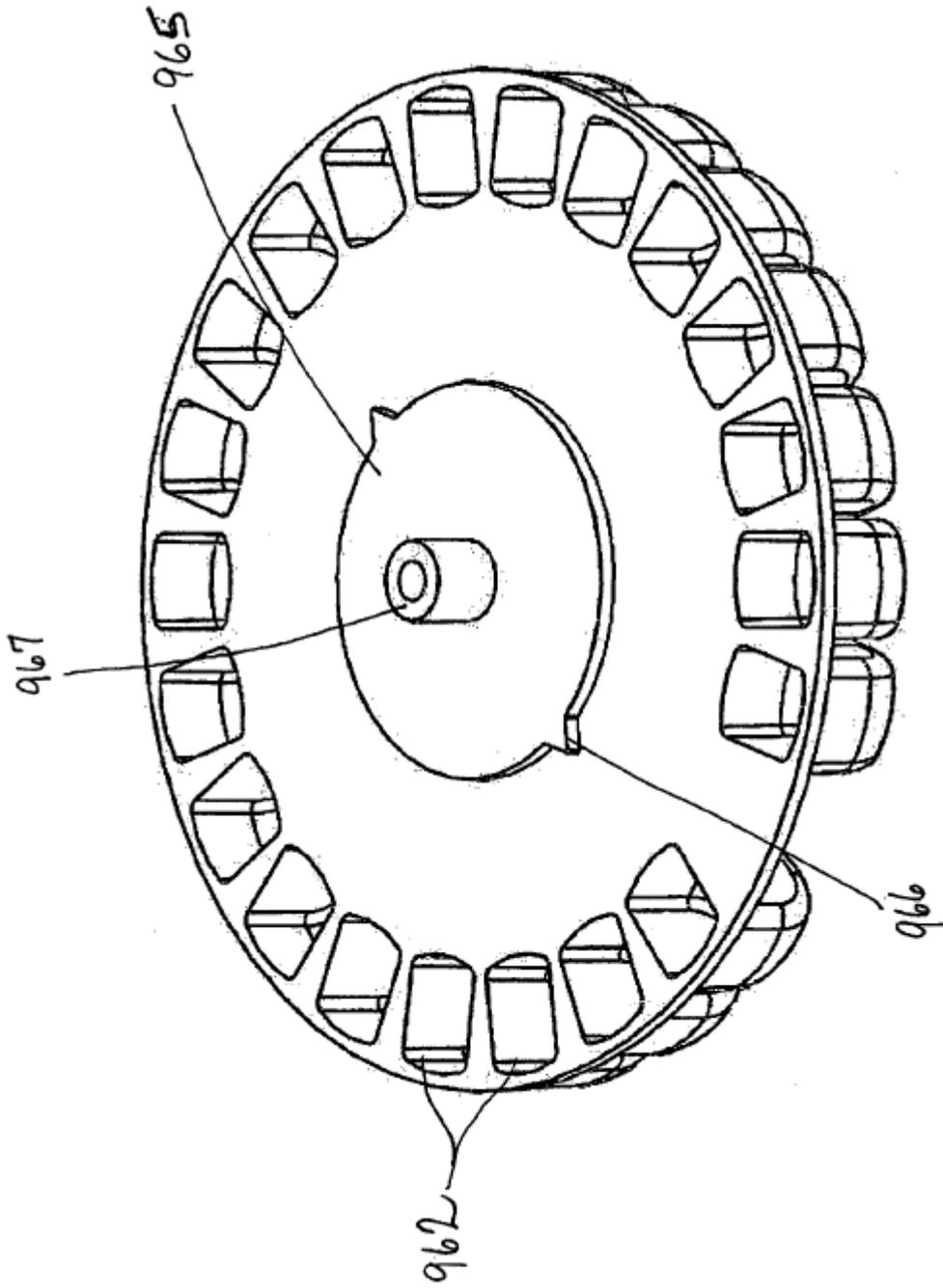


FIG. 61

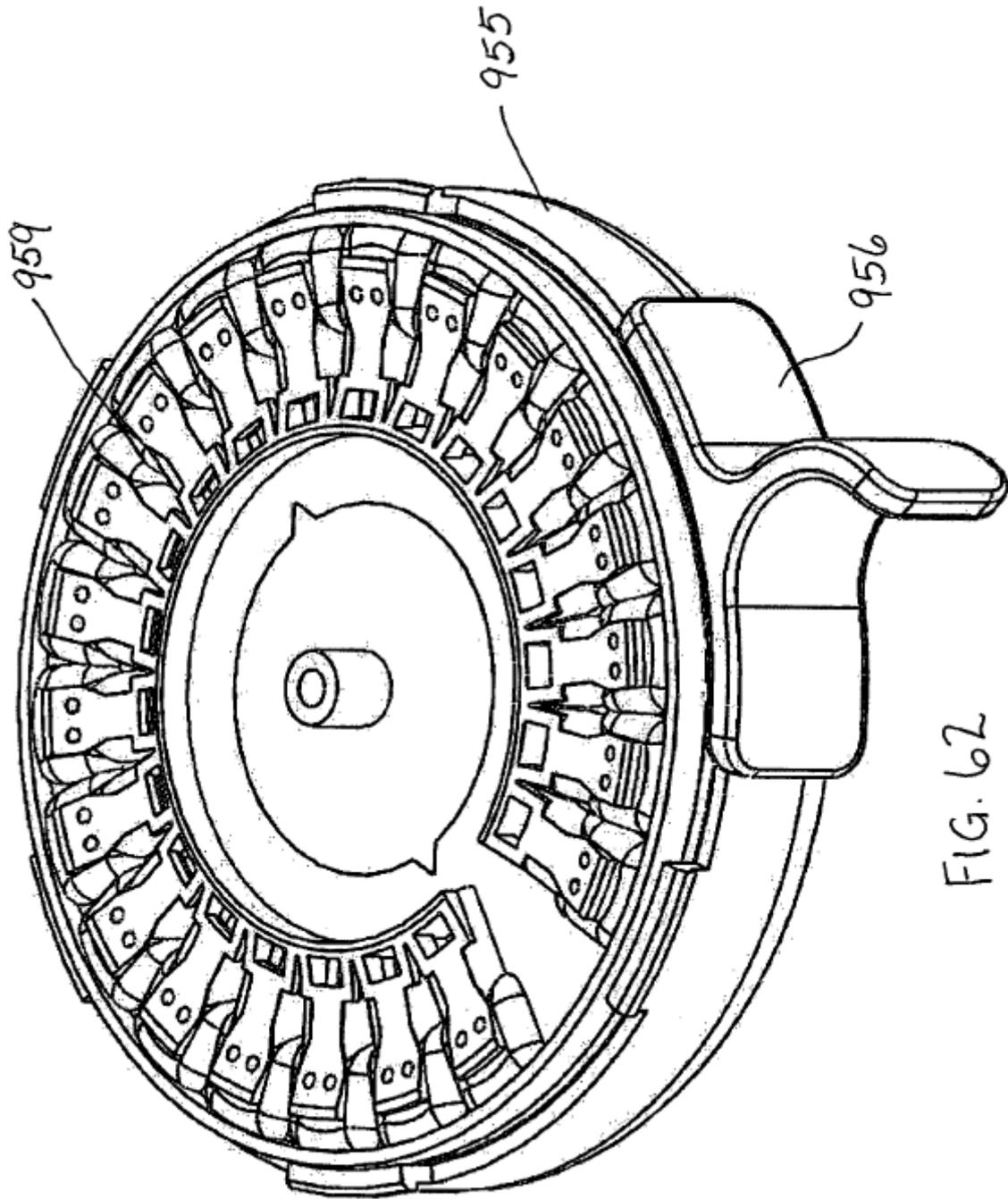


FIG. 62

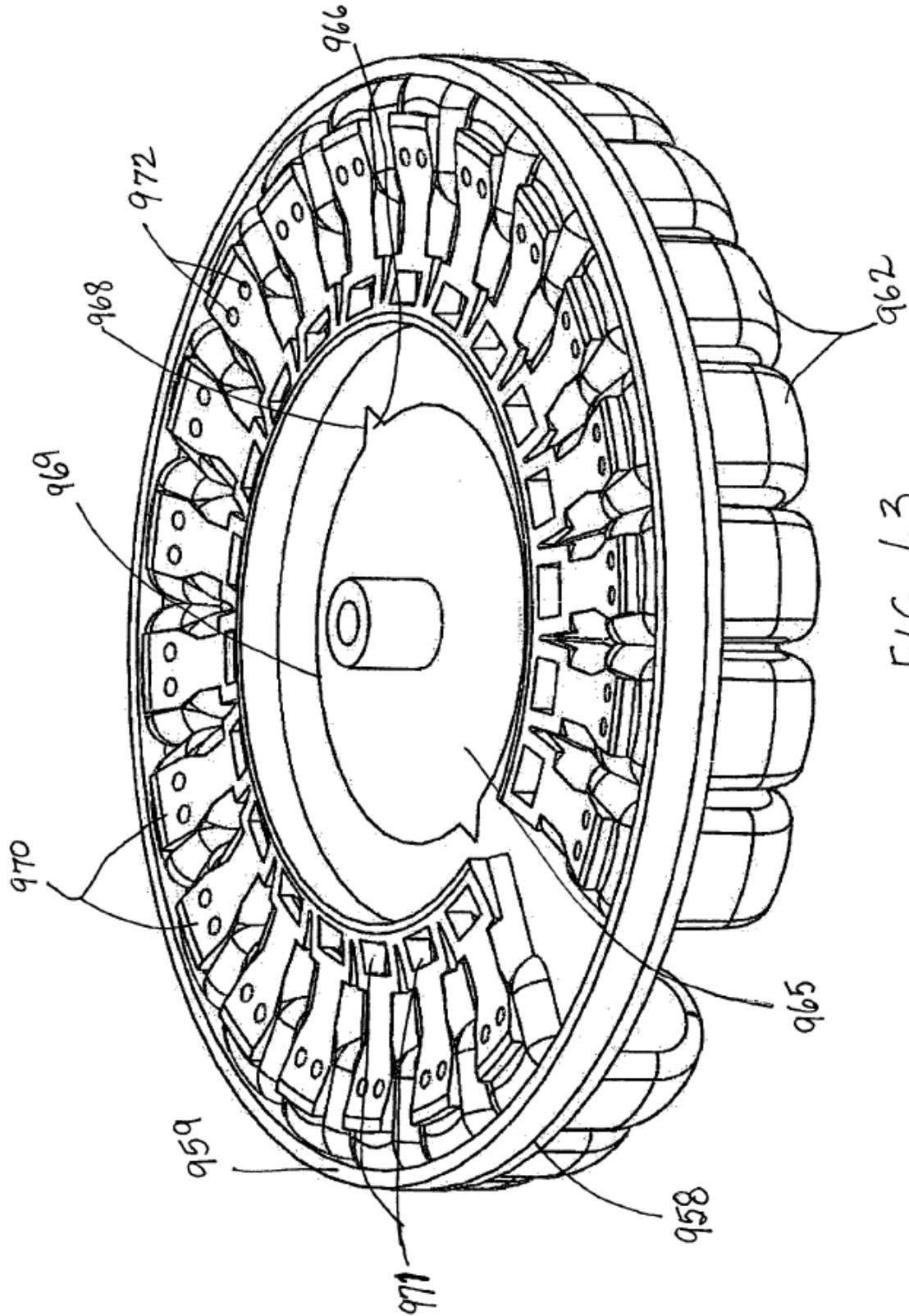


FIG. 63

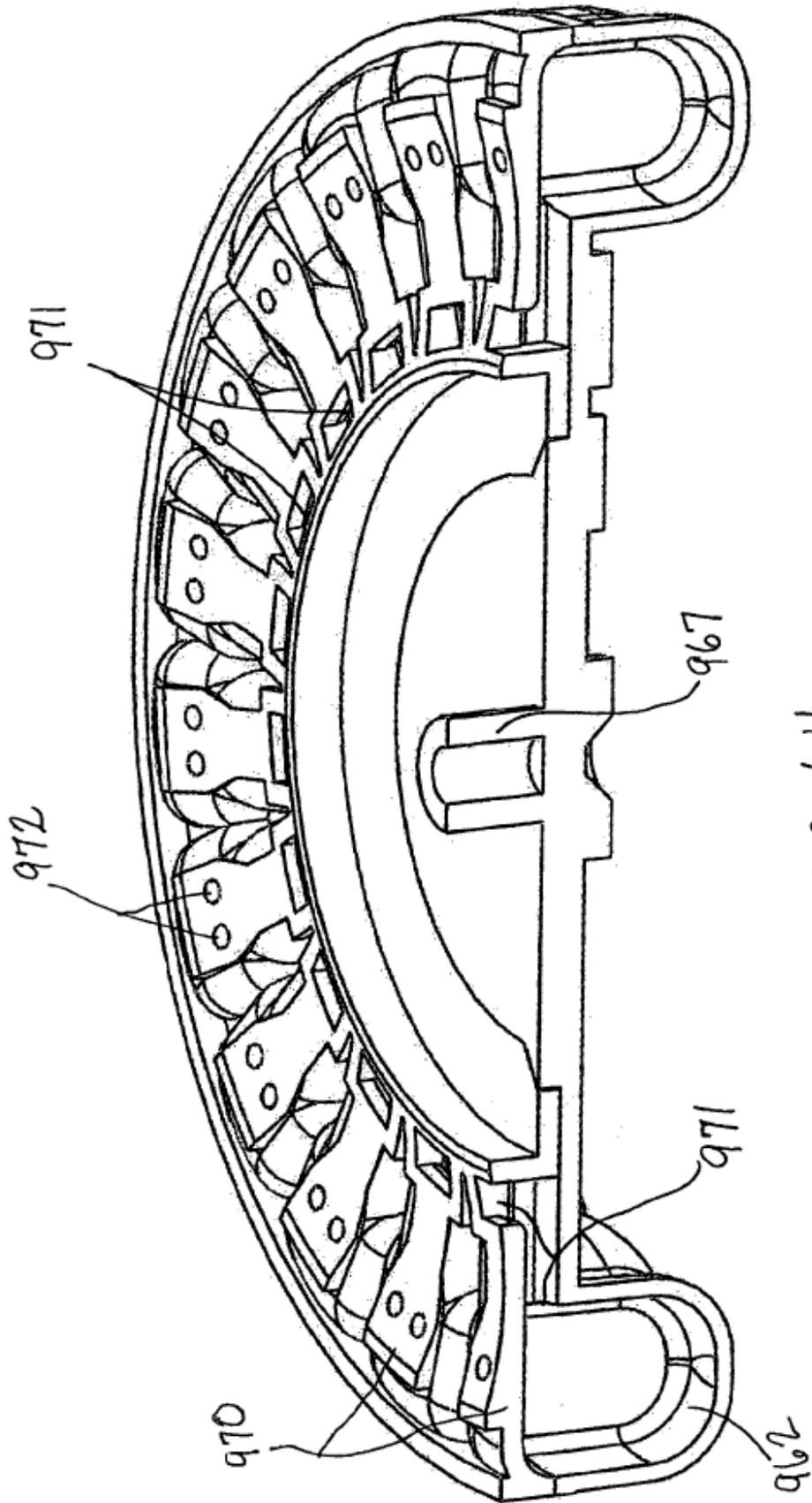


FIG. 64

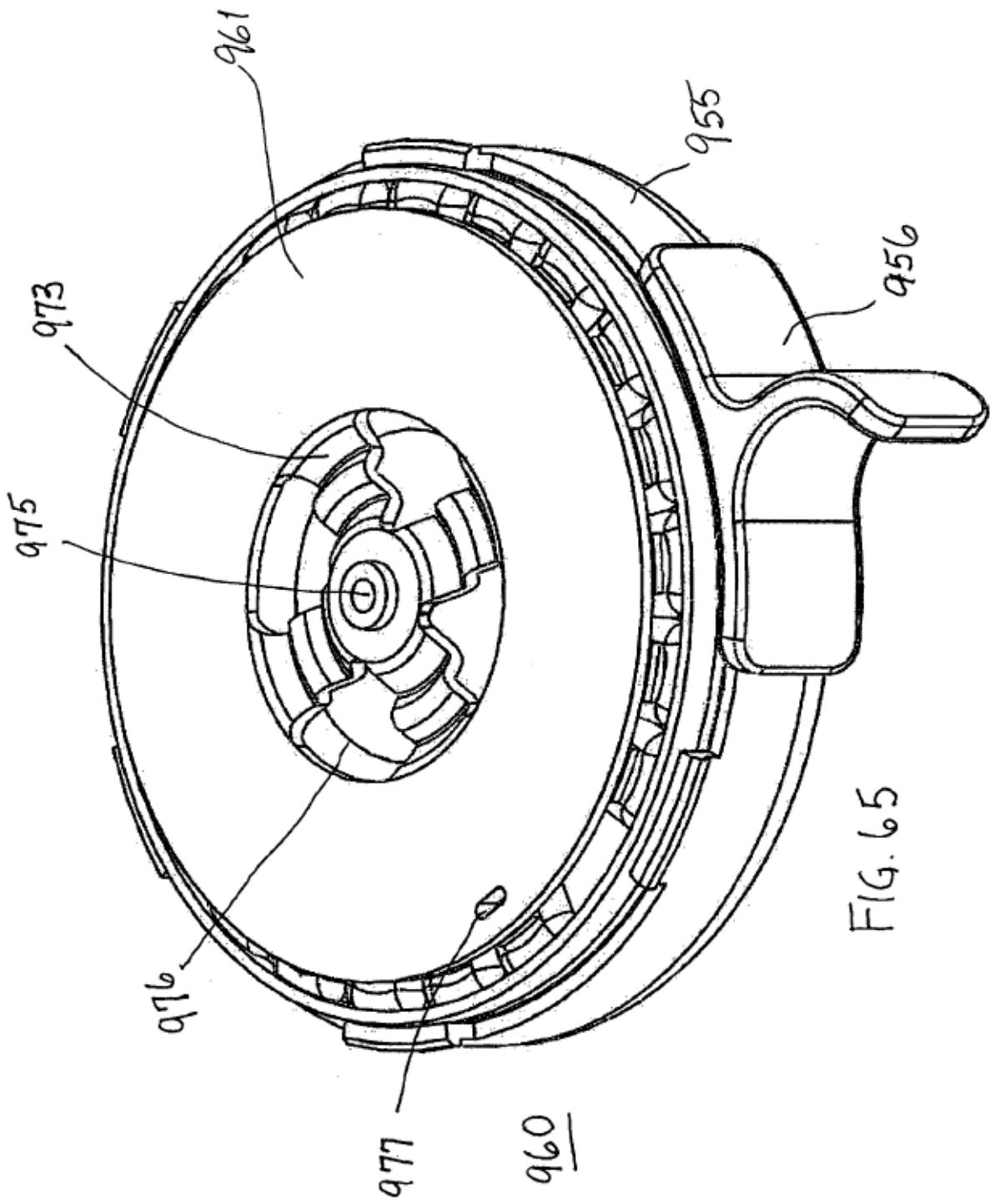


FIG. 65

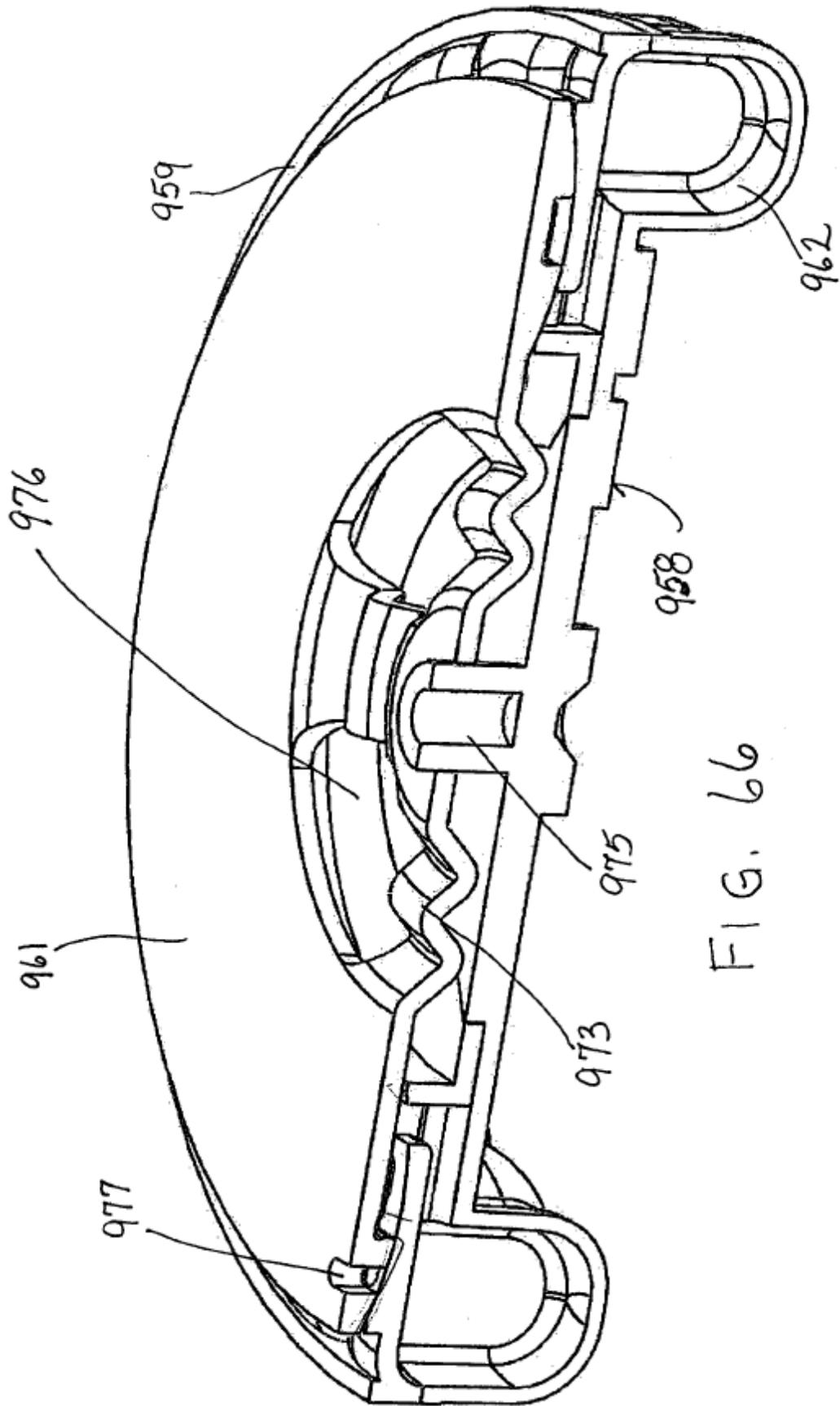
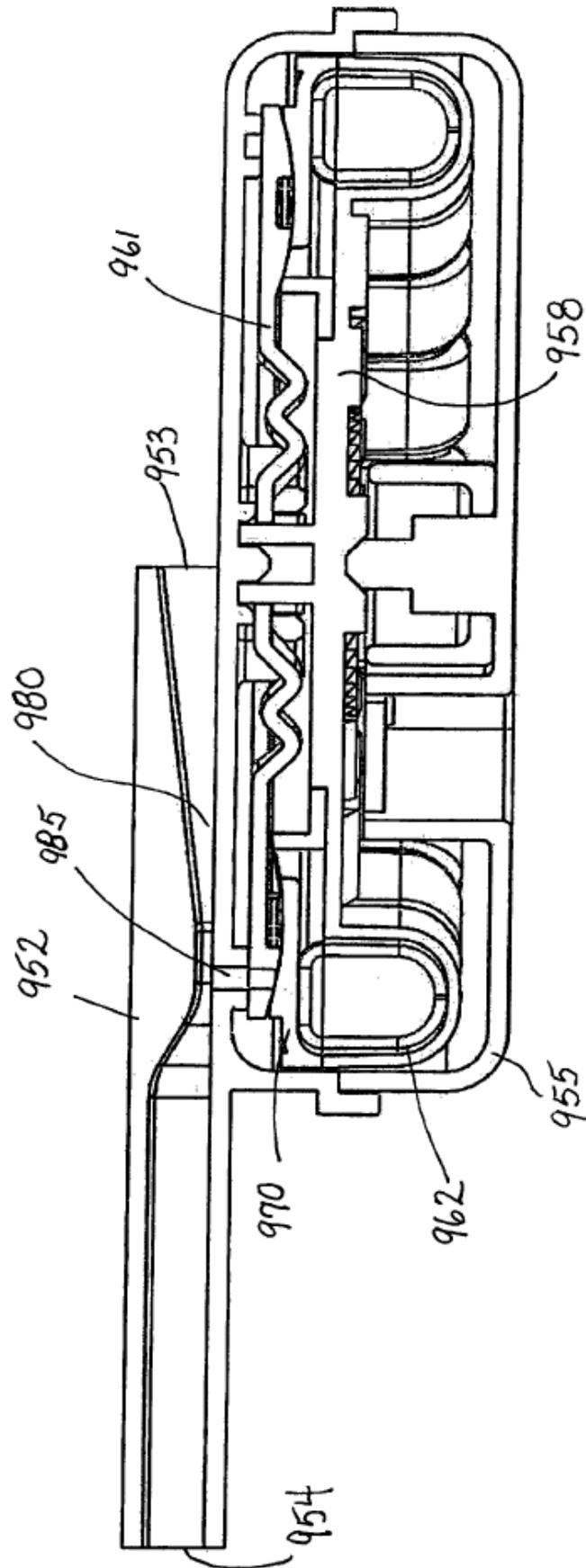


FIG. 66



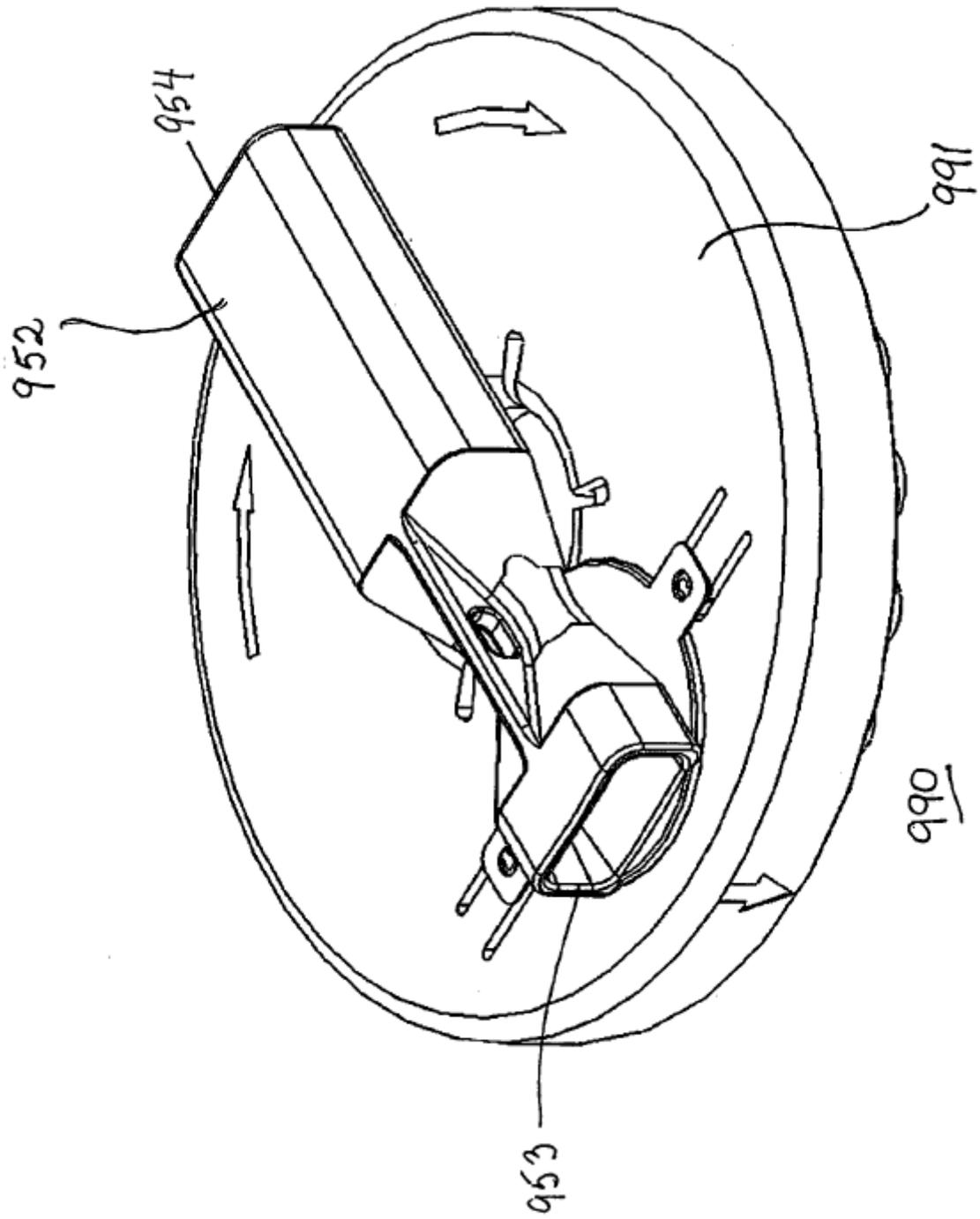


FIG. 68

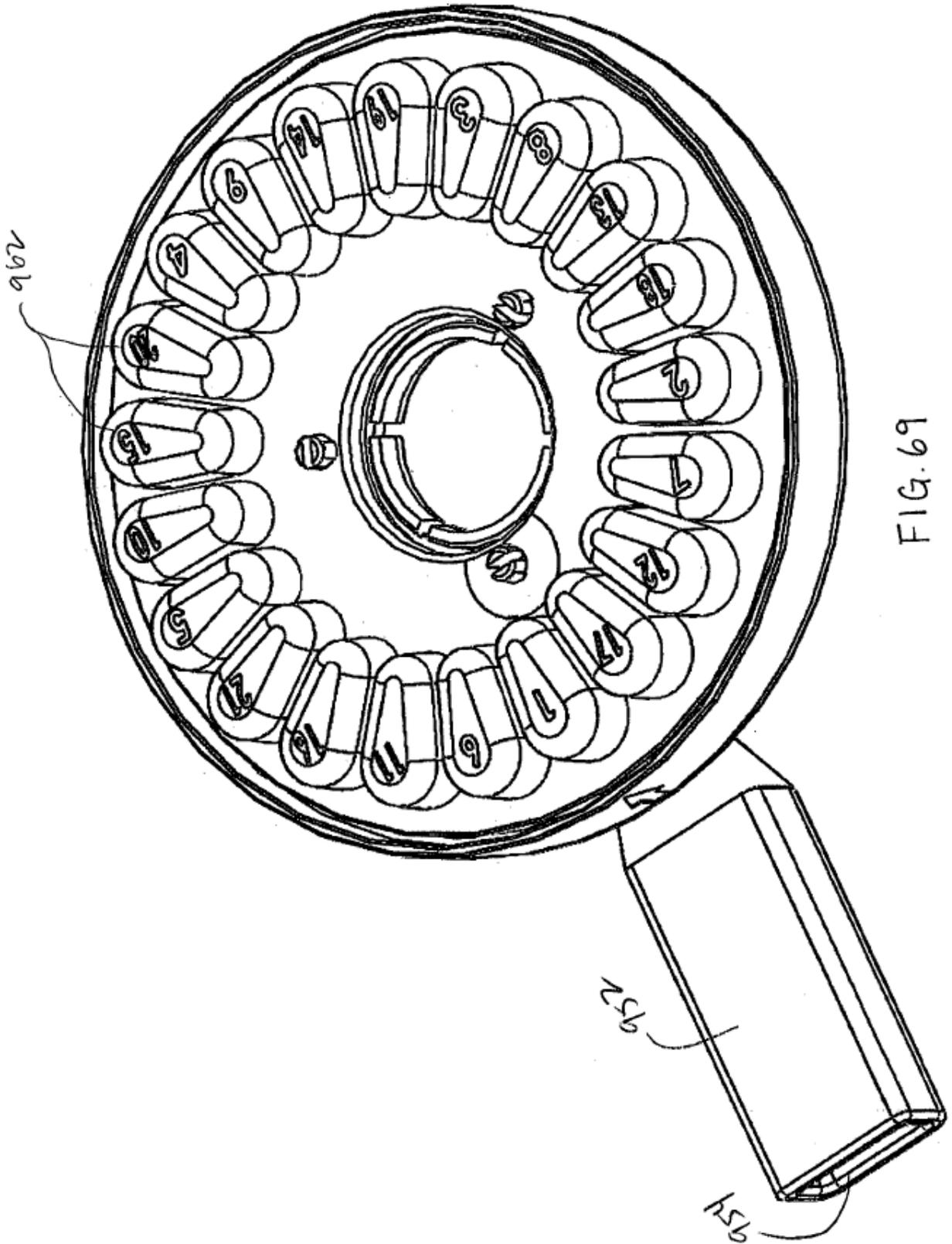
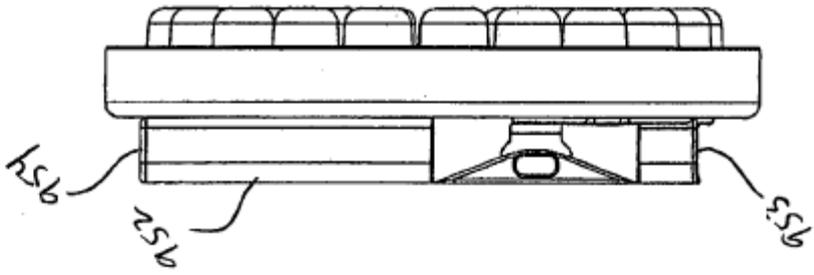
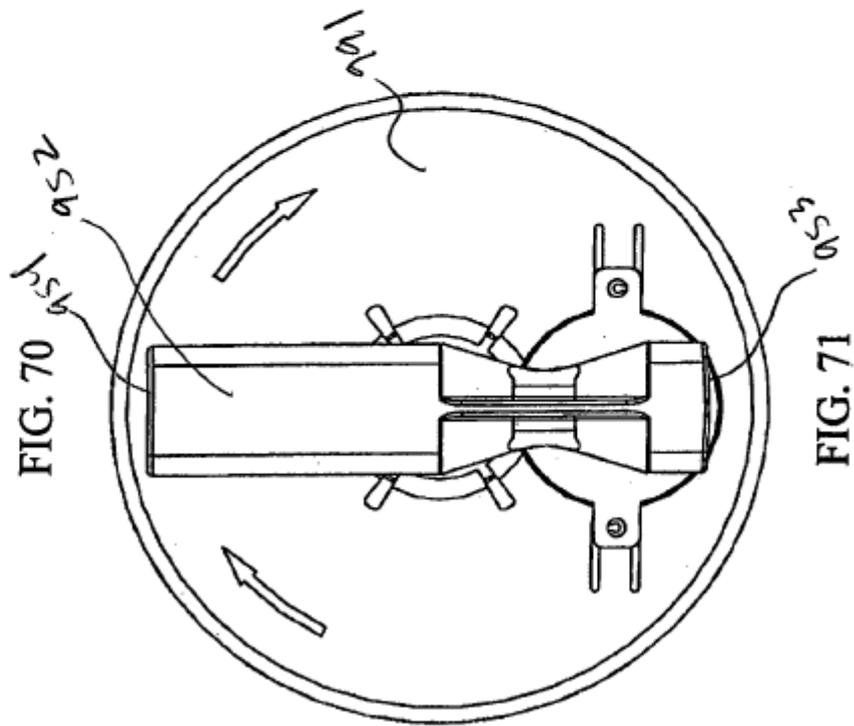
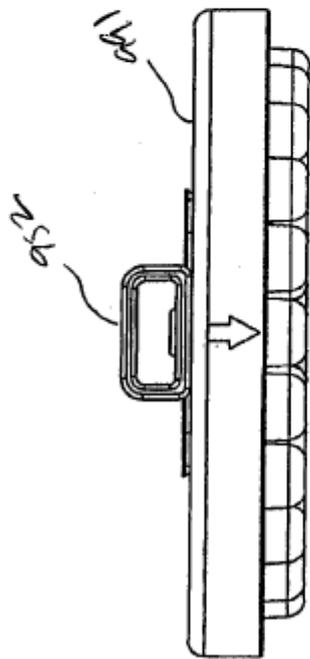
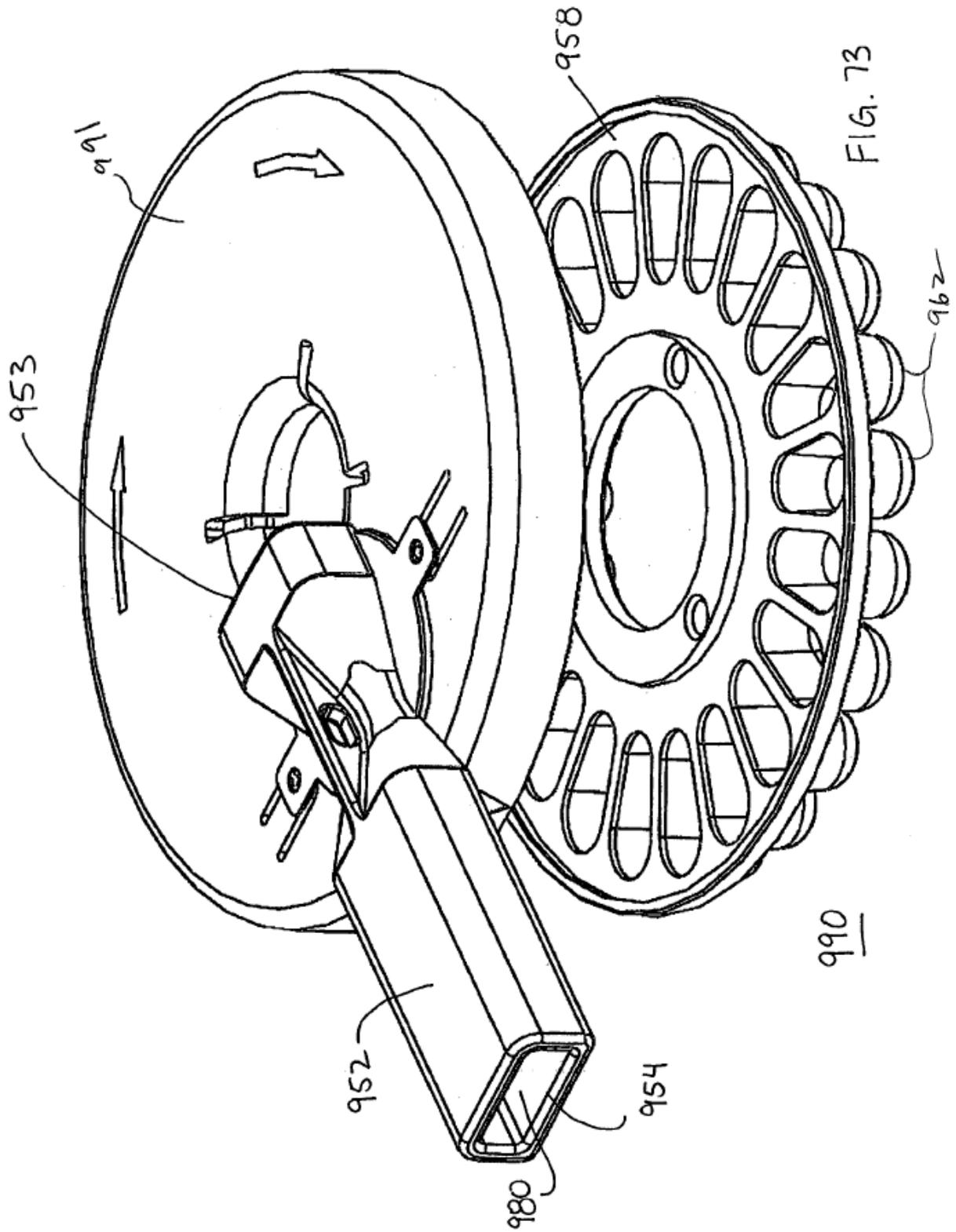


FIG. 69





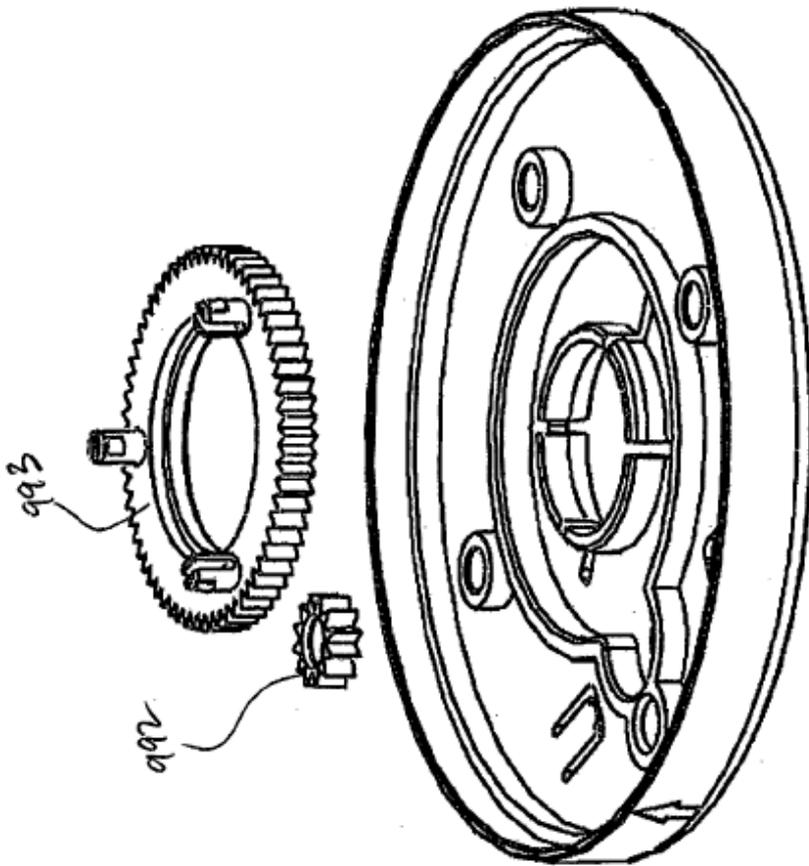
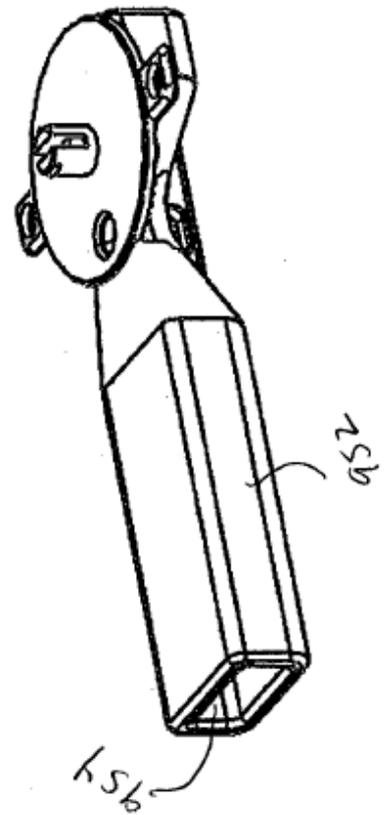


FIG. 74



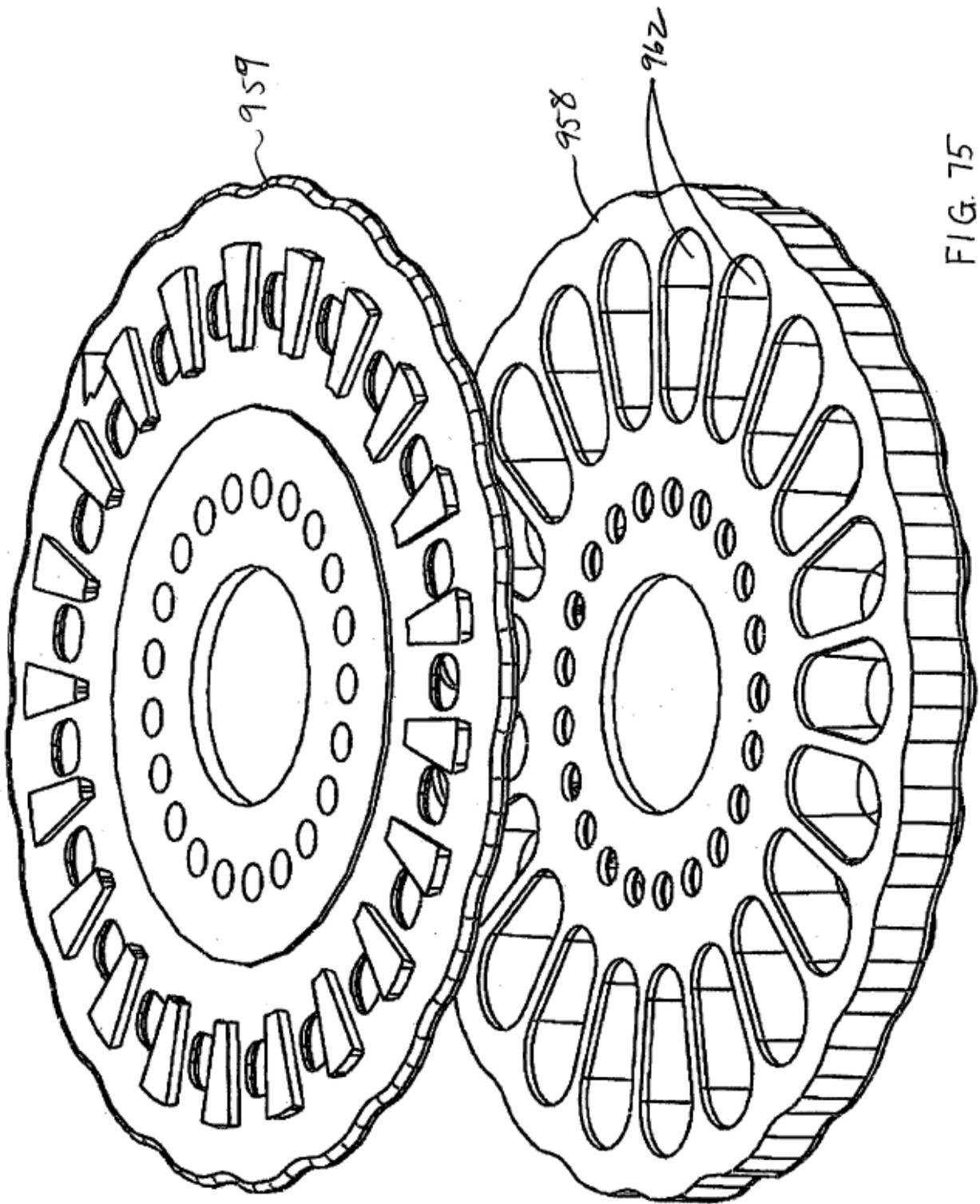


FIG. 75

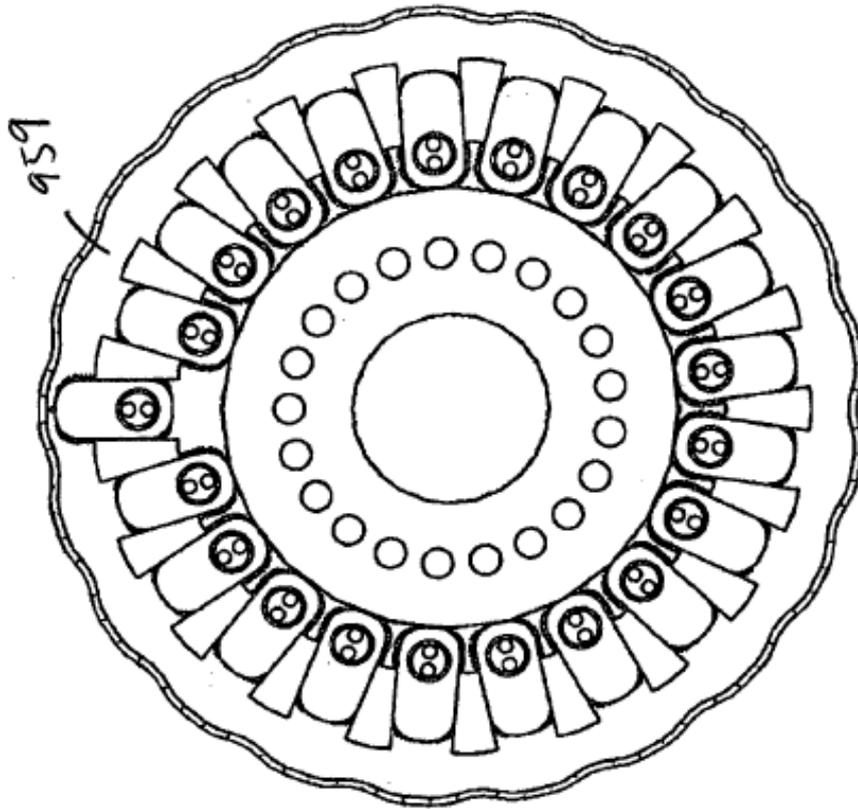


FIG. 77

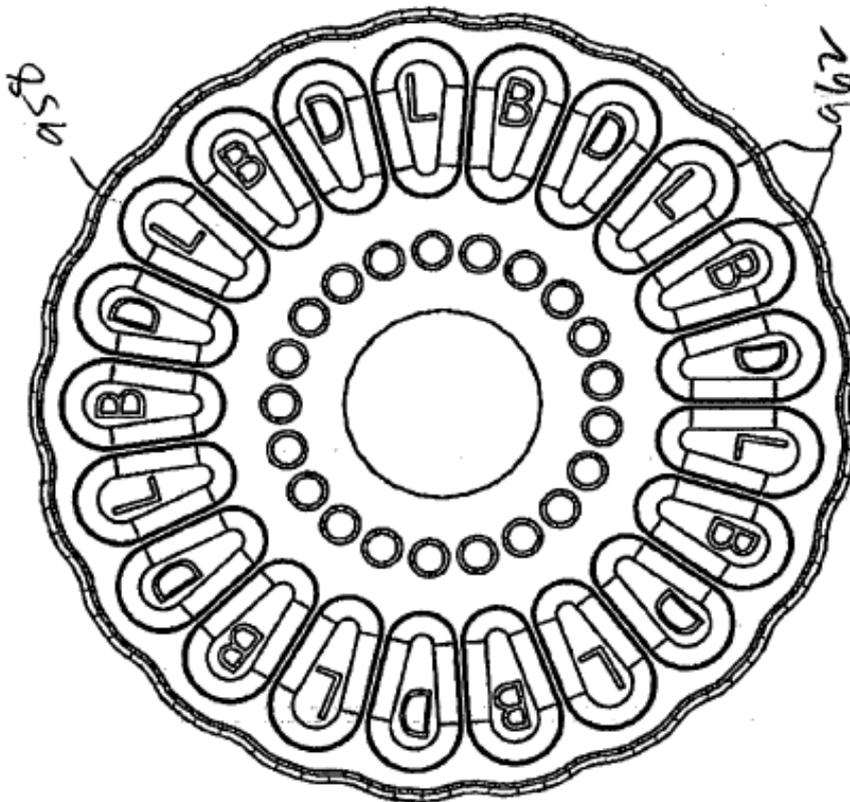


FIG. 76

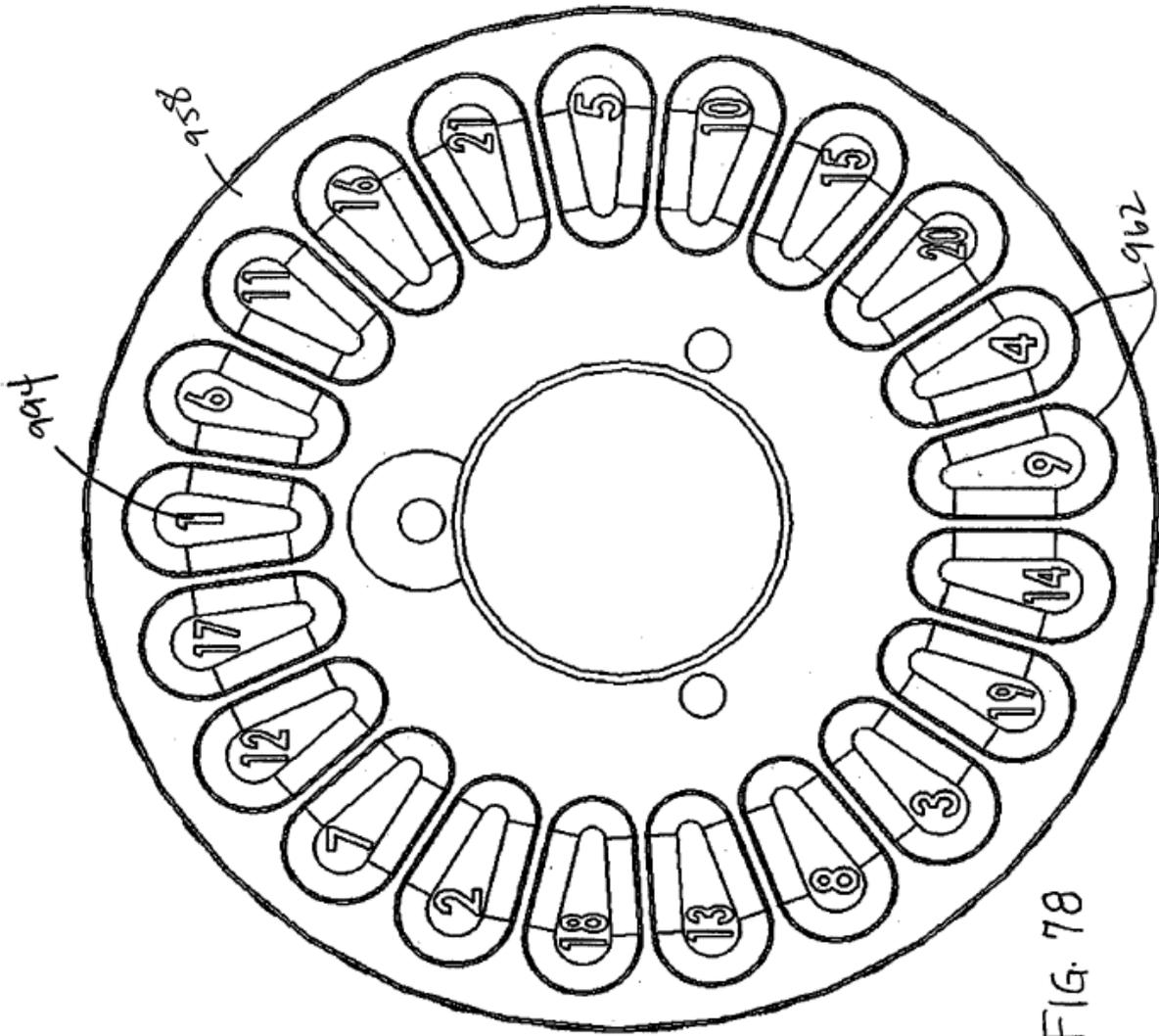


FIG. 78

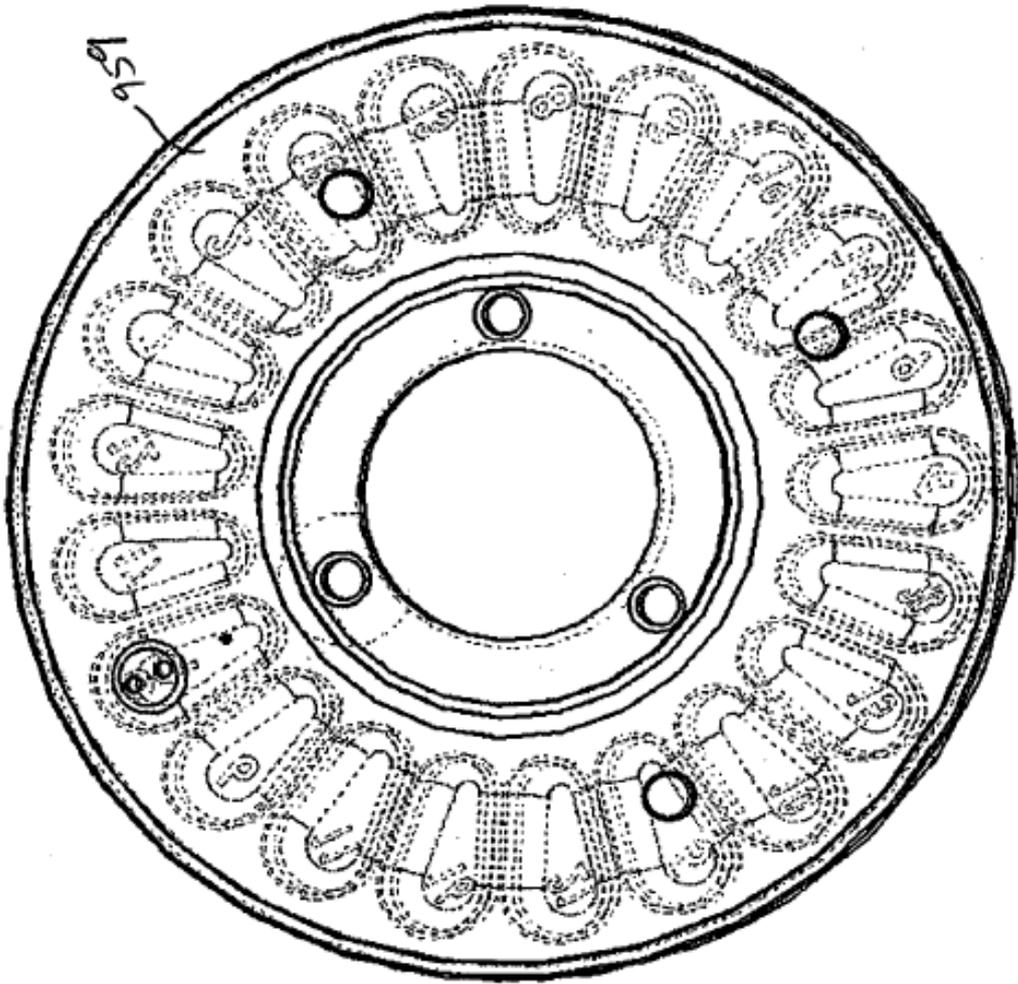


FIG. 79

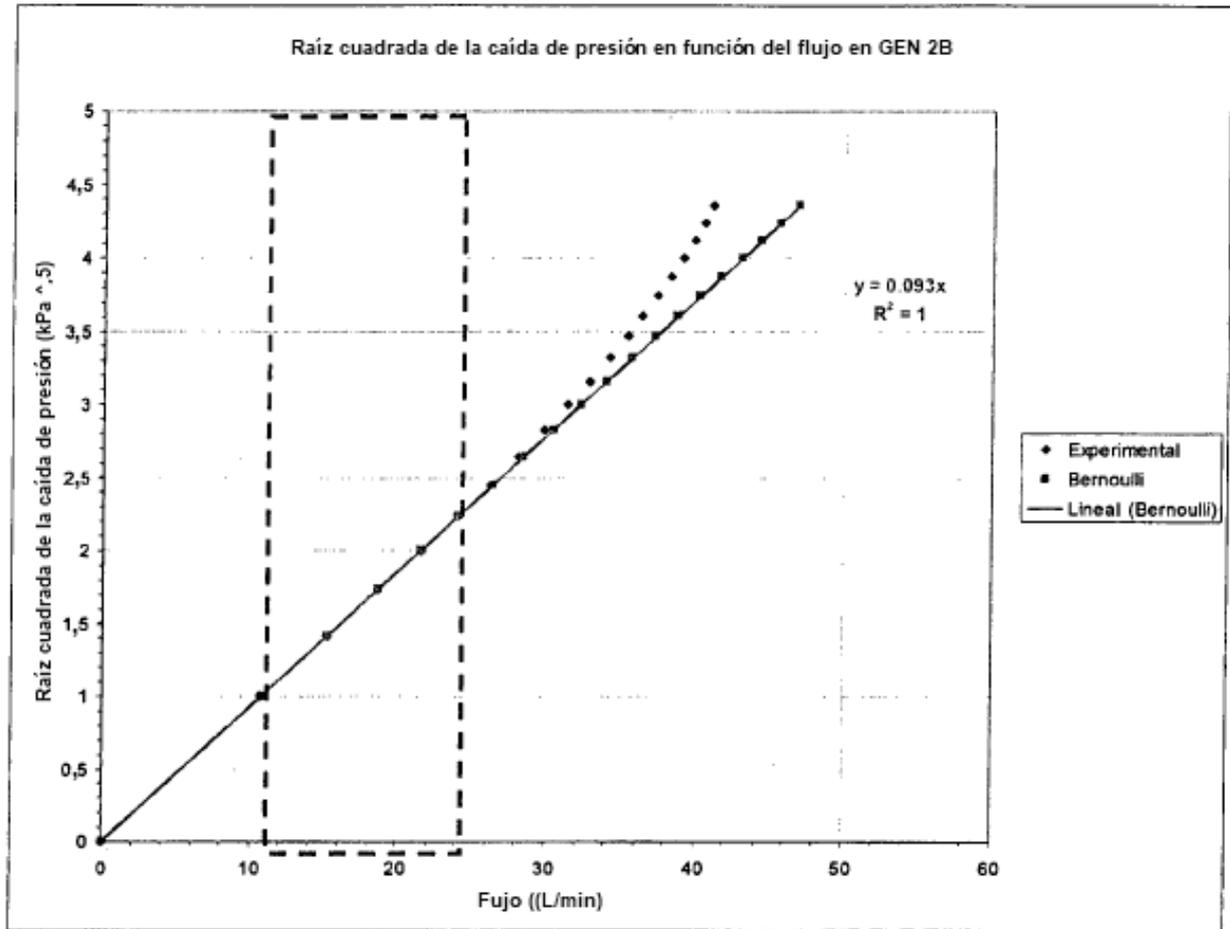
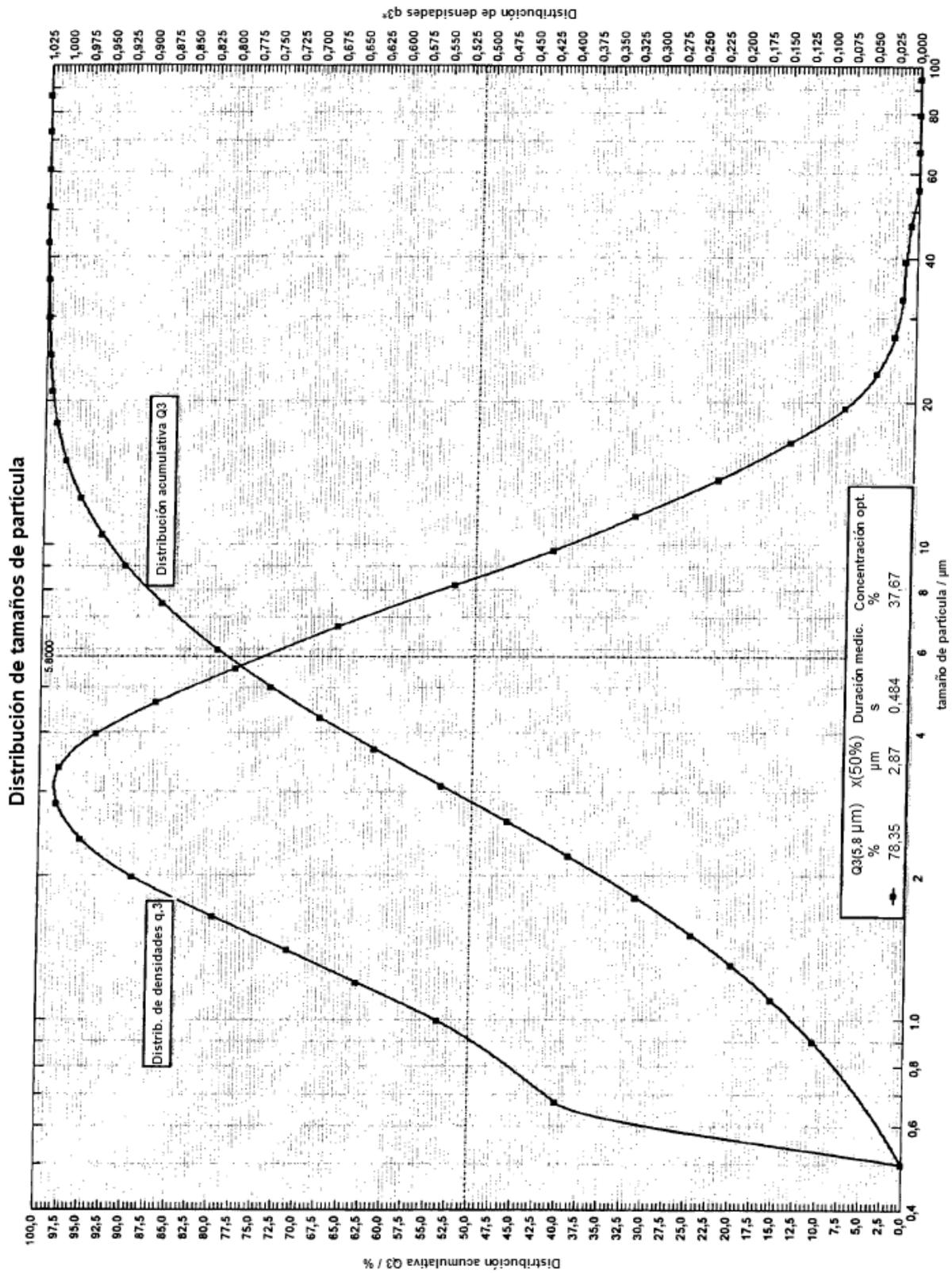


FIG. 80



**FIG. 81**