

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 518**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2015 PCT/IL2015/050248**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15136529**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2015 E 15715459 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3116569**

54 Título: **Inhalador activo de polvo seco**

30 Prioridad:

10.03.2014 US 201461950256 P

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

11.05.2018

73 Titular/es:

**INSPIRO MEDICAL LTD. (100.0%)
7 Golda Meir Street P.O. Box 4101 Science Park
7403650 Nes Ziona, IL**

72 Inventor/es:

KAUFMANN, NIMROD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 667 518 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

Inhalador activo de polvo seco

5 CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención, en algunas realizaciones de la misma, se refiere al campo de dispositivos de administración de polvo seco, y más particularmente, a métodos y sistemas para la administración controlada de polvo seco.

10 La inhalación de aerosoles terapéuticos o medicamentos en polvo seco son un método efectivo de administración de medicinas, aplicado frecuentemente para tratar enfermedades respiratorias. Actualmente se utilizan tres tipos principales de inhaladores: inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvo seco, y nebulizadores.

15 En un Inhalador de dosis medida (MDI), una solución se almacena en un cilindro presurizado que contiene un propulsor. El cilindro está montado en un accionador manual que tiene una boquilla y opcionalmente una cámara. El usuario exhala, y luego coloca la boquilla o la cámara en la boca, accionando el dispositivo para inhalar una dosis fija de medicamento en forma de aerosol.

20 Un Inhalador de polvo seco (DPI) administra un medicamento en forma de polvo seco a los pulmones. Una cantidad medida de medicación se carga manualmente en el inhalador antes de su uso, o se precarga dentro del inhalador. El usuario inserta la boquilla del inhalador en la boca, realiza una inhalación profunda, y aguanta la respiración durante unos segundos para permitir que las partículas inhaladas se asienten en vías respiratorias. La mayoría de los dispositivos DPI dependen de la tasa de flujo de inhalación del paciente para transferir el polvo desde el dispositivo (como una suspensión de gas de partículas sólidas), y para desaglomerar el polvo en partículas de aerosol lo
25 suficientemente pequeñas para que lleguen a los pulmones. Un flujo de inhalación insuficiente puede resultar en una administración inadecuada de la dosis y en una desaglomeración incompleta del polvo.

30 Los nebulizadores administran medicamentos en forma de aerosol. Se sopla aire comprimido a través o cerca de un medicamento líquido para convertirlo en aerosol. El aerosol luego es inhalado por el paciente usando una boquilla o una máscara facial. Algunos nebulizadores utilizan membranas vibratorias en vez de un compresor para producir el aerosol. Los nebulizadores están diseñados para una administración de medicamento de ciclo respiratorio prolongado. Mientras inhala los medicamentos en aerosol, el usuario respira de forma normal durante varios minutos hasta que se completa la transferencia de la dosis.

35 Los inhaladores de polvo seco conocidos en la técnica se ejemplifican en las siguientes publicaciones:

- Una solicitud de patente de EE.UU. n° de publicación 2004/0089299, para Bonney et al., titulada "Inhaler".
- 40 • Una solicitud de patente de EE.UU. n° 6,012,454 para Hodson et al., y titulada "Dry Powder Inhalation Device".
- Una solicitud de patente de EE.UU. n° de publicación 2007/272763 para Dunne et al., y titulada "Dispensing Device, Storage Device and Method for Dispensing Powder".
- Una solicitud de patente de EE.UU. n° de publicación 2005/263151 para Hochrainer et al., y titulada "Powder Inhaler Having a Nozzle with a Plurality of Channels".
- 45 • Una solicitud de patente de EE.UU. n° de publicación 2001/029948 para Ingle et al., y titulada "Systems and Methods for Extracting Powders from Receptacles".
- Una solicitud de patente de EE.UU. n° de publicación 2005/087189 para Crockford et al., y titulada "Drug Delivery Apparatus".
- Una solicitud de patente de EE.UU. n° de publicación 2008/035143 para Sievers et al., y titulada "Human-Powered Dry Powder Inhaler and Dry Powder Inhaler Compositions".
- 50 • Una solicitud de patente internacional n° de publicación WO2002/005879 para Brand et al., y titulada "Medicament Dispenser".
- Una solicitud de patente internacional n° de publicación WO2011/077414 para Kaufmann et al., y titulada "Dry Powder Delivery Device and Method".

55 Una técnica anterior adicional incluye: la patente de EE.UU. n.º 7.819.116; la patente de Estados Unidos n.º 7.520.278; la patente de EE.UU. n.º 7.458.373; la patente de EE.UU. n.º 7.322.355; la patente de EE.UU. n.º 7.117.867; la patente de EE.UU. la solicitud de patente n.º de publicación 2009/0095294; la solicitud de patente de EE.UU. n.º de publicación 2005/0056276; la solicitud de patente de EE. UU. n.º de publicación 2004/0079368; y la solicitud de patente n° de publicación 2003/0168057.

También comprendiendo una técnica anterior están la patente alemana n.º de publicación.19502725 A1, que se refiere a una unidad dispensadora por bomba para administrar un medio portado en un fluido desde una zona de retención; y la solicitud de patente de EE. UU. n.º de publicación 2011/0220106 A1, que se refiere a un inhalador para medicación para administrar de forma simultánea múltiples dosis de medicamentos, incluyendo una aguja de administración de medicamento que penetra los contenedores de medicación cuando se acciona el inhalador.

Una técnica anterior adicional incluye: la patente de EE. UU. 2.946.332, que se refiere a un insuflador que comprende un miembro de lanceta aplicado a una boquilla y se fuerza a su posición más baja de forma que el extremo de la aguja perfora y pase completamente a través de los extremos opuestos de la cápsula.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se define en las reivindicaciones independientes adjuntas 1, 12 y 14. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco contenido en una cápsula como se define en la reivindicación 1, el inhalador comprende: una cámara para la cápsula con un tamaño adecuado para que la cápsula se ajuste firmemente dentro de un volumen de sujeción de la cápsula; y al menos una aguja; donde la aguja se mueve a lo largo de un recorrido para introducir una parte de la aguja a través de la primera ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula, y en un interior del volumen de sujeción de la cápsula; y donde la aguja se mueve adicionalmente a lo largo del recorrido para mover la parte de la aguja desde el interior a una segunda ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula, el movimiento adicional a lo largo del recorrido fuerza la parte de la aguja contra una pared de la cápsula desde el interior para formar una salida de la cápsula para el medicamento en polvo seco. Posteriormente, la parte de la aguja se mueve pasada la segunda ubicación límite para salir del volumen de sujeción de la cápsula, y luego la parte de la aguja se retrae de vuelta al interior, desde la segunda ubicación límite, dejando una abertura de salida abierta. De acuerdo con algunos aspectos, no más del 20 % de la pared de la cápsula desplazada para formar la salida de la cápsula está dentro del interior de la cápsula tras la formación de la salida de la cápsula.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la forma y el tamaño de la salida de la cápsula vienen determinados por la sección transversal de la aguja.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la aguja comprende secciones transversales de al menos dos tamaños diferentes.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, las dos secciones transversales diferentes se producen en al menos dos secciones longitudinales respectivas, cada una con una sección transversal diferente a lo largo de las mismas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, una punta de la parte de la aguja comprende una sección cónica afilada.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la aguja comprende un lumen que tiene una entrada de gas y una salida de gas; y la salida se mueve al volumen de sujeción de la cápsula cuando la aguja se mueve a lo largo del recorrido hasta el interior.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el inhalador comprende una fuente de gas comprimido y un sistema de administración para el gas desde la fuente de gas comprimido hasta el lumen de la aguja.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el inhalador comprende al menos dos salidas de gas separadas espacialmente.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el inhalador comprende al menos una válvula para controlar de forma separada la administración de gas a través de cada una de las salidas de gas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la aguja se mueve para posicionar la salida del gas en al menos dos posiciones dentro del volumen de sujeción de la cápsula desde la cual el gas se administra dentro del volumen de sujeción de la cápsula.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el inhalador además comprende una funcionalidad de controlador conectada con el sistema de administración de gas para controlar la administración del gas comprimido a

la salida de gas.

De acuerdo con algunos aspectos, el inhalador además comprende una funcionalidad de sensor de flujo conectada con el controlador; el controlador determina los parámetros de respiración de un usuario del inhalador de acuerdo con las mediciones de tasa de flujo del sensor de flujo; el controlador controla la administración del gas comprimido en la cápsula, y controla así la administración del medicamento en polvo seco al usuario del inhalador, de acuerdo con los parámetros de respiración determinados.

De acuerdo con algunos aspectos, los parámetros de respiración se seleccionan de la lista que consiste en: tasa de flujo inspiratorio; volumen inspiratorio; fase inspiratoria; tasa de flujo espiratoria; volumen espiratorio; fase espiratoria; y pauta de respiración.

De acuerdo con algunos aspectos, el inhalador además comprende una interfaz de información acoplada con el controlador, el controlador proporciona directrices de respiración al usuario, mediante al interfaz de información.

De acuerdo con algunos aspectos, la interfaz de información opera para proporcionar directrices de respiración al usuario, antes de que la aguja se mueva a lo largo del recorrido.

De acuerdo con algunos aspectos, el inhalador puede administrar más de un único medicamento en polvo seco de forma simultánea.

De acuerdo con algunos aspectos, la cámara de la cápsula recibe de forma ajustada un grupo de cápsulas vinculadas físicamente, formando juntas una cadena continua de compartimentos de polvo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un módulo extraíble como se define en la reivindicación 12, el módulo adaptable a un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco contenido en una cápsula, el módulo comprende: una cámara para la cápsula con un tamaño adecuado para que sujete la cápsula de forma ajustada dentro de un volumen de sujeción de la cápsula; y al menos una aguja; donde la aguja se mueve a lo largo de un recorrido para introducir una parte de la aguja a través de una primera ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula, y en el interior del volumen de sujeción de la cápsula; y donde la aguja se mueve adicionalmente a lo largo del recorrido para mover la parte de la aguja desde el interior a una segunda ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula.

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona un kit que comprende el módulo, y al menos diez cápsulas que contienen un medicamento en polvo seco.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco contenido en una cápsula, el inhalador comprende: una cámara para la cápsula de un tamaño adecuado para sujetar de forma ajustada la cápsula dentro de un volumen de sujeción de la cápsula; y al menos una aguja que comprende un lumen de gas que tiene al menos una salida de gas que se mueve en el volumen de sujeción de la cápsula, y desde la cual se introduce gas en el volumen de sujeción de la cápsula.

De acuerdo con algunos aspectos, la al menos una salida de gas comprende al menos dos salidas de gas separadas especialmente.

De acuerdo con algunos aspectos, el inhalador comprende al menos una válvula para controlar de forma independiente la administración de gas a través de cada una de las al menos dos salidas de gas separadas espacialmente.

De acuerdo con algunos aspectos, la aguja se mueve dentro del volumen de sujeción de la cápsula de forma que la al menos una salida de gas libere gas desde al menos dos posiciones dentro del volumen de sujeción de la cápsula.

De acuerdo con algunos aspectos, el inhalador produce una pluralidad de regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula desde la al menos una salida de gas controlando de forma independiente el flujo de gas desde cada salida.

De acuerdo con algunos aspectos, al menos uno de la pluralidad de regímenes comprende un vórtice que llena sustancialmente el interior de la cápsula con gas girando en una primera dirección de rotación.

De acuerdo con algunos aspectos, al menos uno de la pluralidad de regímenes de flujo comprende el gas fluyendo en una pluralidad de direcciones de rotación.

De acuerdo con algunos aspectos, al menos uno de la pluralidad de regímenes comprende un vórtice que llena sustancialmente el interior de la cápsula con gas girando en una segunda dirección de rotación.

5 De acuerdo con un aspecto, se proporciona un módulo extraíble que se adapta a un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco contenido en una cápsula, el módulo comprende: una cámara para la cápsula de un tamaño adecuado para sujetar de forma ajustada la cápsula dentro de un volumen de sujeción de la cápsula; y al menos una aguja que comprende un lumen de gas que tiene al menos una salida de gas que se mueve en el volumen de sujeción de la cápsula, y desde la cual se introduce gas en el volumen de sujeción de la cápsula.

10

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un kit que comprende el módulo, y al menos diez cápsulas que contienen un medicamento en polvo seco.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de una cápsula de inhalador que contiene un medicamento en polvo seco con una salida de la cápsula para el medicamento como se define en la reivindicación 14, el método comprende: introducir una aguja en un interior de la cápsula; perforar una pared de la cápsula del inhalador forzando la aguja contra la pared desde el interior de la cápsula para definir la salida de la cápsula, mover la aguja para desobstruir la salida de la cápsula, y dispersar el medicamento desde la cápsula del inhalador dirigiendo gas comprimido a la cápsula desde al menos un elemento que tiene una salida de gas posicionada dentro de la cápsula. De acuerdo con una realización de la invención, no más del 20 % de la pared de la cápsula desplazada para formar la salida de la cápsula está dentro del interior de la cápsula tras la formación de la salida de la cápsula. De acuerdo con algunos aspectos, el gas se dirige desde al menos dos posiciones de salida de gas separadas dentro de la cápsula.

25 De acuerdo con algunos aspectos, el flujo de gas se controla de forma independiente para cada una de las al menos dos posiciones de salida de gas separadas.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un método de expulsión de un medicamento en polvo seco desde una cápsula del inhalador, que comprende: soplar gas a través de al menos dos salidas de gas posicionadas dentro de un volumen interior de la cápsula del inhalador.

30 De acuerdo con algunos aspectos, la administración del gas soplado a las al menos dos salidas se controla de forma independiente para cada salida.

35 De acuerdo con algunos aspectos, el método comprende permitir que el gas y el medicamento en polvo suspendido salgan de la cápsula del inhalador a través de una salida de la cápsula.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un método para administrar activamente un medicamento en polvo seco contenido en una cápsula, el método comprende: introducir una aguja que tiene una salida de gas en un interior de la cápsula; perforar una pared de la cápsula forzando la aguja contra la pared desde el interior de la cápsula para definir la salida de la cápsula; posicionar la salida de gas de la aguja dentro de la cápsula; dirigir el gas comprimido en la cápsula desde la salida de gas de la aguja.

45 De acuerdo con algunos aspectos, el gas comprimido se administra desde las salidas en al menos dos posiciones diferentes dentro de la cápsula en al menos dos regímenes de flujo, y la salida de la cápsula se posiciona de forma que las partículas que salen de la salida de la cápsula en un primer régimen de flujo se seleccionan por la posición de la salida de la cápsula que es de un tamaño o densidad diferente que las partículas que salen de la salida de la cápsula en un segundo régimen de flujo.

50 De acuerdo con algunos aspectos, el gas comprimido se administra desde las salidas en al menos dos regímenes de flujo, y el tamaño de la salida de la cápsula aumenta entre los dos regímenes de flujo.

De acuerdo con algunos aspectos, el tamaño de la salida se aumenta forzando la aguja aún más en la salida de la cápsula que durante la formación inicial de la salida de la cápsula.

55

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un módulo extraíble que se adapta a un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco contenido en una cápsula, el módulo comprende una vía aérea de flujo de polvo; donde la vía aérea de flujo de polvo es conectable para que esté en comunicación fluida con una vía aérea de una sección base del inhalador; y donde la vía aérea del flujo de polvo comprende regiones del inhalador a través de las cuales el polvo fluye tras la administración del medicamento en polvo seco.

60

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un inhalador para su uso con un módulo extraíble que se adapta a un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco contenido en una cápsula, que comprende una vía aérea de flujo de gas conectable para que esté en comunicación fluida con una vía aérea de flujo de polvo de un módulo a través del cual el polvo del medicamento fluye cuando se administra el medicamento en polvo seco.

De acuerdo con algunos aspectos, el inhalador comprende un controlador conectado funcionalmente con al menos uno del grupo que consiste en una fuente de gas presurizada, un sensor de flujo de gas, y una válvula.

10 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y/o científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que será comprendido comúnmente por aquellos expertos en la técnica a los que se refiere la invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de las realizaciones de la presente invención, a continuación, se describirán métodos y/o materiales ejemplares. En caso de conflicto, la especificación de la patente, incluyendo las
15 definiciones, prevalecerá. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no tienen la intención de ser necesariamente limitantes.

Como aquellos expertos en la técnica apreciarán, los aspectos de la presente invención pueden realizarse como un sistema, método o producto de programa informático. Por tanto, aspectos de la siguiente invención pueden tomar la forma de una realización completa de hardware, una realización completa de software (incluyendo firmware, software residente, micro código, etc.), o una realización que combine aspectos de software y hardware que pueden nombrarse generalmente en el presente documento como "circuito", "módulo" o "sistema". Además, algunas realizaciones de la presente invención pueden tomar la forma de un producto de programa informático realizado en uno o más soportes legibles por ordenador que tiene un código de programa legible integrado en el mismo. La
20 implementación del método y/o sistema de algunas realizaciones de la invención puede implicar realizar y/o completar tareas seleccionadas manualmente, automáticamente o como una combinación de ambas. Además, de acuerdo con la instrumentación y equipo reales de algunas realizaciones del método y/o sistema de la invención, podrían implementarse varias tareas seleccionadas mediante hardware, mediante software o mediante firmware y/o una combinación de los mismos, usando un sistema operativo.

30 Por ejemplo, el hardware para realizar tareas seleccionadas de acuerdo con algunas realizaciones de la invención podría implementarse como un chip o un circuito. Como software, las tareas seleccionadas de acuerdo con algunas realizaciones de la invención podrían implementarse como una pluralidad de instrucciones de software que se ejecutan por un ordenador usando cualquier sistema operativo adecuado. En una realización ejemplar de la
35 invención, una o más tareas de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de un método y/o sistema como se describe en el presente documento se realizan mediante un procesador de datos, como una plataforma de computación para ejecutar una pluralidad de instrucciones. Opcionalmente, el procesador de datos incluye una memoria volátil para almacenar instrucciones y/o datos y/o un almacenamiento no volátil, por ejemplo, un disco duro magnético y/o soporte extraíble, para almacenar instrucciones y/o datos. Opcionalmente se proporciona también una
40 conexión de red. Opcionalmente se proporcionan también una pantalla y/o un dispositivo de entrada para el usuario como un teclado o ratón.

Puede utilizarse cualquier combinación de uno o más soportes legibles por ordenador para algunas realizaciones de la invención. El soporte legible por ordenador puede ser un soporte de señal legible por ordenador o un soporte de almacenamiento legible por ordenador. Un soporte de almacenamiento legible por ordenador puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, un sistema, aparato o dispositivo electrónico, magnético, óptico, electromagnético, infrarrojo o semiconductor, o cualquier combinación adecuada de los anteriores. Más ejemplos específicos (una lista no exhaustiva) del soporte de almacenamiento legible por ordenador incluirían los siguientes: una conexión eléctrica que tiene uno o más cables, un disquete portátil de ordenador, un disco duro, una memoria de acceso aleatorio
50 (RAM), una memoria solo lectura (ROM), una memoria solo lectura programable borrable (EPROM o memoria Flash), una fibra óptica, una memoria solo lectura en disco compacto portátil (CD-ROM), un dispositivo de almacenamiento óptico, un dispositivo de almacenamiento magnético, o cualquier combinación de los anteriores. En el contexto de este documento, un soporte de almacenamiento legible por ordenador puede ser un soporte tangible que puede contener o almacenar un programa para su uso por, o en conexión, con un sistema, aparato o dispositivo
55 de ejecución de instrucciones.

Un soporte de señal legible por ordenador puede incluir una señal de datos propagados con un código de programa legible por ordenador integrado en la misma, por ejemplo, en banda base o como parte de una onda portadora. Dicha señal propagada puede tomar diferentes formas, incluyendo, pero sin limitación, electromagnética, óptica o
60 cualquier combinación adecuada de las mismas. Un soporte de señal legible por ordenador puede ser cualquier

soporte legible por ordenador que no sea un soporte de almacenamiento legible por ordenador y que pueda comunicarse, propagar o transportar un programa para su uso por, o en conexión con un sistema, aparato o dispositivo de ejecución de instrucciones.

- 5 El código de programa integrado en un soporte legible por ordenador y/o los datos usados pueden por tanto transmitirse usando cualquier soporte apropiado, incluyendo, pero sin limitación inalámbrico, línea de cable, cable de fibra óptica, RF, etc., o cualquier combinación adecuada de los anteriores.

10 El código del programa de ordenador para realizar las operaciones de algunas realizaciones de la presente invención puede escribirse en cualquier combinación de uno o más lenguajes de programación, incluyendo un lenguaje de programación orientado a objeto, como Java, Smalltalk, C++ o similares y lenguajes de programación de procedimiento convencional, como el lenguaje de programación "C" o lenguajes de programación similares. El código de programa puede ejecutarse completamente en el ordenador del usuario, parcialmente en el ordenador del usuario, como paquete de software independiente, parcialmente en el ordenador del usuario y parcialmente en un
15 ordenador remoto o completamente en el ordenador o servidor remoto. En el último escenario, el ordenador remoto puede conectarse con el ordenador del usuario a través de cualquier tipo de red, incluyendo una red de área local (LAN) o una red de área amplia (WAN), o la conexión puede realizarse con un ordenador externo (por ejemplo, a través de Internet usando un Proveedor de servicios de Internet).

20 Algunas realizaciones de la presente invención pueden describirse a continuación con referencia a ilustraciones de un diagrama de flujo y/o diagramas de bloque de los métodos, aparatos (sistemas) y productos de programa informático de acuerdo con las realizaciones de la invención. Se comprenderá que cada bloque de las ilustraciones del diagrama de flujo y/o los diagramas de bloque, y combinaciones de bloques en las ilustraciones del diagrama de flujo y/o los diagramas de bloque, pueden implementarse mediante instrucciones del programa informático. Estas
25 instrucciones de programa informático pueden proporcionarse a un procesador de un ordenador de uso general, un ordenador especializado, u otro aparato para el procesamiento de datos programables para producir una máquina, de forma que las instrucciones, que se ejecutan a través del procesador del ordenador u otro aparato para el procesamiento de datos programables, creen medios para implementar las funciones/actos especificados en el diagrama de flujo y/o el diagrama de bloque o bloques.

30 Estas instrucciones de programa informático pueden también almacenarse en un soporte legible por ordenador que pueda dirigirse a un ordenador, otro aparato para el procesamiento de datos programables, u otros dispositivos para que funcionen de cierta manera, de forma que las instrucciones almacenadas en el soporte legible por ordenador produzcan un artículo de fabricación que incluya instrucciones que implementen la función/acto especificado en el
35 diagrama de flujo y/o diagrama de bloque o bloques.

Las instrucciones del programa informático pueden cargarse también en un ordenador, otro aparato para el procesamiento de datos programables, u otros dispositivos para causar que una serie de etapas operativas se realicen en el ordenador, otro aparato programable u otros dispositivos para producir un proceso implementado por
40 ordenador de forma que las instrucciones que se ejecutan sobre el ordenador u otro aparato programable proporcione procesos para implementar las funciones/actos especificados en el diagrama de flujo y/o diagrama de bloque o bloques.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

45 Algunas realizaciones de la invención se describen en el presente documento, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos que acompañan. Haciendo referencia específica ahora a los dibujos con más detalle, se enfatiza que los particulares mostrados son a modo de ejemplo, y con fines de explicación ilustrativa de las realizaciones de la invención. En este aspecto, la descripción tomada con los dibujos hace evidente para aquellos expertos en la técnica
50 cómo las realizaciones de la invención pueden ponerse en práctica.

En los dibujos:

La FIG. 1 ilustra esquemáticamente un diagrama de bloque de los componentes de un inhalador activo portátil, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención;
55 La FIG. 2 ilustra esquemáticamente una vista parcial de algunos de los componentes internos de un inhalador activo portátil, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención;
Las FIGs. 3A-3I ilustran esquemáticamente una cápsula de un medicamento en polvo seco, perforada por las agujas de perforación del inhalador activo portátil, y proporcionada con gas comprimido a través de las agujas, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención;
60 Las FIGs. 4A-4F ilustran esquemáticamente un inhalador activo portátil, de acuerdo con algunas

realizaciones ejemplares de la invención;

La FIG. 5 ilustra esquemáticamente la curva de tasa de respiración, de acuerdo con algunos aspectos;

La FIG. 6 ilustra esquemáticamente un método ejemplar para operar un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco durante una única inhalación por parte del paciente;

5 La FIG. 7 ilustra esquemáticamente un método ejemplar para operar un inhalador para administrar un medicamento en polvo seco de una forma prolongada durante ciclos de respiración consecutivos del paciente;

La FIG. 8 ilustra esquemáticamente un método para administrar un medicamento en polvo seco a un usuario y perforar hacia afuera las salidas de la cápsula;

10 La FIG. 9 ilustra esquemáticamente un método para administrar un medicamento en polvo seco a un usuario y producir varios regímenes de flujo de gas dentro de una cápsula de medicamento en polvo seco;

Las FIGs. 10A-10C juntas comprenden una ilustración esquemática de un método ejemplar para operar un inhalador con un cabezal desechable para administrar un medicamento en polvo seco durante una pluralidad de inhalaciones por parte de un paciente;

15 Las FIGs. 11A-11D juntas comprenden una ilustración esquemática de un método ejemplar para operar un inhalador con un cabezal desechable para administrar un medicamento en polvo seco durante una única inhalación por parte del paciente;

La FIG. 12 muestra una hoja de resumen de datos registrados ejemplar para un inhalador;

20 Las FIGs. 13A-13C ilustran esquemáticamente un inhalador con cabezal reemplazable, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención; y

Las FIGs. 14A-14B muestran un tapón para un inhalador en su sitio y tras quitarse, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ESPECÍFICAS DE LA INVENCION

25 La presente invención, en algunas realizaciones de la misma, se refiere al campo de dispositivos de administración de polvo seco, y más particularmente, a métodos y sistemas para la administración controlada de polvo seco.

Visión general

30 Un amplio aspecto de algunas realizaciones de la presente invención se refiere a un inhalador para extraer un medicamento en polvo seco de una cápsula, y para administrar el medicamento a un paciente. En algunas realizaciones, el inhalador incluye una fuente de gas comprimido, al menos un lumen de administración de gas, al menos una válvula, al menos una aguja perforadora, y al menos una cámara para cápsula. La cámara para la cápsula recibe y sujeta la cápsula que contiene el medicamento en polvo seco. La aguja perforadora y/o la cámara

35 para la cápsula se mueven una con respecto a la otra (por ejemplo, la cámara para la cápsula se mueve con respecto a las agujas, y/o viceversa). Opcionalmente, el lumen de administración de gas se sitúa a lo largo (por ejemplo, axialmente en) de la aguja perforadora. La válvula regula el flujo de gas comprimido a través del lumen de administración de gas. En algunas realizaciones, el lumen de gas además incluye al menos una salida para administrar el gas en la cápsula. En algunas realizaciones, el gas se administra a la cápsula desde una fuente de presurización (dispositivo activo). En algunos aspectos, el gas se administra a la cápsula capturando una parte del diferencial de presión desarrollado por la inhalación del paciente (por ejemplo, la inhalación del paciente crea un diferencial de presión a través de la cápsula, incluyendo flujo a través de una aguja que penetra en la cápsula y sale de una salida de la cápsula).

45 Un aspecto se refiere a la determinación del flujo de gas dentro de una cápsula usada para liberar, dispersar y/o desaglomerar un medicamento en polvo seco. En algunos aspectos, se administra un régimen de flujo de gas dentro de la cápsula, donde los parámetros del régimen de flujo se refieren a las características del flujo; por ejemplo: dirección del flujo, velocidad del gas, trayectoria, presión, tasa de flujo, y/o esquema del flujo (laminar o turbulento).

50 En algunos aspectos, se selecciona un régimen de flujo de gas para reducir o eliminar la incidencia de zonas muertas de flujo. Por ejemplo, un flujo caótico y/o variable (como el flujo desde dos regímenes de flujo independientes) se genera para ayudar a asegurar que todas las regiones de la cápsula interior son barridas por la corriente de gas. En algunos aspectos, se selecciona un régimen de flujo de gas para crear una condición preferida de separación. Por ejemplo, se proporciona opcionalmente un "vórtice centrifugador" para todo o parte de un periodo del flujo de gas. Opcionalmente, se seleccionan condiciones (mediante la ubicación de la abertura relativa al entorno de la cápsula, y/o mediante restricción de las fuerzas transversales/turbulencia, por ejemplo), de forma que las partículas grandes (por ejemplo) se mantienen preferencialmente alejadas de una apertura de salida de la cápsula, mientras que se permite que salgan las partículas más pequeñas. Esta diferenciación se crea, por ejemplo, mediante la acción centrifugadora de un vórtice de flujo, y/o mediante la administración pulsada de gas donde hay un desfase

60 (de, por ejemplo, 10 mseg, 50 mseg, 100 mseg, 200 mseg, 500 mseg, u otro valor más grande, más pequeño o

intermedio) entre la inyección de gas relativamente energética (de, por ejemplo, 1 l/min, 0,5 l/min, 0,25 l/min, u otra tasa de flujo más grande, más pequeña o intermedia) a una cápsula (para su desaglomeración), y un periodo menos energético de descompresión (desde una presión inicialmente elevada dentro de la cápsula debido a la presurización durante la inyección de gas) a través de una apertura de la cápsula (que provoca la dispersión). En algunos aspectos, hay un cambio entre los regímenes adecuado para las diferentes funciones. Por ejemplo, se selecciona un régimen temprano para maximizar la desaglomeración y/o la dispersión de las partículas pequeñas (opcionalmente, la energía del flujo se aumenta para un volumen de flujo concreto; por ejemplo, se administran múltiples ráfagas cortas de gas a alta presión en vez de una presión más baja de una administración de gas más continua). En algunas realizaciones, el ciclo de trabajo de la ráfaga es de aproximadamente el 50 %. En algunos aspectos, el ciclo de ráfagas es de aproximadamente el 10 %, 25 %, 66 %, 90 %, 100 % u otro ciclo de trabajo más pequeño o intermedio.

En algunos aspectos, se selecciona el último régimen para maximizar el vaciado de los contenidos de la cápsula (por ejemplo, se aumenta la variación de la dirección del flujo y/o la fuente espacial, y/o se aumenta el tamaño de la apertura de la salida de la cápsula). En algunos aspectos, el cambio entre regímenes se usa para garantizar el vaciado del polvo residual: por ejemplo, se proporciona un primer régimen de flujo, y luego un segundo (opcionalmente un segundo y más) régimen de flujo barre las regiones de polvo residual dejadas por el primer régimen.

Opcionalmente, los regímenes de flujo de gas se producen dirigiendo el gas comprimido a la cápsula desde al menos dos entradas de gas de la cápsula separadas espacialmente (alternativamente descritas como salidas de la aguja o del lumen). Opcionalmente, el gas que sale de las salidas de la aguja separadas también se controla por separado. El control comprende, por ejemplo, abrir o cerrar (total o parcialmente) una válvula que permite el paso por una o más entradas, y/o la regulación de un diferencial de presión que extrae el gas de la salida de la aguja. Por ejemplo, el gas puede dirigirse a través de diferentes lúmenes de gas, diferentes salidas de gas del mismo lumen de gas, y/o una salida de gas puede moverse para producir diferentes regímenes de flujo de gas. Así, las diferentes ubicaciones de las salidas de la aguja, y/o la combinación diferente de ubicaciones de salida, producen diferentes regímenes de flujo de gas. Opcionalmente, los regímenes de flujo de gas se modifican mediante la forma de las salidas de gas (por ejemplo, una salida de gas circular o una salida en forma de ranura), el tamaño de las salidas, y/u otras características de la salida, como el diámetro del lumen. Por ejemplo, en algunos aspectos, el lumen de una aguja es de aproximadamente 1,0 mm de diámetro. Opcionalmente, el diámetro del lumen de la aguja es de aproximadamente 0,5 mm, 0,75 mm, 1,25 mm, 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, u otro diámetro más grande, más pequeño o intermedio. En algunos aspectos, el diámetro de salida del lumen es de, por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm. Opcionalmente, el diámetro de salida del lumen es de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mm, 0,25 mm, 0,5 mm, 0,75 mm, 1,5 mm u otro diámetro más grande, más pequeño o intermedio. Opcionalmente, se utilizan aberturas de más de un tamaño (por ejemplo, se modula un flujo mayor mediante un flujo menor, la proporción de los dos flujos se establece al menos en parte mediante la proporción de apertura de 2:1, 3:1, 4:1 u otra proporción más grande, más pequeña o intermedia).

En algunos aspectos, los regímenes de flujo de gas se varían regulando la tasa de flujo de gas mediante las salidas de gas. Por ejemplo, el gas se administra continuamente o en ráfagas (cuya duración y/o frecuencia se regulan), el gas puede ser administrado a diferentes tasas, presiones, velocidades y/o cantidades. Así, al controlar el flujo de gas a través de las salidas de gas, la ubicación de la salida, el tamaño y/o forma de la salida, y/o la presión del gas comprimido, los regímenes de flujo de gas pueden variarse adicionalmente.

Un aspecto de algunas realizaciones de la invención actual se refiere a dirigir el gas comprimido a la cápsula desde ubicaciones espacialmente diferentes dentro de la cápsula. Las ubicaciones espacialmente diferentes son, por ejemplo, ubicaciones en las cuales se mueve la misma abertura (se traslada o gira, por ejemplo) a lo largo del tiempo, y/o se proporcionan dos o más aberturas. Las ubicaciones espacialmente diferentes se distinguen opcionalmente, mediante la posición axial. Por ejemplo: una ubicación está más centrada axialmente que la otra. Potencialmente, esto afecta a la tendencia y/o carácter del flujo del vórtice dentro de la cápsula. En algunas realizaciones, las ubicaciones espacialmente se distinguen mediante la posición relativa a una salida de la cápsula (salida de dispersión). Potencialmente, la salida de la aguja en la cápsula que está más cerca de una salida de la cápsula causa menos dispersión inicial de polvo (por ejemplo, debido al polvo que "se queda atrás"), que una salida que está posicionada a más distancia de la salida de la cápsula. En algunas realizaciones, el gas comprimido se dirige a la cápsula desde al menos dos salidas de gas separadas espacialmente. Opcionalmente, el flujo de gas a través de las salidas de gas se regula de forma independiente. En algunos aspectos, el flujo de una salida única varía a lo largo del tiempo por las transiciones de tasa de flujo y/o posición de salida. Opcionalmente, el inhalador induce varios regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula, y cambia entre regímenes. Potencialmente, la aplicación de regímenes de flujo de gas turbulentos y/o variables y/o las combinaciones de los mismos reducen la

cantidad de polvo que queda atrapado dentro de la cápsula, mejoran la desaglomeración, y/o mezclan de forma eficiente las partículas de polvo. Opcionalmente, los regímenes de flujo de gas y/o las combinaciones de los mismos se modifican para las diferentes cápsulas, diferentes polvos y/o portadores, combinaciones de polvos, diferentes dosis, características del paciente (por ejemplo, anatomía y/o patrón respiratorio), y/o los diferentes patrones de administración.

En algunas realizaciones, el inhalador comprende una sección base y un módulo reemplazable que comprende funciones y/o estructuras relacionadas con el posicionamiento de las salidas de gas en una cápsula: por ejemplo, al menos una aguja que comprende un lumen de flujo y una salida de flujo; una cámara para la cápsula para contener la cápsula, y/o medios mecánicos y/o eléctricos de colocar la aguja.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la preparación de una cápsula de forma que sea adecuada para la liberación correcta de su contenido (incluyendo los efectos de dispersión y/o desaglomeración) tras la introducción de flujo de gas en la misma. De acuerdo con la invención, el movimiento relativo de la aguja y la cámara de la cápsula durante la operación introduce una punta de la aguja en la cápsula. Por ejemplo, esto es perforando una entrada a la cápsula en una pared de la cápsula sujeta en la cámara de la cápsula, realizar una punción de la pared desde la cápsula, y/o usar un miembro posicionado dentro de la cápsula para crear una abertura en la pared de la cápsula. El extremo perforador (y/o el extremo involucrado en la punción de la cápsula) de la aguja luego se lleva para formar una salida de la cápsula en una pared de la cápsula desde dentro de la cápsula. Por ejemplo, la aguja se pasa primero en una pared proximal de la cápsula, luego fuera de nuevo en una pared distal a la perforación inicial. Adicional o alternativamente, la parte perforadora de la aguja cambia de dirección durante la perforación; por ejemplo, la aguja y/o su recorrido se curva para penetrar y/o formar aberturas en partes adyacentes de la pared.

En algunas realizaciones, el inhalador comprende una sección base y un módulo reemplazable que comprende funciones y/o estructuras relacionadas con la formación de salidas en una cápsula: por ejemplo, al menos una aguja que comprende una punta afilada o preparada para la perforación de la cápsula; una cámara para la cápsula para contener la cápsula, y/o medios mecánicos y/o eléctricos para mover la aguja.

Esta perforación de las salidas de la cápsula desde dentro de la cápsula y hacia fuera se denomina a partir de ahora como perforación intra cápsula o perforación hacia fuera. Potencialmente, la dilatación que se extienden hacia fuera (o a otra parte de la pared) de la salida de la cápsula reduce la cantidad de polvo atrapado en la cápsula, y/o evita la formación de irregularidades internas que podrían disminuir la reproducibilidad de la liberación y/o desaglomeración del polvo. La cantidad de parte de la pared que queda dentro de la cápsula tras la formación de la salida de la cápsula es, por ejemplo, del 0 %, menos del 5 %, menos del 10 %, menos del 20 % o menos que otro número mayor, menor o intermedio. Potencialmente, se permite una determinación previa más precisa de la liberación y/o propiedades de desaglomeración del polvo de un sistema inhalador/de cápsula eliminando las irregularidades difíciles de modelar y/o formadas no reproduciblemente desde el interior de la cápsula.

La efectividad de la administración del medicamento en polvo seco por los inhaladores de polvo seco se considera afectada por numerosos parámetros más allá de la simple cantidad de ingrediente farmacéutico activo (API) proporcionado en una cápsula. Por ejemplo, las partículas pequeñas potencialmente alcanzan mayor profundidad en los pulmones, mientras que las partículas grandes tienden a depositarse más superficialmente. Sin embargo, incluso proporcionar partículas adecuadamente más pequeñas o más grandes durante la fabricación de la dosis es potencialmente insuficiente para conseguir el rendimiento deseado de la dosificación, ya que las partículas pueden también interactuar entre ellas y/o con la cápsula que las contiene, por ejemplo, pueden aglutinarse o pegarse. Adicional o alternativamente, se utilizan normalmente materiales portadores (como la lactosa), para proporcionar las propiedades deseadas del medicamento; por ejemplo, propiedades que ayudan en la posibilidad de fabricación de un medicamento. Sin embargo, puede preferirse adicionalmente que el portador/complejo API se disocie de la administración de la dosis a un paciente. Así, un dispositivo inhalador no es solo un dispositivo de administración; también realiza aspectos de procesamiento de última etapa del medicamento antes de su administración.

Es una ventaja potencial abrir una cápsula con una perforación de aguja relativamente pequeña, ya que esto permite potencialmente que la cápsula actúe durante un periodo más largo como cámara de procesamiento para el polvo que va a administrarse. Potencialmente, es una ventaja añadir una alta energía mecánica al medicamento en polvo mientras está en su máxima concentración, para promover un mayor número de interacciones de desaglomeración (colisiones). Adicional o alternativamente, usar una proporción mayor de interacciones partícula-partícula para la desaglomeración se prefiere potencialmente en relación con el número de interacciones partícula-pared, para reducir la pérdida de API a lo largo del recorrido de flujo del inhalador. Además, es una ventaja potencial concentrar las interacciones de pared/partícula que se producen sobre un área de la pared relativamente confinada, por ejemplo, para disminuir la pérdida de API y/o aumentar las probabilidades de re-suspensión de las partículas que se pegan

por las colisiones posteriores. De acuerdo con la invención, una aguja que perfora una cápsula para proporcionar una salida se retira de la perforación, dejando un orificio abierto en la pared de la cápsula que permite la dispersión del medicamento a través de la misma. En algunas realizaciones, una parte de la aguja perforadora comprende un lumen con aberturas situadas dentro y fuera de la cápsula, permitiendo posicionar la aguja como un conducto para dispersar el medicamento desde la cápsula. Ésta es una ventaja potencial, por ejemplo, para permitir proporcionar aberturas que capturen y canalicen hacia fuera el medicamento desde una o más ubicaciones dentro del volumen del interior de la cápsula.

5 Sin embargo, una ventaja potencial de usar la pared perforada de la cápsula directamente para formar una abertura es la menor preocupación de que el conducto de la aguja se tapone, particularmente una aguja que vaya a ser usada para la administración de una pluralidad de dosis.

10 Un aspecto se refiere a la creación coordinada de aberturas de salida de flujo de medicamento y el posicionamiento de aberturas de entrada de gas, para crear un régimen de flujo que tiene propiedades que se controlan en base a las características relativas de las entradas de gas y las salidas de flujo del medicamento. Por ejemplo, el flujo se optimiza para una proporción concreta de tasa de dispersión desde la cápsula para la generación de colisiones de disgregación dentro de la cápsula, en base al régimen de flujo y las características de entrada de gas seleccionadas.

20 En algunos aspectos, por ejemplo, una salida de flujo de medicamento se posiciona cerca del eje de la cápsula, y un primer (de vórtice único, por ejemplo) régimen de flujo se selecciona para girar el medicamento de forma helicoidal dentro de la cápsula. Potencialmente, el flujo del vórtice del gas al menos parcialmente estratifica las partículas dentro de la cápsula, de forma que las partículas que hay en el gas que llegan a la salida de flujo del medicamento se enriquecen en partículas de un intervalo de tamaños, densidades y/o formas concreto. Opcionalmente, un segundo régimen de flujo interrumpe esta estratificación, de forma que otro perfil de distribución de partículas llega y sale de la salida de flujo del medicamento. En algunos aspectos, la representación relativa de perfiles de tamaño de partículas dispersas vs. las partículas en la cápsula, en un régimen de flujo concreto, y para las partículas que tienen al menos un factor de diferencia 2 en tamaño, se cambia, por ejemplo, en al menos el 10 %, 20 %, 50 %, 75 % o en otro porcentaje mayor, menor o intermedio. En algunas realizaciones, la diferencia en la cápsula/dispersas desde la cápsula se cambia en otro régimen de flujo concreto en un 25 %, 50 %, 75 %, 100 % u otro valor mayor, menor o intermedio.

30 En algunos aspectos, las características del régimen de flujo de gas se alteran cambiando el tamaño, posición y/o número de salidas de flujo en una cápsula. Por ejemplo, una salida de flujo de medicamento se crea inicialmente pequeña (por ejemplo, 0,5 mm de diámetro), aumentando potencialmente el periodo de tiempo medio durante el cual una partícula experimenta condiciones de alta energía (desaglomeración) antes de ser expulsada de la cápsula. Tras un primer periodo de dispersión, la configuración de la salida de la cápsula cambia, en algunas realizaciones, por ejemplo, punzando o añadiendo más salidas (1, 2, 3 o más salidas de cápsula, por ejemplo), aumentando el tamaño de una abertura existente (por ejemplo, mediante un cambio de diámetro del 25 %, 50 %, 100 % u otro cambio mayor, menor o intermedio), desgarrando el material de la pared cerca de la abertura, o modificando la pared de la cápsula. Tras la administración de un régimen de flujo de gas adicional, hay potencialmente un perfil diferente de liberación de polvo; por ejemplo: con respecto a la distribución de los tamaños de la partícula, y/o la eficiencia de liberación.

45 Un aspecto de algunas realizaciones de la invención se refiere a proporcionar un inhalador con un módulo extraíble (reemplazable y/o desechable) (un "cabezal", pero opcionalmente un módulo de otro tipo como un cartucho) para su uso con una base. Una ventaja potencial de esta configuración es permitir un sistema de base más caro que se separe de los componentes sujetos a la contaminación (con el medicamento en polvo, las secreciones del paciente, y/o la humedad, por ejemplo). En algunas realizaciones, el módulo extraíble comprende regiones del dispositivo inhalador que están sujetas al contacto con, y/o contienen polvo. Dichas regiones opcionalmente comprenden, por ejemplo, una cámara para la cápsula, medios para abrir una cápsula como agujas/cuchillas, y/o partes del dispositivo a través de las cuales se sopla en polvo. En algunos aspectos, el módulo extraíble comprende regiones del inhalador diseñadas para el contacto con el paciente, por ejemplo, una boquilla o máscara.

50 En algunos aspectos, un módulo extraíble comprende información de identificación que transmite información de identificación sobre el módulo a la base. Potencialmente, esto permite configurar una base para rechazar el funcionamiento con módulos que tengan las mismas partes de conexión, pero lleven una dosis diferente. Adicional o alternativamente, esto permite configurar una base para que funcione con múltiples regímenes de dosis, por ejemplo, administrar diferentes regímenes de gas de dispersión/desaglomeración, imponer requisitos de umbral de descarga diferentes, señalización de diferentes estados u otra diferencia de acuerdo con las condiciones operativas preferidas para el módulo identificado.

60

Antes de explicar al menos una realización de la invención con mayor detalle, debe comprenderse que la invención no está necesariamente limitada a los detalles de construcción y a la disposición de los componentes y/o métodos indicados en la siguiente descripción y/o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de otras realizaciones o de ser practicada o llevada a cabo en varias formas.

Visión general de los componentes y uso del inhalador

Componentes de un inhalador ejemplar

10

Se hace ahora referencia a la Figura 1, que es una ilustración esquemática de un diagrama de bloque de los componentes de un inhalador activo portátil **100**, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención.

15

Antes de explicar los aspectos concretos de algunas realizaciones de la invención, se proporciona una breve introducción a los elementos de un inhalador **100** ejemplar.

20

En algunos ejemplos, el inhalador **100** incluye una vía aérea **104**, un sistema de administración de gas **120**, agujas perforadoras **122**, y una cámara **124** para la cápsula. El medicamento se administra a través de una boquilla **126** u opcionalmente a través de una máscara facial o adaptador nasal. En algunas realizaciones, el gas se presuriza mediante una bomba **116** a un acumulador **118**. Opcionalmente, se utiliza otra fuente de gas presurizado.

25

Aparte del subsistema de la vía de gas, algunos ejemplos incluyen medios para detectar, controlar, monitorizar y/o retroalimentar. En algunos ejemplos, el inhalador **100** comprende un sensor de flujo **106**, un controlador **108**, un registrador de datos **110**, una interfaz de información **112**, y/o un puerto de comunicación **114**.

30
35

Opcionalmente, en los ejemplos en los que se proporcionen elementos apropiados correspondientes, varios elementos están en conexión fluida entre ellos. Por ejemplo: una válvula de entrada **102** y/o una restricción de entrada se proporciona en conexión fluida con la vía aérea **104**; la vía aérea **104** está adicionalmente en conexión fluida con el sensor de flujo **106**, la cámara de la cápsula **124** y/o la boquilla **126**; la bomba **116** está en conexión fluida con el acumulador **118**; el acumulador **118** está en conexión fluida con el sistema de administración de gas **120**; el sistema de administración **120** está en conexión fluida con la cámara de la cápsula **124**; y/o la cámara de la cápsula **124** está en conexión fluida con la boquilla **126** a través de la vía aérea **104**. La conexión de control incluye, por ejemplo: un controlador **108** conectado con un sensor de flujo **106**, un registrador de datos **110**, una interfaz de información **112**, un puerto de comunicación **114**, una bomba **116** y/o con el sistema de administración de gas **120** para controlar la operación de los mismos.

40

La vía aérea **104** es un conducto fluido que permite el paso de fluidos a y desde la boquilla **126**. Opcionalmente, la válvula **102** determina la restricción de flujo a través de la vía aérea **104** y/o la restricción viene determinada por la forma de la vía aérea **104** (por ejemplo, una forma que incluye una restricción en la sección transversal de la vía aérea). Debe tenerse en cuenta que la restricción de la vía aérea afecta potencialmente a la deposición del medicamento. Opcionalmente, la válvula de entrada **102** es una válvula de una vía (es decir, una válvula de retención) que también impide exhalar en el inhalador **100**.

45

En algunas realizaciones, el inhalador **100** es un inhalador de mano portátil como puede verse, por ejemplo, en relación con los inhaladores **200** y **400** de las Figuras 2 y 4A-4F, respectivamente.

50

En algunos ejemplos, el inhalador es un inhalador auto alimentado que incluye una fuente de alimentación interna, como una batería, para proporcionar alimentación a los diferentes componentes del inhalador, como el controlador **180**, el sensor de flujo **106**, la fuente de gas **116**, **118** y/o el sistema de administración de gas **120**. Alternativamente, el inhalador puede conectarse con una fuente de alimentación externa, para recargar una batería interna o para alimentar directamente el inhalador.

Etapas ejemplares del uso del inhalador

55

En algunos ejemplos, el uso comienza con el usuario cargando una cápsula de medicamento en polvo seco en la cámara de la cápsula **124**. El usuario arma y configura el inhalador **100**, preferiblemente en una única maniobra (por ejemplo, girando una perilla de preparación), como también se describe a continuación con referencia a las Figuras 4A-4F. La maniobra de armado y configuración incluye todas o parte de las siguientes acciones:

60

- Opcionalmente, la bomba **116** bombea gas en un acumulador **118** y/u otra fuente de presión se

prepara opcionalmente y/o se verifica para su uso. Alternativamente, la preparación del acumulador se pospone hasta la administración de polvo.

- En algunas realizaciones, la cámara de la cápsula **124** se mueve hacia las agujas **122** de forma que las agujas **122** perforan las entradas de la cápsula en la pared proximal de la cápsula. Opcionalmente, las agujas se mueven hacia la cámara de la cápsula.
 - La cámara de la cápsula **124** y las agujas **122** se mueven adicionalmente de forma que las agujas **122** penetren en la cápsula a través de las entradas perforadas y perforan las salidas de la cápsula desde dentro de la cápsula.
- 10 Tras la perforación de las salidas de la cápsula, las agujas opcionalmente se retraen para posicionar las salidas de gas de los lúmenes de gas en las agujas dentro de la cápsula para administrar el gas comprimido en la cápsula.

El uso, en algunos ejemplos, continúa con el paciente llevándose la boquilla **126** a la boca e inspirando profundamente. En algunas realizaciones, cuando la tasa inspiratoria supera un umbral, el controlador **108** abre las válvulas del sistema de administración **120** para administrar el gas comprimido en la cápsula perforada, lo que se acompaña opcionalmente por la activación de la bomba **116**. La administración del gas comprimido desaglomera, dispersa, mezcla y libera el medicamento en polvo seco hacia el paciente. Alternativamente, en el caso de emplear una máscara facial en vez de una boquilla, el paciente conecta la máscara facial y respira a través de la máscara facial, de forma que el sensor de flujo **106** pueda adquirir las lecturas del flujo. El controlador **108** opcionalmente calcula los parámetros de respiración del paciente y proporciona información sobre la respiración al paciente mediante la interfaz de información **112** (por ejemplo, haciendo parpadear un LED y/o mediante un tono audible) indicando que el inhalador **100** está listo para funcionar.

En algunos ejemplos, se utiliza una máscara facial o un adaptador nasal. Opcionalmente, dichas interfaces se utilizan con un paradigma de administración prolongado (múltiples inhalaciones). En un paradigma de múltiples inhalaciones, cada vez que el sensor detecta la inhalación del paciente, se dispersa una parte de la cápsula del contenido de medicamento de la cápsula. Por ejemplo, un sistema se configura opcionalmente para administrar una ráfaga fija de aire cargado con medicamento durante un número de inspiraciones (por ejemplo, 5, 10, 20 u otro número de inspiraciones mayor, más grande o intermedio). Opcionalmente, una interfaz de respuesta (como una iluminación LED y/o indicación sonora) indica el estado de administración del medicamento, por ejemplo, como se describe en relación con las Figuras 10A-10C más abajo. La administración se repite en puntos de inhalación apropiados hasta que la cápsula está vacía. En algunas realizaciones, el controlador del dispositivo realiza un seguimiento de cuánto medicamento se dispersa a lo largo del tiempo y/o de los ciclos de administración, permitiendo determinar la condición de cápsula vacía). Opcionalmente, cuando la cápsula está vacía, la interfaz de información indica la administración completa. Opcionalmente, la parte de la dosis que se administra por respiración, y/o la fase de la respiración es la misma o diferente para cada inhalación, de acuerdo con los ajustes del controlador. Una ventaja potencial de dividir una dosis de esta forma es aumentar la fiabilidad de la administración de la dosis. Adicional o alternativamente, permite hacer que las administraciones individuales sean más pequeñas, y/o permitir dividir una mayor carga de polvo (que probablemente desencadene una tos refleja, por ejemplo, si se administra de una vez) entre múltiples ciclos de inhalación.

El controlador **108** controla las válvulas del sistema de administración **120** para administrar el gas comprimido a la cápsula y para liberar así el medicamento en polvo seco hacia el paciente, en coordinación con la respiración del paciente. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que el inhalador monitoriza opcionalmente los ciclos respiratorios del paciente y los parámetros de respiración a través de la boquilla o a través del adaptador nasal, además de a través de la máscara facial. Adicionalmente, un inhalador con una boquilla o con un adaptador nasal puede también emplearse para la administración del medicamento sobre varios ciclos de respiración.

En algunos ejemplos, el inhalador **100** coordina y controla la administración del medicamento en polvo seco de acuerdo con una condición de liberación. La condición de liberación puede asociarse con, por ejemplo, la fase inspiratoria, y/o el umbral de la tasa de flujo respiratorio (descrito, por ejemplo, en relación con la Figura 5 de más abajo), y/o con la fase espiratoria y/o la tasa de flujo. Otras condiciones de liberación pueden relacionarse, por ejemplo, con el contenido de dióxido de carbono, el contenido de oxígeno, el contenido de humedad, la presión de la fase inspiratoria, el nivel de glucosa en la sangre y/u otros parámetros de contenido en sangre. También otras condiciones de liberación se relacionan con un efecto secundario; por ejemplo, un efecto secundario del medicamento en polvo seco. Por ejemplo, la administración de morfina a un paciente no se libera hasta que la presión sanguínea supere un umbral. Otras condiciones de liberación se relacionan con la hora del día o con otras mediciones, como la frecuencia cardíaca del paciente.

Adicional o alternativamente, la liberación del polvo seco se controla manualmente. De esta forma, el usuario (por

ejemplo, el paciente, un médico o cuidador) activa la administración, por ejemplo, pulsando un botón de liberación del medicamento. El usuario opcionalmente activa la administración del medicamento de acuerdo con las lecturas del sensor de flujo o de acuerdo con otros sensores (o sensores adicionales), como un sensor de presión arterial y/o un sensor del nivel de glucosa en sangre.

5

Regímenes de flujo de gas activo

En algunos ejemplos, los regímenes de flujo de gas son producidos activamente por el inhalador 100 dentro de la cápsula para preparar el polvo seco para su administración (por ejemplo, desaglomeración y dispersión), para la extracción del polvo seco de su cápsula y para la administración del medicamento al paciente. Opcionalmente, los regímenes de flujo de gas se adaptan, por ejemplo: al polvo que se va a desaglomerar y dispersar, el portador, el paciente (por ejemplo, anatomía y respiración) y/o la región de destino del medicamento.

En algunos ejemplos, los elementos implicados en determinar el régimen de flujo de gas incluyen el sistema de administración de gas 120, las agujas de perforación 122, la cámara de la cápsula 124, y la cápsula misma (por ejemplo, la cápsula 210, 300, y/o 420, de las Figuras 2, 3A-3G, y/o 4C-4E respectivamente). El gas se suministra, por ejemplo, desde una bomba 116 y/o un acumulador 118 o desde otra fuente de gas presurizado. La operación del sistema de flujo está bajo el control de un controlador 108, modificado opcionalmente en base a las entradas de uno o más sensores, como el sensor de flujo 106.

20

En algunas realizaciones, el gas comprimido se administra a la cápsula a través de un sistema de administración 120. El sistema de administración 120 administra el gas comprimido a la cápsula para desaglomerar, aerosolizar y/o liberar el medicamento en polvo seco de la cápsula. En algunas realizaciones, la administración es directa, por ejemplo, a través de una abertura de administración del gas introducido en el interior de la cápsula. Opcionalmente, la abertura de administración es una abertura de la aguja 122. En algunos ejemplos, el sistema 120 permite al inhalador 100 producir una pluralidad de regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula.

25

En algunos ejemplos, el flujo se administra a la cápsula a una proporción de aproximadamente 1 litro por minuto (1 l/min). En algunos ejemplos, una tasa pico de flujo de gas es, por ejemplo, aproximadamente 10 l/min, por ejemplo, durante la liberación de la presión almacenada previamente en un acumulador mediante una bomba. En algunos ejemplos, el flujo máximo de gas (por ejemplo, durante la apertura de la válvula con una presión completa desarrollada por la fuente de gas del sistema), es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 l/min, 0,5 l/min, 1 l/min, 2 l/min, 5 l/min, 10 l/min, 20 l/min u otra tasa de flujo mayor, menor o intermedia. En algunos ejemplos, la tasa de flujo se ajusta continuamente desde ningún flujo hasta la tasa de flujo máxima. En algunos ejemplos, la tasa de flujo es ajustable en un número de etapas. El control de la tasa de flujo comprende, por ejemplo, ajustar un tiempo de apertura de la válvula, una fracción de apertura de la válvula, un tamaño de la abertura de entrada, un tamaño de la abertura de salida, una presión de la fuente de gas, un tiempo de operación de la fuente de gas, y/u otro parámetro.

30

En algunos ejemplos, la presión máxima desarrollada por una bomba es, por ejemplo, de aproximadamente 500 mmHg sobre la presión del manómetro. En algunos ejemplos, la presión desarrollada es otra cifra, por ejemplo, 50 mmHg, 100 mmHg, 200 mmHg, 400 mmHg, 800 mmHg u otra presión mayor, menor o intermedia.

40

Características, parámetros y usos de los regímenes de flujo de gas activos

Los parámetros del régimen de flujo de gas incluyen, por ejemplo: dirección del flujo de gas, velocidad del gas, trayectoria del gas, la cantidad de gas comprimido dirigido a la cápsula, la presión a la cual el gas entra en la cápsula, el ciclo de presión experimentado dentro de la cápsula, y/o los parámetros de flujo pulsado o continuo. En algunos ejemplos, se modifica uno o más de estos parámetros, por ejemplo, administrando el gas a través de al menos dos salidas de gas controladas separadamente, controlando la presión del gas dentro del acumulador (u otra presión del sistema de administración), regulando el flujo de gas a través de las salidas, y/o adaptando la forma, tamaño y/o posición de la salida. El control del flujo de gas dentro de la cápsula se elabora a continuación haciendo referencia a las Figuras 3A-3G.

45

50

En general, los inventores han descubierto que la eliminación del polvo residual aumenta significativamente cuando se utilizan al menos dos regímenes de flujo para dispersar el polvo, cada uno administrado desde al menos una salida que tiene una posición y/o dirección diferente de flujo que el otro régimen. Un sistema de dos agujas consigue potencialmente esto sin la necesidad de un movimiento adicional del sistema durante la ventilación (aparte de para accionar independientemente las válvulas que regulan el flujo de gas). Sin embargo, en algunas realizaciones, se utiliza una única aguja, y la condición de dos posiciones se cumple moviendo la aguja (por ejemplo, avanzando, trayendo y/o girando la aguja).

55

60

Los inhaladores de polvo seco utilizan suspensión de gas para transferir el medicamento en polvo seco al órgano objetivo (normalmente los pulmones). Un método de envasar el medicamento es dentro de una cápsula. Normalmente, un inhalador perfora la cápsula para permitir que un flujo de gas llegue al contenido de la cápsula. Los inhaladores activos proporcionan una fuente de presión activa para conseguir la suspensión del gas. Esto ofrece una ventaja adicional sobre la dispersión de polvo accionada por inhalador al eliminar al menos alguna variabilidad en la administración del medicamento debido al comportamiento del paciente. Por ejemplo, Kaufmann et al. (WO2011/077414) describe un sistema que perfora la cápsula para administrar flujo de gas directamente al interior de la cápsula.

10

Las cápsulas convencionales pueden incluir varios polvos secos de medicamento con diferentes ingredientes activos, y opcionalmente incluyen varios materiales portadores inertes. El polvo de medicamento (y el portador) debería a veces desaglomerarse antes de la administración al paciente. Además, diferentes pacientes o diferentes zonas objetivo tratadas pueden beneficiarse de diferentes niveles de desaglomeración. Por ejemplo, los niños pueden necesitar una desaglomeración más amplia (es decir, producir partículas de polvo más pequeñas) que los pacientes adultos. El medicamento que se administra a las regiones superiores del sistema respiratorio puede desaglomerarse menos que el medicamento administrado a las regiones más profundas de los pulmones. En el caso de administrar más de un material en polvo único (por ejemplo, desde diferentes cápsulas, o desde una única cápsula) cada polvo de medicamento puede desaglomerarse mejor mediante un régimen de flujo de gas diferente o una combinación de regímenes. Por tanto, controlar la desaglomeración del polvo seco puede mejorar el tratamiento.

En algunos ejemplos de la presente invención, el control apropiado del flujo de gas (por uno o más regímenes de flujo seleccionados de forma apropiada) se utiliza para reducir el polvo residual.

25

La dinámica del flujo de gas usado para suspender y/o transportar un medicamento en polvo seco puede tener un efecto sobre el rendimiento del dispositivo inhalador. Por ejemplo, parte del medicamento en polvo seco, que debe administrarse al paciente, puede quedar atrapado dentro de la cápsula (este polvo atrapado que debería haber sido administrado también se denomina en el presente documento como polvo residual). Esto reduce la eficacia de la administración (que puede definirse como la cantidad de polvo administrado dividida por la cantidad de polvo que debería haberse administrado de acuerdo con el plan de tratamiento). Además, la cantidad de polvo residual no administrado puede cambiar para las diferentes cápsulas, incluso en cápsulas similares, y disminuir así la uniformidad de la dosis. Así, la reducción del polvo residual proporciona una ventaja potencial para garantizar que el paciente recibe la dosis prescrita (y/o para monitorizar la dosis administrada al paciente), para mantener la uniformidad de la dosis, y/o para reducir el coste de la medicación.

En algunos ejemplos, el control apropiado del flujo de gas (mediante uno o más regímenes de flujo seleccionados de forma apropiada) se utiliza para controlar la desaglomeración.

Las partículas API pueden tener cierta tendencia a la auto adherencia, lo que cambia potencialmente las propiedades de transporte y/o absorción del ingrediente. Adicional o alternativamente, el medicamento se proporciona preferencialmente en un formato relativamente grueso para la fabricación de la cápsula (por ejemplo, API vinculado a un portador como la lactosa), pero se administra preferencialmente al tracto respiratorio del paciente en un formato más fino (por ejemplo, con el API separado del portador).

45

Ejemplos de regímenes de flujo de gas activos

Lo siguiente describe otros ejemplos para los cuales la adaptabilidad del régimen de flujo proporciona un beneficio potencial:

50

- En algunos ejemplos, un régimen de flujo se configura para proporcionar ráfagas que acomodan el patrón respiratorio de un paciente. Por ejemplo, un paciente que sea capaz de realizar inspiraciones profundas tendrá un inhalador que proporciona una serie prolongada de ráfagas de flujo (varios cientos de milisegundos hasta varios segundos, por ejemplo), permitiendo la administración del contenido de una cápsula de medicamento dentro de sustancialmente una única respiración. Alternativamente, un paciente tendrá una ráfaga breve durante cada serie de inspiraciones (normalmente espaciadas en varios segundos y hasta un minuto o dos), permitiendo la administración del medicamento a un paciente sin necesidad que el paciente altere su patrón respiratorio normal.

55

- En algunos ejemplos, se emplea una combinación de diferentes regímenes de flujo para mejorar la extracción del medicamento en polvo seco desde la cápsula y reducir significativamente el polvo residual. Potencialmente, el uso de diferentes regímenes de flujo ayuda a evitar una situación en la que el polvo se

60

acumula en una región concreta de la cápsula, y/o un tamaño concreto de la partícula del medicamento se retiene dentro de la cápsula.

- En algunos ejemplos, un primer polvo de medicamento (o mezcla de polvos) se desaglomera mejor mediante un primer régimen de flujo de gas, y un segundo polvo de medicamento se desaglomera mejor mediante un segundo régimen de flujo de gas. Por ejemplo, una formulación que está basada en API y portador de lactosa se dispersa bajo un régimen de flujo que separa eficientemente el API y el portador; una formulación que contiene solo ingredientes activos (por ejemplo, proteínas) y sin partículas de portador se dispersa bajo un régimen de flujo diferente que desaglomera óptimamente el polvo específico.
- En algunos ejemplos, hay varios polvos, y los diferentes regímenes de flujo de gas ayudan a mezclar los polvos.
- En algunos ejemplos, diferentes regímenes de flujo se utilizan para permitir una administración deseable del medicamento para diferentes dosis de medicamento o diferentes patrones de inhalación del paciente (por ejemplo, respiración periódica o una única inhalación profunda).
- En algunos ejemplos, se emplean diferentes regímenes para desaglomerar el polvo seco para producir diferentes tamaños medios de partículas (por ejemplo, una primera combinación de regímenes para producir un primer tamaño medio de partícula, y una segunda combinación de regímenes para producir un segundo tamaño medio de partícula). Opcionalmente, para administrar el medicamento a las regiones superiores del sistema respiratorio del paciente, el medicamento se desaglomera en partículas relativamente grandes como las producidas por un primer régimen de flujo de gas. Opcionalmente, para administrar el medicamento a las regiones más profundas de los pulmones del paciente, el medicamento se desaglomera en partículas relativamente pequeñas producidas por un segundo régimen o un régimen adicional de flujo de gas.
- En algunos ejemplos, se selecciona un primer régimen de flujo de gas para desaglomerar las partículas, opcionalmente a costa de expulsarlas de forma eficiente de la cápsula. Por ejemplo, una abertura de escape de gas se coloca donde las concentraciones de partículas son bajas en el primer régimen de flujo. Potencialmente, la desaglomeración se realiza más eficientemente dentro de la cápsula donde las partículas se concentran, y se centra la administración de la energía mecánica. Tras el régimen de desaglomeración, se usa un segundo régimen para ayudar a garantizar que las partículas se expulsen, de forma que no quede medicamento, o apenas quede medicamento, en la cápsula.
- En algunos ejemplos, se selecciona un régimen de flujo para expulsar preferencialmente medicamento durante una fase concreta del ciclo respiratorio; por ejemplo, para llegar a los tejidos respiratorios más profundos o superiores. Adicional o alternativamente, el régimen de flujo se adapta para igualar la tasa de expulsión de medicamento. Por ejemplo, se aumenta la turbulencia del flujo (opcionalmente mientras el flujo permanece aproximadamente igual) a medida que la cantidad restante de medicamento disminuye. Opcionalmente, el aumento se sincroniza con la fase respiratoria. Potencialmente, esto ayuda a igualar la distribución del medicamento a través del tracto respiratorio.

Pluralidad de aberturas de administración de gas para la dispersión y desaglomeración

- En algunas realizaciones, el sistema de administración 120 administra el gas comprimido desde al menos dos ubicaciones separadas espacialmente dentro de la cápsula. Por ejemplo, el sistema de administración incluye al menos dos salidas (opcionalmente, salidas de una o más agujas 120) para dirigir el gas comprimido a la cápsula. Adicional o alternativamente, el sistema de administración incluye una salida que puede moverse dentro de la cápsula (por ejemplo, avanzarse, retraerse y/o girarse) para producir diferentes regímenes de flujo de gas.
- En algunas realizaciones ejemplares de la invención, el sistema de administración 120 incluye dos lúmenes de gas. Cada lumen incluye al menos una salida de gas (por ejemplo, un orificio lateral en el lumen de gas). Durante la operación, cada lumen penetra en la cápsula para posicionar la salida de gas del mismo dentro de la cápsula. Las salidas de gas de los lúmenes de gas se sitúan así en ubicaciones separadas espacialmente dentro de la cápsula.
- Opcionalmente, cada lumen de gas se asocia con una válvula de gas respectiva (y/u otro medio de control de la presión) para regular el flujo de gas comprimido a través del mismo. Por tanto, el gas se administra desde dos ubicaciones separadas espacialmente (es decir, las ubicaciones de las salidas de gas), que también están controladas por separado.
- De esta forma, puede producirse una pluralidad de regímenes de gas dentro de la cápsula, por ejemplo, como se describe más adelante con referencia a las Figuras 3A-3G. Los ejemplos incluyen: un primer régimen de flujo de gas en el cual un primer lumen administra gas, y se cierra un segundo lumen; un segundo régimen en el cual el primer lumen se cierra, y el segundo lumen administra gas; y un tercer régimen en el cual ambos lúmenes administran gas comprimido en la cápsula simultáneamente. Como se ha mencionado anteriormente, al emplear una pluralidad de regímenes de flujo de gas, la cantidad de polvo residual se disminuye potencialmente. Por ejemplo, una partícula de

polvo que está atrapada dentro de la cápsula y no se libera cuando el gas fluye de acuerdo con el primer régimen de gas, puede liberarse mediante el segundo o el tercer régimen.

En algunas realizaciones, cada válvula de cada lumen de gas es operable para seleccionar entre una pluralidad de niveles de flujo (por ejemplo, una válvula puede tener niveles de flujo de completamente abierto y parcialmente abierto, además de cerrado). Por tanto, el inhalador 100 puede producir regímenes de flujo de gas adicionales dentro de la cápsula; por ejemplo: un primer régimen en el cual la primera válvula está totalmente abierta y la segunda válvula está parcialmente abierta, un segundo régimen en el cual la primera válvula está totalmente abierta y la segunda válvula está cerrada, un tercer régimen en el cual la primera válvula está parcialmente abierta y la segunda válvula está totalmente abierta, un cuarto régimen en el cual la primera válvula está cerrada y la segunda válvula está totalmente abierta, y/u otros regímenes de acuerdo con otras combinaciones disponibles a partir de los ajustes de la válvula o válvulas.

En el ejemplo indicado en la Figura 2 de abajo, una única fuente de gas se acopla a dos lúmenes mediante dos válvulas respectivas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, para producir una pluralidad de regímenes de flujo de gas, las realizaciones del sistema de administración incluyen opcionalmente un número diferente de lúmenes de gas, cada lumen opcionalmente incluye un número diferente de salidas de gas, y/o las salidas tienen opcionalmente una forma y tamaño diferentes. Las realizaciones del sistema de administración 120 opcionalmente incluyen números diferentes de válvulas, cada válvula opcionalmente regula el flujo de fluido en un número de diferente lúmenes, y/o cada válvula opcionalmente tiene una pluralidad de niveles de flujo. Alternativa o adicionalmente, cada lumen o grupo de lúmenes se acopla opcionalmente con una fuente de gas diferente, que opcionalmente almacena un gas diferente o que almacena gas a una presión diferente.

Control de la entrada de la cápsula y/o formación de la salida

De acuerdo con la invención, las agujas perforadoras 122 perforan la cámara de la cápsula 124 para producir entradas de la cápsula. Las entradas de la cápsula permiten que el sistema de administración 120 penetre la cápsula para administrar el gas comprimido en la misma.

En algunas realizaciones, los lúmenes de gas del sistema de administración 120 se incorporan dentro de las agujas perforadoras 122 (por ejemplo, como lúmenes que rodean el centro axial de la aguja). Esto coordina la perforación de las entradas de la cápsula por las agujas 122 con la penetración de los lúmenes de gas en la cápsula.

Para liberar el gas, la aguja o agujas opcionalmente tienen un orificio lateral, y/o un orificio en el extremo distal de las mismas. Una ventaja potencial de una abertura lateral en contraste con una abertura del extremo distal es evitar que la abertura de gas se atore con el material de la cápsula durante la penetración. Los dos tipos ofrecen cada uno diferentes patrones de flujo, y opcionalmente se utilizan juntos y/o alternativamente. De acuerdo con la invención, las agujas perforadoras 122 también son operables para producir salidas. Las salidas se producen perforando desde dentro del interior de la cápsula. Las salidas de la cápsula permiten que el medicamento en polvo seco liberado salga de la cápsula hacia la vía aérea 104 y la boquilla 126.

Cuando se operan desde dentro de la cápsula, las agujas perforadoras 122 producen las salidas de la cápsula de forma que el ensanchamiento del material de la cápsula que rodea cada salida se extienda hacia afuera desde la cápsula, como se describe en relación con las Figuras 3A-3G de abajo. En otras palabras, las paredes desgarradas que rodean la salida de la cápsula (estas partes de pared desgarradas se denominan en el presente como el ensanchamiento de la salida o abertura de la cápsula) se extiendan hacia afuera desde la cápsula. Una ventaja potencial de esta configuración es que el ensanchamiento se posiciona donde evita atrapar partículas de polvo dentro de la cápsula.

De acuerdo con una realización ejemplar de la invención, las agujas perforadoras 122 incluyen al menos una aguja (no mostrada) para formar entradas y salidas dentro de la cápsula. Las agujas perforadoras se construyen (por ejemplo, en términos de estructura y materiales) de forma que puedan resistir la perforación repetida de las cápsulas reemplazables; por ejemplo, las agujas se construyen de acero inoxidable. Para realizar la perforación, al menos una cámara de la cápsula 124 (que sujeta la cápsula) y las agujas perforadoras 122 se mueven una con respecto a las otras. Así, la cápsula se mueve hacia las agujas perforadoras 122 (o viceversa) hasta que cada aguja perfora una entrada de la cápsula en la cápsula, y, en algunas realizaciones, el movimiento continúa o se reanuda hasta que cada aguja (y/o al menos una de las agujas) perfora una salida de la cápsula desde dentro de la cápsula. De esta forma, la salida de la cápsula se perfora desde dentro de la cápsula, y, por tanto, el ensanchamiento de la salida de la cápsula se extiende hacia fuera de la cápsula.

60

En algunas realizaciones de la invención, una aguja perforadora 122 es de dos o más calibres, teniendo un diámetro diferente (y posiblemente una forma circunferencial diferente) a lo largo de la aguja. La variación puede ser discreta (dos diámetros diferentes, por ejemplo), o continua (por ejemplo, ahusada). Con esto, el diámetro de las entradas y salidas de la cápsula se controla. Por ejemplo, la salida de la cápsula es más pequeña que la entrada respectiva.

5

De acuerdo con otro ejemplo, la salida de la cápsula producida para un primer material en polvo se produce para que tenga una primera forma y tamaño moviendo la aguja a través de la salida hasta que una primera sección de la aguja (que tiene una sección transversal) produzca la salida deseada. La salida producida para un segundo material en polvo se produce de una segunda forma y tamaño moviendo la aguja a través de la salida hasta que una

10

segunda sección de la aguja (que tiene una segunda sección transversal) produzca la salida deseada.

En otro ejemplo, una abertura de salida se hace primero pequeña durante una fase temprana de liberación del medicamento, y luego se amplía durante una fase posterior de liberación del medicamento. Potencialmente, esto ayuda a regular la proporción de desaglomeración en la liberación. Por ejemplo, la fase temprana, en la que la

15

abertura es pequeña, contiene el polvo de forma que esté expuesto a más energía de desaglomeración del gas comprimido. La fase posterior, en la que la abertura es grande, ayuda a reducir la cantidad de polvo residual haciendo que sea más probable que el polvo escape de la cápsula. Las dos fases se producen opcionalmente durante una única respiración, y/o se reparten durante dos o más respiraciones. Una estructura de aguja ejemplar se

20

detalla adicionalmente en el presente documento con referencia a las Figuras 3H y 3I.

En algunas realizaciones, las agujas perforadoras 122 incluyen agujas de diferentes longitudes. En esta configuración, el número de orificios de salida puede ser inferior al número de orificios de entrada, ya que las agujas cortas no llegarán a la superficie distal de la cápsula durante el proceso de perforación.

25

Formas ejemplares de la punta de cada aguja incluyen una punta con forma cónica, una punta biselada con varios ángulos de inclinación, o cualquier otra fórmula adecuada para la penetración del material de la cápsula. El uso de una abertura lateral también permite potencialmente que la punta de la aguja esté diseñada solo para la penetración; por ejemplo, como una punta de forma cónica. También debe tenerse en cuenta que una aguja con punta de forma cónica crea un ensanchamiento aproximadamente circunferencial rodeando la abertura perforada, mientras que una

30

aguja con punta biselada tiende a crear una pieza de corte (es decir, la pieza de la pared de la cápsula cortada por la punta biselada) que se extiende desde la abertura.

Como se ha mencionado anteriormente, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada, los lúmenes de gas del sistema de administración 120 se incorporan en las agujas perforadoras 122. Por ejemplo, cada aguja perforadora 122 incluye dentro de la misma un lumen de gas que termina como una salida de gas. De esta forma, las agujas perforan la entrada de la cápsula, penetran a través de ella en la cápsula y continúan para perforar la salida de la cápsula. Después de eso, las agujas se retraen de forma que la salida de gas del lumen de gas se ubique dentro de la cápsula.

35

La cámara de la cápsula 124 es una cámara para sujetar una cápsula de medicamento en polvo seco. Como se ha mencionado anteriormente, la cámara de la cápsula 124 puede moverse con respecto a las agujas perforadoras 122 mediante un mecanismo accionador (no mostrado). Alternativamente, la cámara de la cápsula 124 está inmóvil y las agujas 122 se mueven. En otra alternativa, tanto la cámara de la cápsula 124 como las agujas 122 se mueven y pueden moverse hacia adelante y hacia atrás, una hacia la otra. Opcionalmente, cada una de las agujas 122 puede moverse por separado con respecto a la cámara de la cápsula 124.

45

En algunas realizaciones de la invención, la cámara de la cápsula 124 se adapta para sujetar cápsulas convencionales (es decir, cápsulas que no están adaptadas especialmente a la cámara de la cápsula 124, sino que son cápsulas de tamaño estándar). Opcionalmente, la cámara de la cápsula 124 está hecha para adaptarse a uno o

50

más tamaños de cápsulas, o para ser intercambiable y/o seleccionable para diferentes tamaños. Así, la cápsula puede ser una cápsula genérica ya existente, como las cápsulas fabricadas para su uso con tipos comunes de inhaladores de polvo seco. La cápsula puede ser, por ejemplo, una cápsula de gelatina o HPMC, una ampolla y/o aluminio, una cápsula hecha de un material único sin aluminio.

Adicional o alternativamente, la cámara de la cápsula 124 puede también albergar cápsulas personalizadas (es decir, en vez de cápsulas convencionales ya existentes), diseñadas para fines o dispositivos específicos.

55

En algunas realizaciones, la cámara de la cápsula 124 tiene un tamaño adecuado para albergar varias cápsulas al mismo tiempo. Adicional o alternativamente, el inhalador 100 incluye más de una única cámara de cápsula.

60

Opcionalmente, para la administración simultánea de polvos almacenados en una pluralidad de cápsulas, cada cápsula es perforada por diferentes agujas 122, y se proporciona gas comprimido a través de diferentes lúmenes. En algunas realizaciones, la carga de la cápsula en la cámara de la cápsula 124 y la extracción de la cápsula desde la cámara de la cápsula 124 se realiza manualmente y/o individualmente. Alternativa o adicionalmente, un cargador o cartucho de cápsulas se carga en el inhalador y alimenta cápsulas al inhalador según sea necesario de una en una, o en conjuntos, según corresponda. En configuraciones de inhalador cargado, varios medicamentos o dosis pueden desaglomerarse, aerosolizarse, liberarse y/o administrarse juntos.

En el caso de que la cámara de la cápsula 124 albergue más de una única cápsula, las agujas perforadoras 122 perforan al menos una de las cápsulas. El inhalador 100 determina qué cápsulas perforar de acuerdo con el polvo de medicamento que se va a administrar, la dosis de polvo que se va a administrar, el orden de carga de la cápsula (es decir, en el caso de que el inhalador esté cargado con un cartucho de cápsulas), o según otras consideraciones o una combinación de las consideraciones enumeradas anteriormente.

Debe tenerse en cuenta que las cápsulas cargadas en la cámara de la cápsula 124 pueden ser cápsulas independientes (es decir, una única cápsula no vinculada) o cápsulas vinculadas físicamente. Las cápsulas vinculadas son un grupo de cápsulas conectadas físicamente de forma que formen una cadena continua de compartimentos de polvo seco. Así, por ejemplo, el inhalador 100 puede ser un inhalador de polvo seco tipo disco (o cuadrado) que recibe un disco de polvo en la cámara de la cápsula 124.

20

Producción de diferentes regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula

Se hace ahora referencia a las Figuras 3A-3I, que son ilustraciones esquemáticas de una cápsula de medicamento en polvo seco 300 perforada por las agujas de perforación 302 de un inhalador activo portátil, y proporcionada con gas comprimido a través de las salidas de gas 304 de los lúmenes de gas, de acuerdo con realizaciones ejemplares de la invención.

La Figura 3A ilustra la cápsula 300 una vez que las agujas perforadoras han perforado un par de aberturas de entrada en las paredes de la misma. La Figura 3B ilustra la cápsula 300 una vez que las agujas perforadoras han perforado adicionalmente un par de aberturas de salida 310 en las paredes de la misma. La Figura 3C ilustra la cápsula 300 una vez que las agujas perforadoras se han retraído de forma que los puertos de salida del lumen fluido dentro de la cápsula se posicionan dentro de la cápsula, y las aberturas de salida 310 están despejadas para la salida del gas de la cápsula. La Figura 3D ilustra un primer régimen de flujo de gas dentro de la cápsula 300. La Figura 3E ilustra un segundo régimen de flujo de gas dentro de la cápsula 300. La Figura 3F ilustra un tercer régimen de flujo de gas dentro de la cápsula 300. La Figura 3G ilustra varias salidas de gas ejemplares. La Figura 3H ilustra la forma externa de la aguja 302A desde una perspectiva de vista lateral. La Figura 3I ilustra la forma externa de la aguja 302A desde una perspectiva de vista superior.

Haciendo referencia a la Figura 3A, la cápsula 300 se sujeta dentro de la cámara de la cápsula de un inhalador (el posicionamiento de la cámara de la cápsula se explica en relación con las Figuras 4A-4F más adelante). Una vez que el usuario carga la cápsula 300 dentro de la cámara de la cápsula y prepara el inhalador, la cámara de la cápsula se mueve hacia las agujas 302 hasta que las agujas perforan las entradas 306 de la cápsula respectiva en la pared de la cápsula 300 proximal a las agujas. Como puede verse en la Figura 3A, cuando se perforan las entradas 306 de la cápsula, las agujas 302 producen un ensanchamiento de la pared de la cápsula que se extienden en la dirección de la dirección de perforación. Es decir, cuando se perforan las entradas 306 desde fuera de la cápsula 300, los ensanchamientos 308 se extienden hacia dentro en la cápsula 300. Debe tenerse en cuenta que los ensanchamientos 308 se extienden hacia dentro en la cápsula 300 y cubren las agujas. Por tanto, el lado proximal de la cápsula 300, en la cual se perforan las aberturas de entrada 306 (es decir, las entradas 306 de la cápsula), no tiene esquinas, y así puede extraerse fácilmente el polvo desde la cápsula 300 y la cantidad de polvo residual disminuye.

Haciendo referencia a la Figura 3B, la cámara de la cápsula se mueve adicionalmente hacia las agujas 302 hasta que las agujas perforan las salidas de la cápsula 310 respectivas en la pared distal de la cápsula 300. Como puede verse en la Figura 3B, cuando se perforan las salidas 310 de la cápsula, las agujas 302 producen un ensanchamiento de la pared de la cápsula que se extiende en dirección de la dirección de perforación. Es decir, cuando se perforan las salidas 310 desde dentro de la cápsula 300, los ensanchamientos 312 se extienden hacia fuera desde la cápsula 300. Así, los ensanchamientos 312 no atrapan ninguna partícula de polvo seco dentro de la cápsula 300, disminuyendo así la cantidad de polvo residual que no se extrae de la cápsula 300.

Haciendo referencia a la Figura 3C, la cámara de la cápsula se retrae de las agujas 302, de forma que las salidas

310 de la cápsula están despejadas (es decir, desbloqueadas por las agujas 302), y de forma que las salidas de gas 304 de las agujas 302 (es decir, de los lúmenes de gas incorporados dentro de las agujas 302) se posicionen dentro de la cápsula 300 para administrar gas comprimido a la cápsula 300.

- 5 Las agujas del dispositivo inhalador administran el gas comprimido en la cápsula. El dispositivo inhalador puede producir varios regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula. Al emplear una pluralidad de regímenes de flujo de gas, el inhalador disminuye potencialmente la cantidad de polvo residual que queda atrapado dentro de la cápsula. Además, los diferentes regímenes de flujo de gas permiten al inhalador desaglomerar, aerosolizar, mezclar y liberar varios materiales en polvo seco que pueden diferir en el tamaño de las partículas, y otros parámetros del polvo seco
- 10 y del material portador potencial dentro de la cápsula. Adicionalmente, pueden usarse diferentes regímenes (o combinaciones de regímenes) para desaglomerar y dispersar diferentes mezclas de materiales, y pueden usarse también para producir partículas de diferentes tamaños (por ejemplo, para administrar el polvo a diferentes puntos del cuerpo).
- 15 Las Figuras 3D-3F ilustran tres regímenes de flujo de gas ejemplares producidos por un par de agujas 302.

- Haciendo referencia a la Figura 3D, el régimen de flujo de gas 320 se produce dentro de la cápsula 300 al administrar gas comprimido desde una aguja 302A, mientras se mantiene una aguja 302B cerrada. Debe tenerse en cuenta que la ruta del gas (es decir, trayectoria) dentro de la cápsula 300 es similar a una hélice en sentido contrario
- 20 a las agujas del reloj. Haciendo referencia a la Figura 3E, el esquema de flujo de gas 322 se produce dentro de la cápsula 300 al administrar gas comprimido desde una aguja 302B, mientras se mantiene una aguja 302A cerrada. Debe tenerse en cuenta que la ruta del gas dentro de la cápsula 300 es similar a una hélice en el sentido de las agujas del reloj. Haciendo referencia a la Figura 3F, el régimen de flujo de gas 324 se produce dentro de la cápsula 300 administrando gas comprimido desde la aguja 302A y la aguja 302B. Potencialmente, este régimen de flujo de
- 25 gas 324 es turbulento. Es una ventaja potencial administrar dos o más (por ejemplo, los tres) de estos regímenes de flujo durante la dispersión de un medicamento. Por ejemplo, si la hélice en sentido de las agujas del reloj crea zonas estáticas que permiten la acumulación de polvo, una hélice en sentido contrario a las agujas del reloj de flujo fuerte tiene el potencial de interrumpir el patrón que permitió esta sedimentación, volviendo a suspender el polvo desde la región anterior de flujo estático (y viceversa). Un flujo turbulento potencialmente no deja una región estática
- 30 constante de acumulación de polvo, pero también potencialmente no desarrolla las velocidades de gas más altas para la re-suspensión/desaglomeración. Así, la mezcla de alta turbulencia, y velocidades altas en direcciones alternas, cubre potencialmente una gama de condiciones que juntas sirven para barrer la mayor parte del polvo residual fuera de la cápsula.
- 35 Opcionalmente, las agujas 302A, 302B se posicionan con una más excéntrica al eje central de la cápsula que la otra. Opcionalmente, las agujas 302A, 302B se posicionan con una más avanzada a lo largo de la longitud de la cápsula que la otra. Potencialmente, esto permite configurar patrones de flujo separados axial o espacialmente, por ejemplo, regiones de presión más alta o más baja, regiones separadas por una capa de diferencia en la velocidad del flujo, u otra combinación de patrones de flujo. Opcionalmente, los patrones de flujo generados se seleccionan para controlar
- 40 el movimiento de la partícula entre ellos; por ejemplo, un límite opcionalmente impide (o fomenta) el movimiento a través del mismo, y/u opcionalmente impide selectivamente (o fomenta) el cruce de partículas más grandes, más pequeñas, más densas y/o menos densas.

Para variar adicionalmente los regímenes de flujo de gas y para producir regímenes de flujo de gas adicionales, a

45 continuación, se muestran ejemplos de parámetros y características controlados en algunos ejemplos.

- El número de lúmenes fluidos que penetran en la cápsula. Potencialmente, un número mayor de lúmenes puede producir un número mayor de regímenes controlando el flujo desde los lúmenes.
- El número, forma y tamaño de cada salida de gas de los lúmenes de gas. Potencialmente, puertos

50 más grandes permiten flujos de gas más altos.

- La forma de la salida. Potencialmente, esto afecta a las corrientes de aire establecidas dentro de la cápsula por el flujo de gas a través de la salida.
- Número de entradas de gas por lumen. Cada lumen incluye opcionalmente más de una única entrada.
- Estados de entrada ajustables. Las salidas opcionalmente se abren, cierran y/o parcialmente se abren,

55 controlando así el tamaño de la salida y posiblemente también la forma de la salida.

- Flujo de gas ajustable a través del lumen. El control (por ejemplo, mediante válvulas) del acceso de gas a un lumen se ejerce opcionalmente para producir diferentes regímenes de flujo de gas.
- Ráfagas de gas, y su duración y frecuencia. Opcionalmente, el sistema de administración de gas proporciona ráfagas de gas comprimido. Opcionalmente, la duración y frecuencia de las ráfagas desde cada

60 una de las salidas puede controlarse para producir diferentes regímenes de flujo.

- Las posiciones de las salidas dentro de la cápsula. Opcionalmente, las posiciones de salida se controlan para producir diferentes regímenes. Por ejemplo, las salidas de un primer lumen se posicionan en una ubicación diferente a las de otro lumen. Adicional o alternativamente, la cápsula se mueve con respecto a las agujas, y por tanto las posiciones de las salidas dentro del interior de la cápsula cambian. Adicional o alternativamente, la apertura y cierre de las diferentes salidas cambia la posición de las salidas abiertas.

5

Haciendo referencia a la Figura 3G, la aguja 302A en algunas realizaciones, incluye una única salida de gas 304A, y la aguja 302B incluye, por ejemplo, tres salidas de gas 304B, 304C y 304D (o cualquier otro número apropiado para dar soporte al régimen o regímenes de flujo). La salida 304A tiene forma de elipse alargada, la salida 304B tiene forma de un rectángulo alargado, la salida 304C tiene forma de cuadrado y la salida 304D tiene forma de triángulo. La salida 304B está situada proximalmente a la salida 304C, que a su vez está situada proximalmente a la salida 304D. La salida 304D está frente a una parte diferente de la cápsula 300 que cada una de las salidas 304A, 304B y 304C. Así, las salidas de gas pueden variar en forma, tamaño, ubicación, dirección y otros parámetros físicos para producir varios regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula 300. Puede comprenderse fácilmente que otras variaciones de estos parámetros también comprenden realizaciones de la invención actual, en vista de las variaciones ejemplares que se acaban de describir.

10

15

Haciendo referencia a la figura 3H y 3I, la aguja 302A, en algunas realizaciones, es una aguja multi calibre que tiene diferentes formas y tamaños externos (es decir, diferente dirección transversal externa). En un ejemplo concreto, la aguja 302A tiene tres secciones diferentes, sección proximal 320, sección central 322 y sección distal 324.

20

Opcionalmente, las secciones 320, 322 y 324 tienen secciones transversales externas diferentes. En el ejemplo indicado en las Figuras 3H y 3I, la sección proximal 320 tiene una forma cuadrada y un diámetro (es decir, tamaño) D1; la sección central 322 tiene una forma redonda y un diámetro D2 más pequeño que D1; y la sección distal 324 tiene una forma octogonal y un diámetro D3 más pequeño que D2. Así, en el caso de que la aguja 302A perfora la salida de la cápsula extendiéndose solo con la sección distal 324 a través de la pared distal de la cápsula, la salida de la cápsula tendría una forma octogonal y un diámetro D3. En el caso de que la aguja 302A perfora la salida de la cápsula extendiéndose con la sección central 322 a través de la pared distal de la cápsula, la salida de la cápsula tendría una forma redonda y un diámetro D2. En el caso de que la aguja 302A perfora la salida de la cápsula extendiéndose con la sección proximal 320 a través de la pared distal de la cápsula, la salida de la cápsula tendría una cuadrada y un diámetro D1. Así, la aguja 302A puede producir una salida de la cápsula que tenga una forma externa diferente y diferentes diámetros, para adaptar la salida de la cápsula a la cápsula, al polvo seco dentro de la cápsula, al paciente, y similares. Debería comprenderse que la variación transversal continua también se usa en algunas realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, una aguja es afilada, y/o tiene una forma que varía continuamente desde una primera forma a una segunda forma.

25

30

35

Métodos de preparación de la salida y la administración del gas

Método de preparación y uso de la salida

40

Ahora se hace referencia a la Figura 8, que ilustra esquemáticamente un método para administrar un medicamento en polvo seco a un usuario y perforar hacia fuera salidas de la cápsula, de acuerdo con algunos ejemplos.

45

En el bloque 800, las entradas de la cápsula y las salidas de la cápsula se perforan en las paredes de la cápsula de medicamento en polvo seco, de forma que los ensanchamientos de las salidas de la cápsula se extiendan hacia fuera desde la cápsula. Haciendo referencia a las Figuras 3A y 3B, las agujas 302 perforan las entradas de la cápsula 308 y las salidas de la cápsula 310. Debe tenerse en cuenta que los ensanchamientos 312 de las salidas de la cápsula 310 se extienden hacia fuera desde la cápsula 300. Los ensanchamientos que se extienden hacia fuera de las salidas de la cápsula no atrapan partículas de polvo dentro de la cápsula.

50

En el bloque 802, la cápsula se penetra con un sistema de administración de gas. El sistema de administración de gas penetra en la cápsula para administrar gas comprimido en la cápsula, para desaglomerar el polvo seco dentro de la cápsula, para aerosolizar el polvo, y para liberar el polvo de la cápsula. Haciendo referencia a las Figuras 3A y 3C, las agujas 302 penetran en la cápsula 300, de forma que las salidas de gas 304 se posicionan dentro de la cápsula 300 para dirigir el gas comprimido a la cápsula 300. Opcionalmente, aspectos del bloque 800 y el bloque 802 se combinan, por ejemplo, cuando las agujas perforadoras 302 comprenden los lúmenes de administración de gas del sistema de administración de gas.

55

En el bloque 804, el gas comprimido se proporciona al sistema de administración de gas. Por ejemplo, haciendo referencia a la Figura 2, el acumulador 206 proporciona gas comprimido al sistema de administración de gas (es

60

decir, a los lúmenes de gas dentro de las agujas 202). En algunos ejemplos, se utiliza otra fuente de gas presurizado, como un contenedor de gas comprimido.

En el bloque 806, el gas comprimido se dirige a la cápsula mediante el sistema de administración de gas.

5

Pluralidad de salidas de gas para dispersar/desaglomerar intra-cápsula

Ahora se hace referencia a la Figura 9, que ilustra esquemáticamente un método para administrar medicamento en polvo seco a un usuario y para producir diferentes regímenes de flujo de gas dentro de una cápsula de medicamento en polvo seco.

10

En el bloque 900, las entradas de la cápsula y las salidas de la cápsula se perforan en las paredes de la cápsula de medicamento en polvo seco. Haciendo referencia a las Figuras 3A y 3B, las agujas 302 perforan las entradas de la cápsula 308 y las salidas de la cápsula 310.

15

En el bloque 902, la cápsula se penetra con un sistema de administración de gas. El sistema de administración de gas penetra en la cápsula para administrar gas comprimido en la cápsula, para desaglomerar el polvo seco dentro de la cápsula, para aerosolizar el polvo, y para liberar el polvo de la cápsula. Haciendo referencia a las Figuras 3A y 3C, las agujas 302 penetran en la cápsula 300, de forma que las salidas de gas 304 se posicionan dentro de la cápsula 300 para dirigir el gas comprimido en la cápsula 300.

20

En el bloque 904, el gas comprimido se proporciona al sistema de administración de gas. Haciendo referencia a la Figura 2, el acumulador 206 proporciona gas comprimido al sistema de administración de gas (es decir, a los lúmenes de gas dentro de las agujas 202). En algunas realizaciones, se utiliza otra fuente de gas presurizado, como un contenedor de gas comprimido.

25

En el bloque 906, el gas comprimido se dirige a través del sistema de administración de gas a la cápsula, opcionalmente desde al menos dos salidas de gas separadas espacialmente.

30

En el bloque 908, el flujo de gas a través de las salidas de gas se controla de forma separada. Por ejemplo, el flujo de gas desde las salidas de gas se controla con salidas de gas que se pueden abrir y cerrar por separado, para permitir dirigir el gas comprimido a la cápsula desde diferentes salidas de gas y/o combinaciones de salidas de gas. Haciendo referencia a las Figuras 2 y 3D-3F, cada una de las válvulas 204 controla el flujo de gas a través de cada aguja 202 (y por tanto a través de las salidas de gas de las agujas 202). Así, las válvulas 204 opcionalmente permiten que el aire comprimido se dirija a la cápsula 210 a través de una primera aguja 202 (por ejemplo, la aguja 302A de las Figuras 3D-3F, como se ilustra en la Figura 3E), a través de una segunda aguja 202 (por ejemplo, la aguja 302B de las Figuras 3D-3F, como se ilustra en la Figura 3D), o a través de ambas agujas (por ejemplo, las agujas 302A y 302B de las Figuras 3D-3F, como se ilustra en la Figura 3F).

35

40 Inhaladores ejemplares

Componentes internos de un inhalador ejemplar

Ahora se hace referencia a la Figura 2, que es una ilustración esquemática de una vista parcial de algunos de los componentes internos de un inhalador portátil 200, para perforar hacia afuera una abertura de salida en una cápsula, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención.

45

En algunas realizaciones, el inhalador 200 incluye un par de agujas perforadoras 202, un par de válvulas solenoides 204, un acumulador 206 y una bomba 208.

50

En el ejemplo indicado en la Figura 2, cada una de las agujas 202 incluye un lumen de gas incorporado a las mismas, y en comunicación fluida con el acumulador 206 (u otra fuente de gas presurizado) a través de una válvula 204 respectiva. Por ejemplo, una primera aguja se conecta con el acumulador a través de una primera válvula, y una segunda aguja se conecta con el acumulador a través de una segunda válvula. En algunas realizaciones, el acumulador 206 está además en comunicación fluida con la bomba 208.

55

En algunas realizaciones, las agujas 202 se emplean para perforar aberturas de salida 212 (es decir, salidas de la cápsula 212) en una cápsula 210 llena con un polvo seco. Opcionalmente, las agujas 202 se emplean como conductos para el gas desde una fuente de gas a la cápsula 210. Las agujas 202 están hechas de materiales y tienen una forma que permita que cada aguja 202 perfora a través de las paredes de la cápsula 210, para producir

60

aberturas en la cápsula 210. Por ejemplo, las agujas son miembros que se extienden longitudinalmente de acero inoxidable. Puede comprenderse que otras formas son posibles. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una aguja curvada se dirige a lo largo de una trayectoria que gira una parte de su cuerpo a través del interior de la cápsula. Opcionalmente, la entrada y la salida se crean así con cualquier posición relativa adecuada (no solo en extremos 5 opuestos, por ejemplo), de acuerdo con la curvatura y trayectoria de la aguja.

En algunas realizaciones, el acumulador 206 comprende un tanque de aire comprimido para almacenar gas comprimido por una bomba 208. La presión del gas comprimido dentro del acumulador 206 se determina mediante el volumen del acumulador y mediante la cantidad de gas bombeado en el acumulador por la bomba 208. Juntos, la 10 bomba 208 y el acumulador 206 forman una fuente de gas comprimido (no referenciada). Opcionalmente, la fuente de gas comprimido del acumulador 206 y la bomba 208 puede sustituirse (o aumentarse) con otras fuentes de gas comprimido. Cada una de las fuentes de gas pueden tener cantidades diferentes de gas, y pueden almacenar el gas a diferentes presiones. Cada una de las fuentes de gas puede incluir un gas diferente o una combinación de gases.

15 El inhalador 200, en algunos ejemplos, incluye una batería (no mostrada) u otra fuente de alimentación para proporcionar energía a los diferentes componentes del inhalador 200, por ejemplo, las válvulas 204, la bomba 208, los controladores y/o los sensores. En algunas realizaciones, el inhalador 200 incluye una cámara de cápsula (no mostrada) para recibir la cápsula 210 y/o para mover la cápsula 210 hacia adelante y hacia atrás con respecto a las agujas 202.

20 En algunas realizaciones, el inhalador 200 incluye un controlador, un sensor de flujo, un puerto de comunicación, un LED, y/o un indicador acústico (ninguno mostrado), montados opcionalmente en una o más placas de circuito impreso (PCB). Opcionalmente, el controlador se conecta con el sensor de flujo, el puerto de comunicación, el LED y/o el indicador acústico. Adicional o alternativamente, el controlador se conecta con las válvulas 204, la bomba 208 25 y/o el sensor de flujo. Cuando se facilite, el controlador controla el funcionamiento del inhalador 200; por ejemplo, de acuerdo con las lecturas del sensor de flujo.

Preparación de la cápsula en un inhalador ejemplar

30 En algunas realizaciones, preparar el inhalador para su uso comprende que la cámara de la cápsula se ponga en contacto con las agujas 202 hasta que las agujas 202 perforen las entradas de la cápsula en la pared de una cápsula contenida en la cámara. Opcionalmente, el movimiento adicional hace que las agujas 202 perforen las salidas de la cápsula en la pared de la cápsula frente a las entradas. De esta forma, las agujas 202 perforan las salidas de la cápsula desde dentro de la cápsula y hacia fuera (es decir, denominado en el presente documento 35 como perforación intra cápsula o perforación hacia fuera). Así, los ensanchamientos de las salidas de la cápsula (es decir, la pared de la cápsula desgarrada que rodea las salidas) se extiende hacia fuera desde la cápsula, y no atrapa partículas de polvo dentro de la cápsula durante la dispersión del polvo.

En algunas realizaciones, el movimiento de perforación de salida es lateral, radial o de otra forma para conseguir una posición relativa diferente de entradas y salidas, y/o para variar la forma de una salida. Opcionalmente, por ejemplo, una aguja comprende una parte similar a una cuchilla cerca de su punta (es decir, afilada a lo largo de la longitud de la aguja), permitiendo cortar a la vez que perforar la pared de la cápsula. En algunas realizaciones, una operación de preparación del inhalador causa que dicha aguja corte pivotalmente a lo largo de la pared de la cápsula una vez que se ha perforado la salida (el punto pivotal estando, por ejemplo, en aproximadamente el punto de 45 entrada de la aguja). Potencialmente, esto permite una abertura más ancha en el lado de salida que la creada en el lado de entrada de la cápsula, incluso si la base de la aguja es más grande que la punta de la aguja. Adicional o alternativamente, la aguja gira para cortar; por ejemplo, en una realización en la que un borde de cuchilla está radialmente inclinado desde el eje del cuerpo principal de la aguja, opcionalmente debido a una curva en la aguja. En algunas realizaciones, la perforación se consigue inicialmente mediante un movimiento de corte (pivotal o de 50 rotación, por ejemplo).

Tras la perforación, en algunas realizaciones, la cámara de la cápsula se aleja de las agujas 202 hasta que las salidas de la cápsula están despejadas, manteniendo al mismo tiempo las salidas de gas de los lúmenes de gas dentro de la cápsula.

55 Alternativamente, en algunas realizaciones, una parte de la aguja forma un lumen de salida de la suspensión de gas/medicamento. Por ejemplo, la aguja se divide en dos secciones, una primera que tiene una entrada de gas en la cámara de la cápsula, y una segunda que comprende una abertura de salida dentro de la cápsula, haciendo que un lumen tenga una segunda abertura fuera de la cápsula. En algunas realizaciones, la segunda sección de la aguja 60 comprende una abertura lo suficientemente larga para extenderse desde el interior de la cápsula hasta el exterior de

la cápsula, a través de la abertura de salida creada por la perforación.

Con la cápsula abierta, y las salidas de gas de los lúmenes de gas dentro de la cápsula, las agujas 202 pueden administrar gas comprimido en la cápsula para dispensar el polvo seco al paciente. En el ejemplo indicado en la

- 5 Figura 2, hay dos agujas y dos válvulas. Alternativamente, podría haber otro número de válvulas o de agujas, como una válvula y una aguja, una válvula y tres agujas (por ejemplo, la válvula regula el flujo de las tres agujas), tres válvulas y tres agujas, dos válvulas y cuatro agujas (por ejemplo, cada válvula regula el flujo de dos agujas), o cualquier otra combinación.
- 10 En el caso de que haya dos o más salidas de gas, el inhalador 200 puede generar una pluralidad de regímenes de flujo dentro de la cápsula. Por ejemplo, en el caso de dos salidas de gas, el inhalador 200 puede administrar gas comprimido en la cápsula a través de una primera salida, a través de una segunda salida, o a través de ambas salidas juntas. Por tanto, pueden producirse tres regímenes de flujo de gas diferentes dentro de la cápsula. Además, de acuerdo con otra realización de la técnica divulgada, también puede controlarse en qué medida cada una de las
- 15 válvulas 204 se abre. Es decir, cada una de las válvulas 204 puede tener varios niveles de flujo (por ejemplo, un nivel de flujo alto, medio y bajo). De esta forma, pueden producirse más regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula. Además, el inhalador 200 puede administrar el gas comprimido en una serie de ráfagas, y controlar la duración y frecuencia de las ráfagas empleando válvulas 204. Así, el inhalador 200 puede variar los regímenes de flujo de gas (por ejemplo, empleando diferentes frecuencias de ráfagas desde cada uno de los lúmenes de fluido).
- 20 De acuerdo con una realización alternativa, cada uno de los lúmenes de gas se conecta con una fuente de gas comprimido respectiva en vez de conectarse a la misma fuente de gas a través de diferentes válvulas (por ejemplo, dos fuentes de gas para dos lúmenes de gas).

Al emplear diferentes regímenes de flujo de gas, la extracción del polvo seco desde la cápsula aumenta

25 potencialmente, y la cantidad de polvo residual atrapado dentro de la cápsula se reduce. Adicional o alternativamente, los diferentes regímenes de flujo de gas controlan (por ejemplo, aumentan), la desaglomeración del medicamento en polvo seco. En algunos ejemplos, esto permite adaptar la desaglomeración (y la liberación y administración) al medicamento en polvo seco específico dentro de la cápsula (o a varios polvos, en una única cápsula o en cápsulas separadas), a un paciente específico y/o a un plan de tratamiento específico.

30

En algunos ejemplos, el subconjunto aguja/cápsula está formado para permitir otras configuraciones de flujo a parte del flujo de entrada/mezcla/flujo de salida y liberación. Por ejemplo, el subconjunto de aguja y cápsula opcionalmente comprende un circuito que permite que al menos parte del gas entre en la cápsula para salir de la cápsula a una ruta en una cámara de desaglomeración secundaria, y/o permite la circulación de suspensión de

35 polvo dentro y fuera de la cápsula antes de su liberación final. Aunque añadir más superficies/cámaras potencialmente aumenta las pérdidas de polvo residual, existe una ventaja potencial a la hora de permitir una exposición confinada más larga a las energías que causan la desaglomeración de las partículas. Por el contrario, existe una ventaja de fiabilidad potencial el hacer que la pared de la cápsula como tal la salida principal o única para el gas cargado de partículas: ya que la cápsula se desecha tras cada uso, no hay riesgo de acumulación de polvo

40 gradual que lleve al atoramiento de la salida. A medida que la aguja de entrada de gas se opera bajo presión de avance, el riesgo de atoramiento es bajo. Sin embargo, en algunos ejemplos, las agujas son reemplazables periódicamente, por ejemplo, como parte de un módulo desechable. **Preparación de un inhalador ejemplar**

Ahora se hace referencia a las Figuras 4A-4F, que son ilustraciones esquemáticas de un inhalador activo portátil

45 generalmente referenciado como 400, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención.

La preparación de la cápsula descrita con respecto a los componentes internos de un inhalador 200 implica varias acciones por parte del usuario para la preparación, ejemplos de las cuales se describen ahora en relación con un inhalador 400.

50

Específicamente, la Figura 4A ilustra una realización de un inhalador 400 antes de cargar una cápsula 420 en el mismo. La Figura 4B ilustra un inhalador 400 cargado con la cápsula y que tiene la perilla de preparación ligeramente girada. La Figura 4C ilustra una vista transversal del inhalador 400 con la perilla de preparación ligeramente girada. La Figura 4D ilustra una vista transversal del inhalador 400 con la perilla de preparación casi

55 completamente girada. La Figura 4E ilustra un inhalador 400 con la perilla de preparación completamente girada. La Figura 4F ilustra una vista transversal del inhalador 400 con la perilla de preparación completamente girada.

Haciendo referencia a la Figura 4A, el inhalador 400, en algunas realizaciones, incluye un par de agujas perforadoras 402 (Figura 4C), una cámara de cápsula 404, una perilla de preparación 406, y una boquilla 408. El

60 inhalador 400 además incluye otros componentes, como todos los componentes detallados con referencia a la

Figura 1.

En algunas realizaciones, las agujas 402 sirven como mecanismo de perforación y como sistema de administración de gas. Así, las agujas 402 están construidas de forma que puedan resistir la perforación repetida de las cápsulas.

5 Opcionalmente, las agujas son reemplazables en el inhalador tras una vida útil de servicio seleccionada. Además, las agujas 402 incluyen un lumen de gas y una salida de gas para administrar gas comprimido desde una fuente de gas del inhalador 400 (por ejemplo, una bomba y un acumulador) a la cápsula 420 cargada en la cámara de la cápsula 404. La cámara de la cápsula 404 se mueve con respecto a las agujas 402 de forma que las agujas 402 puedan perforar la cápsula 420 cargada en la cámara 404. Debe tenerse en cuenta que la cápsula 420 puede ser cualquier cápsula convencional (es decir, la cápsula 420 no tiene que estar adaptada específicamente al inhalador 400), o alternativamente puede ser una cápsula hecha a medida. En particular, la cámara de la cápsula 404 se adapta para recibir varios tipos de cápsulas. Adicionalmente, la cámara de la cápsula 404 puede adaptarse para albergar más de una única cápsula. Alternativamente, el inhalador 400 puede incluir más de una única cámara de cápsula para albergar más de una única cápsula.

15 La perilla de preparación 406 acciona la cámara de la cápsula 404 hacia y alejada de las agujas 402 para perforar la cápsula cargada, como se detallará más adelante. La boquilla 408 se coloca en la boca del paciente (no mostrado) y proporciona paso hacia afuera y hacia adentro del inhalador 400.

20 La cápsula 420 que contiene medicamento en polvo seco (no mostrada) se carga manualmente en la cámara de la cápsula 404. Antes de emplear el inhalador 400 para dispensar el polvo seco al paciente, el inhalador 400 debería cargarse, prepararse y configurarse. De acuerdo con una realización de la técnica divulgada, la preparación y configuración del inhalador 400 se realizan cuando el usuario gira la perilla de preparación 406 en 180°. En algunas realizaciones, por ejemplo, una vez que el usuario (por ejemplo, el paciente o el médico) gira la perilla de preparación 406, una bomba del inhalador 400 comienza a comprimir aire en un acumulador, sirviendo como fuente de gas comprimido. Adicional o alternativamente, otra fuente de presión se prepara y/o verifica como apropiada.

En algunas realizaciones, durante la rotación de la perilla de preparación 406, cada una de las agujas de perforación 402 perfora las entradas y salidas respectivas de la cápsula en la cápsula 420, como se describe en relación con las Figuras 4B-4F.

Con referencia a la Figura 4B, el inhalador se ilustra de forma que la perilla de preparación 406 está ligeramente girada. Una vez que el usuario comienza a girar la perilla de preparación 406, comienza la preparación del inhalador 400. Con referencia a la Figura 4C, como puede verse en la Figura, con la perilla de preparación 406 ligeramente girada, la cámara de la cápsula 404 se mueve hacia las agujas 402. Las agujas 402 perforan las entradas de la cápsula en la pared proximal (es decir, lo más cerca de las agujas) de la cápsula 420.

Con referencia a la Figura 4D, a medida que el usuario sigue girando la perilla de preparación 406, la cámara de la cápsula 404 se mueve más hacia las agujas 402. Las agujas 402 perforan las salidas de la cápsula en la pared distal de la cápsula 420, desde dentro de la cápsula. De esta forma, el ensanchamiento de las salidas de la cápsula se extiende hacia fuera desde la cápsula 420 y no atrapa partículas de polvo dentro de la cápsula 420. Así, la perforación intra cápsula de las salidas de la cápsula disminuye la cantidad de partículas de polvo residual malgastadas. Las agujas 402 pueden ser multi calibre, de forma que el diámetro de las salidas de la cápsula sería más pequeño que el de las entradas. Además, la forma circunferencial de las agujas 402 determina la forma de las entradas y salidas de la cápsula. Adicionalmente, las diferentes agujas de las agujas 402 pueden ser de longitud diferente, o las diferentes agujas se accionan por separado, de forma que el número de salidas de la cápsula sea más pequeño que el número de entradas de la cápsula (es decir, solo algunas de las agujas llegan a la pared distal y perforan una salida respectiva de la cápsula). Debe comprenderse que otras variaciones de la aguja y/o de la posición de la abertura de entrada/salida, la forma, función y/o movimiento como se describe, por ejemplo, en relación con las Figuras 1, 2 y/o 3A-3I se proporcionan en algunas realizaciones de la invención adicionalmente, y/o alternativamente.

Con referencia a la Figura 4E, el usuario ha completado el giro de 180° de la perilla de preparación 406, y el inhalador 400 está preparado y configurado para administrar el medicamento al paciente. Con referencia a la Figura 4F, una vez que las agujas 402 han perforado las salidas 410 en la pared distal de la cápsula 420, a medida que la perilla de preparación 406 completa su giro de 180°, la cámara 404 se mueve alejándose de las agujas 402. Así, las salidas 410 de la cápsula 420 están libres y permiten la extracción del polvo seco a través de las mismas. Adicionalmente, las salidas de gas de los lúmenes de gas de las agujas 402 se posicionan dentro de la cápsula 420. En algunas realizaciones, se realiza otro movimiento final para obtener la posición final deseada de las agujas y sus aberturas en relación con la cápsula, por ejemplo, cualquier posición descrita anteriormente. De esta forma, el gas

comprimido que pasa a través de las agujas 402 se evacua dentro de la cápsula 420 y se emplea para desaglomerar, aerosolizar y/o liberar el polvo seco dentro de la cápsula 420. Las agujas 402 se conectan con el acumulador (u otra fuente de presión) mediante las válvulas respectivas, y así pueden producirse varios regímenes de flujo de gas dentro de la cápsula 420.

5

En algunos ejemplos, al menos un interruptor se activa cuando se completa la rotación, encendiendo el circuito eléctrico que pone al inhalador 400 en modo de espera. Opcionalmente, se proporciona una indicación al usuario que indica que el dispositivo está listo para administrar el medicamento, por ejemplo, iluminando un LED indicador y/o proporcionando otra señal visible, audible y/o táctil.

10

Administración de gas en un inhalador ejemplar

Volviendo ahora a la Figura 2, la operación del inhalador 200 para administrar gas presurizado a una cápsula de polvo seco preparada se detalla a continuación.

15

En algunas realizaciones, el usuario inserta la cápsula 210 en la cámara de la cápsula y prepara el inhalador 200 girando una perilla de preparación, por ejemplo, como se describe con referencia a las Figuras 4A-4F de abajo. Opcionalmente, la preparación del inhalador 200 implica que la bomba 208 bombee aire al acumulador 206, y/u otra preparación de la fuente de gas presurizada. De acuerdo con un aspecto de la invención, la preparación del inhalador 200 además implica mover la cámara de la cápsula junto con las agujas para perforar las entradas y salidas de la cápsula en las paredes de la cápsula, y/o retraer la cámara de la cápsula para posicionar las salidas de gas (es decir, los lúmenes de gas dentro de las agujas) dentro de la cápsula.

20

En algunos ejemplos, la bomba 208 infla el acumulador 206 hasta una presión apropiada, opcionalmente la presión más alta de la que la bomba 208 es capaz (por ejemplo, presión de 1 bar, 5 bares, 10 bares u otra presión mayor, menor o intermedia). Al emplear un acumulador para almacenar el gas comprimido, el inhalador puede administrar volúmenes más grandes de gas comprimido a la presión deseada, que los volúmenes que se producen en tiempo real por la bomba en sí misma.

25

En algunos ejemplos, el sensor de flujo detecta la tasa de flujo de inhalación del paciente. Cuando el controlador determina que se ha superado un umbral de tasa de flujo deseado (o que se ha alcanzado otra condición de liberación), el inhalador 200 dispersa el contenido en polvo fuera de la cápsula, a la vez que rompe las partículas de polvo a un polvo con una fineza apropiada para alcanzar la zona objetivo. Opcionalmente, el controlador controla el comportamiento del paciente con el rendimiento requerido (por ejemplo, en términos de tasa de flujo o volumen inhalado) y emplea el indicador acústico y/o la luz LED para corregir y guiar al paciente en tiempo real. Los datos se almacenan opcionalmente en una memoria interna, desde la cual el médico puede descargar opcionalmente los datos mediante un puerto de comunicación. Opcionalmente, el médico puede recibir cualquier información sobre la forma en la que el paciente utilizó el inhalador en tiempo real, y/o en los últimos minutos, días, semanas, meses y/o años.

30

Una vez que se consigue el umbral de inhalación deseado, la bomba 208 opcionalmente comienza a funcionar de nuevo, mientras que las válvulas 204 (por ejemplo, válvulas solenoides) se abren y se cierran para producir un régimen o regímenes de flujo de gas pre programados y/o dinámicamente determinados dentro de la cápsula 210 (por ejemplo, pulsos de flujo de aire en la cápsula o flujo continuo desde ambas o una de las agujas). Así, el inhalador 200 incluye un sistema de administración activo que se opera opcionalmente en un control de bucle cerrado. Debe tenerse en cuenta que el medicamento en polvo seco puede administrarse selectivamente al paciente solo durante la fase de inhalación, por ejemplo, en una única fase de inhalación o en una pluralidad de fases de inhalación.

35

50 Otros aspectos del inhalador activo y su uso

Boquillas del inhalador

Volviendo ahora a la Figura 1: para operar el inhalador, la boquilla del inhalador 126 se coloca en la boca del paciente. La boquilla 126 es un adaptador para conectar de forma conveniente la vía aérea 104 a la boca del paciente. El paciente inhala el medicamento en polvo seco administrado a través de la boquilla 126. Alternativamente, la boquilla 126 puede sustituirse por una máscara facial que se coloca sobre la cara del paciente. Como otra alternativa, la boquilla 126 se sustituye con un adaptador nasal para conectar la vía aérea 104 con la nariz del paciente.

40

45

50

La máscara facial (o el adaptador nasal) se emplea opcionalmente para pacientes que requieren administración de medicamentos durante varios ciclos de respiración, como en niños, personas ancianas, y personas con problemas respiratorios. Adicionalmente, la máscara facial puede usarse para pacientes que no pueden sujetar la boquilla en su boca, como pacientes discapacitados, pacientes inconscientes, y similares. Además, la máscara facial puede emplearse para pacientes a los que es difícil explicar cómo emplear el inhalador, como personas con trastornos mentales. Adicional o alternativamente, una ventaja potencial de dividir la administración durante varios ciclos de inhalación es para evitar administrar suficiente polvo en una para desencadenar un reflejo de tos. Esto puede ser para hacer que las administraciones individuales sean más pequeñas, y/o permitir dividir una mayor carga de polvo (que probablemente desencadene una tos como reflejo, por ejemplo, si se administra de una vez) entre múltiples ciclos de inhalación.

Fuentes de gas activas

En algunos ejemplos, la bomba 116 y el acumulador 118 forman juntos una fuente de gas comprimido (no referenciada). En particular, el acumulador 118 es una cámara para almacenar gas comprimido, comprimido por la bomba 116. Opcionalmente, el acumulador 118 se conecta con un sensor de presión para determinar la presión del gas comprimido. En el ejemplo indicado en la Figura 1, la bomba 116 es una bomba automática que consume energía eléctrica proporcionada por una fuente de alimentación (por ejemplo, una batería). Alternativamente, la bomba 116 puede ser un dispositivo de compresión manual operado por el usuario. En este caso, el controlador 108 puede proporcionar guía al usuario con respecto a la operación deseada de la bomba manual. De acuerdo con una realización alternativa, la bomba 116 y el acumulador 118 se sustituyen por otra fuente de gas comprimido, o se aumentan con fuentes adicionales de gas comprimido. Por ejemplo, el inhalador incluye una primera fuente de gas incluyendo gas comprimido, y una segunda fuente de gas de heliox.

El gas comprimido se dirige a la cápsula (no mostrada) de medicamento en polvo seco cargada en la cámara de la cápsula 124 (o en más de una única cápsula cargada en la cámara 124 o en varias cámaras). El polvo seco incluye un medicamento o una combinación de medicamentos, y puede también incluir otras sustancias como portadores de gas inerte (por ejemplo, lactosa, glucosa). El gas comprimido se emplea para desaglomerar, aerosolizar, mezclar o simplemente para liberar el polvo seco de la cápsula.

El gas comprimido puede ser aire ambiental comprimido en el acumulador. Alternativamente, el gas comprimido puede incluir uno o más de los siguientes: oxígeno, oxígeno y aire ambiental, helio y oxígeno (es decir, heliox), y/o un gas anestésico. Además, el gas comprimido puede contener ingredientes terapéuticos (medicación). Opcionalmente, el gas comprimido contiene ingredientes que acondicionan el proceso de desaglomeración y/o dispersión del medicamento en polvo seco. Opcionalmente, el inhalador incluye más de una única fuente de gas. Por ejemplo, el inhalador incluye varias fuentes de gas, cada una conteniendo un gas diferente que puede administrarse por separado a la cápsula. Alternativamente, una única fuente de gas incluye una mezcla de diferentes gases. Debe tenerse en cuenta que el inhalador puede incluir más de una única fuente de gas para el mismo gas, por ejemplo, una primera fuente de gas en la cual el gas se almacena a una primera presión y una segunda fuente de gas en la cual el gas se almacena a una segunda presión.

Restricción adaptativa de la vía aérea

En algunas realizaciones de la invención actual, la válvula 102 puede controlarse mediante un controlador 108 (o mediante un controlador independiente) o controlarse manualmente, de forma que controle activamente la restricción del inhalador y pueda bloquear el flujo de forma intermitente. Como se ha mencionado más arriba, la restricción de la vía aérea afecta a la sedimentación del medicamento. Por tanto, adaptar activamente la restricción puede mejorar la administración del medicamento. La restricción de la vía aérea 104 puede así adaptarse, por ejemplo, para diferentes polvos, diferentes pacientes, adaptarse de acuerdo con la respiración detectada del paciente, y similar. En algunas realizaciones, una restricción fija (una región sección transversal reducida, por ejemplo) se proporciona a lo largo de la vía aérea 104.

En algunos ejemplos, la válvula de entrada 102 se controla como un bucle cerrado de acuerdo con el flujo inspiratorio del usuario. Así, la restricción se adapta automáticamente a la respiración del paciente. Opcionalmente, una restricción (antes o después de la cápsula en la vía aérea) se ajusta para controlar un diferencial de presión desarrollado en la cápsula por la inhalación del paciente (por ejemplo, en un dispositivo donde el gas fluye a través de una aguja se genera mediante diferenciales de presión debido a la respiración del paciente). Alternativamente, la válvula de entrada 102 se omite del inhalador 100. El sensor de flujo 106 monitoriza el flujo de fluidos a través de la vía aérea 104. El sensor de flujo 106 puede implementarse, por ejemplo, mediante un sensor de presión o un sensor de flujo de aire, y similares. El sensor de flujo 106 proporciona las lecturas del flujo al controlador 108 que determina

los diferentes parámetros de respiración del paciente. Por ejemplo, el controlador 108 puede determinar la tasa de flujo inspiratorio o espiratorio, el volumen, la fase, los patrones de respiración, y similares.

Control de bucle cerrado e información al usuario

5

En algunos ejemplos, el inhalador 100, 200 y/o 400 proporciona información al paciente y el médico para monitorizar el tratamiento, en tiempo real. Por ejemplo, el inhalador indica al usuario cuando está listo para su uso, cómo mejorar la respiración para una administración óptima del medicamento, y/o qué cantidad de medicamento se administró. La información al paciente se realiza mediante la interfaz de información 122, que puede incluir

10

interfaces visuales, de audio y hápticas (por ejemplo, luces LED, altavoz, vibrador, e interfaces de salida similares). Opcionalmente, el inhalador informa al médico sobre el patrón de respiración del paciente y el cumplimiento por parte del paciente. El inhalador puede además registrar datos adicionales que se presentarán al paciente y al médico; por ejemplo: la hora de cada administración de medicamento, la duración de la administración, la cantidad administrada, la respiración del paciente antes, durante y tras la administración, el tipo de medicamento

15

administrado, y/o el tamaño de las partículas administradas (como determina la desaglomeración del polvo).

En algunos ejemplos, el sensor de flujo 106 proporciona lecturas al controlador 108. Por tanto, el sensor de flujo 106 permite al controlador 108 coordinar la liberación del polvo seco con la respiración del paciente, para proporcionar información al paciente, y similar. Por ejemplo, el controlador 108 calcula la tasa de flujo inspiratorio del paciente de acuerdo con las lecturas de flujo, y proporciona información al paciente para guiar cómo optimizar la dispensación del medicamento en polvo seco modificando su respiración. De acuerdo con un ejemplo adicional, el inhalador 100 comienza la administración del medicamento cuando la tasa de flujo inspiratoria supera un umbral, y detiene la administración en el caso de que la tasa de flujo inspiratorio disminuya por debajo del umbral.

20

En algunos ejemplos, el inhalador 100, 200 y/o 400 (es decir, el sensor de flujo 106 y el controlador 108) mide la tasa de flujo espiratorio para determinar la capacidad pulmonar del paciente. Por tanto, la administración del medicamento puede adaptarse a la anatomía del paciente. Por ejemplo, la capacidad pulmonar de un niño (es decir, el volumen inspiratorio) es más pequeña que la de un adulto, y el inhalador 100 puede tener eso en cuenta cuando coordina la administración activa del medicamento en polvo seco. Adicionalmente, la tasa de flujo espiratorio del

30

paciente puede medirse también, por ejemplo, para verificar que el paciente ha vaciado sus pulmones y está listo para inhalar el medicamento dispersado durante el siguiente ciclo de respiración.

El controlador 108 es, por ejemplo, un microcontrolador o cualquier otro dispositivo de procesamiento que puede recopilar datos de los sensores y los componentes del inhalador 100, además de fuentes externas, y así controlar la

35

operación de los diferentes componentes del inhalador 100. Por ejemplo, el controlador 108 puede implementarse mediante un chip programable, un circuito integrado específico para la aplicación, un procesador cercano configurado para realizar las funciones descritas en el presente documento (por ejemplo, un ordenador de escritorio, un PDA y/o un teléfono móvil), un procesador remoto, como un servidor central, y similares. El controlador puede además incluir una parte de memoria, para almacenar en ella, por ejemplo, instrucciones de software, parámetros

40

para las condiciones de liberación, ajustes de rango, tablas de búsqueda, mediciones de calibración, y/o datos guardados del paciente.

El registrador de datos 110 es un módulo que gestiona todas las operaciones de registro de datos del inhalador 100, como los datos de patrones de respiración, las cantidades de polvo seco dispensadas, las fechas y horas, y

45

similares. El registrador de datos 110 permite a un usuario, como el paciente y/o el médico, analizar los datos del tratamiento para mejorar los resultados clínicos.

Haciendo ahora referencia a la Figura 12, ésta muestra una hoja resumen de los datos registrados ejemplares para un inhalador, de acuerdo con algunos ejemplos. En algunos ejemplos, un informe de datos registrados comprende

50

indicaciones de cuándo se tomó un medicamento y/o no se tomó (por ejemplo, día de la semana, día del mes, mes y/u hora del día). Junto con la indicación de tiempo, se proporciona opcionalmente una indicación de buen rendimiento, mal rendimiento, y/o el medicamento no tomado. Potencialmente, dicha hoja de datos permite monitorizar el comportamiento del paciente, y si el comportamiento y/o cumplimiento caen por debajo de una norma establecida, pueden tomarse potencialmente medidas correctivas. Para una referencia fácil, el rendimiento se

55

resume opcionalmente como porcentaje bueno, porcentaje malo, y/o porcentaje de la administración programada no tomada.

Detección, monitorización y control auxiliares

60 En algunos ejemplos, un sensor de gas se coloca en conexión fluida con la boquilla 126 o con la vía aérea 104, y se

conecta adicionalmente con el controlador 108. El sensor de gas detecta los niveles de compuestos exhalados (por ejemplo, los niveles de carbonilo o glucosa), almacena los datos de los compuestos exhalados en el registrador de datos 110, e informa al usuario a través de la interfaz de información 112. Además, el sensor de gas puede usarse opcionalmente para monitorizar el efecto terapéutico del medicamento administrado y controlar la administración presente en un bucle cerrado.

Adicional o alternativamente, el inhalador 100 se conecta con otros sensores (incorporados a los mismos o externos a estos) para monitorizar otros aspectos del proceso de administración de medicamentos, y para modificar de forma correspondiente el proceso de administración del medicamento. Por ejemplo, el controlador recibe datos de un sensor que monitoriza la presión sanguínea del paciente, monitoriza los constituyentes de la sangre y otros parámetros fisiológicos del paciente. Por ejemplo, el controlador se conecta con un sensor eterno que mide los niveles de oxígeno en la sangre del paciente. Según los niveles de oxígeno medidos, el controlador determina si se administró suficiente medicamento en polvo.

En algunos ejemplos, la cantidad de polvo seco liberada de la cápsula se determina mediante el flujo de gas comprimido en la cápsula. Opcionalmente, la cantidad de polvo liberado se controla mediante una válvula 102 que puede ser temporizada para ser cerrada por el controlador 108 de acuerdo con una cantidad de administración deseada, de acuerdo con una medición del polvo que fluye, y similar.

Opcionalmente, se utilizan uno o más sensores para detectar una o más variedades de condiciones de liberación, como un sensor de tasa de flujo, un sensor de ritmo cardíaco, sensores que analizan la sangre, sensores de vacío, y similares. Como se ha mencionado anteriormente, un sensor de flujo adquiere lecturas de flujo de la tasa de flujo inspiratoria (o espiratoria) del paciente. Ejemplos de sensores de flujo incluyen un medidor de flujo laminar, un medidor de flujo térmico, un medidor de flujo Coriolis, un medidor de flujo ultrasónico, y/o un medidor de flujo de área variable. Además, el inhalador se conecta adicionalmente con sensores externos a través del puerto de comunicación. Por ejemplo, el inhalador recibe las lecturas de un glucómetro o un sensor de presión sanguínea.

Información al usuario del inhalador para entrenamiento

En algunos aspectos, se proporciona una interfaz de información 112 como una interfaz del usuario para proporcionar información al usuario para mejorar la utilidad del inhalador 100, 200, 400. Opcionalmente, la interfaz de información 112 proporciona información al usuario con respecto a los parámetros de respiración y los parámetros de administración del medicamento, en tiempo real. Por ejemplo, la interfaz de información 112 indica al usuario que una tasa de flujo de inhalación es demasiado baja y debería aumentarse. De acuerdo con otro ejemplo, cuando se supera un volumen inspiratorio umbral (es decir, se indica que una cantidad suficiente de polvo de medicamento se ha inhalado), la interfaz de información 112 señala al paciente que la cantidad prescrita de polvo fue administrada, o que el medicamento administrado ha llegado a la zona objetivo. Así, el paciente puede estar tranquilo sabiendo que el medicamento fue administrado. La confianza del paciente es potencialmente importante para la tranquilidad del éste, como es el cumplimiento con el tratamiento prescrito. Además, la tranquilidad del paciente puede inducir un efecto placebo deseado además de los efectos químicos y biológicos del medicamento administrado.

Opcionalmente, la interfaz de información 112 se utiliza con fines de entrenamiento. En este caso, el inhalador se utiliza opcionalmente sin ningún medicamento cargado, o cargado con una cápsula de medicamento que contiene un placebo. El paciente conecta la boquilla del inhalador (o máscara facial) a su boca, e inhala. La interfaz de información 112 indica al paciente cómo modificar su respiración para optimizar la administración del medicamento. Opcionalmente, la interfaz se diseña para monitorizar la exhalación, y/o la exhalación e inhalación juntas, por ejemplo, para enseñar a un usuario cómo despejar los pulmones antes de usar el inhalador; incluso en los ejemplos en los que la operación normal se activa en base a la inhalación únicamente.

Una vez que el paciente sabe cómo optimizar la administración del medicamento mediante el inhalador, el paciente puede cargar una cápsula de medicamento en polvo seco al inhalador y comenzar el tratamiento. Por tanto, la administración del medicamento aumenta potencialmente en fiabilidad. Opcionalmente, la interfaz de información proporciona información al médico para poder tomar decisiones sobre el tratamiento (por ejemplo, cambiar la dosis del medicamento o instruir al paciente sobre los patrones de respiración recomendados). En algunos aspectos, el inhalador 100 puede emplearse como un dispositivo de diagnóstico, como un espirómetro.

En algunos aspectos, el puerto de comunicación 114 comprende un enlace de comunicación que permite al inhalador 100 conectarse a dispositivos externos, como fuentes de datos, dispositivos de procesamiento, herramientas médicas (por ejemplo, herramientas de diagnóstico o tratamiento), y similares. El puerto de

comunicación 114 puede implementarse mediante varios enlaces de comunicación, como enlaces de comunicación cableada (por ejemplo, un puerto USB), enlaces de comunicación inalámbrica (por ejemplo, óptica, frecuencia de radio, sónica, ultrasónica, celular), o una combinación de más de un único enlace de comunicación.

5 Inhalador con cabezal reemplazable

Se hace referencia ahora a las Figuras 13A-13C, que ilustran esquemáticamente un inhalador 1300 con cabezal reemplazable 1302, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención.

10 En algunas realizaciones, un inhalador 1300 comprende una base 1304 y una sección de cabezal reemplazable 1302. La base 1304 el cabezal 1302 están acoplados a través de regiones de conector 1307, 1305.

En algunas realizaciones, el cabezal 1302 comprende la cámara de la cápsula 1311, la boquilla 1313 (alternativamente, una máscara facial, un adaptador nasal, y/o una interfaz para conectarse a una máscara facial/adaptador), y agujas (no mostradas) que perforan y/o administran gas a la cápsula. En algunas realizaciones, el cuerpo principal del cabezal 1302 es giratorio con respecto al conector 1305, por ejemplo, como se describe en relación con las Figuras 4A-4F; opcionalmente, la rotación se utiliza para tareas preparatorias como cargar la cápsula y preparar el inhalador para la administración del medicamento. En algunas realizaciones, uno o más movimientos (por ejemplo, una rotación extra, una captura y suelta, una separación y/u otro movimiento) se utilizan para permitir extraer el cabezal, con movimientos complementarios para reemplazarlo con uno nuevo.

En algunas realizaciones, la conexión de adaptador entre las regiones 1305 y 1307 comprende conexiones que proporcionan la administración de aire, y/o energía eléctrica para funciones, incluyendo, por ejemplo, accionar la aguja, detectar y/o iluminar las lámparas de notificación. Opcionalmente, todas las funciones de movimiento del cabezal 1302 (por ejemplo, inserción de la cápsula y/o perforación de la aguja) se realizan mediante operaciones mecánicas como la rotación relativa del cuerpo del cabezal en relación con la región del conector 1305. Opcionalmente, no se requiere conexión de energía eléctrica con el cabezal, y las funciones como las indicaciones y la detección se contienen completamente dentro de la sección de la base 1304.

30 En algunas realizaciones, la sección de la base 1304 comprende una fuente de gas comprimido (por ejemplo, una bomba y un acumulador), un controlador y/o una fuente de alimentación como una batería. Opcionalmente, los sensores y/o los medios de notificación (LEDs, generadores de sonido) también se alojan en la sección de la base. Opcionalmente, todos los sensores y/o medios de notificación se alojan en la sección de la base.

35 En algunas realizaciones de la invención, el cabezal 1302 es un elemento desechable, usado, por ejemplo, con un número predeterminado de cápsulas antes de ser desechado. Por ejemplo, el cabezal se utiliza con 10 cápsulas, 25 cápsulas, 40 cápsulas, 60 cápsulas, 100 cápsulas, u otro número mayor, menor o intermedio de cápsulas antes de ser desechado. Esto proporciona una ventaja potencial proporcionando una sustitución regular de las partes del inhalador que tienden a contaminarse con polvo de medicamento antiguo a lo largo del tiempo. Potencialmente, esto reduce las probabilidades de eventos adversos como atoramientos, embotamiento de la aguja, administración inadvertida de una dosis demasiado grande de polvo acumulado que de repente se expulsa, la administración inadvertida de un producto de API descompuesto, y/u otros eventos adversos que podrían potencialmente resultar a partir del desgaste, envejecimiento, y/o contaminación de las partes del inhalador en contacto directo con el medicamento durante la liberación. Opcionalmente, cada cabezal se proporciona con el número completo de cápsulas que se usarán junto con él como un kit completo. En algunas realizaciones, el cabezal comprende almacenaje para una, algunas (para el ejemplo 5-10, o más), hasta todas las cápsulas que se proporcionan para el uso con el cabezal.

Aunque el cabezal se reemplaza opcionalmente más a menudo que lo que sería económicamente práctico para el reemplazo total del diseño de inhalador de una pieza, otra ventaja potencial de un diseño de dos piezas es que la sección de la base 1304 del dispositivo se mantiene opcionalmente en servicio durante más tiempo de lo que sería práctico para un diseño de una pieza. Por ejemplo, la sección de la base se mantiene en servicio para su uso durante una vida útil de servicio de 10 cabezales, 20 cabezales, 50 cabezales, 100 cabezales, 250 cabezales, u otro número de cabezales mayor, menor o intermedio. Una ventaja potencial de una vida de servicio más larga es el coste reducido para proporcionar el sistema, siempre que los componentes más caros del sistema, como la alimentación, suministro de gas, controlador, sensor, y/o indicadores se proporcionen opcionalmente dentro de la sección de la base 1304.

En algunos ejemplos, se hace una provisión para la sustitución de la batería y/o la recarga de la batería. La Figura 60 13C muestra un compartimento de batería 1308 abierto, al que se accede a través de una tapa de mantenimiento

1306 de la batería, la batería que se alberga en el compartimiento 1308 es una batería estándar, por ejemplo, una batería CR123A ya existente. Opcionalmente, la batería es recargable, por ejemplo, mediante la conexión a través de una conexión de carga 1310 (que es opcionalmente también una conexión de datos, por ejemplo, como una interfaz USB). En algunos ejemplos, se proporciona una batería de alimentación de reserva además de la batería principal.

- 5 Esto proporciona una ventaja potencial para las funciones como conservar la memoria del dispositivo y mantener la hora durante la sustitución de la batería principal.

Tapón del inhalador

- 10 Ahora se hace referencia a las Figuras 14A-14B, que muestran un tapón 1402 para un inhalador 1300 en su sitio y tras quitarse, respectivamente, de acuerdo con algunos ejemplos. En algunos ejemplos, un tapón 1402 se proporciona para su uso con el inhalador 1300 (opcionalmente, se proporciona junto con un cabezal de inhalador 1302). En algunos ejemplos, el tapón 1402 interfiere con el movimiento del cabezal 1302 (o subconjunto del cabezal), para impedir la preparación accidental cuando el tapón está en su sitio. Por ejemplo, una lengüeta 1404
- 15 del tapón sobresale para impedir uno o más movimientos de la preparación. Opcionalmente, el tapón 1402 también protege la interfaz del inhalador/paciente (para mantenerla limpia y/o seca), por ejemplo, cubriendo la boquilla 1313 con una región de capa protectora 1406. En algunas realizaciones, la lengüeta 1404 u otra superficie del tapón 1402 actúa para cerrar la cámara de la cápsula 1311. Opcionalmente, esto permite que la cápsula se almacene en la cámara de la cápsula 1311 sin riesgo de prepararla accidentalmente, siempre que el tapón 1402 esté colocado en su
- 20 sitio.

Ejemplos de detalles de la operación

Sincronización con la respiración

- 25 Ahora se hace referencia a la Figura 5, que es una ilustración esquemática de la curva de tasa respiratoria 500, de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención.

- La curva de la tasa de respiración 500 (es decir, la curva de la tasa de flujo 500) indica la tasa de flujo del paciente según el cálculo de un sensor de flujo de un inhalador (por ejemplo, el inhalador 100 de la Figura 1), frente al tiempo, durante un ciclo de respiración único del paciente. El ciclo de respiración incluye una fase inspiratoria y una fase
- 30 espiratoria.

- Un "umbral" de flujo representa la tasa de flujo mínima del paciente al que se le va a administrar el medicamento. El
- 35 umbral se determina según el tipo de polvo seco administrado, según el área objetivo deseada para la administración del polvo, y según otros parámetros. El umbral de flujo, además de otros parámetros de administración, puede pre configurarse en el software del dispositivo (por ejemplo, por el fabricante del inhalador o por el fabricante del medicamento en polvo seco). Adicional o alternativamente, el umbral de flujo y otros parámetros de administración son configurados por el médico, paciente o cuidador.

- 40 Un "retraso" en el tiempo representa la duración del periodo de espera (es decir, una pausa) del dispositivo inhalador desde el principio del ciclo de respiración (es decir, la fase inspiratoria del ciclo de respiración) antes de administrar el polvo seco. Una parte "inerte" de la fase inspiratoria representa la parte final de la fase inspiratoria, en la cual el aire inhalado no llega a los pulmones y solo llena el sistema respiratorio superior (por ejemplo, las vías aéreas grandes y la faringe).
- 45

- El periodo de "liberación de polvo" representa el momento de administración del medicamento en polvo seco dentro de la cápsula hacia el paciente. Específicamente, la anchura de la "liberación de polvo" representa la duración de la ráfaga de administración del medicamento (o grupo de ráfagas, si se configura así la administración de gas). El
- 50 polvo seco puede liberarse completamente durante una inhalación, o liberarse en varios ciclos de respiración (es decir, varias inhalaciones). Adicionalmente, el medicamento puede administrarse en un flujo continuo, o en un grupo de ráfagas. Las ráfagas de administración pueden producirse durante una única inhalación o sobre varias inhalaciones.

55 Operación de inhalación única

- Se hace ahora referencia a la Figura 6, que es una ilustración esquemática de un método ejemplar para operar un inhalador para administrar medicamento en polvo seco durante una única inhalación del paciente, de acuerdo con algunos ejemplos. Normalmente, pero no exclusivamente, este flujo de operaciones se utiliza con un inhalador
- 60 operado junto con una boquilla.

En el bloque 600, el usuario enciende el dispositivo inhalador. Debe tenerse en cuenta que el dispositivo inhalador se enciende (o al menos, está solo listo para su uso) tras ser precargado y preparado con una cápsula de polvo seco, por ejemplo, como se describe en relación con las Figuras 4A-4F, incluyendo cualquier operación de perforación requerida. En algunas realizaciones, el controlador del sistema detecta el estado cargado/preparado del inhalador, y proporciona indicaciones del estado listo/no listo.

En algunos ejemplos, el dispositivo inhalador, o una parte operativa del mismo, se desecha tras un número predeterminado de usos. Por ejemplo, en el caso de que el inhalador deba ser desechado tras 700 usos, el inhalador puede notificar al usuario cuando supere los 650 usos, para permitir al usuario prepararse por adelantado para desechar y reemplazar el dispositivo inhalador. Una vez que el dispositivo inhalador supera los 700 usos, puede bloquearse para impedir su uso. Los bloques 602-610 como se detalla más abajo, describen la determinación del número de usos, y las modificaciones para el usuario.

En el bloque 602, se determina si el inhalador ha sido usado más de X veces (por ejemplo, más de 100, 200, 700 o 1500 veces, u otro número de usos mayor, menor o intermedio). El número de usos del inhalador se registra mediante un módulo registrador de datos del inhalador. En el caso de que el número de usos supere un número de usos predeterminado, el método continúa al bloque 604; de otro modo, el método continúa al bloque 612.

En el bloque 604, se notifica al usuario que el número de usos del inhalador supera un umbral y que el inhalador debería reemplazarse pronto. Se puede notificar además al usuario el número de veces restantes que puede usarse el inhalador antes de que éste deba reemplazarse. Por ejemplo, en el caso de que el inhalador no deba usarse más de 700 veces, se puede notificar al usuario cuando el número de usos supere los 650, para que el usuario pueda prepararse para reemplazar el inhalador. Así, un número umbral de usos para indicar al usuario que el inhalador debería reemplazarse pronto es de 650.

En el bloque 606, se determina si el inhalador ha sido usado más de X+Y veces (por ejemplo, más de 120, 220, 750 o 1550 veces). X+Y representa el número de usos del inhalador recomendado por el fabricante del inhalador. A 608, tras superarse el número de usos permitido, se notifica al usuario que el inhalador debería reemplazarse. Por ejemplo, en el caso de que el inhalador deba reemplazarse tras 700 usos, primero por cada uso por encima de los 650 usos se notifica al usuario que el inhalador debería sustituirse pronto, y cuando llega a 700, se notifica al usuario que el inhalador debe ser reemplazado.

En el bloque 610, el inhalador se apaga para que no pueda usarse más. Por ejemplo, en el caso de que el número de usos del inhalador supere el número de usos recomendado determinado por el fabricante, el inhalador puede desactivarse e impedir que el usuario siga utilizando el inhalador. Así, se aumenta la seguridad del inhalador imponiendo el umbral de usos permitido.

En el bloque 612, en el caso de que el número de usos esté por debajo del umbral, la bomba se activa para comprimir gas en el acumulador del inhalador; así, el acumulador se convierte en una fuente de gas comprimido. En el bloque 614, se notifica al usuario que el inhalador está listo para su uso. Se notifica al usuario mediante una interfaz de salida del inhalador, como un indicador acústico, un LED, una pantalla, otras interfaces de salida visuales o de audio, y similares.

En el bloque 616, se reciben las lecturas del sensor de flujo respectivas a las características de respiración del paciente. En 624, se determina si un umbral predeterminado para las características de respiración se ha superado. Por ejemplo, se determina si el umbral de tasa o volumen de flujo de inhalación se ha superado (por ejemplo, 10 litros por minuto). En el caso de que la característica de respiración detectada supere el umbral predeterminado, el método continúa en el bloque 626; de lo contrario el método continúa en el bloque 618.

En el bloque 618, el inhalador retrasa su operación hasta que se supera el umbral predeterminado para las características de respiración (bloques 616 y 624). En el bloque 620, se determina si se ha superado un periodo predeterminado. En el caso de que se supere un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, 5 minutos), el método continúa en el bloque 622. El bloque 620 se dirige a impedir que el inhalador se mantenga encendido sin administrar el medicamento, agotando así la batería. En el caso de que el paciente haya decidido no utilizar el inhalador, o en el caso de que el paciente no pueda alcanzar el umbral del parámetro de respiración durante un periodo predeterminado, el inhalador registra los intentos fallidos y se apaga (bloques 622 y 610). Durante el retraso del bloque 620, el sensor de flujo sigue adquiriendo lecturas de respiración (bloque 616) y en el caso de que el umbral se supere (bloque 624), el método continúa a 626. En el bloque 622, la incapacidad de alcanzar el umbral de la característica de respiración se registra junto con metadatos, como la fecha y la hora, el número de usos del

inhalador en el que el paciente no pudo alcanzar el umbral de respiración, y similares. A partir de entonces, en el bloque 610, el inhalador se apaga.

5 En el bloque 626, se notifica al usuario que el umbral de respiración se superó y que puede comenzar la administración del medicamento. Por tanto, la respiración del paciente, (por ejemplo, tasa de flujo de inhalación), se emplea para activar la administración del medicamento, es decir, se emplea como condición de liberación. En los bloques 628, 630, 632 y 634, la bomba se activa para comprimir gas en el acumulador, y las válvulas se abren y cierran para administrar el gas comprimido en la cápsula para desaglomerar, aerosolizar o liberar el polvo seco de la cápsula.

10 Adicionalmente, tras notificar al usuario que el umbral de respiración ha sido superado (bloque 626), el método también sigue el bloque 636. En el bloque 636, el número de usos, los datos y la hora de uso actual del inhalador se graban (es decir, se registran). En 638, se registran las lecturas del sensor de flujo. En el bloque 640, se recogen lecturas adicionales del sensor de flujo, y en el bloque 642, el volumen inhalado se calcula de forma correspondiente. Alternativamente, pueden calcularse otros parámetros de respiración, como el volumen exhalado.

20 En el bloque 644, se determina si el volumen inhalado supera un umbral predeterminado. En el caso de que el volumen inhalado supere el umbral respectivo, el método continúa en el bloque 646, de lo contrario el método continúa en el bloque 648. En el bloque 646, se notifica al usuario que el volumen inhalado fue suficiente y que la administración del medicamento se completó con éxito. A partir de entonces, en 610, el inhalador se apaga.

En el bloque 648, en el caso de no superarse el volumen de inhalación, se determina si se superó el umbral de flujo de respiración. Si se superó el umbral de flujo de respiración, el método sigue el bloque 650, de lo contrario el método sigue el bloque 652. En el bloque 650 se notifica al usuario que el umbral de volumen de inhalación no se superó y que el umbral de flujo de respiración se superó. A partir de entonces, el método vuelve al bloque 638.

30 En el bloque 652, se notifica al usuario que el volumen de inhalación no ha alcanzado el umbral, y que el umbral de flujo de respiración tampoco se superó. En el bloque 654, siempre que el tiempo que ha pasado desde la ejecución del bloque 652 no supere un periodo de tiempo predeterminado corto (por ejemplo, 20 segundos), el método vuelve al bloque 638. De lo contrario, en caso de que el tiempo pasado desde el bloque 652 supere el periodo de tiempo corto predeterminado, se mueve al bloque 610 y el inhalador se apaga. Además, el inhalador puede notificar al usuario antes de apagarse, y puede registrar los datos del inhalador antes de apagarse.

Pluralidad de inhalaciones (operación con máscara facial)

35 Se hace ahora referencia a la Figura 7, que es una ilustración esquemática de un método ejemplar para operar un inhalador para administrar medicamento en polvo seco de una forma prolongada sobre ciclos de respiración consecutivos del paciente, de acuerdo con algunos ejemplos.

40 Los bloques 700-710 del método de la Figura 7 son sustancialmente similares a los bloques 600-610 del método de la Figura 6 descrito anteriormente.

45 En el bloque 712, en el caso de que el número de usos anteriores del inhalador esté por debajo del umbral (bloque 702), se notifica al usuario que el inhalador está listo para su uso. Se notifica al usuario mediante una interfaz de salida del inhalador, como un indicador acústico, un LED, una pantalla, otras interfaces de salida visuales o de audio, y similares.

50 En el bloque 714, se inicia un temporizador. En el bloque 716, en algunas realizaciones, se adquiere una lectura del sensor de flujo y se determina si un umbral de parámetro de respiración se superó. Por ejemplo, el inhalador determina si la tasa de flujo inspiratorio del paciente supera un umbral. En el caso de que el umbral de parámetro de respiración de 716 se supere, el método continúa al bloque 734, de lo contrario sigue al bloque 718.

55 En el bloque 718, el inhalador retrasa su operación durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, 100 ms). En el bloque 720, en algunas realizaciones, en el caso de que el temporizador (bloque 714) supere un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, 10 minutos), el método continúa al bloque 622, de lo contrario el método vuelve al bloque 716 y comprueba si el umbral del parámetro de respiración se superó durante el breve retraso.

60 En el bloque 722, en el caso de que el temporizador supere el periodo de tiempo predeterminado, se notifica al usuario que el periodo de tiempo se superó y que el umbral del parámetro de respiración no se superó durante ese periodo de tiempo. En el 724, el número de usos, la fecha, la hora y la administración no realizada se registran

mediante el registrador de datos del inhalador. En el bloque 726, en algunas realizaciones, se inicia el temporizador. En el bloque 728, se determina si apagar el inhalador (volver al bloque 710) o esperar y seguir al bloque 730. En el bloque 730, el inhalador retrasa su operación durante un breve periodo de tiempo (por ejemplo, 1 segundo) y vuelve al bloque 728.

5

En el bloque 734, el número de usos del inhalador, y la fecha y hora actuales, se registran mediante el registrador de datos del inhalador. En el bloque 736, se activa la bomba del inhalador. Alternativamente, en el caso de que la fuente de gas comprimido del inhalador no esté compuesta por una bomba y un acumulador, la fuente de gas comprimido se prepara (es decir, en caso de que requiera preparación). En el bloque 738, se notifica al usuario que la administración de medicamento está a punto de comenzar.

10

En el bloque 740, el inhalador dirige el gas comprimido a la cápsula para desaglomerar, dispersar y liberar el medicamento en polvo seco. Por ejemplo, el inhalador 200 de la Figura 2 anterior, dirige el gas comprimido a la cápsula abriendo las válvulas 204 juntas durante 70 ms y luego cerrando ambas válvulas durante 30 ms (es decir, produciendo así un primer régimen de flujo de gas dentro de la cápsula). A partir de entonces, solo la primera de las válvulas 204 se abre durante 70 ms y luego ambas válvulas se cierran durante 30 ms (es decir, produciendo así un segundo régimen de flujo de gas dentro de la cápsula). Por último, la segunda válvula 204 se abre durante 70 ms y luego ambas válvulas se cierran durante 30 ms (es decir, produciendo así un tercer régimen de flujo de gas dentro de la cápsula).

15

En el bloque 742, el inhalador retrasa su operación durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, 300 ms). En el 744, se adquiere una lectura del sensor de flujo, y se determina si la lectura del sensor supera una referencia predeterminada. En el caso de que la referencia se supere, el método continúa al bloque 748, de lo contrario el método sigue el bloque 746. En el bloque 746, el inhalador retrasa su operación durante un breve periodo de tiempo (por ejemplo, 50 ms), y luego el método vuelve al bloque 744.

20

En el bloque 748, se notifica al usuario que se ha superado la lectura de referencia del sensor. En el bloque 750, se determina si se ha superado el umbral del parámetro de respiración. En el caso de superar el umbral, el método vuelve al bloque 738 para otra ronda de dispersión del medicamento (bloque 740), de lo contrario el método sigue al bloque 752. En el bloque 752, el inhalador retrasa su operación durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, 50 ms), y luego el método vuelve al bloque 750. Debe tenerse en cuenta que en 750, el inhalador ya ha dispersado el polvo al menos una vez (durante la inhalación del paciente), y está listo para repetir la dispersión del medicamento. De esta forma, el método de la Figura 7 se emplea para controlar el inhalador para que administre el medicamento en polvo seco de forma prolongada, durante ciclos de respiración consecutivos del paciente.

25

Operación alternativa de inhalación múltiple

Se hace ahora referencia a las Figuras 10A-10C, que juntas comprenden una ilustración esquemática de un método ejemplar para operar un inhalador con un cabezal desechable para administrar medicamento en polvo seco durante una pluralidad de inhalaciones de un paciente, de acuerdo con algunos ejemplos. Normalmente, pero no exclusivamente, este flujo de operaciones se utiliza con un inhalador operado junto con una máscara facial o un adaptador nasal. La máscara y/o el adaptador se utilizan normalmente con pacientes para los que la inhalación profunda controlada es difícil de obtener por algún motivo, de forma que es probable que se requiera la adquisición durante varios ciclos respiratorios.

30

Este flujo de operaciones es para usar con un inhalador que tiene una sección de cabezal desechable. Una diferencia general del diseño de inhalador completamente desechable es que la limitación principal sobre el uso extendido es la carga de la batería, en vez del número de usos. Las Figuras 10A-10C también proporcionan detalles ejemplares en relación con el tiempo de operación de la válvula durante la dispersión del medicamento, y de otros tiempos relacionados con condiciones de error, tiempos de desconexión y/o ciclos de recolección de información.

35

Aunque el flujo de operación se describe en conexión con tiempos específicos para varias operaciones (por ejemplo, 30 mseg, 50 mseg, 100 mseg, 5 seg, 1 min, 3 min, 5 min, 10 min), debe comprenderse que estos tiempos deberían tomarse como ejemplares, y no limitantes. Aunque el flujo de operación se describe en conexión con indicaciones específicas (por ejemplo, LED azul, LED verde, LED rojo, tono, parpadeo), debe comprenderse que estas indicaciones deberían tomarse como ejemplares, y no limitantes. Debería comprenderse más generalmente que este diagrama de flujo de operaciones es solo un ejemplo particular de las operaciones para la administración de medicamentos, y que otros flujos de operaciones que comprendan el uso de la invención, pero que tengan más, menos y/o diferentes bloques, también representan ejemplos. Los umbrales para la activación (descritos, por ejemplo, en relación con una tasa de inspiración de 10 l/minuto) deberían comprenderse como variables en relación

40

con otros ajustes: por ejemplo, 1 l/min, 5 l/min, 15 l/min, u otra tasa de inspiración mayor, menor o intermedia. La tasa se selecciona generalmente, por ejemplo, para que tenga una magnitud suficiente para garantizar de forma efectiva que el medicamento se llevará al tejido objetivo y/o para que tenga suficiente magnitud de forma que sea improbable que el flujo revertirá durante el momento de administración del medicamento.

5

El diagrama de flujo comienza con la Figura 10A. En el bloque 1002, se enciende un interruptor de alimentación. En el bloque 1004, el inhalador (por ejemplo, el inhalador 100, 200, 400, 1300) entra en el estado de inicio. El diagrama de flujo sigue desde una condición en la cual el inhalador ya ha sido cargado con una cápsula y preparado (cápsula perforada, entradas de flujo en posición).

10

En el bloque 1006, se determina si la batería del inhalador necesita ser sustituida y/o recargada. Si es así, una indicación de advertencia (como aproximadamente 5 segundos de un LED rojo parpadeante) se muestra en el bloque 1008. En el bloque 1010, se determina si hay suficiente batería restante para administrar de forma eficiente la dosis actual. Si es así, las operaciones continúan en el bloque 1012, con una indicación (como un LED azul) de que el sistema está operativo actualmente. De lo contrario, la operación continúa en la ubicación de salto del diagrama de flujo 1000E (Figura 10C), descrita más adelante.

15

En el bloque 1014, se inicia un temporizador, y comienza la recolección de información para que se supere un umbral mínimo de flujo. En el bloque 1016, se recopila la información de los datos del sensor. En el bloque 1018, se determina si los datos del sensor de flujo muestran que el flujo actual a través del inhalador (debido a la inhalación del paciente) supera un umbral mínimo para la activación. Si no es así, las operaciones continúan con un retraso (por ejemplo, de 100 mseg) en el bloque 1020.

20

En el bloque 1022, se determina si un retraso del tiempo de desconexión (por ejemplo, de 10 minutos) ha vencido. Si no es así, el bucle de recopilación de información continúa en el bloque 1016.

25

Sin embargo, si el tiempo de desconexión se ha producido, se presenta al usuario una indicación de error (por ejemplo, un LED rojo y un tono de error) en el bloque 1024. En el bloque 1026, los datos de uso, incluyendo, por ejemplo, fecha, hora, número de usos y código de error, se registran. Luego, en el bloque 1028, se inicia un nuevo temporizador de tiempo de desconexión, y las operaciones continúan en el diagrama de flujo en la ubicación 1000D (Figura 10C), descrita a continuación.

30

Volviendo al bloque 1018: si se supera el umbral de flujo mínimo, las operaciones continúan en el bloque 1030, en algunas realizaciones, en el cual los datos de uso, incluyendo, por ejemplo, la fecha, hora, número de uso, y un número de uso se registran. Opcionalmente, el umbral de flujo se configura para ser un umbral que se espera que se superará en algún momento durante un ciclo de respiración normal (es decir, una inspiración que no requiere una alteración especial del patrón de respiración del paciente).

35

En el bloque 1032, se muestra una indicación de activación (por ejemplo, iluminación de un LED verde). El diagrama de flujo continúa con la administración de la dosis en la ubicación de salto del diagrama de flujo 1000C (Figura 10B).

40

La ubicación de salto del diagrama de flujo 1000C (Figura 10B) lleva al bloque 1034, en el cual un recuento del número de sub-dosis administradas se incrementa (y/o un recuento de las sub-dosis restantes se disminuye). Las "sub-dosis" son liberaciones de una parte del medicamento contenido por una cápsula. En algunas realizaciones, la administración durante varias respiraciones se divide, por ejemplo, por 5, 10, o 20 sub-dosis, o un número de sub-dosis mayor, menor o intermedio. Esto potencialmente permite que el medicamento disperso en un patrón de respiración normal (que no tiene un periodo de inspiración extendido y/o no tiene un periodo de inspiración de longitud fiable) se administre de forma fiable al paciente, en vez de exhalarse en parte. Adicional o alternativamente, una ventaja potencial de dividir la administración del medicamento en sub-dosis es la de evitar administrar suficiente polvo para desencadenar un reflejo de tos. Esto es particularmente importante para un paciente que tiene un control voluntario reducido de su respiración.

45

50

En el bloque 1036, se activa una bomba, y tras un retraso en el bloque 1038 (de, por ejemplo, 300 mseg) para permitir la acumulación de una presión suficiente y/o la llegada a un punto de respiración objetivo, comienza una secuencia de operaciones de la válvula solenoide, para administrar aire comprimido a la cápsula de polvo seco.

55

La secuencia dada es ejemplar, asumiendo que dos válvulas solenoides operan en impulsos. En el bloque 1040, ambos solenoides se abren, y el gas se descarga desde la fuente de presión acumulada desde la bomba y en cada lumen de administración de gas que regulan las válvulas solenoides. Cada lumen en sí mismo tiene una o más aberturas a la cápsula, que se han posicionado allí durante la preparación del inhalador. El tiempo de apertura es,

60

por ejemplo, 30 mseg abierta, seguidos por 30 mseg cerrada. Debe comprenderse que otro intervalo se utiliza en algunas realizaciones, de, por ejemplo, 10 mseg, 15 mseg, 50 mseg, u otro valor mayor, menor o intermedio. También debe comprenderse que los intervalos abiertos y cerrados pueden ser iguales o diferentes.

- 5 En el bloque 1042, solo la primera solenoide se abre (y luego se cierra), lo que resulta en un patrón de flujo de gas dentro de la cápsula. El tiempo puede ser igual que para el bloque 1040, o diferente. En el bloque 1044, solo se abre la segunda válvula solenoide (y luego se cierra). Debe comprenderse que el patrón de solenoides que están abiertos se presenta opcionalmente en cualquier orden, repitiendo u omitiendo uno de los patrones mencionados, y/o añadiendo un patrón adicional. Abrir y cerrar los solenoides opcionalmente se repite para un número de ciclos en
- 10 combinaciones iguales o diferentes y/u orden de combinaciones, con periodos iguales y/o diferentes de apertura y/o cierre en cada ciclo. Sin embargo, según la configuración de uso de inspiración múltiple, el patrón de liberación definido mediante los bloques 1038-1044 se define generalmente como breve. Potencialmente, esto garantiza que la liberación coincide con la inhalación natural del paciente. Cada periodo de liberación breve además se presume que libera solo una parte de la dosis total, y por tanto se repite durante una secuencia de inspiraciones, como se
- 15 describe ahora.

En el bloque 1046, la dispersión activa (para la inspiración actual) se realiza, y la operación de la bomba se detiene.

- En el bloque 1048, se toma una lectura del sensor de la tasa de flujo de inhalación, y se determina si la tasa de flujo
- 20 de inhalación ha vuelto a la referencia. Si no es así, entonces en el bloque 1050, un retraso de la recopilación de información (por ejemplo, de 50 mseg) se introduce antes de que se determine de nuevo la referencia del sensor.

- En el bloque 1052, se determina si todo el contenido ha sido administrado. La determinación se realiza, por ejemplo, en base a si se han proporcionado o no todas las sub-dosis programadas. En algunos ejemplos, la determinación se
- 25 realiza comprobando el valor de recuento ajustado en el bloque 1034 contra el valor objetivo (por ejemplo, 0, si el recuento se realiza disminuyendo, o un valor de registro si el recuento se realiza incrementando).

- Si se administra todo el contenido, entonces en el bloque 1054, se realiza una indicación (como un LED azul), en el bloque 1056 el interruptor de alimentación del inhalador se analiza hasta que cambia a la posición de apagado, y en
- 30 el bloque 1058 se apaga el inhalador.

Si queda contenido por administrar, entonces en el bloque 1060, se proporciona una indicación (como un LED rojo), y se inicia un nuevo temporizador de tiempo de desconexión en el bloque 1062.

- 35 En el bloque 1064, si el valor de tiempo de desconexión (por ejemplo, 5 minutos) ha pasado, el diagrama de flujo se ramifica a la ubicación de salto del diagrama de flujo 1000A (Figura 10A), lo que a su vez lleva a las indicaciones de error del bloque 1024.

- De lo contrario, en el bloque 1065, se determina de nuevo si el umbral de flujo respiratorio mínimo se ha pasado o
- 40 no. Si no es así, existe un retraso (por ejemplo, de 50 mseg) en el bloque 1066, y el flujo vuelve a la prueba de tiempo de desconexión en el bloque 1064. Si es así, el diagrama de flujo se ramifica a la ubicación de salto del diagrama de flujo 1000B (Figura 10A), desde la cual se repiten las operaciones de dispersión de la sub-dosis. Opcionalmente, las sub-dosis se registran además de la dosis principal; en este caso, la rama repetida vuelve al bloque 1030, para permitir volver a registrar, antes de la siguiente fase de administración del medicamento.

- 45 Lo restante por describir es la rutina de apagado por condición de error de la Figura 10C, y se introduce desde la ubicación de salto 1000D (cerca del bloque 1068), o 1000E (que lleva al bloque 1072).

En el bloque 1072, se produce una indicación de error (como un tono), y el sistema se apaga en el bloque 1070.

- 50 En el bloque 1068, se determina la posición del interruptor de alimentación del usuario. Si no es así, el inhalador se apaga en el bloque 1070.

- De lo contrario, en el bloque 1076, una comprobación del tiempo de desconexión determina si ha pasado suficiente
- 55 tiempo (por ejemplo, tres minutos) desde el error para apagarse automáticamente. Si no es así, se produce un retraso en el bloque 1078 (de, por ejemplo, un segundo), y el interruptor de alimentación indica que se ha repetido la prueba en el bloque 1068. Si se ha producido un tiempo de desconexión, entonces en el bloque 1074, se proporciona al usuario una indicación de error (como un tono), y el sistema se apaga en el bloque 1070.

- 60 **Operación alternativa de inhalación única**

Se hace ahora referencia a las Figuras 11A-11D, que juntas comprenden una ilustración esquemática de un método ejemplar para operar un inhalador con un cabezal desechable para administrar medicamento en polvo seco durante una inhalación única de un paciente, de acuerdo con algunos ejemplos. Normalmente, pero no exclusivamente, este flujo de operaciones se utiliza con un inhalador operado junto con una boquilla.

En cuanto a las Figuras 10A-10C, este flujo de operaciones es para su uso con un inhalador que tiene una sección de cabezal desechable. Una diferencia general del diseño de inhalador completamente desechable es que la limitación principal sobre el uso extendido es la carga de la batería, en vez del número de usos. Las Figuras 11A-11D también proporcionan detalles ampliados en relación con el tiempo de operación de la válvula durante la dispersión del medicamento, y de otros tiempos relacionados con condiciones de error, tiempos de desconexión y/o ciclos de recolección de información.

Aunque el flujo de operación se describe en conexión con tiempos específicos para varias operaciones (por ejemplo, 30 mseg, 100 mseg, 5 seg, 10 seg, 5 min, 10 min), debe comprenderse que estos tiempos deberían tomarse como ejemplares, y no limitantes. Aunque el flujo de operación se describe en conexión con indicaciones específicas (por ejemplo, LED azul, LED verde, LED rojo, tono, parpadeo), debe comprenderse que estas indicaciones deberían tomarse como ejemplares, y no limitantes. Los umbrales para la activación (descritos, por ejemplo, en relación con una tasa de inspiración de 10 l/minuto) deberían comprenderse como variables en relación con otros ajustes: por ejemplo, 1 l/min, 5 l/min, 15 l/min, u otra tasa de inspiración mayor, menor o intermedia. Debería comprenderse más generalmente que este diagrama de flujo de operaciones es solo un ejemplo particular de las operaciones para la administración de medicamentos, y que otros flujos de operaciones que comprendan el uso de la invención, pero que tengan más, menos y/o diferentes bloques, también representan realizaciones de la invención.

El diagrama de flujo comienza con la Figura 11A. Los bloques 1102-1116 son generalmente los mismos que para los bloques correspondientes 1002-1016 de la Figura 10A. El diagrama de flujo sigue desde una condición en la cual el inhalador ya ha sido cargado con una cápsula y preparado (cápsula perforada, entradas de flujo en posición).

En el bloque 1118, se determina si los datos del sensor de flujo muestran que el flujo actual a través del inhalador (debido a la inhalación del paciente) supera un umbral mínimo para la activación (por ejemplo, 10 l/min). Si no es así, las operaciones continúan con un retraso (por ejemplo, de 100 mseg) en el bloque 1120.

Continuando en el bloque 1122, se determina si un retraso del tiempo de desconexión (por ejemplo, de 5 minutos) ha vencido. Si no es así, el bucle de recopilación de información continúa en el bloque 1116.

Los bloques 1124-1128 son similares en su descripción a los bloques 1024-1028. Debería tenerse en cuenta que la secuencia de apagado salta a la ubicación 1000D (Figura 10C), la misma que en el diagrama de flujo de las Figuras 10A-10C.

Si el umbral de respiración ha sido alcanzado de acuerdo con la determinación en el bloque 1118, entonces las operaciones continúan desde la ubicación de salto del diagrama de flujo 1100C (Figuras 11B y 11C). Desde este momento, el diagrama de flujo se divide en dos ramas: una rama de dispersión del medicamento en la Figura 11B, y una rama de monitorización y registro en la Figura 11C.

En el bloque 1130, la rama de dispersión del medicamento comienza, y una variable de estado ("X") se configura para indicar que la dispersión del medicamento debería continuar. Este valor se establecerá como falso de nuevo por un bloque de la rama de monitorización y registro (bloque 1060), como se describe más adelante.

En el bloque 1132, se inicia la bomba. Desde los bloques 1134-1138, se produce una secuencia de operaciones de la válvula solenoide, para administrar aire comprimido a la cápsula de polvo seco.

La secuencia dada es un ejemplo, asumiendo que dos válvulas solenoides operan en impulsos. En el bloque 1134, los solenoides se abren, y el gas se descarga desde la fuente de presión y en cada lumen de administración de gas que regulan las válvulas solenoides. Cada lumen en sí mismo tiene una o más aberturas a la cápsula, que se han posicionado allí durante la preparación del inhalador. El tiempo de apertura es, por ejemplo, 30 mseg abierta, seguidos por 30 mseg cerrada. Debe comprenderse que otro intervalo se utiliza en algunas realizaciones, de, por ejemplo, 10 mseg, 15 mseg, 50 mseg, u otro valor mayor, menor o intermedio. También debe comprenderse que los intervalos abiertos y cerrados pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, la apertura y cierre se repite un número de veces, por ejemplo "X₁" veces en total, donde X₁ es un entero como 1, 2, 3, 4 u otro número. X₁ es opcionalmente, pero no necesariamente, el mismo para cada régimen de flujo.

En el bloque 1136, solo el primer solenoide se abre (y luego se cierra), lo que resulta en un patrón de flujo de gas dentro de la cápsula. El tiempo puede ser igual que para el bloque 1134, o diferente. En el bloque 1138, solo se abre la segunda válvula solenoide (y luego se cierra). La elección de regímenes de flujo y su orden como se muestra es 5 ejemplar solamente, y no limitante; otros órdenes, combinaciones, y/o regímenes también son realizaciones de la invención.

En el bloque 1140, se determina, en base a la inspección de la variable de estado "X" si la secuencia de las operaciones de la válvula solenoide desde el bloque 1134-1138 debería repetirse o no. Si es así, lo hace. Una vez 10 que "X" esté configurado como falso (en la rama de control), la ejecución pasa al bloque 1142, en el cual la bomba se detiene y las válvulas solenoides se apagan. Sin embargo, la recopilación de información periódica en el bloque 1140 continúa opcionalmente, y si la variable de estado "X" se establece a verdadera de nuevo, la bomba se reinicia y la operación se reanuda. Si la administración se realizó con éxito en una única respiración, normalmente no es necesario reanudar, sin embargo. El ciclo termina cuando el inhalador se apaga.

15 Volviendo ahora a la Figura 11C: en el bloque 1144, la rama de monitorización y registro del diagrama de flujo comienza (desde el segundo punto de salto 1100C). Se presenta al usuario una indicación (como un LED verde) que indica que la administración del medicamento se está realizando. Debería comprenderse que las ramas paralelas de control se muestran con fines de explicación, y que se implementan opcionalmente con otra organización de 20 operaciones con respecto a su orden en serie o en paralelo.

En el bloque 1146, se inicia el temporizador de tiempo de desconexión, y en el bloque 1148, datos de uso, incluyendo, por ejemplo, la fecha, hora, número de uso, y un número de uso se registran.

25 En el bloque 1150, se almacenan los datos de entrada del sensor. Tras un retraso en el bloque 1152 (por ejemplo, un retraso de 50 mseg), el sensor se lee de nuevo en el bloque 1154, y el volumen inhalado se calcula en el bloque 1156. Siempre que el flujo esté por encima de un umbral (como 10 l/min), el ciclo vuelve al bloque 1150 (durante el cual las operaciones paralelas gestionan el flujo de gas a través de las solenoides que continúan abriéndose y cerrándose para liberar gas a la cápsula).

30 Cuando la prueba de flujo en el bloque 1158 muestra que el flujo ha caído por debajo del umbral para la operación del inhalador, las operaciones del diagrama de flujo se ramifican a la ubicación de salto del diagrama de flujo 1100B (Figura 11D), llevando al bloque 1160.

35 En el bloque 1160, la variable de estado "X" se establece como falsa (lo que lleva eventualmente a al menos la finalización temporal de las operaciones de administración de gas a la cápsula).

En el bloque 1162, los datos registrados durante el ciclo entre los bloques 1150-1158 se examinan, y se determina si el volumen inhalado es al menos algún valor mínimo (por ejemplo, 1 litro). Si es así, entonces en el bloque 1164, 40 proporciona una indicación de éxito (como una iluminación LED azul), y la ejecución continúa en la ubicación de salto del diagrama de flujo 1100D (llevando al bloque 1128 y eventualmente apagando el inhalador).

De lo contrario, en el bloque 1166, se proporciona una indicación de que la inhalación debería repetirse para garantizar que se administra por completo el medicamento (por ejemplo, un LED rojo con un tono). En el bloque 45 1168, se inicia un nuevo temporizador de tiempo de desconexión. Tras un retraso en el bloque 1170 (de, por ejemplo, 50 mseg), el sensor de tasa de flujo se lee en el bloque 1172, y se determina en el bloque 1174 si el umbral de tasa de flujo mínima se ha superado de nuevo. Normalmente solo se entra en esta rama de operaciones en el caso de una excepción; la operación habitual del dispositivo debería llevar a que la cantidad total de volumen inspirado durante la primera respiración continua supere el umbral de flujo inicial.

50 Siempre que el umbral de flujo no se supere, en el bloque 1176, una comprobación del tiempo de desconexión determina si ha pasado más de algún periodo desde que el temporizador de tiempo de desconexión se estableció (por ejemplo, más de un minuto). Si es así, se ha producido una condición de error (medicamento no administrado por completo). En el bloque 1184, se proporciona una indicación de error (por ejemplo, una iluminación del LED rojo 55 y un tono); un estado de error se establece en el bloque 1182, y la secuencia de apagado se introduce a través de la ubicación de salto del diagrama de flujo 1100D.

De lo contrario, en el bloque 1180 la variable de estado "X" se establece de nuevo a verdadera. En el bloque 1178, la indicación activa del inhalador se establece (por ejemplo, una iluminación LED verde) y el control del diagrama de 60 flujo vuelve a la ubicación de salto del diagrama de flujo 1100A de la Figura 11B, llevando al bloque 1150.

Como se utiliza en el presente con referencia a cantidad o valor, el término "aproximadamente" significa "dentro de $\pm 10\%$ de".

- 5 Los términos "comprende", "comprendiendo", "incluye", "incluyendo", "teniendo" y sus conjugaciones significan: "incluyendo, pero no limitado a".

El término "consta de" significa: "incluyendo y limitado a".

- 10 El término "consta esencialmente de" significa que la composición, método o estructura puede incluir ingredientes, etapas y/o partes adicionales, pero solo si los ingredientes, etapas y/o partes adicionales no alteran materialmente las características básicas y noveles de la composición, método o estructura reivindicada.

- Como se utiliza en el presente documento, la forma singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias al plural a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. Por ejemplo, el término "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo mezclas del mismo.
- 15

- Las palabras "ejemplo" y "ejemplar" se utilizan en el presente para referirse a "servir como un ejemplo, instancia o ilustración". Cualquier realización descrita como un "ejemplo" o "ejemplar" no debe interpretarse necesariamente como preferida o ventajosa sobre otras realizaciones y/o excluir la incorporación de características de otras realizaciones.
- 20

- La palabra "opcionalmente" se utiliza en el presente documento con el significado "se proporciona en algunas realizaciones y no se proporciona en otras realizaciones". Cualquier realización particular de la invención puede incluir una pluralidad de características "opcionales" a menos que dichas características entren en conflicto.
- 25

- Como se utiliza en el presente, el término "método", se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para conseguir una tarea dada, incluyendo, pero sin limitación, aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos, o fácilmente desarrollados a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos, por profesionales de técnicas químicas, farmacológicas, biológicas, bioquímicas y médicas.
- 30

- Como se utiliza en el presente, el término "tratar" incluye revocar, inhibir sustancialmente, ralentizar o invertir la progresión de una afección, paliando sustancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una afección o previniendo sustancialmente la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una afección.
- 35

- A lo largo de esta solicitud, las realizaciones de esta invención pueden presentarse con referencia a un formato de intervalos. Debería comprenderse que la descripción en formato de intervalos es meramente por conveniencia y brevedad, y no debería interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por tanto, la descripción de un intervalo debería considerarse como que ha divulgado específicamente todos los posibles sub intervalos además de los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo como "desde 1 a 6" debería considerarse como que ha divulgado específicamente sub intervalos como "desde 1 a 3", "desde 1 a 4", "desde 1 a 5", "desde 2 a 4", "desde 2 a 6", "desde 3 a 6", etc.; además de los números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6. Esto se aplica sin importar la amplitud del intervalo.
- 40

- Siempre que se indique un intervalo numérico en el presente documento (por ejemplo, "10-15", "10 a 15", o cualquier par de números vinculados por estos otros, como una indicación de intervalo), tiene la intención de incluir cualquier número (fraccional o entero) dentro de los límites de intervalo indicados, incluyendo los límites del intervalo, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Las frases "intervalo/que varía/que varía entre" un primer número indicado y un segundo número indicado e "intervalo/que varía/que varía desde" un primer número indicado "hasta" (u otro término que indique un intervalo) un segundo número indicado se utilizan en el presente documento de forma intercambiable y tienen la intención de incluir los números indicados primero y segundo y todos los números fraccionales y enteros entre ellos.
- 45
- 50

- Aunque la invención ha sido descrita en conjunto con realizaciones específicas de la misma, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán aparentes para aquellos expertos en la técnica. Por tanto, se pretende abarcar todas esas alternativas, modificaciones, y variaciones que caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.
- 55

- Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones independientes, pueden proporcionarse también en combinación en una única realización. En cambio, varias
- 60

características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier sub combinación adecuada o cuando sea adecuado con cualquier otra realización descrita de la invención. Ciertas características descritas en el contexto de las diferentes realizaciones no deben considerarse características esenciales de dichas realizaciones, a menos que la realización
5 sea inoperable sin esos elementos.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (400) para administrar medicamento en polvo seco contenido en una cápsula (420), el inhalador (400) comprende:
- 5 una cámara de cápsula (404) de un tamaño adecuado para albergar de forma ajustada dicha cápsula (420) dentro de un volumen de sujeción de la cápsula (404);
al menos una aguja (402) dentro del inhalador (400), la aguja comprende un lumen de gas que tiene al menos una salida de gas (304); y
un mecanismo accionador configurado para mover una con respecto a la otra la cámara de la cápsula (404) y al menos una aguja (402);
10 donde el mecanismo de accionamiento es accionable para preparar el inhalador (400) mediante el movimiento de la aguja (402) con respecto a la cámara de la cápsula (404) a lo largo de una trayectoria para introducir una parte de la aguja (402) a través de una primera ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula (404) y al interior del volumen de sujeción de la cápsula (404); y
15 donde el mecanismo accionador continúa el movimiento accionado de la aguja (402) a lo largo de la trayectoria con respecto a la cámara de la cápsula (404) para mover dicha parte de la aguja (402) desde dicho interior a una segunda ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula (404), y luego para colocar dicha parte de la aguja (402) para extenderse pasada la segunda ubicación límite para salir del volumen de sujeción de la cápsula (404);
20 **caracterizado porque:**
el accionamiento adicional continuado del mecanismo accionador retrae la parte de la aguja (402) incluyendo al menos una salida de gas (304) de vuelta al interior y lejos de la segunda ubicación límite; y
donde el inhalador (400) se configura para dispensar el medicamento en polvo seco desde una abertura de salida (310) dejada abierta por la aguja retraída en la pared de la cápsula (420) en la segunda ubicación
25 límite, mientras que la parte de la aguja (402) que incluye al menos una salida de gas (304) permanece retraída en el interior, y cuando el inhalador (400) se prepara con la cápsula (420) colocada dentro del volumen de sujeción de la cápsula (404).
- 30 2. El inhalador (400) de la reivindicación 1, donde: cuando la cápsula (420) se coloca dentro del volumen de sujeción de la cápsula (404), el movimiento accionado de la aguja a lo largo de la trayectoria para extenderse pasada una segunda ubicación límite para salir del volumen de sujeción de la cápsula (404) fuerza la parte de la aguja (402) contra una pared de la cápsula (420) desde dentro de dicho interior para formar una salida de la cápsula (310) para el medicamento en polvo seco.
35
3. El inhalador (400) de la reivindicación 2, donde una sección transversal de la parte de la aguja (402) movable por el movimiento accionado para extenderse pasada la segunda ubicación límite define el tamaño de la salida de la cápsula (310).
- 40 4. El inhalador (400) de la reivindicación 3, donde la parte de la aguja (402) movable mediante el movimiento accionado para extenderse pasada la segunda ubicación límite comprende secciones transversales de al menos dos diámetros diferentes sobre al menos dos secciones longitudinales diferentes, cada sección longitudinal teniendo un diámetro de tamaño constante diferente a lo largo de su alcance longitudinal.
- 45 5. El inhalador (400) de la reivindicación 3, donde la sección transversal de cada aguja (402) configurada para cruzar la segunda ubicación límite comprende un diámetro al menos tan grande como cualquier diámetro de una parte más distal de la aguja (402).
6. El inhalador (400) de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el inhalador (400) comprende una
50 fuente de gas comprimido (116, 118), y un sistema de administración (120) para el gas desde dicha fuente de gas comprimido (116, 118) al lumen de la aguja (402).
7. El inhalador (400) de la reivindicación 6 que comprende al menos dos de dichas salidas de gas (304) espacialmente separadas sobre la al menos una aguja (402).
55
8. El inhalador (400) de la reivindicación 7, que comprende al menos dos de las agujas (402), y donde las salidas de gas separadas espacialmente (304) se distribuyen en al menos dos agujas diferentes (402) y se posicionan dentro de una región de dicho volumen de sujeción de la cápsula (404) con un tamaño para albergar una
60 única cápsula (420).

9. El inhalador (400) de la reivindicación 7, que comprende al menos una válvula para controlar por separado la administración de gas a través de dichas salidas de gas (304).
10. El inhalador (400) de la reivindicación 6, donde el mecanismo accionador puede accionarse tras una primera administración de gas desde la fuente de gas comprimido (116, 118) para posicionar dicha salida de gas (304) en al menos una posición adicional dentro del volumen de sujeción de la cápsula (404) desde la cual el gas se administra al volumen de sujeción de la cápsula (404), cuando la cápsula (420) se posiciona en el volumen de sujeción de la cápsula (404), y mientras la cápsula (420) permanezca en posición.
- 10 11. El inhalador (400) de cualquiera de las reivindicaciones 6-10 que además comprende un controlador (108), conectado funcionalmente con dicho sistema de administración de gas (120) para controlar la administración de gas comprimido a dicha salida de gas (304).
12. Un módulo extraíble (1302) que puede instalarse en un inhalador (1300) para administrar
 15 medicamento en polvo seco contenido en una cápsula (210), el módulo (1302) comprende:
 una cámara de cápsula (1311) de un tamaño adecuado para albergar de forma ajustada dicha cápsula (210) dentro de un volumen de sujeción de la cápsula (124);
 al menos una aguja (122) dentro del módulo extraíble (1302), que comprende un lumen de gas que tiene al menos una salida de gas (304); y
 20 un mecanismo accionador configurado para mover una con respecto a la otra la cámara de la cápsula (1311) y al menos una aguja (122);
 donde el mecanismo de accionamiento es accionable para preparar el inhalador (1300) mediante el movimiento de la aguja (122) con respecto a la cámara de la cápsula (1311) a lo largo de una trayectoria para introducir una parte de la aguja (122) a través de una primera ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula (1311) y al interior del volumen de sujeción de la cápsula (1311); y
 25 donde el mecanismo accionador continúa el movimiento accionado de la aguja (122) a lo largo de la trayectoria con respecto a la cámara de la cápsula (1311) para mover dicha parte de la aguja (122) desde dicho interior a una segunda ubicación límite del volumen de sujeción de la cápsula (1311), y luego para colocar dicha parte de la aguja (402) para extenderse pasada la segunda ubicación límite para salir del volumen de sujeción de la cápsula (404);
 30 **caracterizado porque:**
 el accionamiento adicional continuado del mecanismo accionador retrae la parte de la aguja (122) incluyendo al menos una salida de gas (304) de vuelta al interior y lejos de la segunda ubicación límite; y
 donde el inhalador (1300) se configura para dispensar el medicamento en polvo seco desde una abertura de salida (310) dejada abierta por la aguja retraída en la pared de la cápsula (420) en la segunda ubicación límite, mientras que la parte de la aguja (122) que incluye al menos una salida de gas (304) permanece retraída en el interior, y cuando el inhalador (1300) se prepara con la cápsula (210) colocada dentro del volumen de sujeción de la cápsula (1311).
- 40 13. Un kit que comprende el módulo (1302) de la reivindicación 12, y al menos diez cápsulas (210) que contienen medicamento en polvo seco.
14. Un método para preparar una cápsula (210) de inhalador que contiene medicamento en polvo seco con una salida de cápsula (310) para el medicamento, el método comprende:
 45 introducir una aguja (122) que comprende un lumen de gas que tiene al menos una salida de gas (304) en un interior de la cápsula (210); y
 perforar una pared de la cápsula (210) del inhalador forzando la aguja (122) contra la pared desde el interior de la cápsula para definir la salida de la cápsula (310);
caracterizado por:
 50 retirar la aguja (122) para desobstruir la salida de la cápsula (310), posicionando la al menos una salida de gas (304) dentro del interior de la cápsula; y
 dirigir gas a la al menos una salida de gas (304) mientras permanece en el interior y la salida de la cápsula (310) se desobstruye, liberando así el medicamento en polvo seco de la cápsula (210).
- 55 15. El método de reivindicación 14, donde no más del 20 % de la pared de la cápsula (210) desplazada para formar la salida de la cápsula (310) está dentro del interior de la cápsula tras la formación de la salida de la cápsula (310).

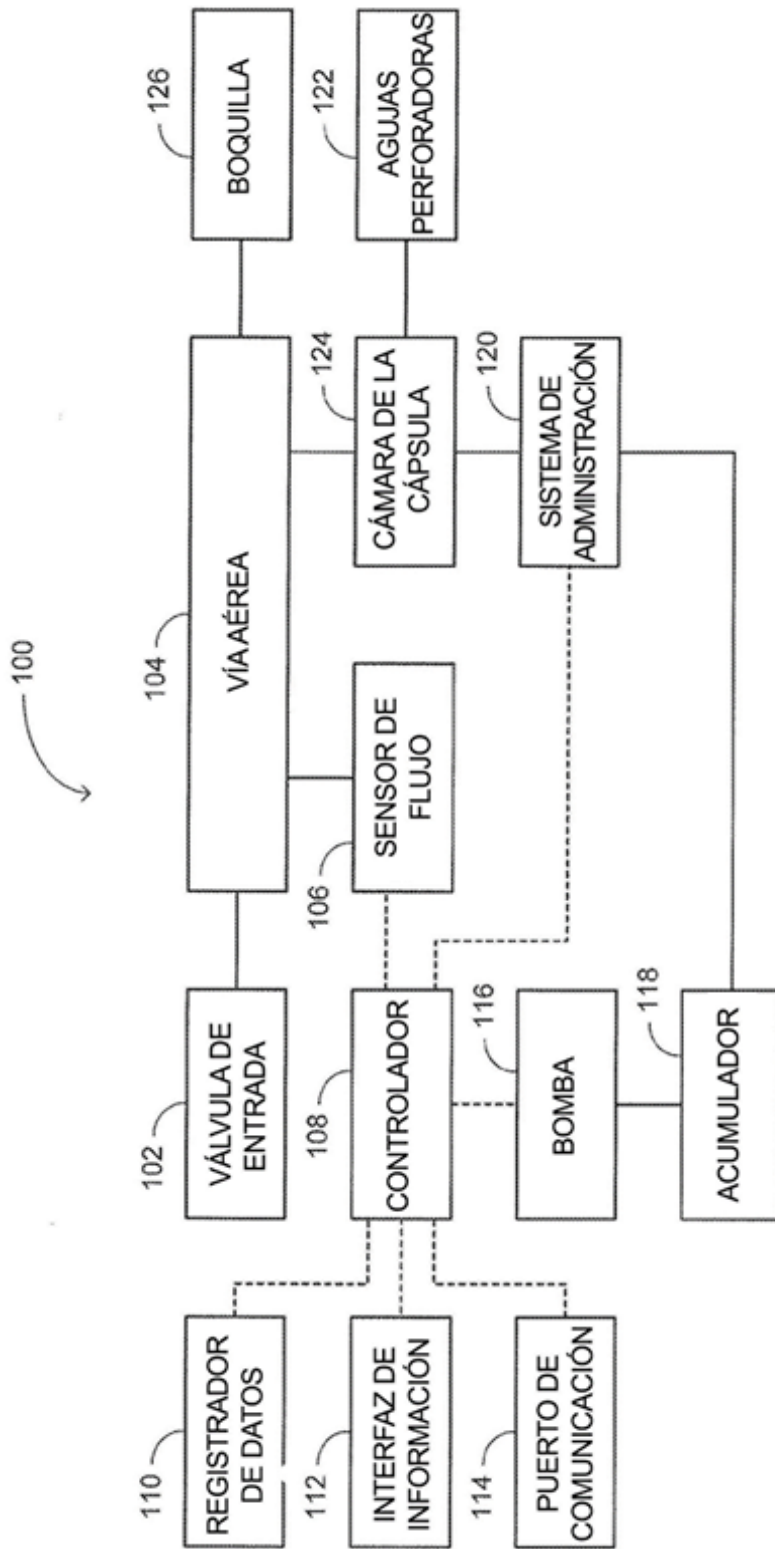


FIG. 1

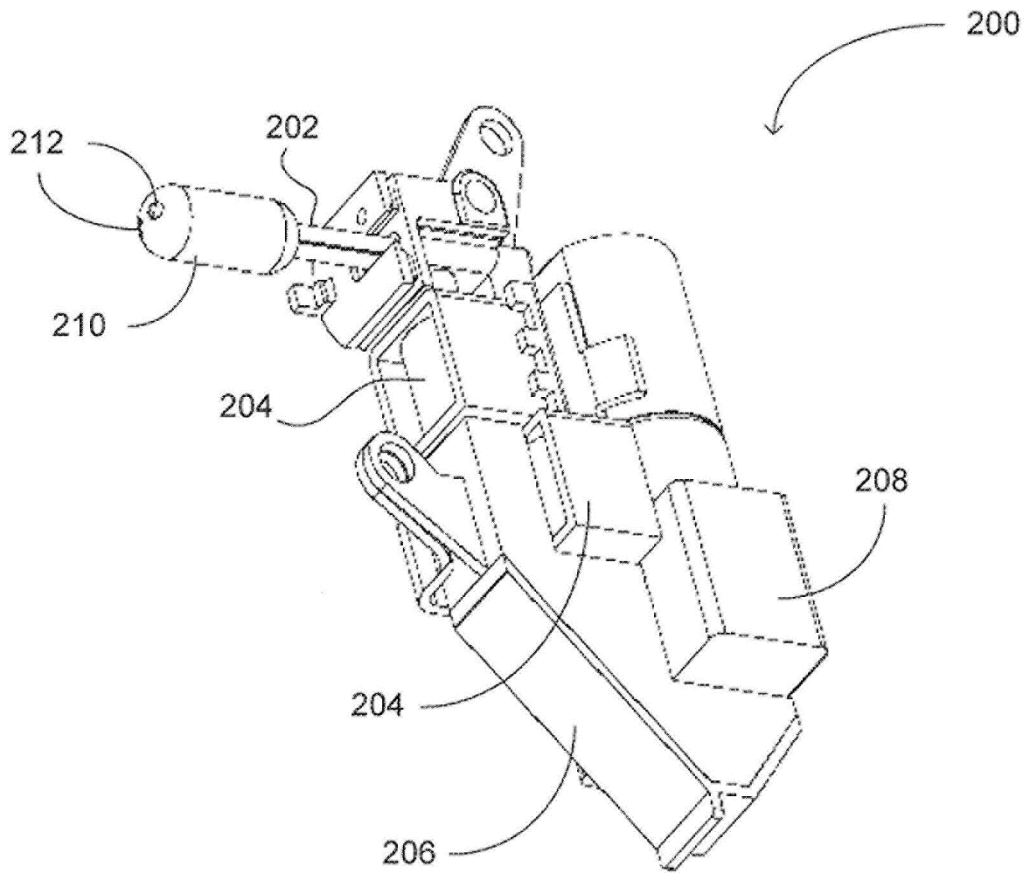


FIG. 2

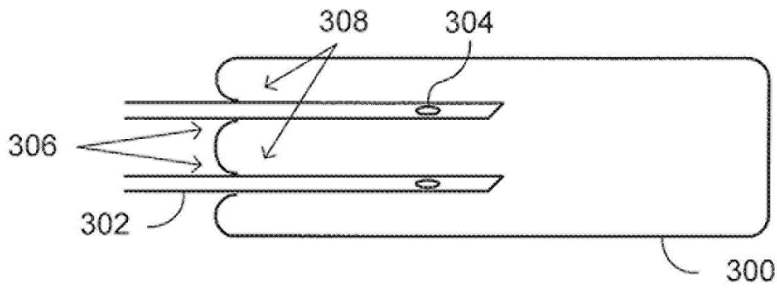


FIG. 3A

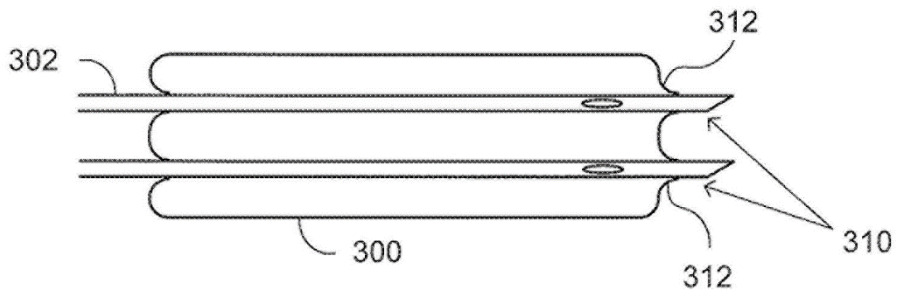


FIG. 3B

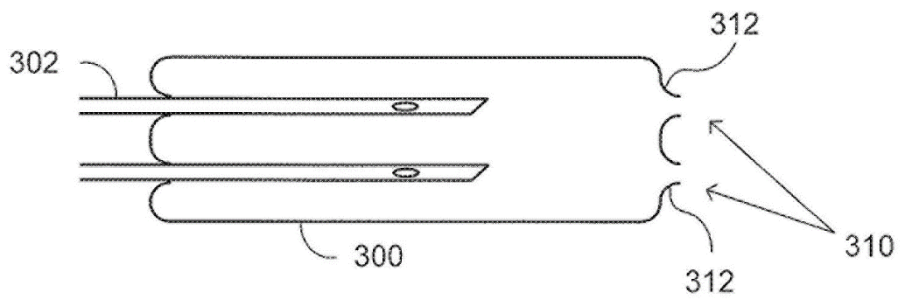


FIG. 3C

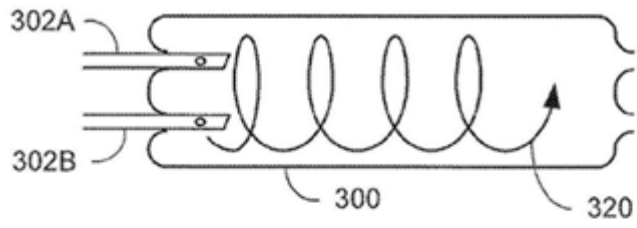


FIG. 3D

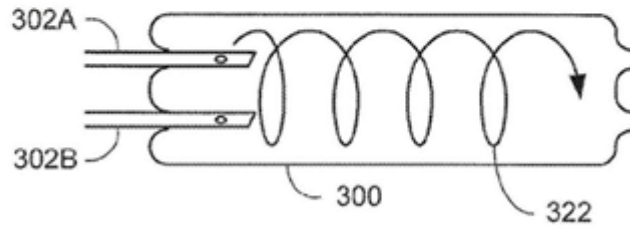


FIG. 3E

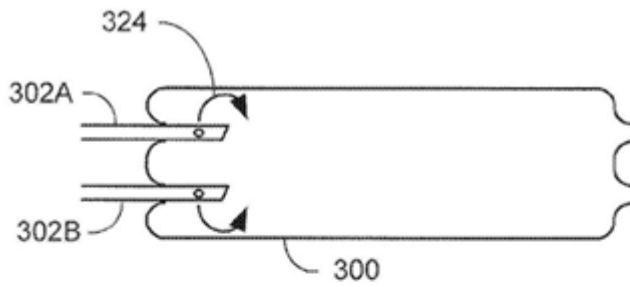


FIG. 3F

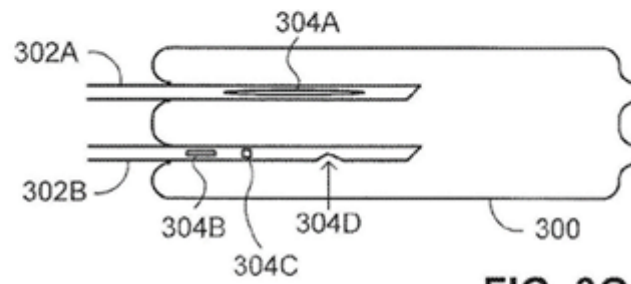


FIG. 3G

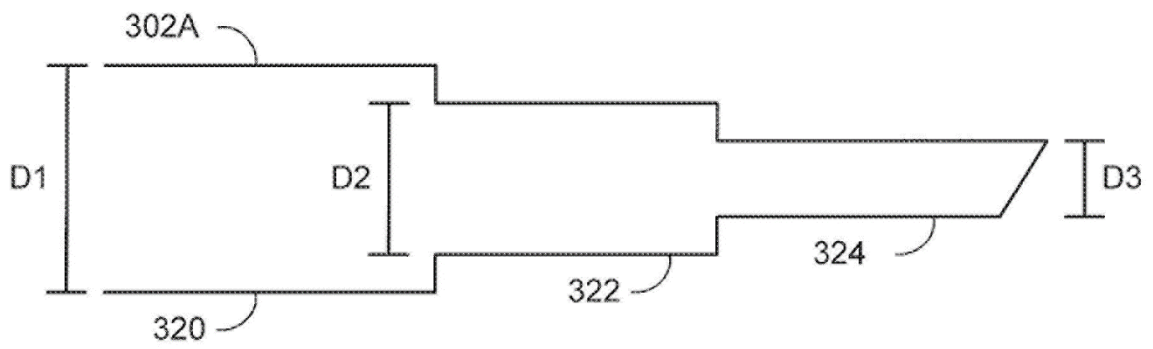


FIG. 3H

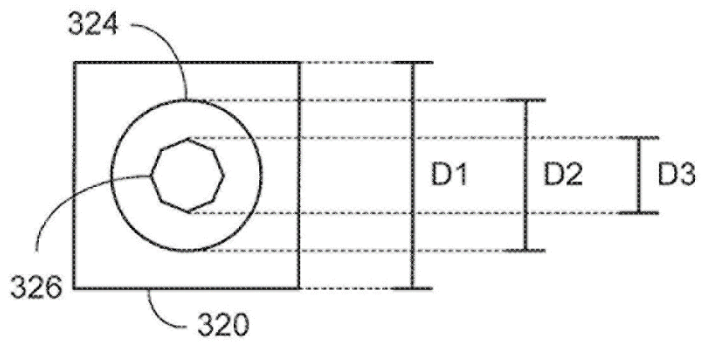


FIG. 3I

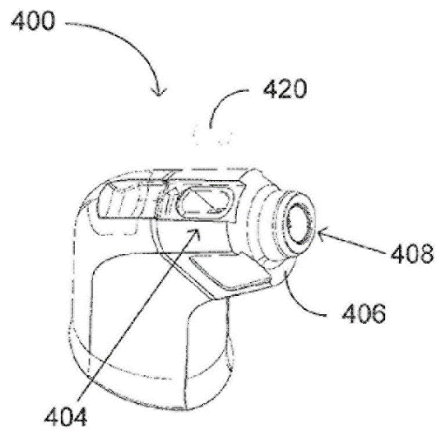


FIG. 4A

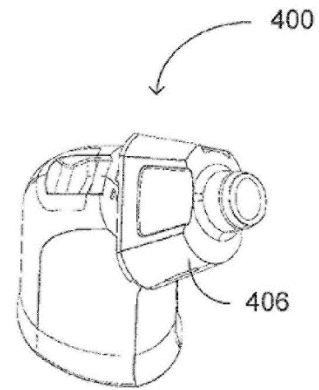


FIG. 4B

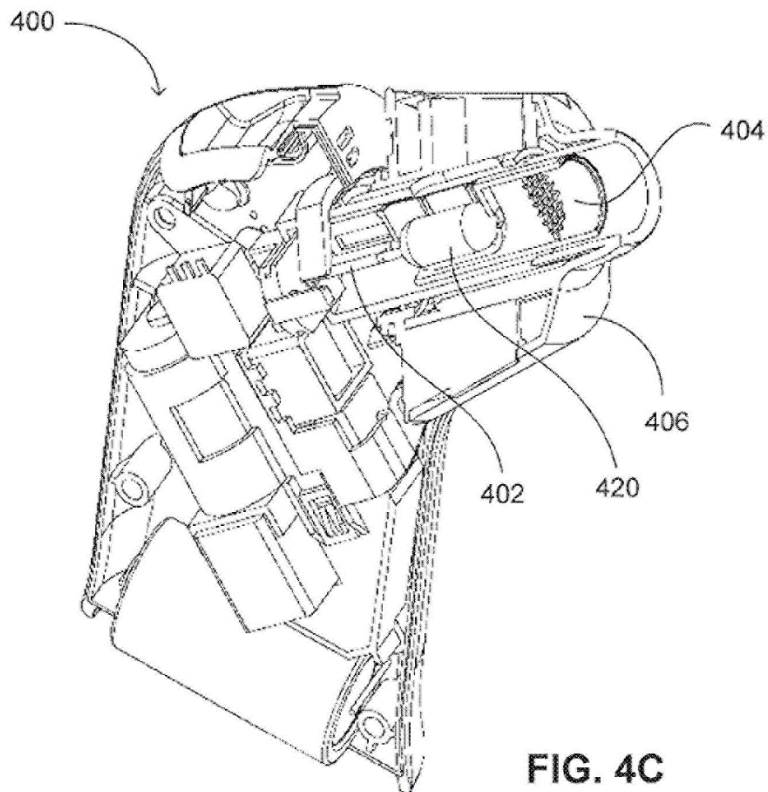


FIG. 4C

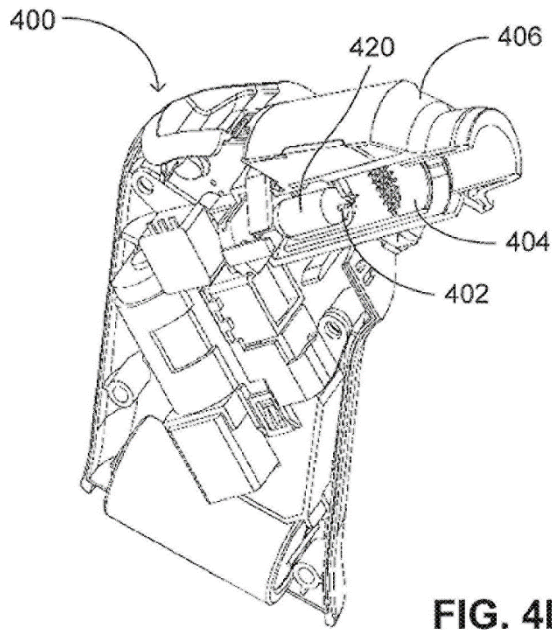


FIG. 4D

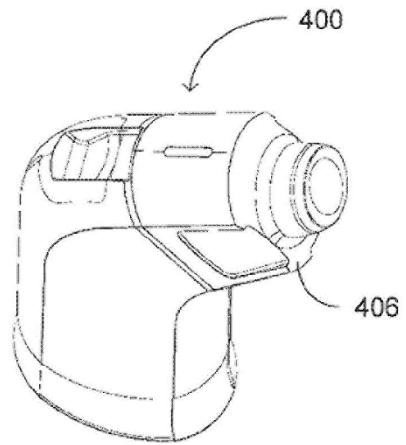


FIG. 4E

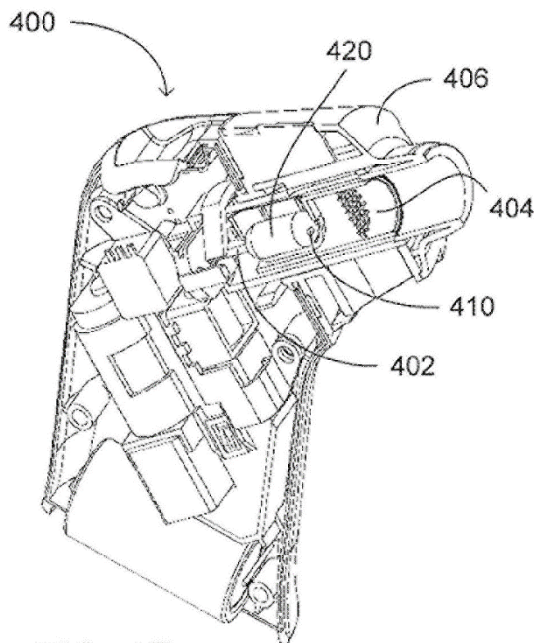


FIG. 4F

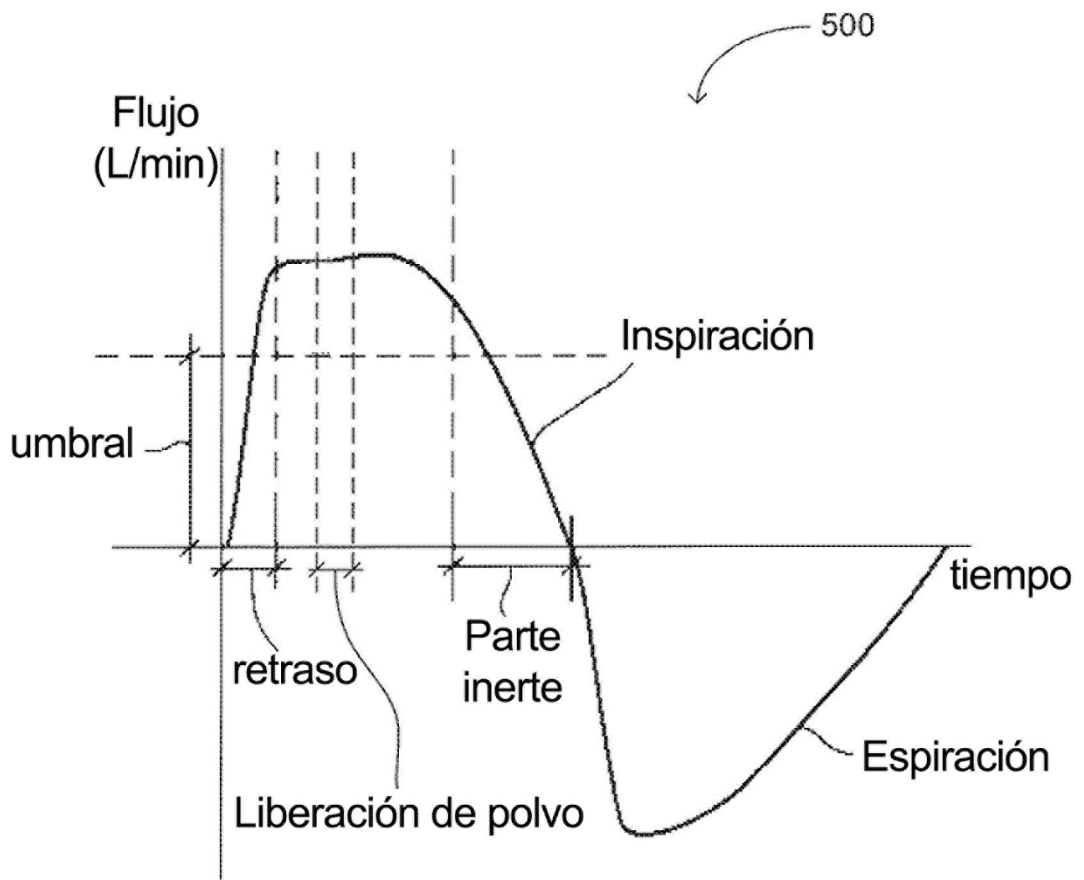


FIG. 5

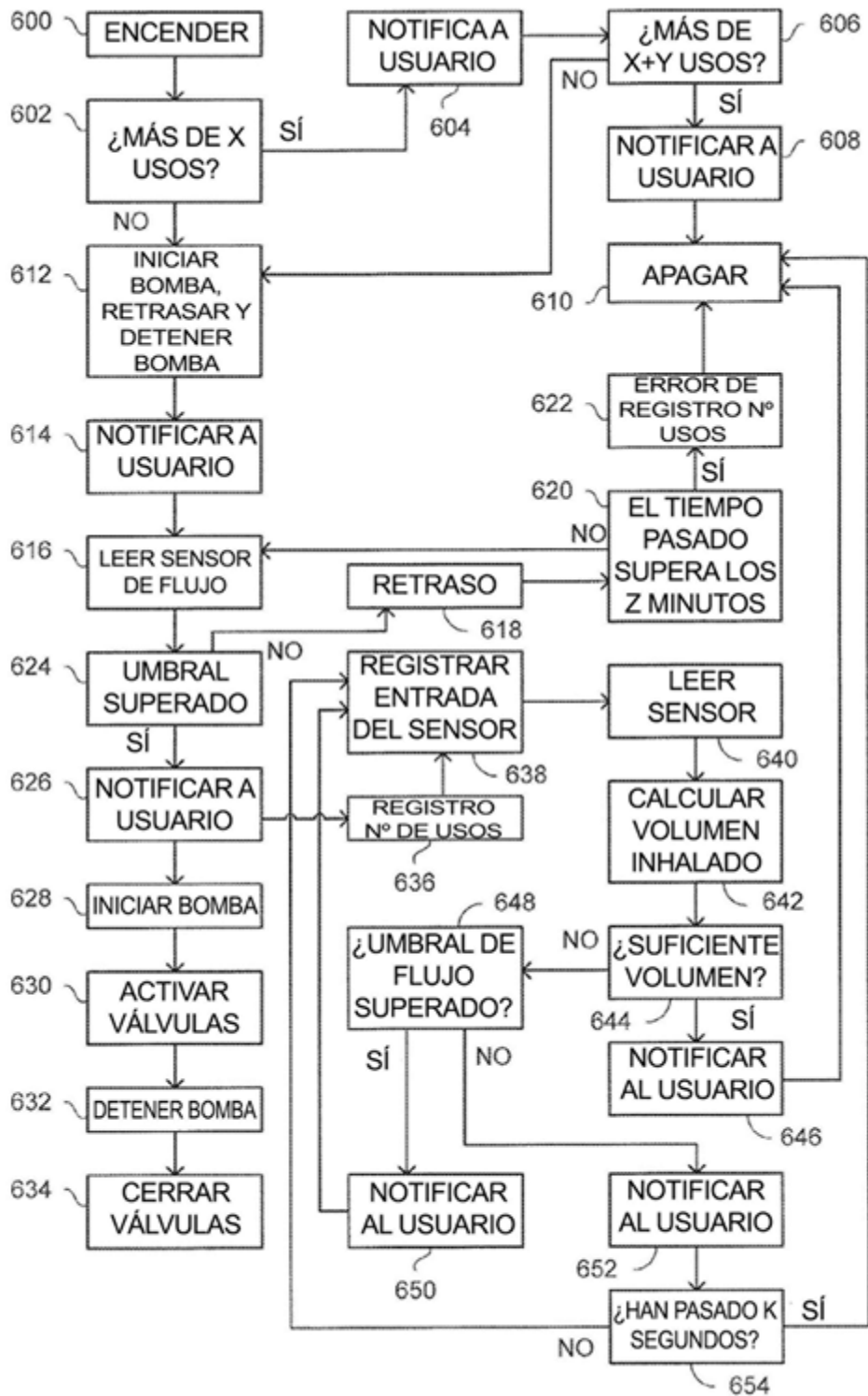


FIG. 6

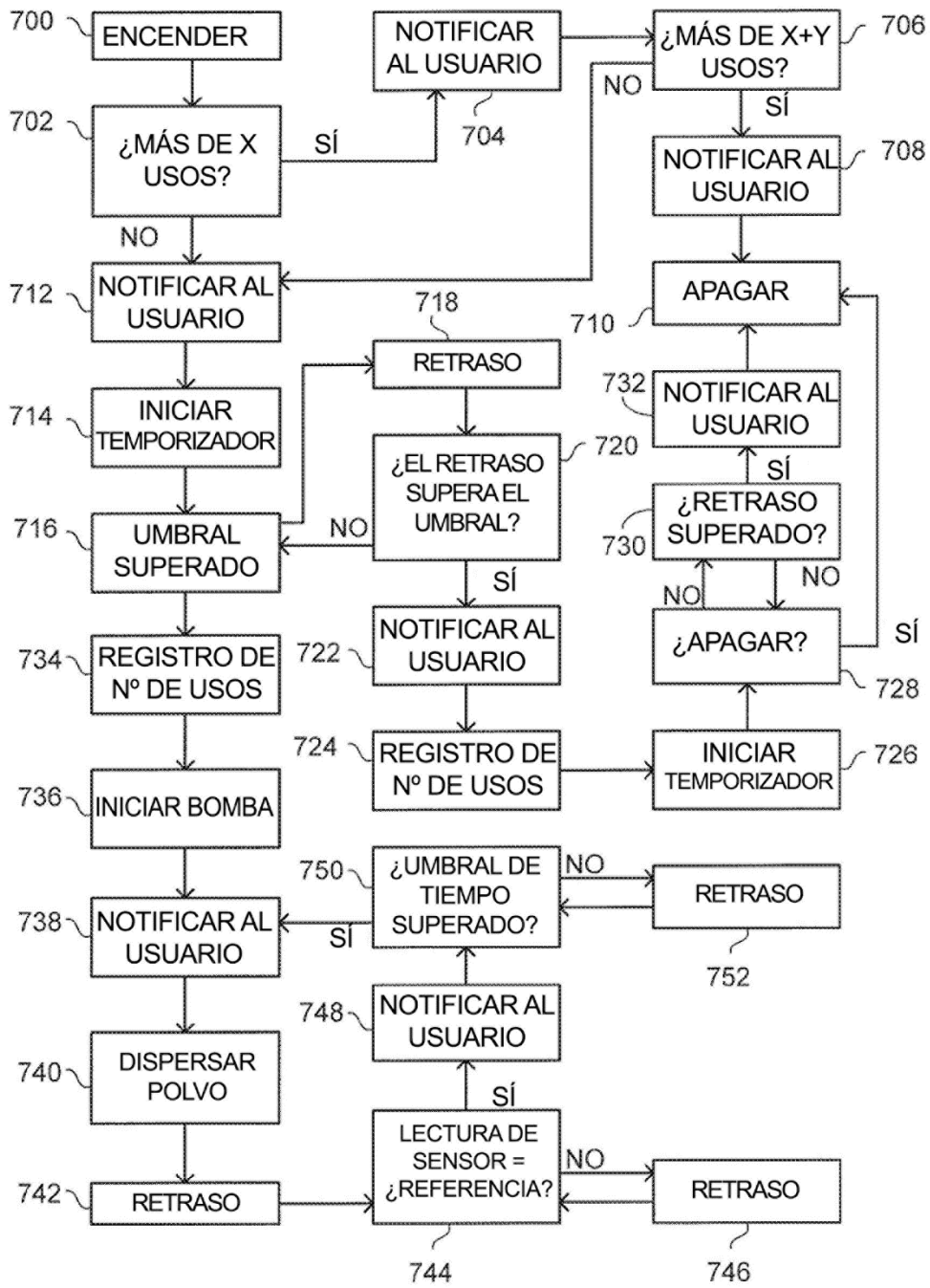


FIG. 7

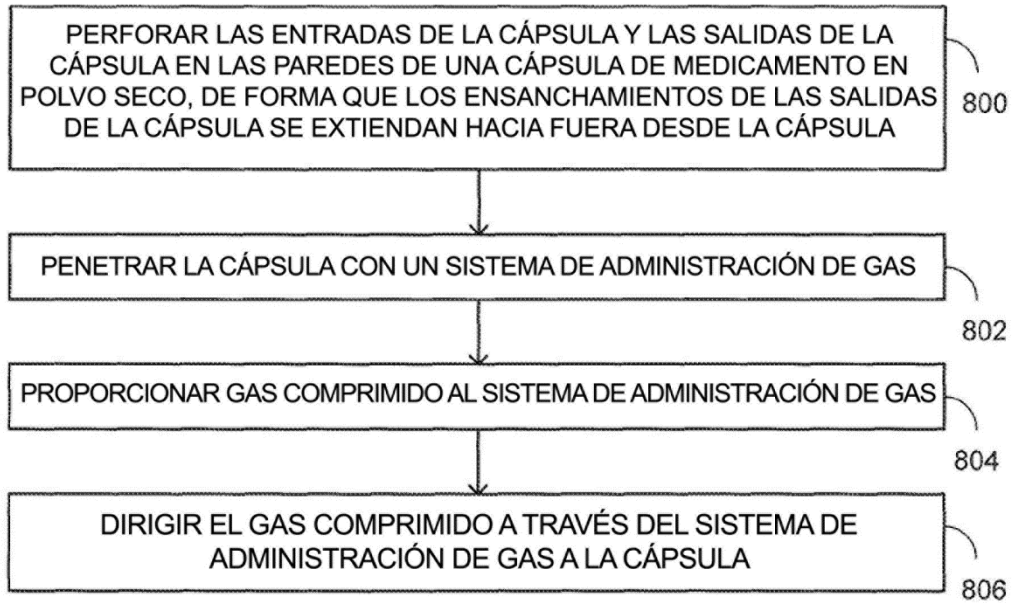


FIG. 8

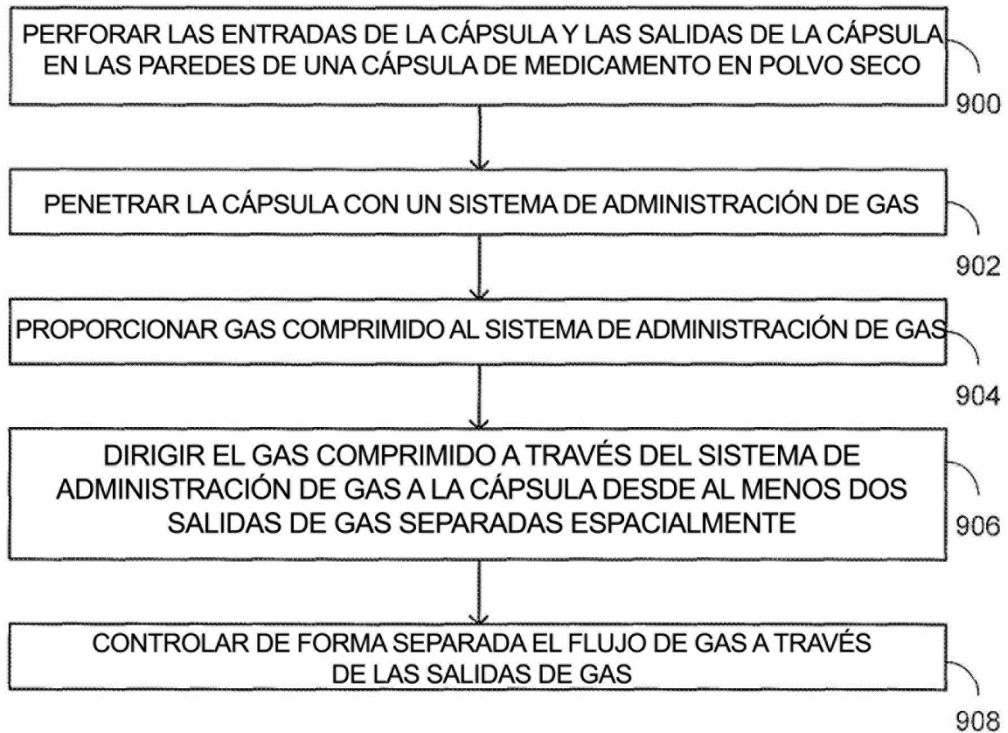


FIG. 9

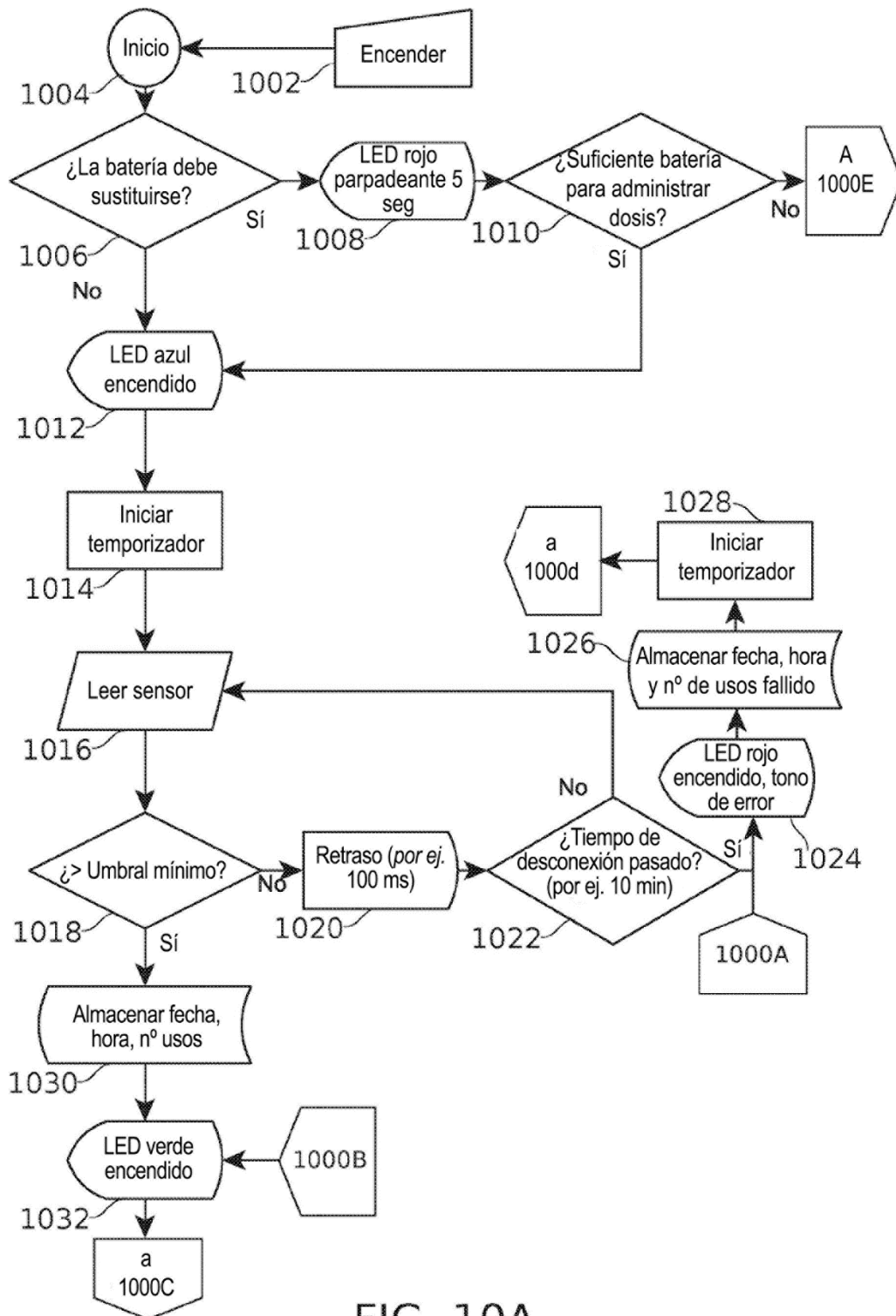


FIG. 10A

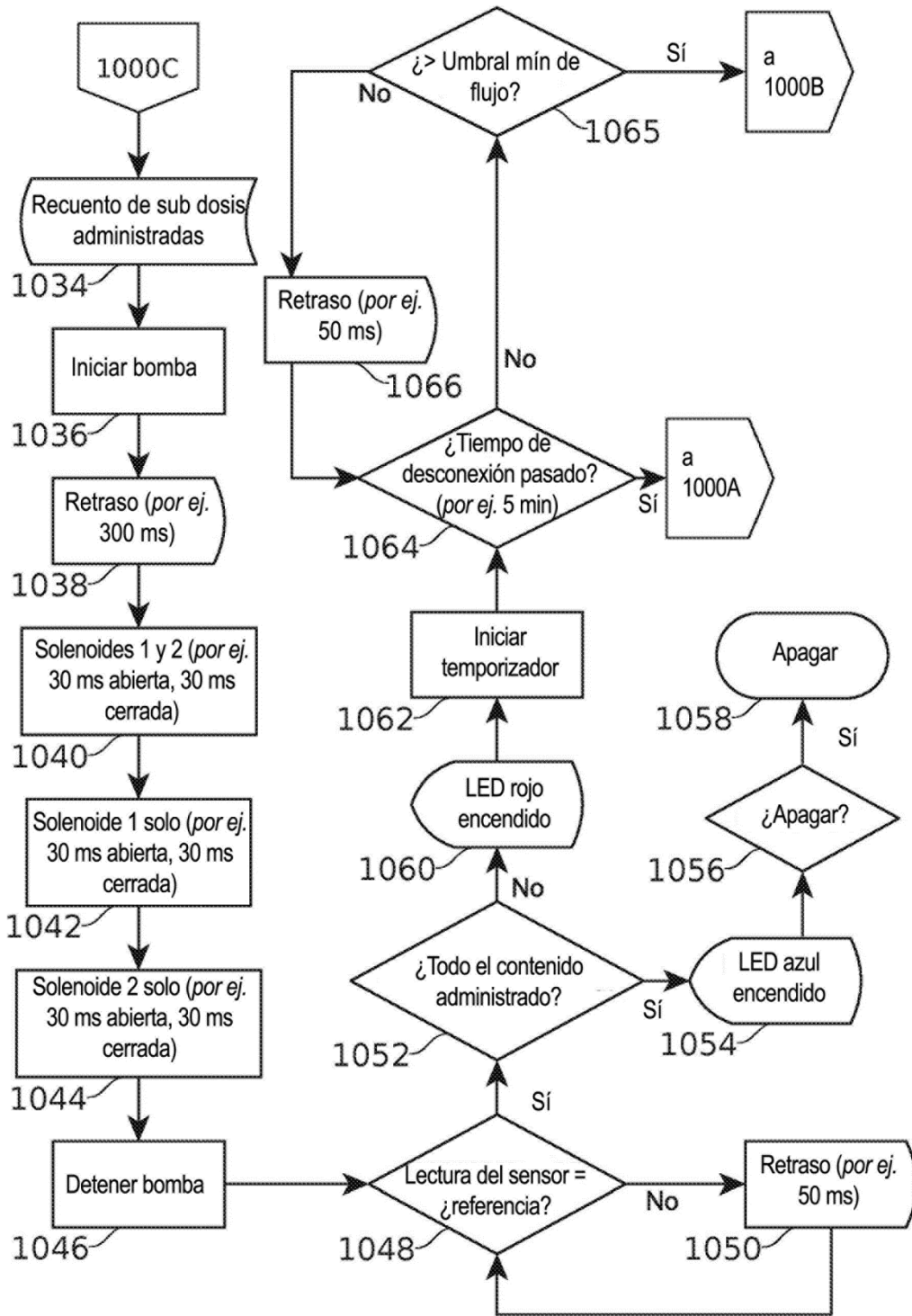


FIG. 10B

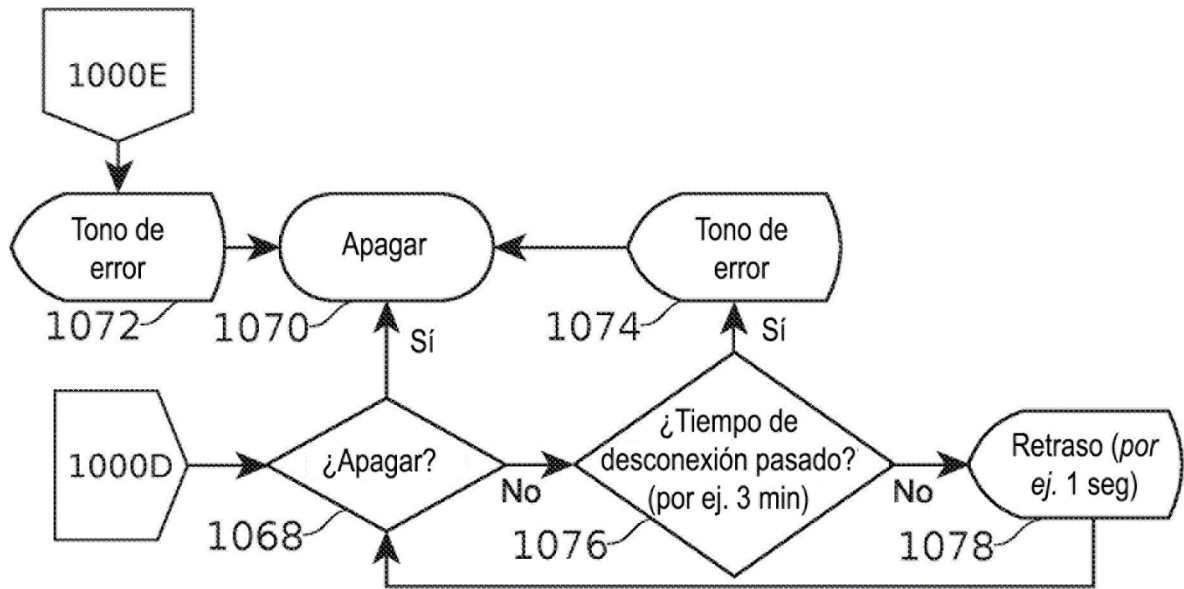


FIG. 10C

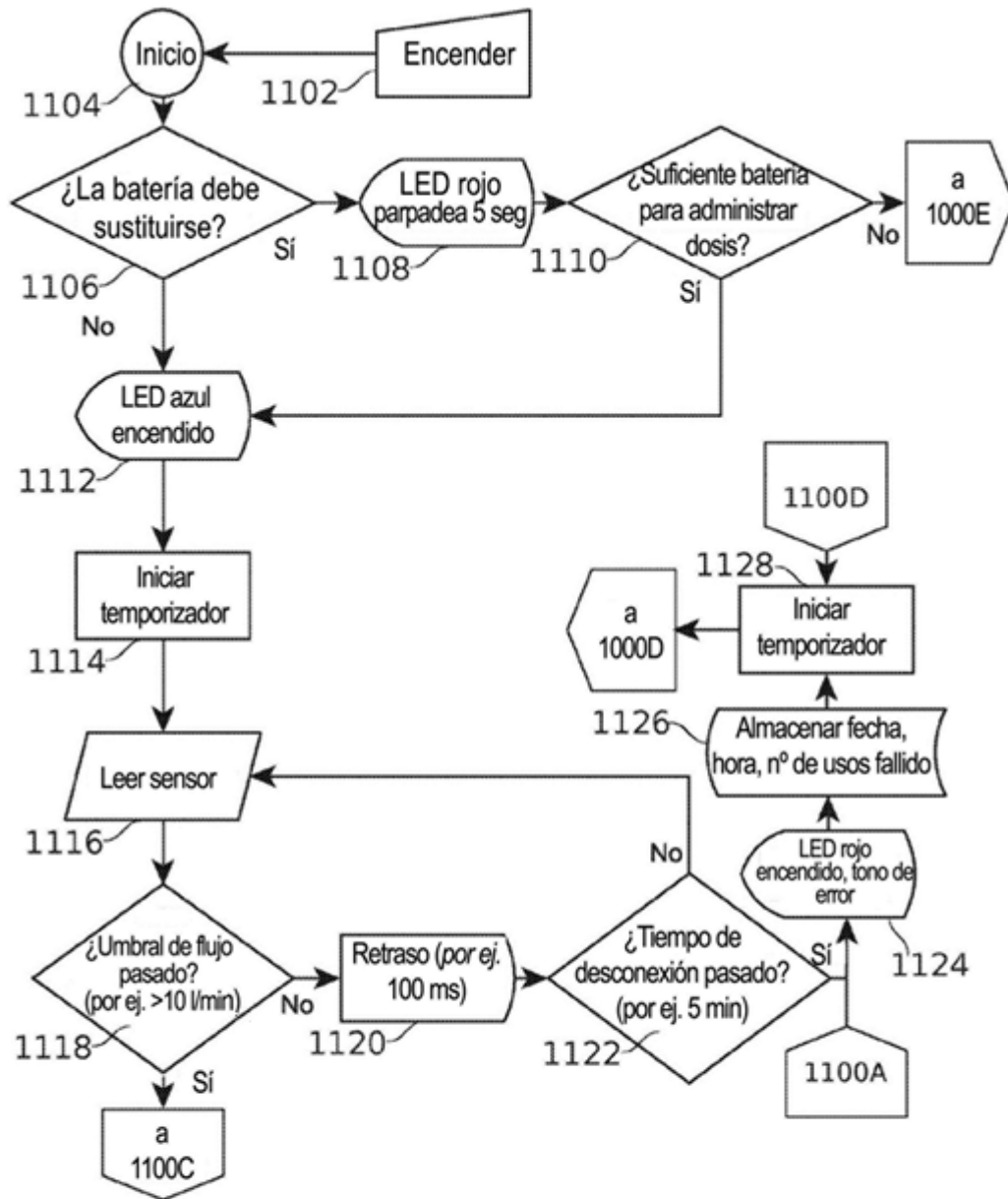


FIG. 11A

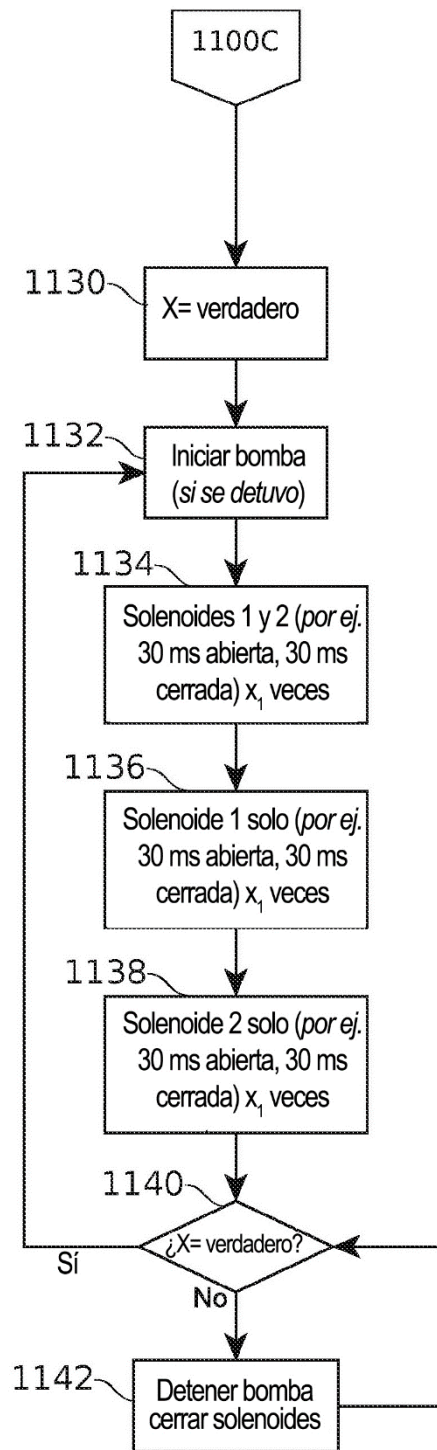


FIG. 11B

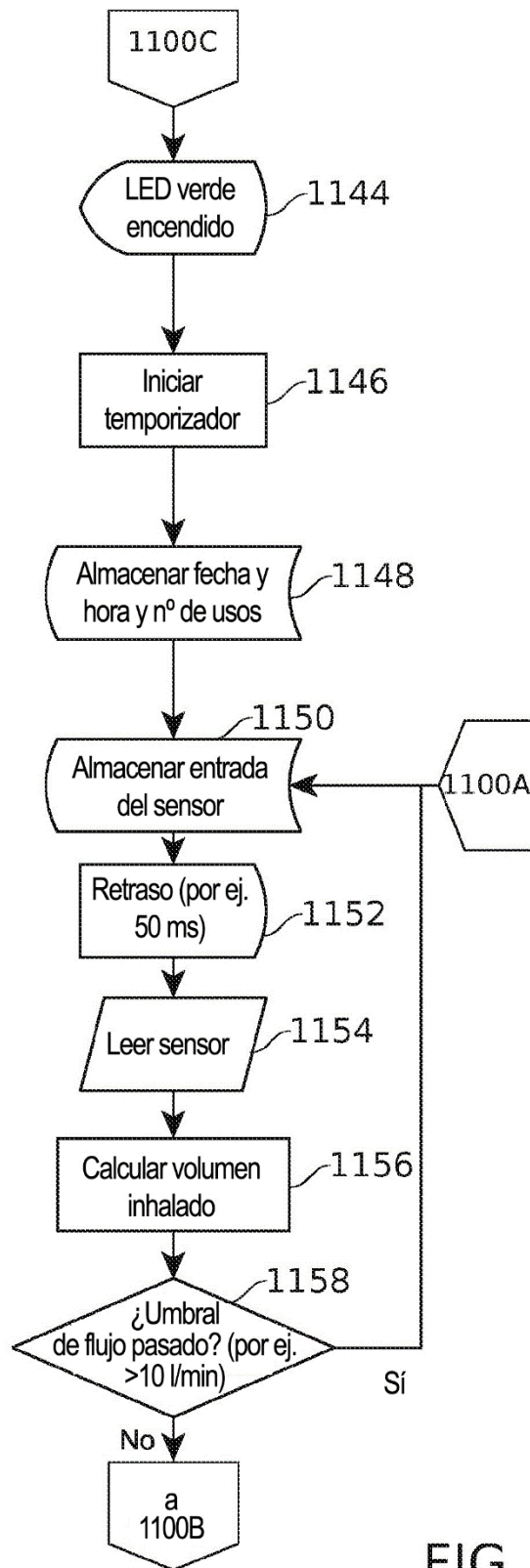


FIG. 11C

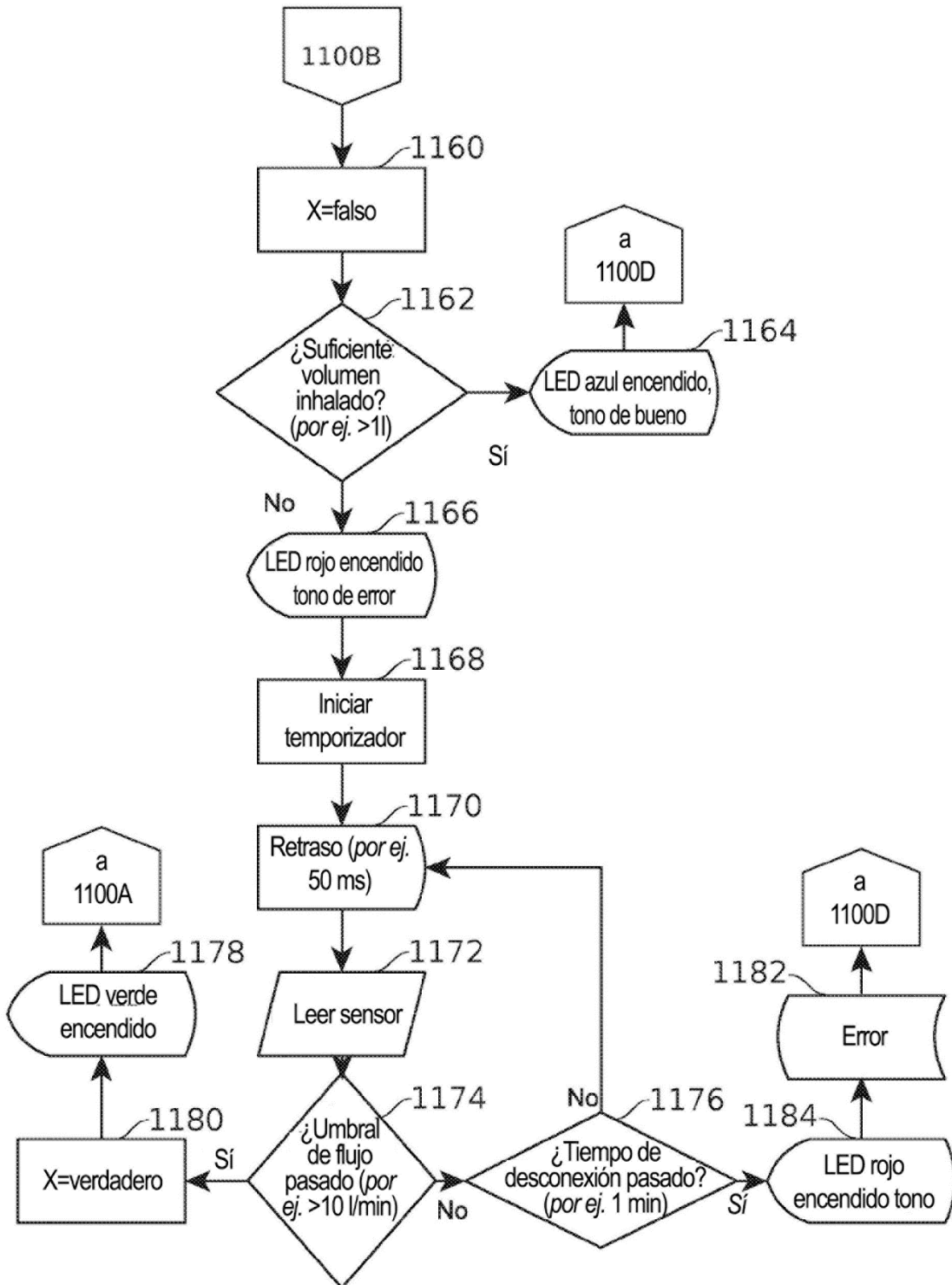


FIG. 11D

Seguimiento inspiromático

8 de marzo, 2014

Enero 2014				Febrero 2014			Marzo 2014				
1	Mié	7.32	19.02	1	Sáb	6.50	20.06	1	Sáb	07.12	19.36
2	Jue	8.02	18.20	2	Dom	7.13	20.51	2	Dom	08.55	18.52
3	Vie		20.02	3	Lun	7.45	20.15	3	Lun	08.35	
4	Sáb	7.44	18.42	4	Mar	7.35	19.47	4	Mar	07.47	
5	Dom	8.15	18.34	5	Mié	7.21	19.22	5	Mié	09.15	20.47
6	Lun	9.12		6	Jue	7.15		6	Jue	08.12	20.13
7	Mar	7.46	21.22	7	Vie		20.03	7	Vie		
8	Mié	7.20	20.18	8	Sáb	8.12		8	Sáb	07.37	18.54
9	Jue			9	Dom	8.19	18.55	9	Dom	06.58	18.22
10	Vie	8.22	17.30	10	Lun	7.16	18.24	10	Lun	07.56	19.39
11	Sáb	8.34	18.26	11	Mar	7.55		11	Mar	06.36	
12	Dom	7.21	19.45	12	Mié	7.12		12	Mié		
13	Lun	7.11	19.21	13	Jue	7.43	19.44	13	Jue		
14	Mar	7.32		14	Vie	8.52	19.51	14	Vie		
15	Mié			15	Sáb			15	Sáb		
16	Jue			16	Dom		21.03	16	Dom		
17	Vie			17	Lun	9.13	21.42	17	Lun		
18	Sáb	7.49	21.05	18	Mar	8.12	21.12	18	Mar		
19	Dom	7.52	19.52	19	Mié		20.54	19	Mié		
20	Lun	8.13		20	Jue	10.12	20.42	20	Jue		
21	Mar	7.02	19.35	21	Vie	7.13	19.45	21	Vie		
22	Mié	8.45	19.44	22	Sáb	7.05	19.44	22	Sáb		
23	Jue	9.40	19.12	23	Dom	6.51	19.58	23	Dom		
24	Vie		20.58	24	Lun	6.58	20.32	24	Lun		
25	Sáb	6.50		25	Mar	8.52	20.57	25	Mar		
26	Dom	6.56		26	Mié	7.37		26	Mié		
27	Lun	7.37	18.36	27	Jue	6.44		27	Jue		
28	Mar	7.08	19.44	28	Vie	7.53	19.28	28	Vie		
29	Mié	8.09	21.03					29	Sáb		
30	Jue	7.42	21.10					30	Dom		
31	Vie	7.53	18.22					31	Lun		

Buen rendimiento = 57%
 Mal rendimiento = 21%
 Medicamento no tomado = 22%

FIG. 12

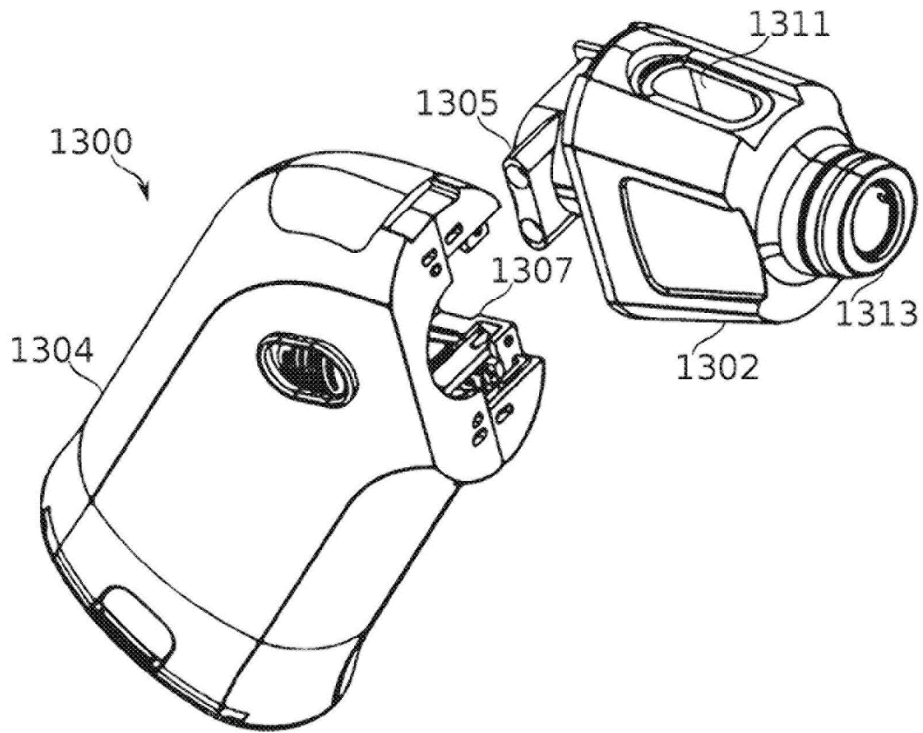


FIG. 13A

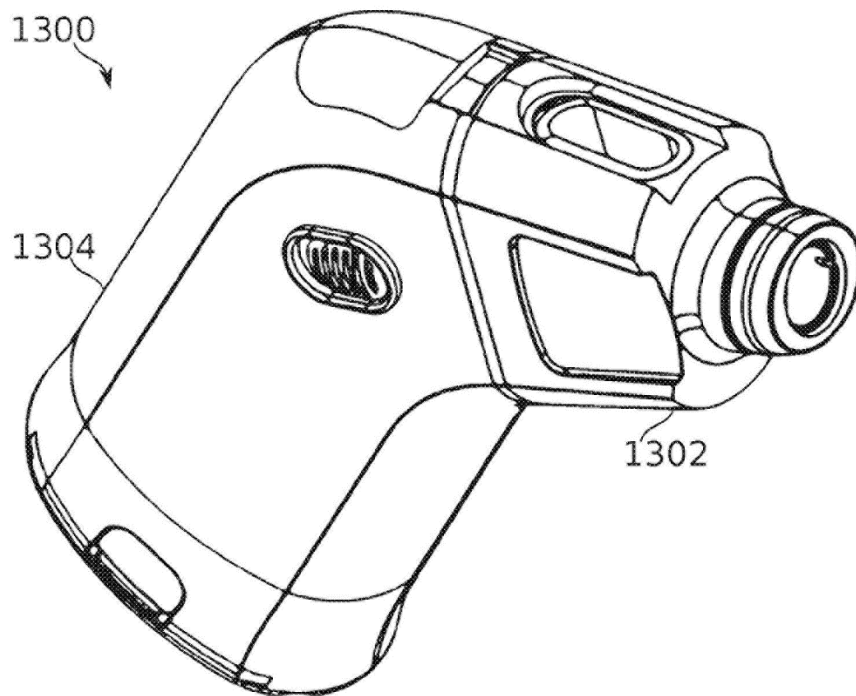


FIG. 13B

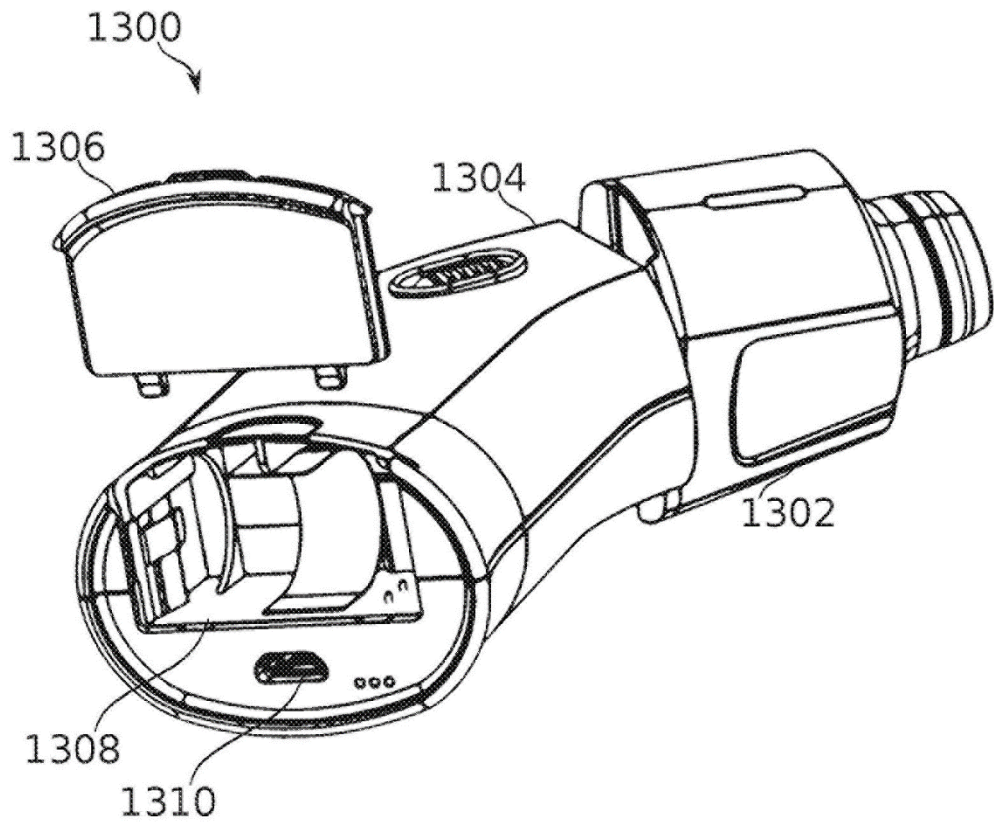


FIG. 13C

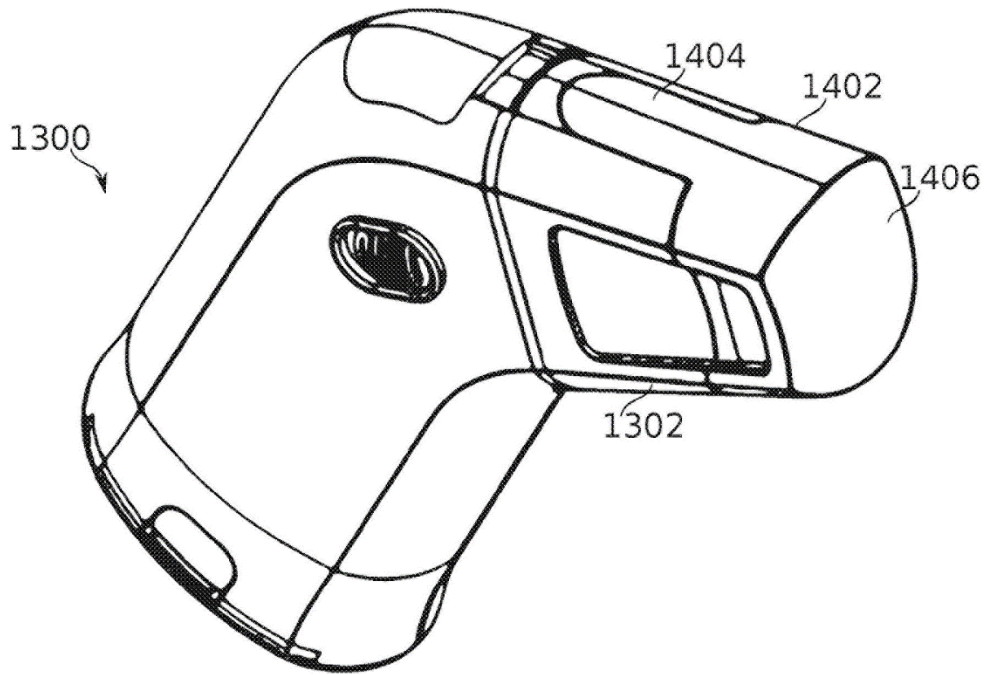


FIG. 14A

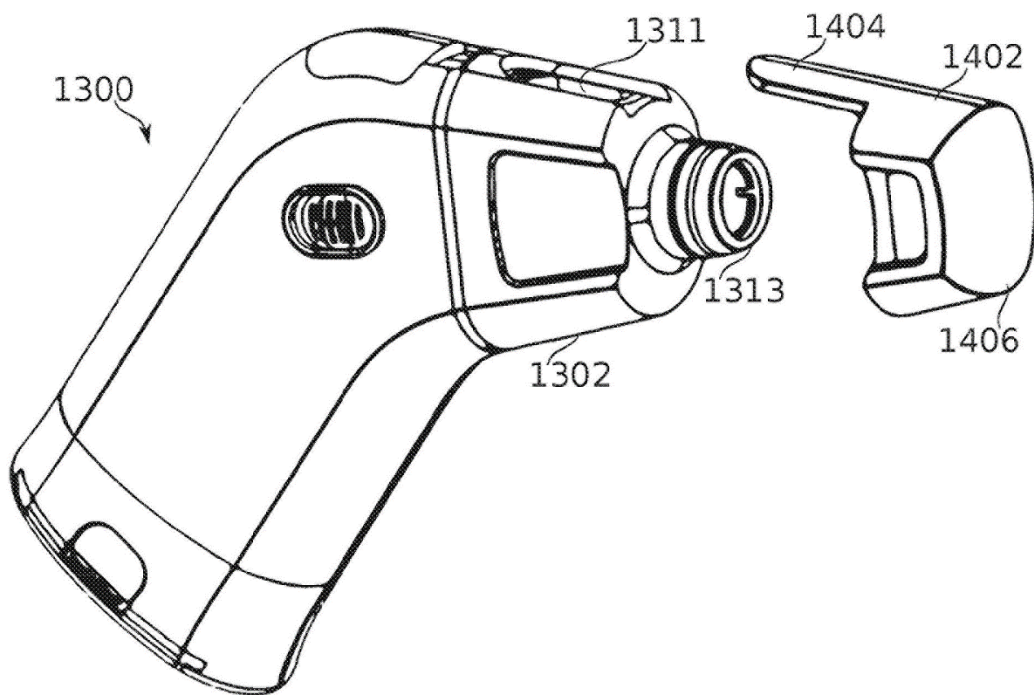


FIG. 14B