

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 647**

51 Int. Cl.:

A61M 5/31 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015 PCT/US2015/034746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191478**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015 E 15806485 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3151891**

54 Título: **Cartuchos de fármaco líquido y dispensador asociado**

30 Prioridad:

09.06.2014 US 201462009704 P

05.01.2015 US 201562099806 P

05.06.2015 US 201514732446

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

29.09.2020

73 Titular/es:

**AERAMI THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
2520 Meridian Parkway, Suite 400
Durham, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

**STEDMAN, BENJAMIN;
FINK, JIM;
MOLLOY, LISA y
SANDER, MATT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 784 647 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

Cartuchos de fármaco líquido y dispensador asociado

La presente invención se refiere a un sistema de aerosolización de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

Antecedentes

5 Existen diversos tipos de inhaladores para la aerosolización de líquidos. Por ejemplo, el documento US 5 586 550 A, describe un inhalador que incluye un aparato dispensador en el que una membrana con aberturas ahusadas se hace vibrar de tal manera que el líquido en contacto con una cara posterior de la membrana se dispensa desde una cara frontal de la membrana como un aerosol.

10 Si bien es eficaz en la nebulización de líquidos, tales inhaladores pueden no ser particularmente adecuados para ciertas aplicaciones, tales como dosis unitarias de aerosolización de insulina para administración pulmonar. Adicionalmente, tales inhaladores pueden emplear métodos menos que óptimos con respecto a la administración de líquido al aparato dispensador, control de dosis y control microbiano.

15 Por ende, enfoques mejorados con respecto a las dosis de aerosolización de insulina para administración pulmonar, administración de fármaco líquido al aparato dispensador, control de dosis, y/o control microbiano entre dosis son deseables.

20 A partir de los documentos US 4 453 927 A y US 2011/021999A se conoce un cartucho de fármaco líquido que comprende un contenedor configurado para almacenar un fármaco líquido; una tapa de extremo junto con un primer extremo del contenedor, teniendo la tapa de extremo una abertura de expulsión desde la cual se puede expulsar selectivamente un volumen del fármaco líquido del contenedor; un elemento de filtro configurado para filtrar el fármaco líquido antes de la expulsión desde la abertura de expulsión; y un pistón que sella un segundo extremo del contenedor, siendo el pistón reposicionable con respecto al contenedor para expulsar selectivamente un volumen del fármaco líquido desde el contenedor a través de la abertura de expulsión.

25 El documento US 2002/185125 A1 divulga un sistema de aerosolización que comprende: un generador de aerosol que incluye una membrana vibratoria que tiene una cara frontal y una cara posterior, y un elemento vibratorio usado para hacer vibrar la membrana; un alojamiento que define una boquilla, incluyendo el alojamiento un receptáculo configurado para recibir al menos parcialmente un cartucho de fármaco líquido e interactuar con el cartucho de fármaco líquido para posicionar una abertura de expulsión del cartucho de fármaco líquido para dispensar el fármaco líquido directamente sobre la cara posterior de la membrana vibratoria para ser aerosolizado por vibración controlada del elemento vibratorio; y un actuador configurado para reposicionar un pistón del cartucho de fármaco líquido para dispensar una dosis del fármaco a través de la abertura de expulsión a la cara posterior de la membrana vibratoria. El documento US 6 062 212 A se refiere a un aparato dispensador que define una salida a través de la cual una dosis medida de líquido de un depósito se dispersa en una pulverización atomizada. Se mide una gotita de líquido sobre una membrana perforada que se hace vibrar por medio de un transductor piezoeléctrico de tal manera que se dispensan gotitas atomizadas a través de los agujeros formados en la membrana. De acuerdo con el documento US 35 2002/011247 A1, se transfiere un líquido desde una primera cámara a una segunda cámara que tiene una sustancia que está en estado seco para formar una solución. La solución se transfiere desde la segunda cámara a un miembro de atomización. El miembro de atomización se opera para aerosolizar la solución.

40 El documento US 5 435 282 A divulga un nebulizador que responde a la inhalación de mano que incluye un interruptor eléctrico normalmente abierto y un anillo disparador giratorio que se extiende lateralmente a través de una ruta de flujo de aire a través de la cual el paciente extrae un suministro de aire ambiente durante la inhalación.

Breve resumen

Es el objeto de la presente invención proporcionar un sistema de aerosolización que esté adaptado para controlar el flujo de un fármaco líquido a administrar a un paciente.

45 Este objeto se resuelve como se divulga en la reivindicación 1. Las realizaciones presentadas en esta divulgación se interpretan como ejemplos a menos que se definan como realizaciones de la invención.

50 Se divulgan los cartuchos de fármaco líquido y los inhaladores asociados. El cartucho puede incluir un contenedor de fármaco líquido y un elemento de filtro. El elemento de filtro se configura para filtrar el fármaco líquido en el contenedor antes de la expulsión desde una abertura de expulsión del contenedor. El cartucho incluye un pistón que se mueve con relación al contenedor para expulsar un volumen de líquido desde el contenedor a través de la abertura de expulsión. El cartucho y el inhalador asociado son particularmente adecuados para aerosolizar dosis de insulina para administración pulmonar. El cartucho de fármaco líquido proporciona una forma conveniente de

suministrar fármaco líquido a un generador de aerosol. La combinación del cartucho y el inhalador asociado proporciona un control mejorado de la cantidad de dosificación y una mejor supresión del crecimiento microbiano entre dosis.

5 El cartucho de fármaco líquido incluye un contenedor configurado para almacenar un fármaco líquido, una tapa de extremo junto con un primer extremo del contenedor, un elemento de filtro y un pistón. La tapa de extremo tiene una
 10 abertura de expulsión desde la cual se puede expulsar selectivamente un volumen del fármaco líquido del contenedor. El elemento de filtro se configura para filtrar el fármaco líquido antes de la expulsión desde la abertura de expulsión. El pistón sella un segundo extremo del contenedor. El pistón es reposicionable con respecto al contenedor para expulsar selectivamente un volumen del fármaco líquido del contenedor a través de la abertura de expulsión.

15 El cartucho puede incluir elementos y/o características adicionales. Por ejemplo, la tapa de extremo puede tener una porción sobresaliente en la que está dispuesta la abertura de expulsión. El cartucho puede incluir una tapa extraíble configurada para interactuar con la tapa de extremo para bloquear el flujo del fármaco líquido a través de la abertura de expulsión. La tapa de extremo puede incluir un conducto en comunicación de fluido con la abertura de expulsión para administrar el fármaco líquido a la abertura de expulsión. El conducto puede recubrirse para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor. Por ejemplo, el conducto puede recubrirse o realizarse de, plata para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor.

20 El cartucho se puede configurar para inhibir el escape de cualquier cantidad del fármaco líquido desde el contenedor en ausencia del reposicionamiento del pistón en relación con el contenedor. Por ejemplo, el conducto se puede configurar para inhibir el escape de cualquier cantidad del fármaco líquido desde el contenedor en ausencia del reposicionamiento del pistón en relación con el contenedor. Por ejemplo, para impedir el flujo inducido por la gravedad del fármaco líquido fuera del cartucho en ausencia de movimiento del pistón, el conducto puede tener un diámetro interno suficientemente pequeño en relación con la tensión superficial y/o la viscosidad del fármaco líquido para inhibir el flujo del fármaco líquido a través del conducto. El filtro también se puede configurar para inhibir el escape de cualquier cantidad del fármaco líquido desde el contenedor en ausencia del reposicionamiento del pistón en relación con el contenedor.

25 El cartucho se puede configurar para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor. Por ejemplo, el conducto puede recubrirse (por ejemplo, de plata) para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor. El elemento de filtro también se puede configurar para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor. Por ejemplo, el elemento de filtro puede incorporar uno o varios materiales y/o compuestos antimicrobianos (por ejemplo, plata).

30 De acuerdo con la invención, se proporciona un sistema de aerosolización. El sistema puede incluir cualquiera de las realizaciones de cartucho de fármaco líquido descritas en el presente documento. El sistema de aerosolización comprende un generador de aerosol que incluye una membrana vibratoria que tiene una cara frontal y una cara posterior, definiendo un alojamiento una boquilla, y un actuador configurado para reposicionar el pistón con respecto al contenedor para dispensar una dosificación del fármaco a través de la abertura de expulsión a la cara posterior de la membrana vibratoria. El generador de aerosol incluye un elemento vibratorio usado para hacer vibrar la membrana vibratoria. El alojamiento incluye un receptáculo configurado para recibir al menos parcialmente el cartucho e interactuar con el cartucho para posicionar la abertura de expulsión para dispensar el fármaco líquido directamente sobre la cara posterior de la membrana vibratoria a aerosolizar por la vibración controlada del elemento vibratorio.

35 El sistema se puede configurar de tal manera que el cartucho se pueda extraer en cualquier momento para permitir una limpieza más profunda del dispensador. Cuando el cartucho se configura con una tapa extraíble, la tapa y el receptáculo receptor del cartucho se pueden configurar de tal manera que el cartucho no se pueda insertar en el receptáculo hasta que se extraiga la tapa del cartucho.

40 El alojamiento se configura para proporcionar una mezcla de aire y fármaco líquido aerosolizado para la inhalación por un usuario. El alojamiento incluye una cámara de mezcla en comunicación de fluido con la cara frontal de la membrana vibratoria y la boquilla y una o varias entradas de aire en comunicación de fluido con la cámara de mezcla y configurada para ingresar aire en la cámara de mezcla en respuesta a un usuario que inhala a través de la boquilla. El sistema incluye, además, una matriz restrictiva de flujo de aire que tiene una mayor resistencia al flujo de aire que dicha una o varias entradas de aire y que coloca la cámara de mezcla en comunicación de fluido con dicha una o varias entradas de aire. En muchas realizaciones, la matriz restrictiva incluye una pluralidad de orificios dispuestos en una disposición anular. En muchas realizaciones, el aire que fluye a través de la cámara de mezcla en respuesta a la inhalación del usuario a través de la boquilla es laminar y rodea una dosificación del fármaco aerosolizado a través de la membrana vibratoria para inhibir el contacto entre el fármaco aerosolizado y las superficies circundantes de la cámara de mezcla. El sistema puede incluir un puerto de presión conectado a un sistema de detección de presión configurado para detectar la inhalación de un paciente.

La malla vibratoria se puede acoplar con el alojamiento para mejorar la eficacia del generador de aerosol. Por ejemplo, la malla vibratoria se puede acoplar con el alojamiento a través de miembros aisladores adecuados, por ejemplo, aisladores elastoméricos.

5 El sistema puede incluir una fuente de luz ultravioleta para proporcionar un control microbiano entre dosis. Por ejemplo, se pueden usar una o varias fuentes de luces ultravioleta para irradiar una cámara del alojamiento dispuesta entre la cara posterior del miembro vibratorio y el cartucho y hacia la cual se expulsa el fármaco desde el cartucho a través de la abertura de expulsión.

10 En muchas realizaciones, el alojamiento se configura para retener el cartucho dentro del receptáculo. Se puede usar cualquier enfoque adecuado para retener el cartucho dentro del receptáculo. Por ejemplo, el alojamiento se puede configurar para formar un recipiente presurizable que acomode el cartucho. El actuador se puede configurar para presurizar el recipiente para reposicionar el pistón en relación con el contenedor para dispensar una dosificación del fármaco a través de la abertura de expulsión a la cara posterior de la membrana. La inyección de aire en el recipiente puede controlarse para dispensar una cantidad deseada predeterminada del fármaco líquido a través de la
 15 abertura de expulsión para la aerosolización por el generador de aerosol. Por ejemplo, el pistón se puede establecer ligeramente debajo del extremo del contenedor, creando un volumen que se puede presurizar sellando contra el extremo del contenedor o la pared interior del contenedor. Según otro ejemplo, el pistón se puede ahuecar sobre el lado opuesto al fármaco líquido para crear un volumen que se pueda presurizar. El volumen presurizado aumentará a medida que se dispense el líquido. La extracción (ventilación) de la presión de aire se puede usar para detener inmediatamente el pistón desde un movimiento adicional hasta que se vuelva a aplicar la presión de aire.

20 En muchas realizaciones, el actuador desplaza mecánicamente el pistón con respecto al contenedor para dispensar una cantidad deseada predeterminada del fármaco líquido a través de la abertura de expulsión para la aerosolización por el generador de aerosol. El actuador puede incluir un mecanismo de medición ajustable que es operable para permitir solo cantidades seleccionables de reposicionamiento del pistón con relación al contenedor de modo que se dispense una dosificación seleccionable del fármaco líquido.

25 En muchas realizaciones, el sistema de aerosolización incluye un sistema de control configurado para controlar diversos aspectos del sistema. Por ejemplo, el sistema puede incluir uno o varios procesadores y una memoria tangible que almacena instrucciones no transitorias que, cuando son ejecutadas por dicho uno o varios procesadores, hacen que dicho uno o varios procesadores controlen el actuador para lograr un ciclo de cebado en el que el actuador reposiciona el pistón con relación al contenedor hasta que se haya expulsado una gota de líquido desde la abertura de expulsión. Las instrucciones se pueden configurar para hacer que dicho uno o varios
 30 procesadores determinen que una gota del líquido ha sido expulsada de la abertura de expulsión al detectar cuándo el miembro vibratorio ha sido humedecido por la gota expulsada del fármaco líquido.

También se proporciona un cartucho de fármaco líquido autoperforante y un inhalador asociado. En muchas realizaciones, el cartucho incluye un contenedor de fármaco líquido y un conjunto de aguja acoplado al contenedor.
 35 Al insertar el cartucho en el inhalador asociado, una aguja hueca del conjunto de aguja penetra en el cartucho, estableciendo de este modo una ruta de fluido por la cual el fármaco líquido dentro del contenedor puede ser expulsado para aerosolizar por el inhalador. En muchas realizaciones, el cartucho y el inhalador asociado son particularmente adecuados para aerosolizar dosis de insulina para administración pulmonar. El cartucho de fármaco líquido autoperforante proporciona una forma conveniente de suministrar fármaco líquido a un generador de aerosol.
 40 En muchas realizaciones, la combinación del cartucho y el inhalador asociado proporciona un control mejorado de la cantidad de dosificación y una mejor supresión del crecimiento microbiano entre dosis.

De acuerdo con la divulgación, el cartucho incluye un contenedor configurado para almacenar un fármaco líquido, un tabique configurado para sellar un primer extremo del contenedor; un conjunto de aguja acoplado al primer extremo del contenedor, y un pistón que sella un segundo extremo del contenedor. El conjunto de aguja incluye una aguja hueca y se reconfigurable entre una primera configuración en la que la aguja hueca no se extiende a través del
 45 tabique y una segunda configuración en la que la aguja hueca se extiende a través del tabique. El pistón es reposicionable con respecto al contenedor para expulsar selectivamente un volumen del fármaco líquido del contenedor a través de la aguja hueca.

50 En muchas realizaciones, el conjunto de aguja incluye una tapa configurada para acoplar el conjunto de aguja con el contenedor. Por ejemplo, la tapa puede incluir un receptáculo conformada para recibir y retener una porción de extremo del contenedor (por ejemplo, a través de superficies conformadas complementaria que proporcionan un acoplamiento de ajuste rápido entre la tapa y la porción de extremo del contenedor). En muchas realizaciones, la tapa incluye una apertura configurada para acomodar una porción de la aguja hueca y el movimiento de la aguja hueca durante la reconfiguración del conjunto de aguja desde la primera configuración hasta la segunda configuración.
 55 En muchas realizaciones, hay un sello elastomérico dispuesto entre la tapa y la porción de extremo del contenedor. El sello elastomérico impide que el líquido se escape fuera del contenedor e impide el ingreso de organismos microbiológicos y otros contaminantes.

Además, el conjunto de aguja incluye un elemento de guía. El elemento de guía se configura para soportar la aguja hueca en una posición y orientación fijas con respecto al elemento de guía. El elemento de guía se puede configurar para guiar el movimiento de la aguja hueca con respecto al contenedor durante la reconfiguración del conjunto de aguja desde la primera configuración hasta la segunda configuración. El elemento de guía puede incluir un receptáculo configurado para recibir la tapa y una porción del contenedor e interactuar con al menos una de la tapa y la porción del contenedor para restringir el movimiento relativo entre el contenedor y el elemento de guía a la traslación paralela a la aguja hueca. En muchas realizaciones, un extremo de la aguja hueca desde la cual se expulsa el fármaco líquido sobresale de una superficie de extremo del elemento de guía por una distancia controlada predeterminada.

5
10
15
20

Además, el conjunto de aguja incluye un elemento de resorte configurado para sesgar el conjunto de aguja en la primera configuración en ausencia de desplazamiento inducido del contenedor con respecto al elemento de guía. Por ejemplo, el conjunto de aguja puede incluir un resorte helicoidal dispuesto dentro del receptáculo del elemento de guía y entre una pared de extremo del receptáculo del elemento de guía y la tapa del conjunto de aguja. En ausencia de desplazamiento inducido del contenedor y la tapa con respecto al receptáculo del elemento de guía, el resorte está en una configuración no deformada y el conjunto de aguja está en la primera configuración en la que la aguja hueca no se extiende a través del tabique. Al inducir el desplazamiento del contenedor y la tapa más dentro del receptáculo del elemento de guía, el resorte se puede comprimir lo suficiente de tal manera que el conjunto de aguja se reconfigure en la segunda configuración en la que la aguja hueca se extiende a través del tabique, proporcionando de este modo una ruta de fluido para que el fármaco líquido en el contenedor sea expulsado del cartucho a través de la aguja hueca.

25
30

En muchas realizaciones, el elemento de guía incluye una característica para impedir que el resorte lo empuje fuera de la tapa. Por ejemplo, el elemento de guía puede incluir una característica sobresaliente sobre la superficie interior del elemento de guía que se desliza en una ranura en la superficie exterior de la tapa. La ranura se puede configurar adicionalmente en forma de una "L" mayúscula para bloquearla en la primera configuración para el envío. Se requeriría que el paciente retuerza el elemento de guía antes de usarlo para desbloquearlo y permitir que la característica sobresaliente se deslice en la dirección axial de la tapa. Alternativamente, los extremos del resorte se pueden fijar mecánicamente al elemento de guía y la tapa para proporcionar retención de estas piezas. En muchas realizaciones, el resorte mantiene una distancia constante y específica entre la salida de la aguja y la parte posterior de una malla generadora de aerosol para impedir el contacto entre la aguja y la malla, pero aún lo suficientemente cerca como para transferir gotitas de líquido a la malla.

En muchas realizaciones, la aguja hueca se recubre para inhibir el ingreso microbiano en la aguja hueca y el contenedor. Por ejemplo, la aguja se puede recubrir con plata para inhibir el crecimiento y/o ingreso microbiano. El cartucho de fármaco líquido autoperforante incluye un filtro configurado para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor.

35
40
45

En otro aspecto, se proporciona un sistema de aerosolización. El sistema puede incluir cualquiera de las realizaciones de cartucho de fármaco líquido autoperforante descritas en el presente documento, un alojamiento que define una boquilla. El sistema de aerosolización comprende un generador de aerosol dispuesto en el alojamiento, y un actuador configurado para reposicionar el pistón del cartucho con respecto al contenedor para dispensar una dosificación del fármaco líquido a través de la aguja hueca al generador de aerosol. El alojamiento incluye un receptáculo configurado para recibir al menos parcialmente el cartucho e interactuar con el conjunto de aguja de tal manera que el conjunto de aguja se reconfigura desde la primera configuración hasta la segunda configuración durante una inserción del cartucho en el receptáculo. El generador de aerosol incluye una membrana vibratoria que tiene una cara frontal y una cara posterior, y un elemento vibratorio usado para hacer vibrar la membrana. El actuador se configura para reposicionar el pistón con respecto al contenedor para dispensar una dosificación del fármaco a través de la aguja hueca a la cara posterior de la membrana vibratoria. El sistema se puede configurar de tal manera que el cartucho se pueda extraer en cualquier momento para permitir una limpieza más profunda del dispensador. Cuando el cartucho se configura con una tapa extraíble, la tapa y el receptáculo receptor del cartucho se pueden configurar de tal manera que el cartucho no se pueda insertar en el receptáculo hasta que se extraiga la tapa del cartucho.

50
55
60

El alojamiento se configura para proporcionar una mezcla de aire y fármaco líquido aerosolizado para la inhalación por un usuario. El alojamiento incluye una cámara de mezcla en comunicación de fluido con la cara frontal de la membrana vibratoria y la boquilla y una o varias entradas de aire en comunicación de fluido con la cámara de mezcla y configurada para ingresar aire en la cámara de mezcla en respuesta a un usuario que inhala a través de la boquilla. El sistema incluye, además, una matriz restrictiva de flujo de aire que tiene una mayor resistencia al flujo de aire que dicha una o varias entradas de aire y que coloca la cámara de mezcla en comunicación de fluido con dicha una o varias entradas de aire. En muchas realizaciones, la matriz restrictiva incluye una pluralidad de orificios dispuestos en una disposición anular. El aire que fluye a través de la cámara de mezcla en respuesta a la inhalación del usuario a través de la boquilla es laminar y rodea una dosificación del fármaco aerosolizado a través de la membrana vibratoria para inhibir el contacto entre el fármaco aerosolizado y las superficies circundantes de la cámara de mezcla. El sistema puede incluir un puerto de presión conectado a un sistema de detección de presión

configurado para detectar la inhalación de un paciente.

La malla vibratoria se puede acoplar con el alojamiento para mejorar la eficacia del generador de aerosol. Por ejemplo, la malla vibratoria se puede acoplar con el alojamiento a través de miembros aisladores adecuados, por ejemplo, aisladores elastoméricos.

- 5 El sistema puede incluir una fuente de luz ultravioleta para proporcionar un control microbiano entre dosis. Por ejemplo, se pueden usar una o varias fuentes de luces ultravioleta para irradiar una cámara del alojamiento dispuesta entre la cara posterior del miembro vibratorio y el cartucho y hacia la cual se expulsa el fármaco desde el cartucho a través de la aguja hueca.

10 En muchas realizaciones, el alojamiento se configura para retener el cartucho dentro del receptáculo. Se puede usar cualquier enfoque adecuado para retener el cartucho dentro del receptáculo. Por ejemplo, el alojamiento se puede configurar para formar un recipiente presurizable que acomode el cartucho. El actuador se puede configurar para presurizar el recipiente para reposicionar el pistón en relación con el contenedor para dispensar una dosificación del fármaco a través de la aguja hueca a la cara posterior de la membrana. La inyección de aire en el recipiente puede controlarse para dispensar una cantidad deseada predeterminada del fármaco líquido a través de la aguja hueca para la aerosolización por el generador de aerosol. Por ejemplo, el pistón se puede establecer ligeramente debajo del extremo del contenedor, creando un volumen que se puede presurizar sellando contra el extremo del contenedor o la pared interior del contenedor. Según otro ejemplo, el pistón se puede ahuecar sobre el lado opuesto al fármaco líquido para crear un volumen que se pueda presurizar. El volumen presurizado aumentará a medida que se dispense el líquido. La extracción (ventilación) de la presión de aire se puede usar para detener inmediatamente el pistón desde un movimiento adicional hasta que se vuelva a aplicar la presión de aire.

15 En muchas realizaciones, el actuador desplaza mecánicamente el pistón con respecto al contenedor para dispensar una cantidad deseada predeterminada del fármaco líquido a través de la aguja hueca para la aerosolización por el generador de aerosol. El actuador puede incluir un mecanismo de medición ajustable que es operable para permitir solo cantidades seleccionables de reposicionamiento del pistón con relación al contenedor de modo que se dispense una dosificación seleccionable del fármaco líquido.

20 En muchas realizaciones, el sistema de aerosolización incluye un sistema de control configurado para controlar diversos aspectos del sistema. Por ejemplo, el sistema puede incluir uno o varios procesadores y una memoria tangible que almacena instrucciones no transitorias que, cuando son ejecutadas por dicho uno o varios procesadores, hacen que dicho uno o varios procesadores controlen el actuador para lograr un ciclo de cebado en el que el actuador reposiciona el pistón con relación al contenedor hasta que se haya expulsado una gota de líquido desde la aguja hueca. Las instrucciones se pueden configurar para hacer que dicho uno o varios procesadores determinen que una gota del líquido ha sido expulsada de la aguja hueca al detectar cuándo el miembro vibratorio ha sido humedecido por la gota expulsada del fármaco líquido.

Breve descripción de los dibujos

35 La **FIG. 1** es una vista en sección transversal de un cartucho de fármaco líquido, de acuerdo con muchas realizaciones.

La **FIG. 2** es una vista en sección transversal que ilustra un inhalador en el que se inserta un cartucho de fármaco, de acuerdo con muchas realizaciones.

40 La **FIG. 3** es una vista en sección transversal que ilustra el cartucho de fármaco de **FIG. 1** insertado en el inhalador de la **FIG. 2** y retenido por un miembro de extremo, así como el fármaco líquido expulsado del cartucho que se aerosoliza para la inhalación por un usuario, de acuerdo con muchas realizaciones.

La **FIG. 4** es una vista de extremo que ilustra una matriz de restricción de flujo de orificios del inhalador de la **FIG. 2**, de acuerdo con muchas realizaciones.

45 La **FIG. 5** es un diagrama esquemático simplificado que ilustra los componentes de un inhalador configurado para recibir fármaco líquido de un cartucho de fármaco, de acuerdo con muchas realizaciones.

La **FIG. 6** es una vista en sección transversal de otro cartucho de fármaco líquido, de acuerdo con muchas realizaciones.

La **FIG. 7** es una vista en sección transversal de un cartucho de fármaco líquido que incluye una válvula antirretorno, de acuerdo con muchas realizaciones.

50 La **FIG. 8** es una vista en sección transversal que ilustra el cartucho de fármaco de **FIG. 7** insertado en el

inhalador de la **FIG. 2**, así como el fármaco líquido expulsado del cartucho que se aerosoliza para la inhalación por un usuario, de acuerdo con muchas realizaciones.

La **FIG. 9** es una vista lateral recortada parcial de un cartucho de fármaco líquido autoperforante, de acuerdo con muchas realizaciones.

5 La **FIG. 10** es una vista lateral en sección transversal parcial de una tapa extraíble acoplada con un extremo del cartucho de fármaco de la **FIG. 9**, de acuerdo con muchas realizaciones.

La **FIG. 11** es una vista lateral que ilustra el cartucho de fármaco de **FIG. 9** insertado parcialmente en el inhalador de la **FIG. 2**, de acuerdo con muchas realizaciones.

10 La **FIG. 12** es una vista lateral que ilustra el cartucho de fármaco de la **FIG. 9** insertado en el inhalador de la **FIG. 2** a una profundidad suficiente para dar como resultado la penetración de una aguja hueca a través de un tabique para establecer una ruta de fluido para la expulsión del fármaco líquido del cartucho, de acuerdo con muchas realizaciones.

15 La **FIG. 13** es una vista lateral que ilustra el cartucho de fármaco de **FIG. 9** insertado completamente en el inhalador de la **FIG. 2** y retenido por un miembro de extremo, así como el fármaco líquido expulsado del cartucho que se aerosoliza para la inhalación por un usuario, de acuerdo con muchas realizaciones.

La **FIG. 14** es una vista lateral de otro cartucho de fármaco líquido autoperforante parcialmente insertado en el inhalador de la **FIG. 2**, de acuerdo con muchas realizaciones.

20 La **FIG. 15** es una vista lateral que ilustra el cartucho de fármaco líquido autoperforante de la **FIG. 14** insertado en el inhalador de la **FIG. 2** a una profundidad suficiente para dar como resultado la penetración de una aguja hueca a través de un tabique y en un filtro para establecer una ruta de fluido para la expulsión del fármaco líquido del cartucho, de acuerdo con muchas realizaciones.

Descripción detallada

25 Los cartuchos de fármaco líquido y un inhalador asociado se describen en el presente documento. En muchas realizaciones, se inserta un cartucho que contiene una formulación de fármaco en un dispensador hasta que el cartucho entra en contacto con un estante del dispensador. En muchas realizaciones, es posible una dispensación continua de formulación, así como dosis muy pequeñas y muy grandes del mismo cartucho.

30 El cartucho se puede sesgar para que entre en contacto con una superficie de contacto del inhalador para asegurar un posicionamiento preciso y cercano de la abertura de expulsión en relación con una membrana vibratoria del inhalador de modo que cuando se dispense una gotita de fármaco líquido a través de la abertura de expulsión, la tensión superficial hará que se adhiera a la membrana vibratoria incluso cuando el inhalador esté en orientación horizontal. La adherencia se controla por la distancia entre la abertura de expulsión y la membrana vibratoria, el diámetro interior de la abertura de expulsión y la geometría de la abertura de expulsión por donde sale la gotita.

35 La membrana vibra para generar un aerosol y crea una acción de bombeo que aleja la gotita desde la abertura de expulsión y a través de la membrana. Al final de una dosis, no hay gotitas residuales para ser aerosolizadas debido a la acción de bombeo de la membrana. En muchas realizaciones, los aisladores elastoméricos se usan para acoplar la membrana vibratoria con un alojamiento del inhalador para maximizar la eficacia de la generación de aerosoles.

40 En muchas realizaciones, conforme el paciente inhala, el aire fluye a través de las entradas de aire hacia un colector y luego pasa a través de una matriz restrictiva. El flujo de aire transporta el aerosol al paciente. En muchas realizaciones, la entrada de aire tiene una resistencia significativamente menos resistente que la matriz restrictiva. Se puede incorporar un puerto de presión y un sensor de presión asociado para detectar la fuerza de la inhalación de un paciente.

45 El cartucho se puede configurar para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor de fármaco líquido. Por ejemplo, la tapa de extremo puede incluir un conducto recubierto, por ejemplo, con plata, para desalentar el ingreso microbiano en el conducto y el contenedor del fármaco líquido. En muchas realizaciones, no hay flujo retrógrado de vuelta al contenedor después de dispensar una dosis (es decir, cualquier fármaco en el conducto allí en contacto con el recubrimiento antimicrobiano para suprimir la proliferación de patógenos). El cartucho de fármaco líquido puede incluir un filtro configurado para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor.

50 El cartucho se configura para proteger al usuario contra pinchazos accidentales. Por ejemplo, la abertura de expulsión se puede formar integralmente en la tapa de extremo, evitando de este modo el uso de una aguja. Se puede usar una tapa protectora extraíble para proteger la abertura de expulsión de daño y contaminación. La tapa

protectora puede conformarse de tal manera que el cartucho no se pueda insertar en el inhalador hasta que se extraiga la tapa protectora.

5 El cartucho incluye un pistón dispuesto de forma deslizante dentro del contenedor para dispensar el fármaco líquido sin la introducción de aire. Esta característica mejora la estabilidad física del producto de fármaco, soporta el uso del cartucho en una orientación horizontal y mantiene el contenedor en una configuración sellada en todo momento para una dosificación constante.

10 Se puede usar cualquier enfoque adecuado para actuar el pistón. Por ejemplo, el pistón puede ser accionado por aire incorporando un sello entre el miembro de extremo y el alojamiento del inhalador o puede ser accionado mecánicamente a través de un mecanismo de accionamiento acoplado con el miembro de extremo o pasando a través del miembro de extremo.

15 Se puede usar un ciclo de cebado para expulsar aire del contenedor y/o la abertura de expulsión. Por ejemplo, después de cargar un cartucho en un inhalador asociado, se puede poner en contacto un émbolo mecánico y empujar el pistón hasta que se dispense una gota de formulación. Esto puede ser detectado por el software generador de aerosol, que se puede configurar para detectar la diferencia entre una membrana vibratoria húmeda y seca.

Un inhalador puede incorporar características adicionales de control microbiano. Por ejemplo, se puede agregar una luz ultravioleta en una cámara donde se expulsa la gotita desde la abertura de expulsión para proporcionar un control microbiano adicional entre las dosis.

20 El cartucho y el inhalador se pueden configurar de tal manera que el cartucho se puede extraer y reinsertar en cualquier momento. Por ejemplo, el cartucho se puede extraer en cualquier momento para mejorar el acceso para limpiar el inhalador. En muchas realizaciones, la reinsertación del cartucho induce un ciclo de cebado.

25 En muchas realizaciones, un inhalador incluye un alojamiento que define una salida de dispensación, una membrana vibratoria que tiene una cara frontal expuesta en la salida y una cara posterior para recibir un líquido a dispensar, y un mecanismo vibratorio conectado a el alojamiento y operable para hacer vibrar la membrana para dispensar aerosol del líquido a través de la membrana. Se usa un sistema de suministro de líquido para administrar una cantidad medida del líquido a la cara posterior de la membrana. De esta manera, una cantidad medida de líquido es dispensable en la salida operando el mecanismo de vibración durante un período de funcionamiento suficiente para aerosolizar completamente la cantidad medida de líquido administrado a la cara posterior del miembro vibratorio.

30 Una ventaja de tal aparato es que facilita la dispensación de sustancialmente todo el líquido que entra en contacto con la cara posterior de la membrana como una dosis única, especialmente cuando la dosis medida es relativamente pequeña en volumen. Al dispensar la dosis completa, la membrana está esencialmente libre de líquido de una dosis a la siguiente. De esta manera, de este modo, es posible evitar el contacto entre el líquido y el aire ambiente durante los períodos de inactividad entre usos sucesivos. Para preparaciones farmacéuticas esto es particularmente importante ya que puede obviar la necesidad del uso de conservantes en el líquido y evitar pérdidas por evaporación. Por ejemplo, diversas formulaciones de insulina sin conservantes que pueden usarse incluyen las descritas en la solicitud de Estados Unidos N.º. 13/004.662, titulada "Preservative Free Insulin Formulations and Systems and Methods for Aerosolizing" y en la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 62/120.573, titulada "Liquid Insulin Formulations".

40 Tal aparato es particularmente útil en la administración de productos líquidos farmacéuticos inhalados donde se requiere que un aerosol fino de líquido sea arrastrado en un flujo de aire inhalado que pasa a través de la boquilla. Un ejemplo de tal líquido es una composición de insulina.

45 En muchas realizaciones, el cartucho es un cartucho multidosis. Por ejemplo, el cartucho puede contener suficiente medicación para un día, una semana o un mes de tratamiento. El volumen de la dosis dispensada desde el cartucho puede controlarse a través de cualquier enfoque adecuado, tal como a través del posicionamiento del pistón. La posición de movimiento del pistón se puede establecer mediante un control externo. Por ejemplo, el pistón se puede mover en incrementos lo suficientemente pequeños como para expulsar un volumen muy pequeño de líquido, por ejemplo 10 µl de líquido, o un gran volumen de líquido, por ejemplo 1000 µl de líquido, administrando de este modo una pequeña o gran cantidad de medicación. La posición del pistón se puede mantener en una ubicación fija después de la dosificación, hasta que se requiera una dosis futura. Para dispensar dosis posteriores, el pistón se puede mover a través de posiciones posteriores para administrar dosis adicionales hasta que el cartucho esté vacío.

50 Volviendo ahora a los dibujos en los que números similares hacen referencia a componentes similares, la **FIG. 1** ilustra un cartucho de fármaco líquido 10, de acuerdo con muchas realizaciones. El cartucho 10 incluye un conjunto de contenedor 12, un conjunto de tapa de extremo 14 y un filtro 16.

El conjunto de contenedor 12 se configura para almacenar un fármaco líquido para su posterior dispensación a un inhalador. El conjunto de contenedor 12 incluye un contenedor 18 que tiene aberturas en los extremos opuestos del contenedor 18. El conjunto de tapa de extremo 14 sella un primer extremo del contenedor 18. Un pistón 20 sella un segundo extremo del contenedor 18. El pistón 20 se puede deslizar selectivamente dentro del contenedor 18 para expulsar una cantidad seleccionada del fármaco líquido del contenedor 18.

El conjunto de tapa de extremo 14 tiene una abertura de expulsión 22 desde la cual se expulsa el fármaco líquido. En muchas realizaciones, el conjunto de tapa de extremo 14 se configura de modo que la abertura de expulsión 22 esté ubicada en el extremo de una porción sobresaliente del conjunto de tapa de extremo 14 para ubicarse en una ubicación precisa con respecto a una superficie de interfaz 24 del conjunto de tapa de extremo 14.

El conjunto de tapa de extremo 14 incluye un cuerpo de tapa de extremo 26, un conducto 28 y una cubierta extraíble 30. La cubierta 30 se puede configurar para proporcionar una barrera microbiana antes del primer uso del cartucho. Esta barrera microbiana podría lograrse sellando contra el conjunto de tapa de extremo 14 o integrando la cubierta 30 y el conjunto de tapa de extremo 14 en la única pieza que se separa a medida que se extrae la tapa. El cuerpo de la tapa de extremo 26 puede realizarse de un material adecuado (por ejemplo, un material elástico adecuado) y conformarse para interactuar con la porción de extremo conformada complementaria del contenedor 18. En la realización ilustrada, el conducto 28 es un componente metálico cilíndrico que tiene un diámetro interior adecuado. Por ejemplo, el diámetro interior del conducto 28 se puede seleccionar para que sea lo suficientemente grande como para permitir el flujo controlado del fármaco líquido cuando el pistón se desplaza de manera controlable con respecto al contenedor 18 pero lo suficientemente pequeño como para inhibir el flujo del fármaco líquido en ausencia de movimiento del pistón 20 con relación al contenedor 18.

El filtro 16 se configura para filtrar el fármaco líquido expulsado del contenedor 18 antes de pasar a través del conducto 28. En la realización ilustrada, el filtro 16 tiene un cuerpo cilíndrico hecho de un material de filtro adecuado. Por ejemplo, un filtro de polietileno sinterizado con un tamaño de poro de 0,2 a 100 μm o una membrana delgada compuesta de nailon, PTFE, polipropileno u otro material que sea compatible con el fármaco líquido 10. Este filtro puede diseñarse para parecerse a un filtro de jeringa. El movimiento controlado del pistón 20 con respecto al contenedor 18 se usa para inducir el flujo del fármaco líquido en el contenedor a través del filtro 16. Después de pasar a través del filtro 16, el fármaco líquido pasa a través del conducto 28 para salir a través de la abertura de expulsión 22. El filtro 16 se puede configurar para inhibir el flujo del fármaco líquido hacia el conducto 28 en ausencia de movimiento del pistón con respecto al contenedor 18.

La **FIG. 2** muestra una vista en sección transversal de un inhalador 40, de acuerdo con muchas realizaciones, que se configura para usar el cartucho 10. El inhalador 40 incluye un alojamiento 42 y un generador de aerosol 44 montado en el alojamiento 42 a través de aisladores 46. El alojamiento 42 forma un receptáculo 48 configurado para recibir de forma deslizante el cartucho 10. Una superficie interna 50 del receptáculo 48 se configura para interactuar con la superficie exterior del cartucho 10 de tal manera que el cartucho 10 está obligado a trasladar de manera deslizante con respecto al receptáculo 48. La superficie de interfaz 24 del conjunto de tapa de extremo 14 entra en contacto con un estante 52 del inhalador 40 para posicionar la abertura de expulsión 22 en una posición fija con respecto al generador de aerosol 44.

El generador de aerosol 44 incluye una membrana vibratoria que tiene una cara frontal 54 expuesta a un conducto de salida 56 y una cara posterior 58 contactada en su uso por el líquido expulsado del cartucho 10. El generador de aerosol 44 está montado en el alojamiento 42 por los aisladores 46 y es operable para dispensar un agente farmacéutico activo como un aerosol a través de una boquilla 60. Los generadores de aerosol ejemplares que se pueden usar también se describen en las patentes de Estados Unidos N.º. 5164740; 6629646; 6926208; 7108197; 5938117; 6540153; 6540154; 7040549; 6921020; 7083112; 7628339; 5586550; 5758637; 6085740; 6467476; 6640804; 7174888; 6014970; 6205999; 6755189; 6427682; 6814071; 7066398; 6978941; 7100600; 7032590; 7195011. Estas referencias describen generadores de aerosol ejemplares, formas de fabricar tales generadores de aerosoles y formas de suministrar líquido a los generadores de aerosoles. Los generadores de aerosol pueden comprender membranas vibratorias que tienen una abertura ahusada con un tamaño en el intervalo de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 8 μm , preferentemente de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 6 μm , y en algunos casos alrededor de 4 μm . La membrana puede tener forma de cúpula y ser vibrada por un elemento piezoeléctrico anular que circunscribe las aberturas. El diámetro de la membrana puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 8 mm. La membrana también puede tener un espesor en el intervalo de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 70 micras. Típicamente, la membrana vibrará a una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 50 kHz a aproximadamente 150 kHz.

La **FIG. 3** ilustra el cartucho 10 instalado en el inhalador 40. Un miembro de extremo 66 retiene el cartucho 10 para mantener el contacto entre la superficie de interfaz 24 del conjunto de tapa de extremo 14 y el estante 52 del inhalador 40, controlando de este modo con precisión la posición de la abertura de expulsión 22 con respecto a la cara posterior 58 de la membrana vibratoria.

5 El inhalador 40 puede incluir un actuador adecuado para desplazar el pistón 20 con relación al contenedor 18 para expulsar una dosis preseleccionada deseada del fármaco líquido del contenedor 18 a través de la abertura de expulsión 22. Por ejemplo, el miembro de extremo 66 y el alojamiento 42 pueden formar un recipiente presurizable en el que se puede inyectar aire para desplazar el pistón 20 hacia la abertura de expulsión 22. Según otro ejemplo, el pistón 20 puede desplazarse de manera controlable hacia la abertura de expulsión 22 a través de un mecanismo de accionamiento acoplado con el miembro de extremo 66 o que actúa a través del miembro de extremo 66.

10 Durante el uso, un usuario inhala desde la boquilla 60 y el generador de aerosol 44 aerosoliza simultáneamente una dosis de fármaco líquido expulsado desde la abertura de expulsión 22 a través de un accionamiento correspondiente del pistón 20. El alojamiento 42 incluye una o varias entradas de aire 68 y una matriz restrictiva 70 por la cual se introduce aire en una cámara de mezcla 72 para combinar con la dosis en aerosol del fármaco líquido antes de la inhalación por el usuario.

15 La FIG. 4 muestra una vista de extremo de la matriz restrictiva 70, que incluye una disposición anular de orificios 74. Los orificios 74 están dimensionados de tal manera que la inhalación del usuario se produce durante un período de tiempo suficiente para que la dosis de fármaco líquido se pueda aerosolizar adecuadamente. En muchas realizaciones, dicha una o varias entradas de aire 68 tienen significativamente menos resistencia al flujo de aire que la matriz restrictiva 70. En muchas realizaciones, la matriz restrictiva 70 se configura para producir un flujo de aire laminar que rodea el flujo resultante del fármaco líquido en aerosol, inhibiendo e incluso impidiendo de este modo en gran medida el contacto entre el fármaco en aerosol y las superficies de la cámara de mezcla 72.

20 En muchas realizaciones, el inhalador 40 incluye una fuente de luz ultravioleta configurada para iluminar al menos una porción de una cámara 76 en la que el extremo de expulsión de la aguja hueca 16 expulsa el fármaco líquido. La fuente de luz ultravioleta se puede usar para proporcionar un control microbiano aumentado, por ejemplo, en los períodos de tiempo entre dosis.

25 En muchas realizaciones, el inhalador 40 incluye un puerto de presión 78 que está acoplado a un sistema de detección de presión para detectar la inhalación de un paciente. Por ejemplo, el sensor de presión se puede usar para determinar cuándo un paciente comienza a respirar para iniciar el generador de aerosol y cuándo el paciente deja de respirar para detener la generación para impedir el desperdicio, maximizar la eficacia de la dosis y mantener una administración consistente.

30 La FIG. 5 muestra un diagrama esquemático simplificado de componentes del inhalador 40. El inhalador 40 incluye electrónica de control 80, dispositivo(s) de entrada/salida 82, el generador de aerosol 44, un sistema de supervisión de la fuerza de inhalación 84, una fuente de luz ultravioleta 86, un sistema de accionamiento de pistón 88, una o varias baterías 90, y/o un puerto externo 92. La electrónica de control 80 está operativamente acoplada con el (los) dispositivo(s) de entrada/salida 82, el generador de aerosol 44, el sistema de supervisión de la fuerza de inhalación 84, la fuente de luz ultravioleta 86, el sistema de accionamiento del pistón 88, dicha una o varias baterías 90, y/o el puerto de externo 92.

35 Se puede usar cualquier configuración adecuada de la electrónica de control 80. Por ejemplo, en la realización ilustrada, la electrónica de control 80 incluye uno o varios procesadores 94 y una memoria tangible 96. La memoria 96 puede incluir memoria de solo lectura (ROM) 98 y/o memoria de acceso aleatorio (RAM) 100. La memoria 96 almacena instrucciones que, cuando son ejecutadas por dicho uno o varios procesadores 94, hacen que el (los) procesador(es) controle(n) la operación de los diversos subsistemas del inhalador 40.

40 Por ejemplo, las instrucciones se pueden configurar para hacer que la electrónica de control 80 reciba la entrada de un usuario a través de los dispositivos de entrada/salida 82 con respecto a una dosis deseada del fármaco líquido a dispensar por el inhalador 40. La electrónica de control 80 puede recibir una señal del sistema de supervisión de la fuerza de inhalación 84 indicativa de inhalación a través del inhalador 40 por el usuario. En respuesta a la señal que indica la inhalación por el usuario, la electrónica de control puede hacer que el sistema de accionamiento 88 expulse una dosis del fármaco líquido al generador de aerosol 44 y hacer que el generador de aerosol 44 aerosolice la dosis expulsada junto con la inhalación detectada por el paciente. En respuesta a la señal que indica cuándo el paciente deja de inhalar, la electrónica de control se puede configurar para pausar la generación de aerosol.

45 Se puede usar cualquier configuración adecuada del (de los) dispositivo(s) de entrada/salida 82. Por ejemplo, el (los) dispositivo(s) de entrada/salida 82 puede(n) incluir botones de entrada y un dispositivo de visualización, tal como una pantalla LCD y/o una o varias luces indicadoras.

50 El sistema de supervisión de inhalación 84 puede incluir un transductor de presión acoplado operativamente al puerto de presión 78. El transductor de presión genera una señal a la electrónica de control 80 indicativa de la presión en el puerto de presión 78. La electrónica de control 80 se puede configurar para supervisar la señal de presión del transductor de presión para detectar una presión reducida asociada con el flujo de aire a través del inhalador inducida por la inhalación por un usuario.

5 La fuente de luz ultravioleta 86 puede energizarse periódicamente durante cualquier período de tiempo adecuado para proporcionar un control microbiano entre dosis. La fuente de luz ultravioleta se puede seleccionar para proporcionar un espectro de longitud de onda apropiado para matar microbios. Por ejemplo, la electrónica de control 80 se puede configurar para energizar la fuente de luz ultravioleta 86 de acuerdo con un programa predeterminado después de la administración de cualquier dosis particular.

10 Dicha una o varias baterías 90 pueden conectarse a los diversos subsistemas del inhalador de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, dicha una o varias baterías 90 están conectadas directamente a cualquier subsistema particular con la electrónica de control 80 siendo conectada para controlar un interruptor asociado usado para controlar el suministro de potencia de dicha una o varias baterías 90 al subsistema particular. Dicha una o varias baterías 90 pueden ser reemplazables y/o recargables.

En realizaciones donde dicha una o varias baterías 90 son recargables, la recarga se puede lograr a través del puerto externo 92. El puerto externo 92 también se puede usar para transferir datos hacia y/o desde la electrónica de control 80, por ejemplo, instrucciones del programa y/o parámetros operativos para el control operativo del inhalador 40 y/o datos de uso del inhalador que se emiten a un sistema externo para su revisión y/o análisis.

15 El inhalador 40 puede funcionar para administrar una cantidad medida del fármaco líquido desde el cartucho 10 hacia la cara posterior 58 de la membrana vibratoria 64. Por ende, para cada uso, se puede dispensar una cantidad medida de agente farmacéutico en aerosol en la salida de la boquilla 60 mediante la operación del generador de aerosol 44.

20 El cartucho 10 contiene un depósito de agente farmacéutico activo, desde el cual se puede dispensar una dosis predeterminada del agente. Por ejemplo, una dosis de entre aproximadamente 80 y aproximadamente 120 microlitros de insulina. El límite inferior es típicamente de al menos aproximadamente 15 microlitros y el límite superior es típicamente de aproximadamente 1.000 microlitros a aproximadamente 2.000 microlitros. Un intervalo particularmente útil es de aproximadamente 80 microlitros a aproximadamente 120 microlitros en una concentración de aproximadamente 100 unidades de insulina/ml o más, y más preferentemente entre aproximadamente 200-800 unidades/ml, y en algunos casos tan alto como 2.500 unidades/ml.

30 El conducto 28 proporciona un paso de fluido para el fármaco líquido a la membrana vibratoria 64. La abertura de expulsión 22 se posiciona en proximidad cercana a la cara posterior 58 de la membrana vibratoria 64. Típicamente, la abertura de expulsión 22 será inferior a 5 mm y más preferentemente inferior a 2 mm desde la cara posterior 58. El conducto 28 puede realizarse de, por ejemplo, aleación de acero inoxidable de tipo 316 con un tamaño de calibre que oscila de calibre 22 a calibre 26.

35 Cuando el cartucho 10 está instalado en el inhalador 40, una luz indicadora puede comenzar a parpadear indicando al paciente que el inhalador 10 está listo para su uso. En cualquier momento, poco después, el paciente puede inhalar a través de la boquilla 60. La inhalación del paciente es detectada por un sensor de flujo. La detección de la inhalación del paciente da como resultado la activación del generador de aerosol 44 para producir partículas de aerosol en la cámara de mezcla 56. El aerosol es arrastrado en el flujo de aire de inhalación y fluye a través del sistema respiratorio a los pulmones del paciente. Cuando la dosis completa se aerosoliza, que puede tomar una o varias respiraciones, se puede encender una luz indicadora de "fin de dosis" por segunda vez para indicar al paciente que se ha administrado la dosis completa. La administración de la dosis completa se obtiene cuando se administra al menos aproximadamente el 95 % de la dosis, más preferentemente 98 % y más preferentemente cuando se administra más del 99 % de la dosis. Para recibir la dosis, el paciente puede tomar varias inhalaciones o una única inhalación dependiendo del volumen de fármaco líquido suministrado a la membrana vibratoria 64 y la capacidad de respiración del paciente. Cada inhalación debe ser una respiración profunda para asegurar que el aerosol llegue profundamente a los pulmones.

45 El inhalador se puede configurar para acomodar la limpieza y/o esterilización de la membrana vibratoria y/o la cámara en la que el cartucho 10 expulsa el fármaco líquido. El inhalador puede incluir ventilaciones de aire y/o características de drenaje para que el fluido de limpieza (*por ejemplo*, puede introducirse agua o cualquier fluido adecuado) y extraerse de la cámara en la que el cartucho 10 expulsa el fármaco líquido. La electrónica de control se puede sellar en uno o varios compartimientos separados para evitar el contacto con el fluido de limpieza. Un cartucho de limpieza que contiene un fluido de limpieza (*por ejemplo*, agua o cualquier fluido adecuado) puede instalarse ocasionalmente para limpiar la malla. La detección de presión se puede revertir para apagar el inhalador si alguien intenta inhalar el vapor de agua. Puede haber un modo de "remojo" donde se permite que la gotita de agua se asiente en la malla con una vibración ocasional, por ejemplo, proporcionando un ciclo alternativo de remojo, enjuague, remojo, enjuague. Una configuración más simple emplearía un embudo de plástico con una pequeña abertura en la punta que el paciente insertaría en la ranura del cartucho y gotearía agua en el inhalador. La pequeña abertura se puede configurar para limitar la cantidad de agua a un goteo lento.

La **FIG. 6** ilustra otro cartucho de fármaco líquido 110, de acuerdo con muchas realizaciones, que se puede usar con un inhalador (por ejemplo, el inhalador 40). El cartucho 110 incluye un contenedor 112, un filtro 16, una tapa de extremo 114 y una cubierta extraíble 116. La tapa de extremo 114 tiene una porción sobresaliente 118 que proporciona un conducto de fluido 120 y una abertura de expulsión 22 desde la cual se expulsa el fármaco líquido a la cara posterior 58 de la membrana vibratoria 64. Al igual que con el conducto de fluido 28, el diámetro interior del conducto 120 se puede seleccionar para que sea lo suficientemente grande como para permitir el flujo controlado del fármaco líquido cuando el pistón 20 se desplaza de manera controlable con respecto al contenedor 112 pero lo suficientemente pequeño como para inhibir el flujo del fármaco líquido en ausencia de movimiento del pistón 20 con relación al contenedor 112. El interior del conducto 120 se puede recubrir (por ejemplo, con plata) para inhibir el ingreso microbiano en el cartucho 110.

La **FIG. 7** ilustra otro cartucho de fármaco líquido 210, de acuerdo con muchas realizaciones. El cartucho 210 se configura de manera similar al cartucho 10 pero incluye una válvula antirretorno 212 además del conjunto de contenedor 12 y el conjunto de tapa de extremo 14 descritos en el presente documento con respecto al cartucho 10. Aunque no está incluido en la realización ilustrada, el cartucho de fármaco líquido 210 puede incluir además un elemento de filtro tal como el elemento de filtro del cartucho de fármaco 10. Por ejemplo, uno o varios filtros iguales o similares al filtro 16 pueden disponerse aguas arriba de la válvula antirretorno 212 y/o aguas abajo de la válvula antirretorno 212.

En muchas realizaciones, la válvula antirretorno 212 se configura para proporcionar una barrera física contra el ingreso microbiano en el fármaco líquido almacenado dentro del contenedor 18. Se puede usar cualquier configuración adecuada para la válvula antirretorno 212 para asegurar un flujo unidireccional del fármaco líquido desde el contenedor 18 hasta el conducto 28. Por ejemplo, la válvula antirretorno 212 puede ser una válvula de pico de pato o una válvula mecánica tal como una válvula de bola con resorte. La apertura y el cierre de la válvula antirretorno 212 se pueden controlar mediante presión dentro del contenedor 18 como resultado de la actuación del pistón 20 como se describe en el presente documento. La válvula antirretorno 212 se puede actuar mecánicamente y/o eléctricamente. Ejemplos de configuraciones de válvulas antirretorno adecuadas que se pueden emplear se describen en las patentes de Estados Unidos 5.759.101 y 6.089.260; y en las publicaciones de patentes de Estados Unidos 2015/0048119 y 2012/0041381.

La **FIG. 8** ilustra el cartucho 210 instalado en el inhalador 40. El miembro de extremo 66 retiene el cartucho 210 para mantener el contacto entre la superficie de interfaz 24 del conjunto de tapa de extremo 14 y el estante 52 del inhalador 40, controlando de este modo con precisión la posición de la abertura de expulsión 22 con respecto a la cara posterior 58 de la membrana vibratoria.

Tal y como se describe en el presente documento, en muchas realizaciones, el inhalador 40 se configura para desplazar de manera controlable el pistón 20 con relación al contenedor 18. El desplazamiento del pistón 20 con relación al contenedor 18 se puede usar para aumentar la presión dentro del contenedor 18 para abrir la válvula antirretorno 212 para expulsar una dosis preseleccionada deseada del fármaco líquido del contenedor 18 a través de la abertura de expulsión 22 para inhalación por un usuario como se describe en el presente documento.

Cartuchos de fármaco líquido autoperforante

Las realizaciones de cartuchos de fármaco líquido autoperforante también se describen en el presente documento. En muchas realizaciones, se inserta un cartucho de fármaco líquido autoperforante que contiene una formulación de fármaco en un dispensador hasta que un elemento de guía del cartucho entra en contacto con un estante del dispensador. Cuando el cartucho se inserta más en el dispensador, un conjunto de tapa y contenedor del cartucho se desliza dentro del elemento de guía y contra el extremo afilado de una aguja hueca del cartucho. La aguja hueca perfora un tabique para establecer una ruta de fluido para la expulsión del fármaco líquido del contenedor del cartucho para la aerosolización por el inhalador para la inhalación por un usuario. En muchas realizaciones, es posible una dispensación continua de formulación, así como dosis muy pequeñas y muy grandes del mismo cartucho.

El cartucho incluye un resorte que asegura que el elemento de guía permanezca en contacto con el estante después de que el cartucho sea completamente insertado en el inhalador y retenido por un miembro de extremo del inhalador. El estante proporciona un posicionamiento preciso y cercano de la aguja hueca con respecto a una membrana vibratoria del inhalador, de modo que cuando se dispensa una gotita de fármaco líquido a través de la aguja hueca, la tensión superficial hará que se adhiera a la membrana vibratoria incluso cuando el inhalador esté en orientación horizontal. La adherencia se controla por la distancia entre la aguja hueca y la membrana vibratoria, el diámetro interior de la aguja hueca y la geometría de la aguja hueca por donde sale la gotita.

La membrana vibra para generar un aerosol y crea una acción de bombeo que aleja la gotita desde la aguja hueca y a través de la membrana. Al final de una dosis, no hay gotitas residuales para ser aerosolizadas debido a la acción de bombeo de la membrana. En muchas realizaciones, los aisladores elastoméricos se usan para acoplar la

membrana vibratoria con un alojamiento del inhalador para maximizar la eficacia de la generación de aerosoles.

La aguja hueca se puede recubrir, por ejemplo, con plata, para desalentar el ingreso microbiano en la aguja hueca y el contenedor del fármaco líquido. En muchas realizaciones, no hay flujo retrógrado de vuelta al contenedor después de dispensar una dosis (es decir, cualquier fármaco en la aguja hueca permanece allí en contacto con el recubrimiento antimicrobiano para suprimir la proliferación de patógenos). El cartucho de fármaco líquido autopercutor puede incluir un filtro configurado para inhibir el ingreso microbiano en el contenedor.

El cartucho se configura para proteger al usuario contra pinchazos accidentales. Solo se afila un extremo de la aguja hueca y el elemento de guía soporta y encierra la aguja hueca de tal manera que el extremo afilado de la aguja hueca no quede expuesto y se dirige hacia el tabique. El extremo expuesto de la aguja hueca no está afilado. Una tapa protectora extraíble protege el extremo expuesto de la aguja hueca contra daño y contaminación. La tapa protectora se conforma de tal manera que el cartucho no se pueda insertar en el inhalador hasta que se extraiga la tapa protectora.

El cartucho incluye un pistón dispuesto de forma deslizante dentro del contenedor para dispensar el fármaco líquido sin la introducción de aire. Esta característica mantiene la aguja hueca sumergida durante la dispensación, mejora la estabilidad física del producto de fármaco, soporta el uso del cartucho en una orientación horizontal y mantiene el contenedor en una configuración sellada en todo momento para una dosificación constante.

El cartucho y el inhalador se pueden configurar de tal manera que el cartucho se puede extraer y reinsertar en cualquier momento. Por ejemplo, el cartucho se puede extraer en cualquier momento para mejorar el acceso para limpiar el inhalador. En muchas realizaciones, la reinsertación del cartucho induce un ciclo de cebado. En tales realizaciones, el tabique se puede configurar para perforarse varias veces sin comprometer la esterilidad del contenedor.

La **FIG. 9** ilustra un cartucho de fármaco líquido autopercutor 310, de acuerdo con muchas realizaciones. El cartucho 310 incluye un conjunto de contenedor 312 y un conjunto de aguja 314, que está acoplado al conjunto de contenedor 312 e incluye una aguja hueca 316.

El conjunto de contenedor 312 se configura para almacenar un fármaco líquido para su posterior dispensación a un inhalador. El conjunto de contenedor 312 incluye un contenedor 318 que tiene aberturas en los extremos opuestos del contenedor 318, sellando un tabique 320 un primer extremo del contenedor 318, y sellando un pistón 322 un segundo extremo del contenedor 318. El tabique 320 se configura para ser perforado por la aguja hueca 316 para establecer una ruta de fluido por la cual el fármaco líquido dentro del contenedor 318 puede dispensarse a un inhalador. El pistón 322 se puede deslizar selectivamente dentro del contenedor 318 para expulsar una cantidad seleccionada del fármaco líquido del contenedor 318 a través de la aguja hueca 316.

El conjunto de aguja 314 es reconfigurable entre una primera configuración (ilustrada en la **FIG. 9**) en la que la aguja hueca 316 no se extiende a través del tabique 320 y una segunda configuración (ver, por ejemplo, la **FIG. 13**) en la que la aguja hueca 316 se extiende a través del tabique 320. El conjunto de aguja 314 incluye la aguja hueca 316, una tapa 324, un elemento de guía 326 y un resorte 328. En la realización ilustrada, la tapa 324 se configura para acoplar el conjunto de aguja 314 con el conjunto de contenedor 312. Se puede usar cualquier enfoque adecuado para acoplar el conjunto de aguja 314 con el conjunto de contenedor 312. Por ejemplo, en la realización ilustrada, la tapa 324 se configura para recibir una primera porción de extremo del conjunto de contenedor 312 y retener la porción recibida a través de características complementarias de ajuste a presión de la tapa 324 y el conjunto de contenedor 312. El elemento de guía 326 incluye un receptáculo 330 configurado para recibir de forma deslizante e interactuar con la tapa 324 y una porción del conjunto de contenedor 312. Los extremos opuestos del resorte 328 están acoplados con una pared de extremo 332 del receptáculo 330 y la tapa 324, respectivamente. En la primera configuración, el resorte 328 está en una configuración no desviada y mantiene la separación ilustrada entre la tapa 324 y la pared de extremo 332 del receptáculo 330, disponiendo de este modo la aguja hueca 316 en la posición ilustrada con respecto al tabique 320. El elemento de guía 326 tiene una superficie exterior 334 y una superficie de pared de extremo exterior 336.

La **FIG. 10** ilustra una cubierta protectora extraíble 362 acoplada con el cartucho 310. La cubierta protectora 362 protege la aguja hueca 316 del daño y la contaminación. La cubierta 362 se conforma para impedir la inserción del cartucho 310 en el inhalador 40 hasta que se extraiga la cubierta 362.

La **FIG. 11** ilustra el cartucho 310 parcialmente insertado en el inhalador 40. A medida que el cartucho 310 se inserta en el receptáculo 48, el cartucho 310 permanece en la primera configuración en la que la aguja hueca 316 no se extiende a través del tabique 320 hasta que la superficie exterior 336 de la pared de extremo entra en contacto con el estante 52.

La **FIG. 12** ilustra el cartucho 310 casi totalmente insertado en el inhalador 40. En la configuración ilustrada, el elemento de guía 326 está en contacto con el estante 52 y el conjunto contenedor 312 ha sido empujado hacia el elemento de guía 326, comprimiendo de este modo parcialmente el resorte 328 e insertando el extremo afilado de la aguja hueca 316 a través del tabique 320. La fuerza del resorte 328 mantiene el elemento de guía 326 en contacto con el estante 52, fijando de este modo la posición del extremo de expulsión de la aguja hueca 316 en relación con la membrana vibratoria 64 del generador de aerosol 44.

La **FIG. 13** ilustra el cartucho 310 totalmente insertado en el inhalador 40. Un miembro de extremo 66 retiene el cartucho 310 y reacciona la fuerza impartida al conjunto de contenedor 312 a través del resorte comprimido 328. El resorte comprimido 328 mantiene el elemento de guía 326 en contacto con el estante 52, manteniendo de este modo una posición predeterminada preferente del extremo de expulsión de la aguja hueca 316 con respecto a la membrana vibratoria 64. Mientras que el extremo afilado de la aguja hueca 316 se ilustra en la **FIG. 13** para ubicarse a una distancia significativa más allá de la pared interna del tabique 320, en muchas realizaciones, el extremo afilado de la aguja hueca 316 está situado más cerca del tabique 320 para aumentar la cantidad de insulina que puede dispensarse desde el cartucho.

El inhalador 40 puede incluir un actuador adecuado para desplazar el pistón 322 con relación al contenedor 318 para expulsar una dosis preseleccionada deseada de fármaco líquido del contenedor 318 a través del extremo de expulsión de la aguja hueca 316. Por ejemplo, el miembro de extremo 66 y el alojamiento 42 pueden formar un recipiente presurizable en el que se puede inyectar aire para desplazar el pistón 322 hacia el elemento de guía 326. Según otro ejemplo, el pistón 322 puede desplazarse de manera controlable hacia el elemento de guía 326 a través de un mecanismo de accionamiento acoplado con el miembro de extremo 66 o que actúa a través del miembro de extremo 66.

Durante el uso, un usuario inhala desde la boquilla 60 y el generador de aerosol 44 aerosoliza simultáneamente una dosis de fármaco líquido expulsado desde el extremo de expulsión de la aguja hueca 316 a través de un accionamiento correspondiente del pistón 322. El alojamiento 42 incluye una o varias entradas de aire 68 y una matriz restrictiva 70 por la cual se introduce aire en una cámara de mezcla 72 para combinar con la dosis en aerosol del fármaco líquido antes de la inhalación por el usuario.

Según otro ejemplo, se puede configurar un cartucho de fármaco líquido autoperforante similar al cartucho 310 ilustrado en **FIG. 9**, pero sin el resorte 328. En tal configuración, el cartucho puede ser reconfigurable desde una primera configuración (similar a la primera configuración del cartucho 310 ilustrada en **FIG. 9**) en la que la aguja hueca 316 no se extiende a través del tabique 320 y una segunda configuración (similar a la segunda configuración del cartucho 310 ilustrada en la **FIG. 13**) en la que la aguja hueca se extiende a través del tabique 320. Por ejemplo, el cartucho puede incluir una o varias características de retén (*por ejemplo*, una o varias características de interfaz del elemento de guía 326 y la tapa 324) que mantienen el cartucho en la primera configuración antes de la instalación en un inhalador. Tras la instalación del cartucho en un inhalador, dicha una o varias características de retén se pueden configurar para permitir un movimiento relativo entre el elemento de guía 326 y la tapa 326 en respuesta a las fuerzas de compresión que surgen de la instalación, reconfigurando de este modo el cartucho en la segunda configuración. En muchas realizaciones sin el resorte 328, el cartucho permanece en la segunda configuración después de reconfigurarse en la segunda configuración. Adicionalmente, una o varias características de retén adicionales (por ejemplo, una o varias características de interfaz del elemento de guía 326 y la tapa 324) que interactúan cuando el cartucho está en la segunda configuración se pueden usar para mantener el elemento de guía 326 en contacto con el estante 52, manteniendo de este modo una posición predeterminada preferente del extremo de expulsión de la aguja hueca 316 con respecto a la membrana vibratoria 64.

Las **FIGS. 14 y 15** ilustran un cartucho de fármaco líquido autoperforante 430 para su uso con el inhalador 40, de acuerdo con muchas realizaciones. El cartucho 430 incluye un conjunto de contenedor 412, un filtro 416, un tabique 432 y un conjunto de aguja 434, que está acoplado al conjunto de contenedor 412 e incluye una aguja hueca 436.

El conjunto de contenedor 412 se configura para almacenar un fármaco líquido para su posterior dispensación a un inhalador. El conjunto de contenedor 412 incluye un contenedor 418 que tiene aberturas en los extremos opuestos del contenedor 418, el filtro 416, sellando el tabique 432 un primer extremo del contenedor 418, y sellando un pistón 420 un segundo extremo del contenedor 418. El tabique 432 se configura para ser perforado por la aguja hueca 436 para establecer una ruta de fluido por la cual el fármaco líquido dentro del contenedor 418 puede dispensarse a un inhalador. La aguja hueca 436 puede penetrar parcialmente en el filtro 416 para que el fármaco líquido pase a través de al menos una porción del filtro 416 antes de entrar en la aguja hueca 436. El pistón 420 se puede deslizar selectivamente dentro del contenedor 418 para expulsar una cantidad seleccionada del fármaco líquido del contenedor 418 a través de la aguja hueca 436.

El conjunto de aguja 434 es reconfigurable entre una primera configuración (ilustrada en la **FIG. 14**) en la que la aguja hueca 436 no se extiende a través del tabique 432 y una segunda configuración (ver, por ejemplo, la **FIG. 15**) en la que la aguja hueca 436 se extiende a través del tabique 432. El conjunto de aguja 434 incluye la aguja hueca 436, una tapa 438, un elemento de guía 440 y un resorte 442. En la realización ilustrada, la tapa 438 se configura

para acoplar el conjunto de aguja 434 con el conjunto de contenedor 412. Se puede usar cualquier enfoque adecuado para acoplar el conjunto de aguja 434 con el conjunto de contenedor 412. Por ejemplo, en la realización ilustrada, la tapa 438 se configura para recibir una primera porción de extremo del conjunto de contenedor 412 y retener la porción recibida a través de características complementarias de ajuste a presión de la tapa 438 y el conjunto de contenedor 412. El elemento de guía 440 incluye un receptáculo 444 configurado para recibir de forma deslizante e interactuar con la tapa 438 y una porción del conjunto de contenedor 412. Los extremos opuestos del resorte 442 están acoplados con una pared de extremo 446 del receptáculo 444 y la tapa 438, respectivamente. En la primera configuración, el resorte 442 está en una configuración no desviada y mantiene la separación ilustrada entre la tapa 438 y la pared de extremo 446 del receptáculo 444, disponiendo de este modo la aguja hueca 436 en la posición ilustrada con respecto al tabique 432. El elemento de guía 440 tiene una superficie exterior 448 y una superficie de pared de extremo exterior 450.

La FIG. 14 ilustra el cartucho 430 parcialmente insertado en el inhalador 440. A medida que el cartucho 430 se inserta en el receptáculo 444, el cartucho 430 permanece en la primera configuración en la que la aguja hueca 436 no se extiende a través del tabique 432 hasta que la superficie exterior 450 de la pared de extremo entra en contacto con el estante 52.

La FIG. 15 ilustra el cartucho 430 totalmente insertado en el inhalador 40. En la configuración ilustrada, el elemento de guía 440 está en contacto con el estante 52 y el conjunto contenedor 412 ha sido empujado hacia el elemento de guía 440, comprimiendo de este modo parcialmente el resorte 442 e insertando el extremo afilado de la aguja hueca 436 a través del tabique 432. La fuerza del resorte 442 mantiene el elemento de guía 440 en contacto con el estante 52, fijando de este modo la posición del extremo de expulsión de la aguja hueca 436 en relación con la membrana vibratoria 64 del generador de aerosol 44. Se puede usar un miembro de extremo para retener el cartucho 430 dentro del inhalador y hacer reaccionar la fuerza impartida al conjunto de contenedor 412 a través del resorte comprimido 442. El resorte comprimido 442 mantiene el elemento de guía 440 en contacto con el estante 52, manteniendo de este modo una posición predeterminada preferente del extremo de expulsión de la aguja hueca 436 con respecto a la membrana vibratoria 64.

El inhalador 40 puede incluir un actuador adecuado para desplazar el pistón 420 con relación al contenedor 418 para expulsar una dosis preseleccionada deseada de fármaco líquido del contenedor 418 a través del extremo de expulsión de la aguja hueca 436. Por ejemplo, un miembro de extremo y el alojamiento 42 pueden formar un recipiente presurizable en el que se puede inyectar aire para desplazar el pistón 420 hacia el elemento de guía 440. Según otro ejemplo, el pistón 420 puede desplazarse de manera controlable hacia el elemento de guía 440 a través de un mecanismo de accionamiento acoplado con un miembro de extremo o que actúa a través del miembro de extremo.

Durante el uso, un usuario inhala desde la boquilla 60 y el generador de aerosol 44 aerosoliza simultáneamente una dosis de fármaco líquido expulsado desde el extremo de expulsión de la aguja hueca 436 a través de un accionamiento correspondiente del pistón 420. El alojamiento 42 incluye una o varias entradas de aire 68 y una matriz restrictiva 70 por la cual se introduce aire en una cámara de mezcla 72 para combinar con la dosis en aerosol del fármaco líquido antes de la inhalación por el usuario.

La memoria descriptiva y los dibujos son, por consiguiente, a considerar en un sentido ilustrativo más que restrictivo. Sin embargo, será evidente que pueden realizarse diversas modificaciones y cambios al respecto sin apartarse del alcance más amplio de la divulgación como se establece en las reivindicaciones.

Por lo tanto, mientras que las técnicas divulgadas son susceptibles a diversas modificaciones y construcciones alternativas, ciertas realizaciones ilustradas de las mismas se muestran en los dibujos y se han descrito anteriormente en detalle. Se debe entender, sin embargo, que no hay intención de limitar la divulgación a la forma o formas específicas divulgadas, sino, por el contrario, la intención es cubrir todas las modificaciones, construcciones alternativas y equivalentes que caen dentro del alcance de la divulgación, tal y como se define en las reivindicaciones adjuntas.

El uso de los términos "un/a" y "uno/a" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de las realizaciones divulgadas (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye", y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significa "que incluye, pero sin limitarse a"), a menos que se indique lo contrario. El término "conectad/a" se debe interpretar como parcial o totalmente contenido/a en, fijado/a a o unidos/as juntos/as, incluso si hay algo interviniendo. La indicación de intervalos de valores en el presente documento tiene la única intención de servir como un método abreviado para hacer referencia individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor por separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga

5 claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, está destinados simplemente a iluminar mejor las realizaciones de la divulgación y no plantea una limitación en el alcance de la divulgación a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la divulgación.

10 El lenguaje disyuntivo tal como la expresión "al menos uno de X, Y o Z", a menos que se indique específicamente lo contrario, está destinado a entenderse dentro del contexto como se usa en general para presentar que un artículo, término, etc., puede ser tanto X, Y, o Z, o cualquier combinación de los mismos (por ejemplo, X, Y y/o Z). Por lo tanto, tal lenguaje disyuntivo generalmente no pretende, y no debe, implicar que ciertas realizaciones requieren que al menos uno de X, al menos uno de Y o al menos uno de Z estén cada uno presentes.

15 Se describen en el presente documento realizaciones preferentes de la esta divulgación, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la divulgación. Pueden ser evidentes para los expertos en la materia variaciones de estas realizaciones preferentes tras la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la materia empleen tales variaciones según sea apropiado y los inventores pretenden que la divulgación se practique de otro modo al específicamente descrito en el presente documento. Por consiguiente, esta divulgación incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la misma según lo permitido por la ley aplicable. Asimismo, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las variaciones posibles de los mismos está englobada por la divulgación a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de aerosolización, que comprende:

un generador de aerosol que incluye una membrana vibratoria (64) que tiene una cara frontal y una cara posterior, y un elemento vibratorio usado para hacer vibrar la membrana (64);

un alojamiento que define una boquilla, incluyendo el alojamiento un receptáculo (48, 330, 444) configurado para recibir al menos parcialmente un cartucho de fármaco líquido (10, 110, 210, 310, 430) e interactuar con el cartucho de fármaco líquido (10, 110, 210, 310, 430) para posicionar una abertura de expulsión (22) del cartucho de fármaco líquido (10, 110, 210, 310, 430) para dispensar el fármaco líquido directamente sobre la cara posterior de la membrana vibratoria (64) para ser aerosolizado por vibración controlada del elemento vibratorio;

un actuador configurado para reposicionar un pistón (20) del cartucho de fármaco líquido (10, 110, 210, 310, 430) para dispensar una dosificación del fármaco a través de la abertura de expulsión (22) hacia la cara posterior de la membrana vibratoria (64),

una cámara de mezcla (56, 72) en comunicación de fluido con la cara frontal de la membrana vibratoria (64) y la boquilla; **caracterizado por que** el sistema comprende, además

una o varias entradas de aire (68) en comunicación de fluido con la cámara de mezcla (56, 72) y configuradas para la entrada de aire en la cámara de mezcla (56, 72) en respuesta a una inhalación del usuario a través de la boquilla; y

una matriz restrictiva de flujo de aire que tiene una mayor resistencia al flujo de aire que dicha una o varias entradas de aire (68) y que coloca la cámara de mezcla (56, 72) en comunicación de fluido con dicha una o varias entradas de aire (68).

2. El sistema según la reivindicación 1, en el que el aire que fluye a través de la cámara de mezcla (56, 72) en respuesta a la inhalación del usuario a través de la boquilla es laminar y rodea una dosificación del fármaco aerosolizado a través de la membrana vibratoria (64) para inhibir el contacto entre el fármaco aerosolizado y las superficies circundantes de la cámara de mezcla (56, 72).

3. El sistema según la reivindicación 2, que comprende, además, un puerto de presión (78) conectado a un sistema de detección de presión, en el que la inhalación de un paciente se detecta a través del puerto de presión (78).

4. El sistema según la reivindicación 1, en el que la matriz restrictiva del flujo de aire comprende una pluralidad de orificios (74) dispuestos en una disposición anular.

5. El sistema según la reivindicación 1, que comprende, además:

uno o varios procesadores;

una memoria tangible que almacena instrucciones no transitorias que, cuando son ejecutadas por dicho uno o varios procesadores, hacen que dicho uno o varios procesadores controlen el actuador para reposicionar el pistón (20) en relación con el contenedor (18, 112, 318, 418) hasta que se expulsa una gota del fármaco líquido desde la abertura de expulsión (22).

6. El sistema según la reivindicación 5, en el que las instrucciones, cuando son ejecutadas por dicho uno o varios procesadores, hacen que dicho uno o varios procesadores determinen que se ha expulsado una gota del fármaco líquido desde la abertura de expulsión (22) al detectar cuándo la membrana vibratoria (64) se ha humedecido por la gota expulsada del fármaco líquido.

7. El sistema según la reivindicación 1, en el que el cartucho (10, 110, 210, 310, 430) se configura para ser extraíble en cualquier momento para permitir una limpieza más profunda del dispensador.

8. El sistema según la reivindicación 1, en el que:

el cartucho (10, 110, 210, 310, 430) incluye una tapa extraíble configurada para interactuar con una tapa de extremo (114) para bloquear el flujo del fármaco líquido a través de la abertura de expulsión (22); y

la tapa extraíble se configura de tal manera que el cartucho (10, 110, 210, 310, 430) no se puede insertar en el receptáculo (48, 330, 444) hasta que la tapa se extrae del cartucho (10, 110, 210, 310, 430).

9. El sistema según la reivindicación 1, en el que una malla vibratoria se acopla con el alojamiento a través de aisladores elastoméricos configurados para mejorar la eficacia del generador de aerosol.

10. El sistema según la reivindicación 1, que comprende, además, una luz ultravioleta configurada para proporcionar control microbiano entre dosis.

11. El sistema según la reivindicación 1, en el que:

el alojamiento forma un recipiente presurizable; y

el actuador presuriza el recipiente para reposicionar el pistón (20) con respecto al contenedor (18, 112, 318, 418) para dispensar una dosificación del fármaco a través de la abertura de expulsión (22) hacia la cara posterior de la membrana (64).

5 12. El sistema según la reivindicación 1, en el que el actuador desplaza mecánicamente el pistón (20) con respecto al contenedor (18, 112, 318, 418) para dispensar una cantidad deseada predeterminada del fármaco líquido a través de la abertura de expulsión (22).

10 13. El sistema según la reivindicación 12, en el que el actuador comprende, además, un mecanismo de medición ajustable que es operable para permitir solo cantidades seleccionables de reposicionamiento del pistón (20) con respecto al contenedor (18, 112, 318, 418), de modo que se dispense una dosificación seleccionable del fármaco líquido.

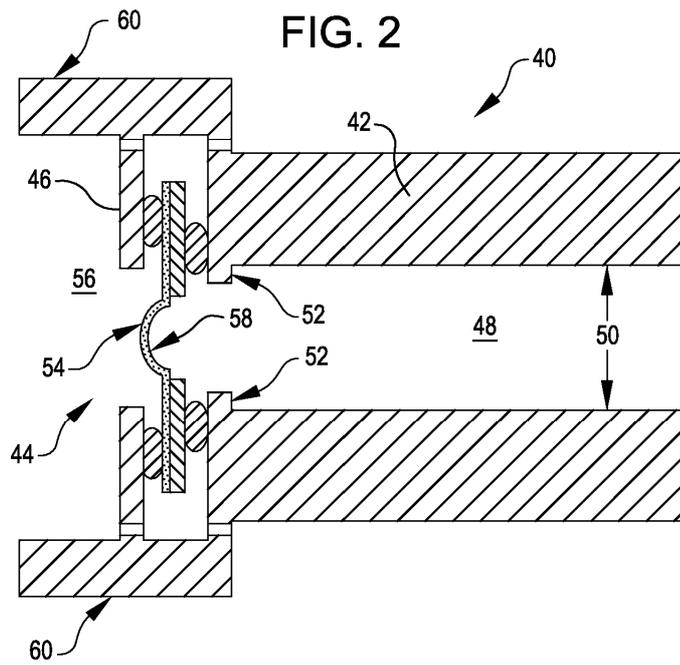
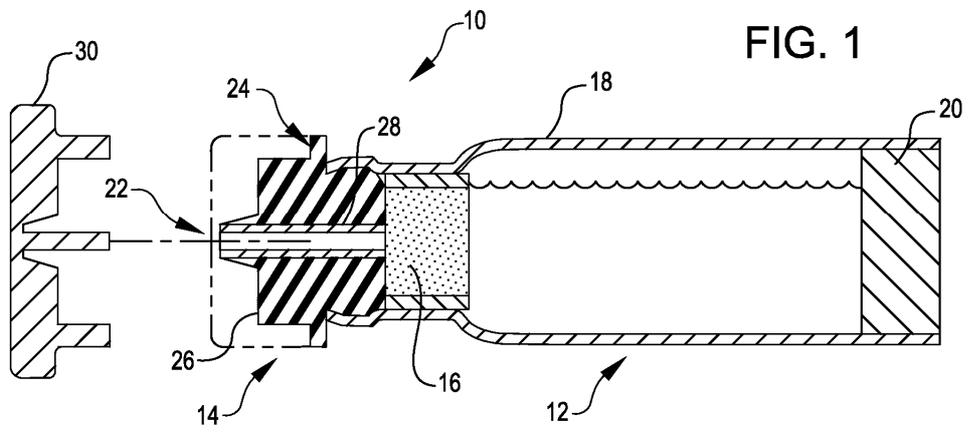


FIG. 3

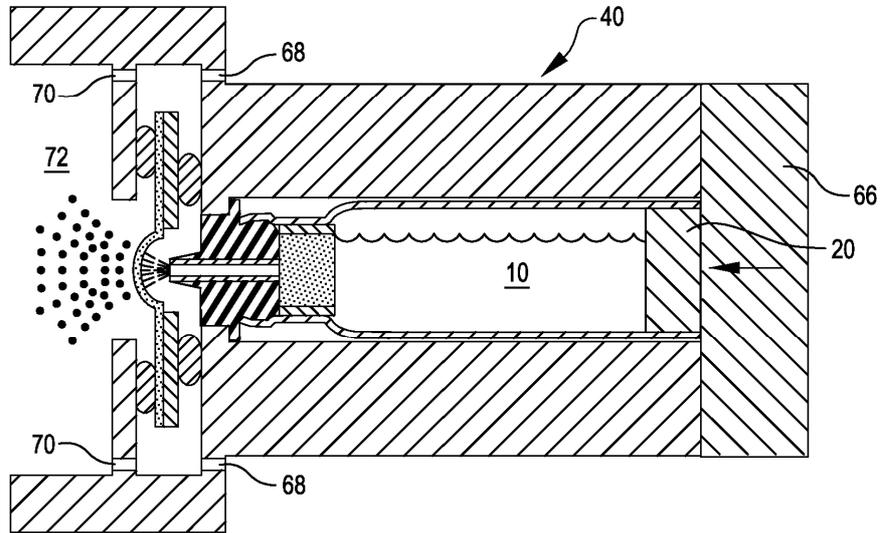


FIG. 4

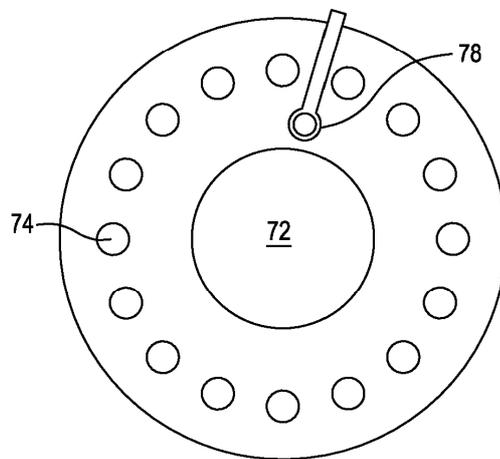


FIG. 5

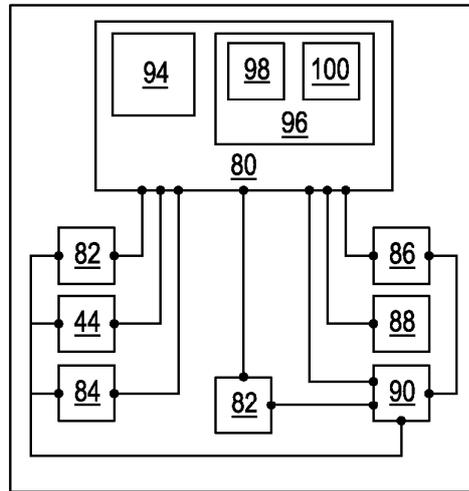
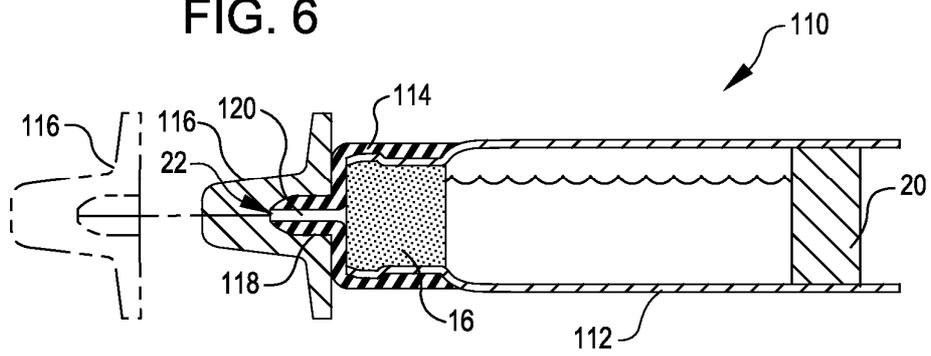


FIG. 6



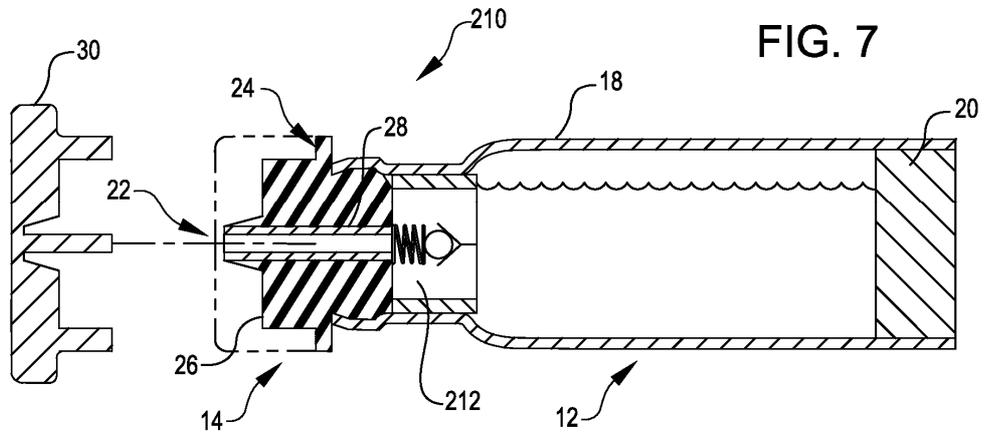
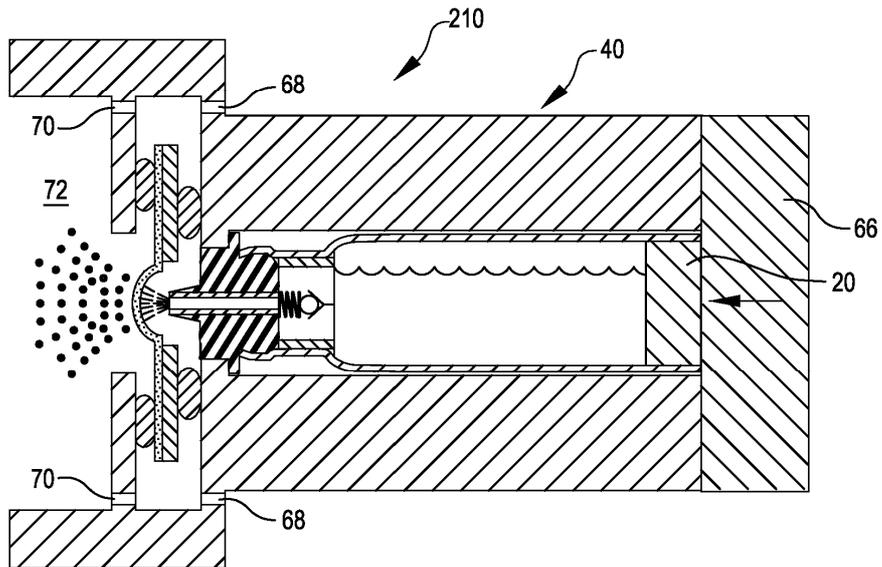
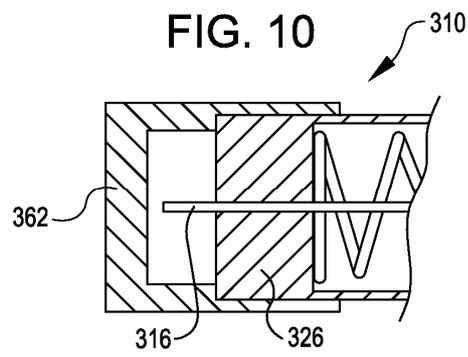
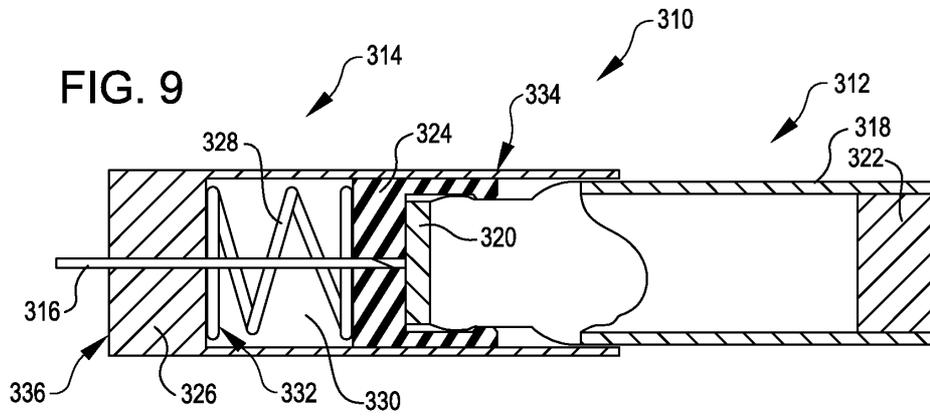


FIG. 8





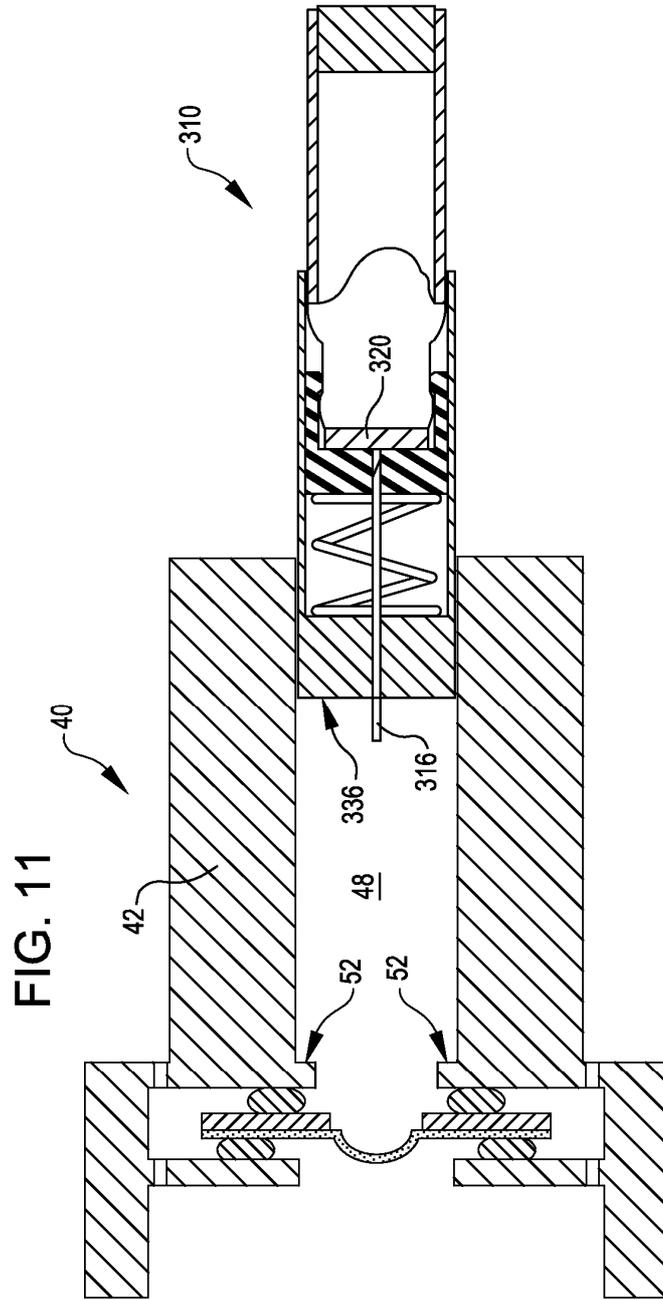
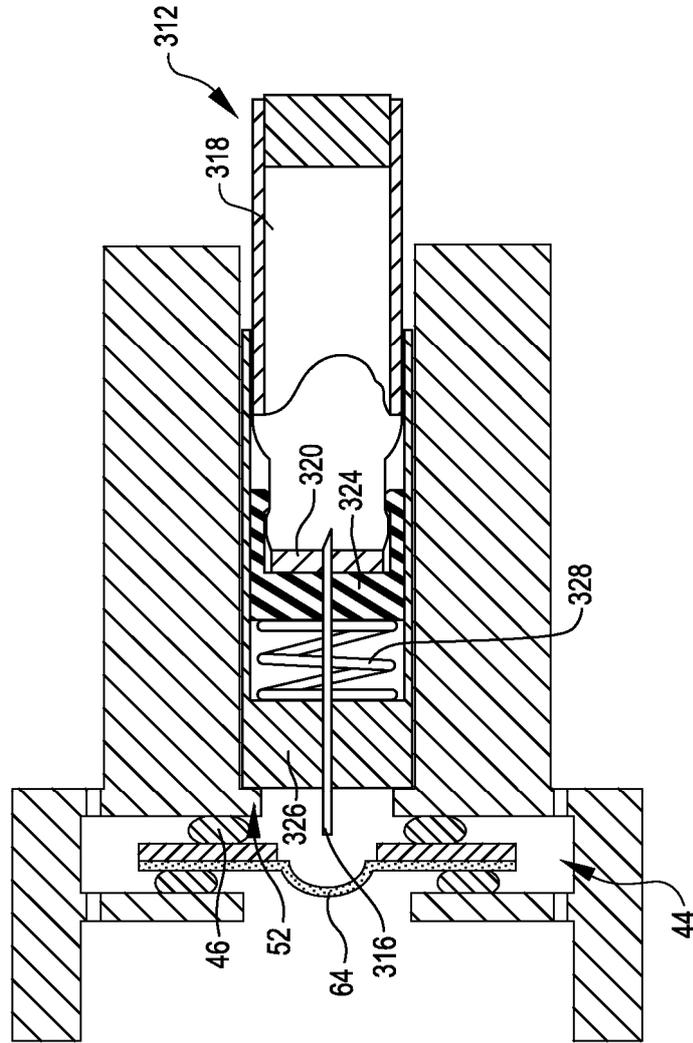


FIG. 12



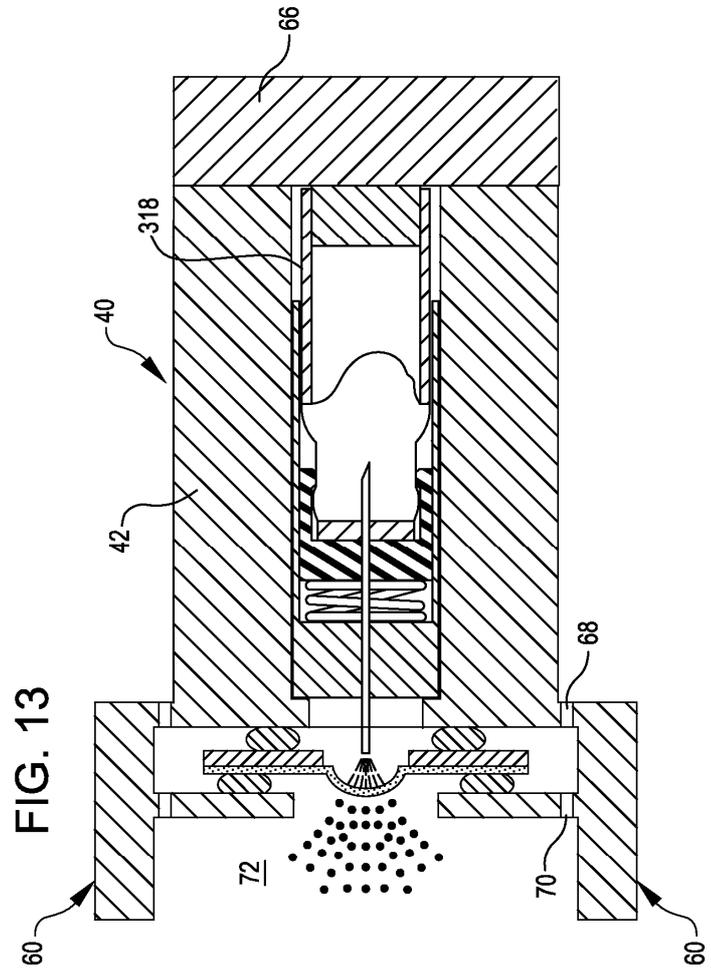


FIG. 14

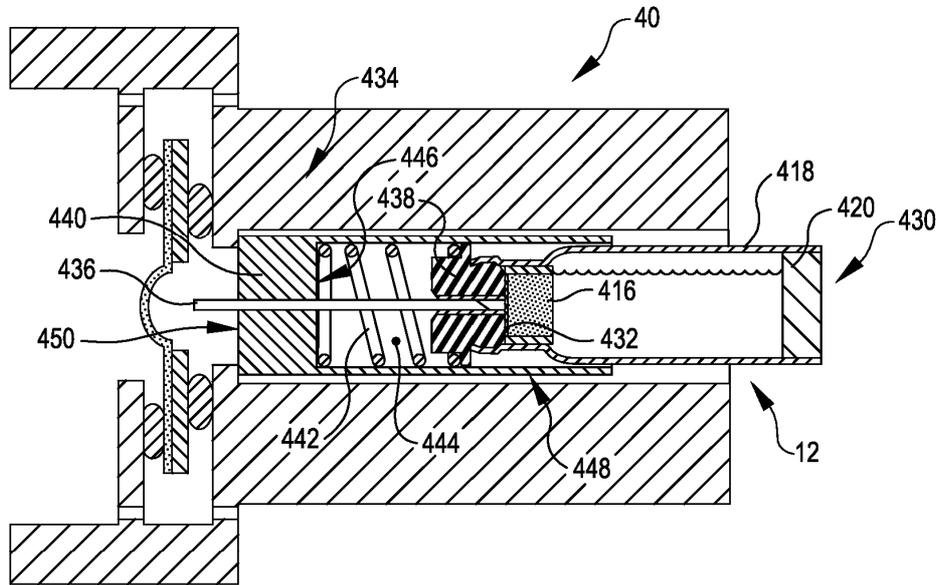


FIG. 15

