



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0914998-8 A2



(22) Data do Depósito: 12/06/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 18/08/2020

(54) Título: INALADOR DE PÓ SECO E SISTEMA PARA DISTRIBUIÇÃO DE DROGA

(51) Int. Cl.: A61M 15/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/03/2009 US 61/157.506; 13/06/2008 US 61/061.551.

(71) Depositante(es): MANNKIND CORPORATION.

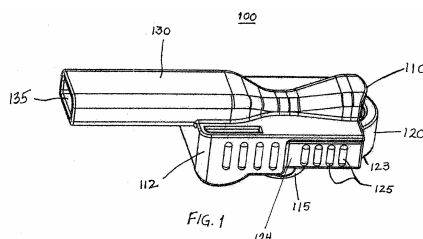
(72) Inventor(es): CHAD C. SMUTNEY; P. SPENCER KINSEY; CARL R. SAHI; BENOIT ADAMO; JOHN M. POLIDORO; SCOTT MCLEAN; DENNIS OVERFIELD; ANTHONY BRYANT; TOM HE; ALFRED MANN.

(86) Pedido PCT: PCT US2009047281 de 12/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/152477 de 17/12/2009

(85) Data da Fase Nacional: 10/12/2010

(57) Resumo: INALADOR DE PÓ SECO E SISTEMA PARA DISTRIBUIÇÃO DE DROGA. Um inalador de pó seco, acionado por respiração, um cartucho e um sistema de distribuição de droga pulmonar são fornecidos. O inalador de pó seco pode ser dotado de ou sem um cartucho de dose unitária para uso com o inalador. O inalador e/ou cartucho podem ser dotados de uma formulação de distribuição de droga que compreende, por exemplo, uma dicetopiperazina e um ingrediente ativo, incluindo, peptídeos e proteínas como insulina e peptídeo semelhante a glucagon 1 para o tratamento de diabetes e/ou obesidade. O inalador de pó seco é compacto: pode ser fornecido em vários formatos e tamanhos, cores, e compreende um alojamento, um bocal, uma área de colocação de cartucho, e um mecanismo para abrir e fechar o cartucho de medicamento. O dispositivo é de fácil fabricação, provê uma dose unitária pré-dosagem, é relativamente fácil de usar e pode ser reutilizável ou descartável.



“INALADOR DE PÓ SECO E SISTEMA PARA DISTRIBUIÇÃO DE DROGA”

Referência remissiva a pedidos relacionados

O presente pedido reivindica benefício de prioridade de acordo com 35 U.S.C. §119(e) dos Pedidos de patentes provisionais norte-americanas números de série 61/157.506, depositado em 4 de março de 2009 e 61/061.551, depositado em 13 de junho de 2008, o teor de cada desses pedidos é incorporado aqui a título de referência na íntegra.

CAMPO TÉCNICO

A presente revelação refere-se a inaladores de pó seco, cartuchos para inaladores de pó seco e um sistema para distribuição rápida de droga para o trato pulmonar, incluindo formulações de medicamento em pó seco que compreendem agentes ativos para o tratamento de doenças como diabetes e obesidade para uso com os inaladores. Em particular, o sistema pode incluir um inalador de pó seco com ou sem um cartucho de dose unitária, e uma formulação de distribuição de droga que compreende, por exemplo, um dicetopiperazina e um ingrediente ativo como peptídeos e proteínas, incluindo insulina e peptídeo como glucagon 1.

Todas as referências citadas nesse relatório descritivo, e suas referências, são incorporadas a título de referência na íntegra onde apropriado para ensinamentos de detalhes, características adicionais ou alternativos, e/ou antecedentes técnicos.

ANTECEDENTES

Sistemas para distribuição de droga para o tratamento de doença que introduzem ingredientes ativos na circulação são inúmeros e incluem administração oral, transdérmica, inalação, subcutânea e intravenosa. Drogas distribuídas por inalação são tipicamente distribuídas utilizando pressão positiva em relação à pressão atmosférica em ar com propelentes. Tais sistemas para distribuição de droga distribuem drogas como aerossóis, nebulizados ou vaporizados. Mais recentemente, a distribuição de droga em tecido de pulmão foi obtida com inaladores de pó seco. Inaladores de pó seco podem ser ativados pela respiração ou acionados por respiração e podem distribuir drogas por converter partículas de droga em um veículo em um pó seco fino que é retido em um fluxo de ar e inalado pelo paciente. Drogas distribuídas com o uso de um inalador de pó seco não mais podem ser destinadas a tratar doença pulmonar somente, porém também drogas específicas podem ser utilizadas para tratar muitas condições, incluindo diabetes e obesidade.

Inaladores de pó seco, utilizados para distribuir medicamentos para os pulmões, contêm um sistema de dose de uma formulação em pó normalmente em fornecimento a granel ou quantificada em doses individuais armazenadas em compartimentos de dose unitária, como cápsulas de gelatina dura ou blister packs. Recipientes a granel são equipados com um sistema de medição operado pelo paciente para isolar uma dose única do pó imediatamente antes da inalação. A reprodutibilidade de dosagem requer que a formulação de

droga seja uniforme e que a dose possa ser distribuída ao paciente com resultados consistentes e reproduzíveis. Portanto, o sistema de dosagem opera idealmente para descarregar totalmente toda a formulação eficazmente durante uma manobra inspiratória quando o paciente está ingerindo sua dose; entretanto, a descarga total não é necessária desde que dosagem reproduzível possa ser obtida. Propriedades de fluxo da formulação em pó, e estabilidade mecânica e física em longo prazo nesse aspecto, são mais críticas para recipientes a granel do que são para compartimentos de dose de unidade únicos. Boa proteção contra umidade pode ser obtida mais facilmente para compartimentos de dose unitária como blisters, entretanto, os materiais utilizados para fabricar os blisters permitem ar no compartimento de droga e subsequente a formulação perde a viabilidade com armazenagem longa. Adicionalmente, inaladores de pó seco que utilizam blisters para distribuir um medicamento por inalação podem sofrer com inconsistência de distribuição de dose para os pulmões devido a variações na arquitetura de conduto de ar resultando de perfuração de filmes ou desprendimento de filmes dos blisters.

Inaladores de pó seco como aqueles descritos nas patentes US números 7.305.986 e 7.464.706, cuja revelação é incorporada aqui a título de referência na íntegra, podem gerar partículas de droga primária ou colunas de inalação apropriados durante uma manobra inspiratória por desaglomerar a formulação em pó em uma cápsula. A quantidade de pó fino descarregada do bocal do inalador durante inalação depende grandemente, por exemplo, das forças interpartículas na formulação em pó e a eficiência do inalador para separar aquelas partículas de modo que sejam apropriadas para inalação. Os benefícios de distribuir drogas através da circulação pulmonar são inúmeros e incluem entrada rápida na circulação arterial, evitação de degradação de droga por metabolismo de fígado, facilidade de uso, isto é, ausência de desconforto de administração por outras vias de administração.

Produtos inaladores de pó seco desenvolvidos para distribuição pulmonar tiveram sucesso limitado até a presente data, devido à falta de natureza prática e/ou custo de fabricação. Alguns dos problemas persistentes observados com inaladores da técnica anterior incluem falta de robustez dos dispositivos, uso de propelentes para distribuir o pó, consistência em dosagem, inconveniência do equipamento, desaglomeração ruim, e/ou falta de aderência do paciente. Portanto, os inventores identificaram a necessidade de projetar e fabricar um inalador com propriedades consistentes de distribuição de pó, facilidade de uso sem desconforto, e configurações discretas de inalador que permitiriam melhor aderência do paciente.

SUMÁRIO

A presente revelação é dirigida a inaladores de pó seco, cartuchos para inaladores de pó seco e um sistema para distribuição rápida de droga para o trato pulmonar, incluindo pós secos que compreendem agentes ativos para o tratamento de doença, incluindo diabe-

tes e obesidade. O inalador de pó seco pode ser acionado por respiração, compacto, reutilizável ou descartável, tem vários formatos e tamanhos, e compreende um sistema de vias de conduto de fluxo de ar para a distribuição eficaz e rápida de medicamento em pó. Em uma modalidade, o inalador pode ser um inalador reutilizável ou descartável, de dose unitária, que pode ser utilizado com ou sem um cartucho. Pelo uso sem um cartucho os requerentes se referem a sistemas nos quais estruturas semelhantes a cartucho são integradas ao inalador, ao contrário de sistemas nos quais um cartucho é instalado para uso, por exemplo, pelo usuário. Em outra modalidade, o inalador pode ser um inalador de multidoses, descartável ou reutilizável que pode ser utilizado com cartuchos de dose unitária únicos instalados no inalador ou estruturas semelhantes a cartucho embutidas ou estruturalmente configuradas como parte do inalador.

O sistema de inalação de pó seco compreende um dispositivo de inalação de pó seco ou inalador com ou sem um cartucho, e uma formulação farmacêutica que compreende um ingrediente ativo para distribuição pulmonar. Em algumas modalidades a distribuição é para o pulmão profundo (isto é, para a região alveolar) e em algumas dessas modalidades os agentes ativos são absorvidos na circulação pulmonar para distribuição sistêmica. O sistema também pode compreender um inalador de pó seco com ou sem um cartucho de dose unitária, e uma formulação de distribuição de droga compreendendo, por exemplo, dicetopiperazina e um ingrediente ativo como peptídeos e proteínas, incluindo insulina e peptídeo semelhante à glucagon 1.

Em uma modalidade, o inalador de pó seco compreende um alojamento, um elemento móvel, e um bocal, em que o elemento móvel é operativamente configurado para mover um recipiente de uma posição de contenção de pó para uma posição de dosagem. Nessa e em outras modalidades, o elemento móvel pode ser um trenó, uma bandeja deslizante ou um cartucho que é móvel por vários mecanismos.

Em outra modalidade, o inalador de pó seco compreende um alojamento e um bocal, estruturalmente configurado para ter uma posição aberta, uma posição fechada e um mecanismo operativamente configurado para receber, reter e reconfigurar um cartucho a partir de uma posição de contenção para uma posição de dispensa, dosagem ou distribuição de dose após movimento do inalador da posição aberta para a posição fechada. Em versões dessa modalidade, o mecanismo também pode reconfigurar um cartucho instalado no inalador a partir da posição de dosagem para uma posição de contenção após uso quando o inalador é aberto para descarregar um cartucho usado. Em uma modalidade, o mecanismo pode reconfigurar um cartucho para uma configuração de eliminação ou descartável após uso. Em tais modalidades, o alojamento é estruturalmente configurado para ser movelmente fixado ao bocal por vários mecanismos, incluindo uma articulação. O mecanismo configurado para receber e reconfigurar um cartucho instalado no inalador a partir de uma posição de

contenção para a posição de dosagem pode ser projetado para operar manual ou automaticamente mediante movimento dos componentes do inalador, por exemplo, por fechar o dispositivo a partir de uma configuração aberta. Em uma modalidade, o mecanismo para reconfigurar um cartucho compreende uma bandeja deslizante ou trenó fixado ao bocal e movel-

5 mente fixado ao alojamento. Em outra modalidade, o mecanismo é montado ou adaptado no inalador e compreende um mecanismo de engrenagem integralmente montado, por exemplo, em uma articulação do dispositivo inalador. Ainda em outra modalidade, o mecanismo operativamente configurado para receber e reconfigurar o cartucho a partir de uma posição de contenção para uma posição de dosagem compreende um came que pode reconfigurar o

10 cartucho mediante rotação, por exemplo, do alojamento ou bocal.

Em uma modalidade alternativa, o inalador de pó seco pode ser feito como um inalador descartável de dosagem unitária, de uso único, que pode ser dotado de um recipiente de pó configurado para reter um medicamento em pó, em que o inalador pode ter uma primeira e uma segunda configuração, em que a primeira configuração é uma configuração de

15 contenção e a segunda configuração é uma configuração de dispensar dosagem. Nessa modalidade, o inalador pode ser dotado de ou ser sem um mecanismo para reconfigurar o recipiente de pó. De acordo com aspectos da modalidade mencionada por último o recipiente pode ser reconfigurado diretamente pelo usuário.

Ainda em outra modalidade, um inalador compreendendo uma área de montagem

20 de recipiente configurada para receber um recipiente, e um bocal tendo pelo menos duas aberturas de entrada e pelo menos uma abertura de saída; em que uma abertura de entrada de pelo menos duas aberturas de entrada está em comunicação de fluido com a área de recipiente, e uma de pelo menos duas aberturas de entrada está em comunicação de fluido com pelo menos uma abertura de saída através de uma trajetória de fluxo configurada para

25 desviar a área de recipiente.

Em uma modalidade, o inalador tem extremidades opostas como uma extremidade próxima para contatar os lábios ou boca de um usuário e uma extremidade distal, e compreende um bocal e um recipiente de medicamento; em que o bocal compreende uma superfície superior e uma superfície inferior ou sub-superfície. A sub-superfície de bocal tem uma

30 primeira área configurada relativamente plana para manter um recipiente em uma configuração de contenção ou vedada, e uma segunda área adjacente à primeira área que é elevada em relação à primeira área. Nessa modalidade, o recipiente é móvel a partir da configuração de contenção para a configuração de dosagem e vice versa, e na configuração de dosagem, a segunda área em relevo da sub-superfície de bocal e recipiente forma ou definem uma

35 passagem de entrada de ar para permitir que ar ambiente entre no volume interno do recipiente ou exponha o interior do recipiente a ar ambiente. Em uma modalidade, o bocal pode ter uma pluralidade de aberturas, por exemplo, um orifício de entrada, um orifício de saída e

pelo menos um orifício para comunicar com um recipiente de medicamento em uma posição de dosagem ou dispensar, e pode ser configurado para ter painéis integralmente fixos que se estendem a partir dos lados de superfície inferior do inalador e tendo flanges que se projetam em direção ao centro do bocal de inalador, que serve como trilhas e suporte para o recipiente no bocal de modo que o recipiente possa se mover ao longo das trilhas a partir da posição de contenção para uma posição de dosagem ou dispensa e de volta para contenção se desejado. Em uma modalidade, o recipiente de medicamento é configurado com projeções semelhantes à asa ou asinhas que se estendem de sua borda superior para adaptar-se aos flanges nos painéis do bocal. Em uma modalidade, o recipiente de medicamento pode ser movido manualmente por um usuário a partir da posição de contenção para uma posição de dosagem e de volta para a posição de contenção após dosagem, ou por intermédio de um trenó, uma bandeja deslizante ou um carrinho.

Em outra modalidade, um inalador descartável de dose unitária, uso único pode ser construído para ter um trenó incorporado e operativamente configurado para o bocal. Nessa modalidade, uma ponte no trenó pode encostar ou se apoiar em uma área do recipiente de medicamento para mover o recipiente ao longo das trilhas do painel de bocal a partir da posição de contenção para a posição de dosagem ou dispensa. Nessa modalidade, o trenó pode ser operado manualmente para mover o recipiente nas trilhas do bocal.

Em uma modalidade, o inalador de pó seco compreende uma ou mais entradas de ar e uma ou mais saídas de ar. Quando o inalador é fechado, pelo menos uma entrada de ar pode permitir que fluxo entre no inalador e pelo menos uma entrada de ar permite que fluxo entre em um compartimento de cartucho ou interior do cartucho ou recipiente adaptado para inalação. Em uma modalidade, o inalador tem uma abertura estruturalmente configurada para se comunicar com a área de colocação de cartucho e com um orifício de entrada de cartucho quando o recipiente de cartucho está em uma posição de dosagem. O fluxo que entra no interior do cartucho pode sair do cartucho através de uma saída ou orifício ou orifícios de dispensa; ou fluxo que entra no recipiente de um inalador pode sair através pelo menos de uma das aberturas de dispensar. Nessa modalidade, o orifício ou orifícios de entrada de cartucho é/são estruturalmente configurados de modo que todo ou uma parte do fluxo de ar que entra no interior do cartucho é dirigido na saída ou orifício ou orifícios de dispensar. O recipiente de medicamento é estruturalmente configurado para ter dois lados relativamente curvilíneos opostos que podem orientar fluxo de ar. Nessa modalidade, o fluxo que entra na entrada de ar durante inalação pode circular no interior do recipiente em torno de um eixo geométrico relativamente perpendicular ao eixo geométrico dos orifícios de dispensar, e desse modo o fluxo pode elevar, tombar e efetivamente fluidificar um medicamento de pó contido no cartucho. Nessa e em outras modalidades, pó fluidificado no conduto de ar pode ser adicionalmente desaglomerado em partículas de pó mais finas por uma altera-

ção em direção ou velocidade, isto é, aceleração ou desaceleração das partículas na via de fluxo. Em certas modalidades, a alteração em aceleração ou desaceleração pode ser realizada por alterar o ângulo e geometrias, por exemplo, do orifício ou orifícios de dispensar, o conduto de bocal e/ou suas interfaces. Nos inaladores descritos aqui, o mecanismo de fluidificação e aceleração de partículas à medida que deslocam através do inalador são métodos pelos quais desaglomeração e distribuição de uma formulação de pó seco é efetuada.

Em modalidades específicas, um método para desaglomerar e dispersar uma formulação de pó seco compreende uma ou mais etapas como tombar dentro de uma região de recipiente primária iniciada e intensificada por fluxo que entra no recipiente; uma aceleração rápida de pó no fluxo através dos orifícios de dispensar que sai do recipiente; acelerar adicionalmente o pó induzido por uma alteração na direção ou velocidade à medida que o pó sai do orifício de dispensar; cisalhamento de partículas de pó retidas em um gradiente de fluxo, em que o fluxo no topo da partícula é mais rápido do que o fluxo na parte inferior da partícula; desaceleração de fluxo devido à expansão de área em seção transversal no conduto de ar de bocal; expansão de ar retido em uma partícula devido ao deslocamento da partícula de uma região de pressão mais elevada para uma região de pressão mais baixa, ou colisões entre partículas e paredes de conduto de fluxo em qualquer ponto nas passagens de fluxo.

Em outra modalidade, um inalador de pó seco compreende um bocal; um trenó, bandeja deslizante, ou um carrinho, um alojamento, uma articulação, e um mecanismo de engrenagem configurado para efetuar movimento do trenó ou bandeja deslizante; em que o bocal e o alojamento são movelmente fixados pela articulação.

Cartuchos para uso com o inalador de pó seco podem ser fabricados para conter qualquer medicamento de pó seco para inalação. Em uma modalidade, o cartucho é estruturalmente configurado para ser adaptável para um inalador de pó seco específico e pode ser feito de qualquer tamanho e formato, dependendo do tamanho e formato do inalador a ser utilizado, por exemplo, se o inalador tiver um mecanismo que permite movimento de translação ou movimento de rotação. Em uma modalidade, o cartucho pode ser configurado com um mecanismo de fixação, por exemplo, tendo uma borda chanfrada no topo do cartucho correspondendo a uma borda chanfrada casada em um inalador de modo que o cartucho seja fixado em uso. Em uma modalidade, o cartucho compreende um recipiente e uma tampa ou cobertura, em que o recipiente pode ser adaptado a uma superfície da tampa e pode ser móvel em relação à tampa ou a tampa pode ser móvel no recipiente e pode obter várias configurações dependendo de sua posição, por exemplo, uma configuração de contenção, uma configuração de dosagem ou configuração após uso. Alternativamente, a tampa pode ser removível. Uma modalidade exemplar pode compreender um invólucro para conter medicamento configurado tendo pelo menos uma abertura de entrada para permitir fluxo para

dentro do invólucro; pelo menos uma abertura de dispensar para permitir fluxo para fora do invólucro; a abertura de entrada configurada para orientar pelo menos uma porção do fluxo na abertura de dispensar ou nas partículas que se aproximam da abertura de dispensar dentro do invólucro em resposta a um gradiente de pressão. A abertura ou aberturas de dispensar e a abertura de gás de admissão pode cada uma, ter independentemente um formato como oblongo, retangular, circular, triangular, quadro e no formato oval e pode estar em proximidade estreita entre si. Durante inalação, um cartucho adaptado ao inalador em uma posição de dosagem permite que fluxo de ar entre no invólucro e misture com o pó para fluidificar o medicamento. O medicamento fluidificado se move dentro do invólucro de tal modo que o medicamento sai gradualmente do invólucro através da abertura de dispensar, em que o medicamento fluidificado que sai da abertura de dispensar é cisalhado e diluído por um fluxo secundário não originando de dentro do invólucro. Em uma modalidade, o fluxo de ar no volume interno gira em um modo circular de modo a levantar um medicamento de pó no recipiente ou invólucro e recircular as partículas de pó retidas ou massa de pó no volume interno do recipiente que promove o fluxo para tombar antes das partículas saírem dos orifícios de dispensar do recipiente ou um ou mais dos orifícios de entrada de inalador ou saída de ar ou aberturas de dispensar, e em que o fluxo em recirculação, pode causar queda, ou fluxo de ar não vorticoso no volume interno atua para desaglomerar o medicamento. Em uma modalidade, o eixo geométrico de rotação é na maior parte perpendicular à gravidade. Em outra modalidade o eixo geométrico de rotação é na maior parte paralelo à gravidade. O fluxo secundário que não se origina de dentro do invólucro atua ainda para desaglomerar o medicamento. Nessa modalidade, o diferencial de pressão é criado pela inspiração do usuário.

Um cartucho para um inalador de pó seco, compreendendo: um invólucro configurado para conter um medicamento; pelo menos um orifício de entrada para permitir fluxo para dentro do invólucro, e pelo menos um orifício de dispensar para permitir fluxo para fora do invólucro; pelo menos um orifício de entrada é configurado para orientar pelo menos uma porção do fluxo que entra pelo menos em um orifício de entrada pelo menos em um orifício de dispensar no invólucro em resposta a um diferencial de pressão.

Um cartucho de dose unitária para um inalador compreendendo: um topo de cartucho substancialmente plano, de configuração semelhante à seta, tendo uma ou mais aberturas de entrada, uma ou mais aberturas de dispensar, e dois painéis laterais se estendendo para baixo e cada dos dois painéis laterais tendo uma trilha; e um recipiente movelmente engatado à trilha dos painéis laterais do topo de cartucho, e compreendendo uma câmara configurada para ter um formato relativamente semelhante a copo com dois lados paralelos e relativamente planos e um fundo relativamente arredondado, e superfície interior que define um volume interno; o recipiente configurável para obter uma posição de contenção e uma

posição de dosagem com o topo do cartucho; em que em uso com um inalador de pó seco durante uma inalação um fluxo que entra no volume interno diverge à medida que entra no volume interno com uma porção do fluxo que sai através de uma ou mais aberturas de dispensar e uma porção do fluxo que gira dentro do volume interno e elevando um pó no volume interno antes de sair através das aberturas de dispensar.

Em uma modalidade, um sistema de inalação para distribuição de droga pulmonar é fornecido, compreendendo: um inalador de pó seco que compreende um alojamento e um bocal tendo uma entrada e um orifício de saída, um conduto de ar entre a entrada e a saída, e uma abertura estruturalmente configurada para receber um cartucho; um mecanismo de montagem de cartucho como um trenó; um cartucho configurado para ser adaptado ao inalador de pó seco e contendo um medicamento de pó seco para inalação; em que o cartucho compreende um recipiente e uma tampa tendo um ou mais orifícios de entrada ou um ou mais orifícios de dispensar; o sistema inalador de pó seco em uso tem uma distribuição de equilíbrio de fluxo de ar predeterminada através do cartucho em relação ao fluxo total distribuído ao paciente.

Em modalidades reveladas na presente invenção, o sistema inalador de pó seco compreende um equilíbrio de fluxo de massa predeterminado no inalador. Por exemplo, um equilíbrio de fluxo de aproximadamente 10% a 70% do fluxo total que sai do inalador e para dentro do paciente é distribuído pelos orifícios de dispensar ou passado através do cartucho, ao passo que aproximadamente 30% a 90% são gerados de outros condutos do inalador. Além disso, fluxo de desvio ou fluxo que não entra e sai do cartucho pode recombinar com o fluxo que sai do orifício de dispensar do cartucho no inalador para diluir, acelerar e finalmente desaglomerar o pó fluidificado antes de sair do bocal.

Nas modalidades descritas aqui, o inalador de pó seco é dotado de condutos de ar relativamente rígidos ou sistema de encanamento e níveis de resistência de fluxo elevados para maximizar desaglomeração de medicamento de pó e facilitar distribuição. Por conseguinte, a eficácia e consistência de descarga de medicamento em pó são obtidas do inalador após uso repetido uma vez que o inalador é dotado de geometrias de conduto de ar que permanecem iguais e não podem ser alteradas. Em algumas modalidades, o medicamento de pó seco é dispensado com consistência a partir do inalador em menos de aproximadamente 3 segundos, ou genericamente menos de um segundo. Em algumas modalidades, o sistema inalador pode ter um valor de resistência elevado, por exemplo, aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. Portanto, no sistema, quedas de pressão de inalação de pico entre 2 e 20 kPa produzem taxas de fluxo de pico resultantes aproximadamente entre 7 e 70 litros por minuto. Essas taxas de fluxo resultam em mais de 75% do conteúdo do cartucho dispensado em massas de enchimento entre 1 e 30 mg. Em algumas modalidades, essas características de desempenho são obtidas por usuários finais

em uma única manobra de inalação para produzir percentagem de dispensa de cartucho maior do que 90%. Em certas modalidades, o sistema de cartucho e inalador são configurados para fornecer uma dose única por descarregar pó a partir do inalador como um fluxo contínuo, ou como um ou mais pulsos de pó distribuído para um paciente.

5 Em uma modalidade, é fornecido um método para eficazmente desaglomerar uma formulação de pó seco durante inalação em um inalador de pó seco. O método pode compreender as etapas de fornecer um inalador de pó seco compreendendo um recipiente tendo uma entrada de ar, orifícios de dispensar que se comunicam com um conduto de ar de bocal e contendo e distribuindo uma formulação para um sujeito necessitando da formulação; gerar um fluxo de ar no inalador pela inspiração do sujeito de modo que aproximadamente 10 a aproximadamente 70% do fluxo de ar que entra no inalador entra e sai do recipiente; permitir que o fluxo de ar entre na entrada de recipiente, circule e tombe a formulação em um eixo geométrico perpendicular aos orifícios de dispensar para fluidificar a formulação de modo a fornecer uma formulação fluidificada; acelerar quantidades dosadas de formulação fluidificada através dos orifícios de dispensar e no conduto de ar, e desacelerar o fluxo de ar contendo formulação fluidificada no conduto de ar de bocal do inalador antes de atingir o sujeito.

Em outra modalidade, é fornecido um método para desaglomerar e dispersar uma formulação de pó seco para inalação, compreendendo as etapas de: gerar um fluxo de ar em um inalador de pó seco que compreende um bocal e um recipiente tendo pelo menos um orifício de entrada e pelo menos um orifício de dispensar e contendo uma formulação de pó seco; o recipiente formando uma passagem de ar entre pelo menos um orifício de entrada e pelo menos um orifício de dispensar e o orifício de entrada orienta uma porção do fluxo de ar que entra no recipiente para pelo menos um orifício de dispensar; permitir que fluxo de ar tombe pó dentro do recipiente em um eixo geométrico substancialmente perpendicular a pelo menos um orifício de dispensar de modo a elevar e misturar o medicamento de pó seco no recipiente para formar uma mistura de medicamento de fluxo de ar; e acelerar o fluxo de ar que sai do recipiente através pelo menos de um orifício de dispensar. Em uma modalidade, o bocal de inalador é configurado para ter uma seção transversal de expansão gradual para desacelerar fluxo e minimizar depósito de pó dentro do inalador e promover distribuição máxima de pó ao paciente. Em uma modalidade, por exemplo, a área em seção transversal da região de colocação oral de um inalador pode ser de aproximadamente $0,05 \text{ cm}^2$ a aproximadamente $0,25 \text{ cm}^2$ sobre um comprimento aproximado de aproximadamente 3 cm. Essas dimensões dependem do tipo de pó utilizado com o inalador e as dimensões do próprio inalador.

Um cartucho para um inalador de pó seco, compreendendo: um topo de cartucho e um recipiente definindo um volume interno; em que o topo de cartucho tem uma sub-

superfície que estende sobre o recipiente; a sub-superfície configurada para engatar o recipiente, e compreendendo uma área para conter o volume interno e uma área para expor o volume interno ao ar ambiente.

Em uma modalidade alternativa, é fornecido um método para a distribuição de partículas através de um dispositivo de distribuição de pó seco, compreendendo: inserir no dispositivo de distribuição um cartucho para a contenção e dispensa de partículas compreendendo um invólucro que encerra as partículas, uma abertura de dispensar e uma abertura de gás de admissão; em que o invólucro, a abertura de dispensar, e a abertura de gás de admissão são orientados de tal modo que quando um gás de admissão entra na abertura de gás de admissão, as partículas são desaglomeradas, pelo menos por um modo de desaglomeração como descrito acima para separar as partículas, e as partículas juntamente com uma porção de gás de admissão são dispensadas através da abertura de dispensar; forçar simultaneamente um gás através de um conduto de distribuição em comunicação com a abertura de dispensar desse modo fazendo com que o gás de admissão entre na abertura de gás de admissão, desaglomerar as partículas, e dispensar as partículas juntamente com uma porção de gás de admissão através da abertura de dispensar; e distribuir as partículas através de um conduto de distribuição do dispositivo, por exemplo, em um bocal de inalador. Na modalidade descrita aqui, para efetuar desaglomeração de pó, o inalador de pó seco pode ser estruturalmente configurado e dotado de uma ou mais zonas de desaglomeração de pó, em que as zonas de desaglomeração durante uma manobra de inalação pode facilitar queda de um pó por fluxo de ar que entra no inalador, aceleração do fluxo de ar contendo um pó, desaceleração do fluxo contendo um pó, cisalhamento de partículas de pó, expansão de ar retido nas partículas de pó e/ou combinações dos mesmos.

Em outra modalidade, o sistema de inalação compreende um inalador de pó seco acionado por respiração, um cartucho contendo um medicamento, em que o medicamento pode compreender, por exemplo, uma formulação de droga para distribuição pulmonar como uma composição compreendendo uma dicetopiperazina e um agente ativo. Em algumas modalidades, o agente ativo compreende peptídeos e proteínas, como insulina, peptídeo semelhante à glucagon 1, oxintormodulina, peptídeo YY, exendina, análogos dos mesmos, e similares. O sistema de inalação da invenção pode ser utilizado, por exemplo, em métodos para tratar condições que exigem distribuição localização ou sistêmica de um medicamento, por exemplo, em métodos para tratar diabetes, condições pré-diabetes, infecção do trato respiratório, doença pulmonar e obesidade. Em uma modalidade, o sistema de inalação compreende um kit que compreende pelo menos um de cada dos componentes do sistema de inalação para tratar a doença ou distúrbio.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 representa uma vista em perspectiva de uma modalidade de um inalador

de pó seco em uma posição fechada.

A figura 2 representa uma vista em perspectiva do inalador de pó seco da figura 1 mostrando o inalador de pó seco em uma posição parcialmente aberta.

5 A figura 3 representa uma vista em perspectiva do inalador de pó seco da figura 1 mostrando o inalador em uma posição de carga/descarga de cartucho totalmente aberta e representando o compartimento interior do inalador.

A figura 4A representa uma vista em perspectiva do inalador na figura 1 mostrando o inalador em uma posição de carga/descarga de cartucho, totalmente aberta, representando sua superfície interna incluindo a superfície interior do bocal do inalador. A figura 4B re-
10 presenta uma vista em perspectiva do inalador de pó seco da figura 4A mostrando o inalador na posição de carga/descarga de cartucho totalmente aberta e o cartucho configurado para colocação no inalador. A figura 4C é o inalador mostrado na figura 4A e 4B mostrando um cartucho carregado no suporte de cartucho.

A figura 5 representa o inalador de pó seco da figura 1 com um cartucho e em uma
15 posição totalmente aberta, mostrada na seção média-longitudinal e contendo um cartucho no suporte, em que o recipiente de cartucho está na posição de contenção.

A figura 6 representa o inalador de pó seco da figura 1 com um cartucho e em uma posição parcialmente aberta mostrada na seção média-longitudinal e contendo um cartucho no suporte, em que o cartucho está em uma posição de contenção.

20 A figura 7 representa o inalador de pó seco da figura 1 com um cartucho e em uma posição fechada, mostrada em seção média-longitudinal e contendo um cartucho no suporte, em que o cartucho está em uma posição de dosagem.

A figura 8 representa uma vista superior do inalador de pó seco da figura 1 em uma configuração totalmente aberta e mostrando os componentes de compartimento interno do
25 inalador.

A figura 9 representa uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa do inalador de pó seco na posição de inalação ou fechada.

A figura 10 representa o inalador de pó seco da figura 9 em uma posição aberta, mostrando um cartucho instalado no suporte de cartucho, em que o cartucho está em uma
30 posição de contenção.

A figura 11A e a figura 11B representam a modalidade de inalador de pó seco da figura 9 em uma posição aberta (figura 11A) e fechada (figura 11B), mostrada em uma seção média-longitudinal com o cartucho no suporte de cartucho na posição de contenção e posição de dosagem, respectivamente.

35 A figura 12 representa uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa do inalador de pó seco na posição fechada.

A figura 13 representa uma vista em perspectiva da modalidade de inalador de pó

seco da figura 12 em uma posição aberta mostrando o compartimento interior do inalador.

A figura 14 representa a modalidade da figura 12 em uma posição de carga/descarga, aberta tendo um cartucho instalado no suporte na posição de contenção.

A figura 15A representa a modalidade da figura 12 mostrando o inalador de pó seco na posição fechada como uma seção transversal através do eixo geométrico longitudinal. O mecanismo de engrenagem para abrir e fechar um cartucho e abrir e fechar o inalador pode ser visto. A figura 15B representa a modalidade da figura 12 mostrando o inalador de pó seco na posição fechada como uma seção transversal através do eixo geométrico médio-longitudinal.

A figura 15C representa uma modalidade alternativa do inalador da figura 12 mostrando uma vista isométrica do inalador em uma posição fechada. As figuras 15D, 15E, 15F, 15G e 15H representam vistas lateral, superior, inferior, próxima e distal, respectivamente, do inalador da figura 15C. a figura 15I representa uma vista em perspectiva do inalador da figura 15C em uma configuração aberta mostrando um cartucho correspondente e uma cobertura de bocal. A figura 15J representa uma vista isométrica do inalador da figura 15I em uma configuração aberta com um cartucho instalado no suporte. A figura 15K representa o inalador da figura 15C em seção transversal através do eixo geométrico médio-longitudinal com um cartucho instalado no suporte de cartucho e em uma configuração de dosagem, e a configuração fechada na figura 15J.

A figura 16 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa do inalador de pó seco na posição fechada.

A figura 17 ilustra a modalidade da figura 16 em uma posição de carga/descarga aberta tendo um cartucho instalado no suporte de cartucho.

A figura 18 ilustra a modalidade da figura 16 em uma posição de inalação, fechada tendo um cartucho instalado no suporte de cartucho em uma configuração de dosagem.

A figura 19 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa de um inalador de pó seco para uso único, mostrando o recipiente em uma configuração de contenção.

A figura 20 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 19 em que o inalador está na configuração de dosagem, que permite que ar flua através do interior do copo de contenção de pó.

A figura 21 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 19 em seção média-longitudinal em que o inalador está em uma configuração de contenção.

A figura 22 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 20 em seção longitudinal onde o inalador está na configuração de dosagem.

A figura 23 representa uma vista inferior da modalidade da figura 19, mostrando a sub-superfície dos componentes de inalador de pó seco.

A figura 24 ilustra uma vista em perspectiva ainda de outra modalidade de um inalador de pó seco para uso único, mostrando a configuração de contenção.

5 A figura 25 ilustra uma vista em perspectiva do inalador da figura 23 em que a configuração de dosagem, que permite que ar flua através do interior do recipiente de medicamento é mostrada.

A figura 26 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 24 em seção média-longitudinal em que o recipiente de medicamento em uma posição fechada ou de contenção é exibido.

10 A figura 27 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 24 em seção média-longitudinal em que o recipiente de medicamento em uma posição de dosagem é exibido.

A figura 28 é uma vista inferior e em perspectiva do inalador da figura 24, mostrando os componentes de sub-superfície do inalador.

15 A figura 29 ilustra uma vista em perspectiva ainda de uma modalidade alternativa de um inalador de pó seco mostrando a configuração de contenção.

A figura 30A e figura 30B ilustram vistas em perspectiva do inalador da figura 29 em uma posição aberta e mostrando um cartucho instalado em uma posição fechada ou de contenção.

20 A figura 31 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 30 em seção média-longitudinal na configuração aberta em que o recipiente de medicamento em uma posição de contenção é exibido.

A figura 32 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 31 em seção média-longitudinal em que o recipiente de medicamento em uma posição de contenção é exibido e a seção de bocal foi fixada com o alojamento.

25 A figura 33 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 29 mostrando o inalador em uma posição de dosagem.

A figura 34 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 33 em seção média-longitudinal em que o recipiente de medicamento em uma posição de dosagem é exibido.

30 A figura 35 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho para uso com o inalador da figura 1 como também mostrado na figura 4B representando o cartucho em uma configuração de contenção.

A figura 36 ilustra uma vista superior da modalidade de cartucho da figura 35, mostrando as estruturas de componente da superfície superior de cartucho.

35 A figura 37 ilustra uma vista inferior da modalidade de cartucho da figura 35, mostrando as estruturas de componente da sub-superfície de cartucho.

A figura 38A ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da fi-

gura 35 em seção transversal média-longitudinal e em uma configuração de contenção. A figura 38B ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da figura 35 em uma seção transversal média-longitudinal e em uma configuração de dosagem.

5 A figura 39A representa uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa de um cartucho em uma configuração de contenção. A figura 39B até 39F representam a modalidade de cartucho mostrada na figura 39A em vista superior, inferior, próxima, distal e lateral, respectivamente. A figura 39G representa uma vista em perspectiva da modalidade de cartucho mostrada na figura 39A em uma configuração de dosagem. As figuras 39H e 39I são seções transversais através do eixo geométrico longitudinal da modalidade de cartucho
10 das figuras 39A e 39G, respectivamente.

A figura 40 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho para uso com o inalador da figura 29 mostrando o cartucho em uma configuração de contenção.

A figura 41 ilustra uma vista detalhada da modalidade de cartucho da figura 40 mostrando as partes componentes do cartucho.

15 A figura 42 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da figura 40 em seção transversal média longitudinal em uma configuração de contenção.

A figura 43 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da figura 40 em uma configuração de dosagem.

20 A figura 44 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da figura 38 em uma seção transversal média longitudinal e em uma configuração de dosagem.

A figura 45 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho alternativa para uso com um inalador de pó seco mostrando o cartucho em uma configuração de contenção.

25 A figura 46A ilustra uma vista em perspectiva da modalidade de cartucho da figura 45 para uso com um inalador de pó seco mostrando o cartucho em uma configuração de dosagem.

A figura 46B ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da figura 45 em uma seção transversal média-longitudinal e em uma configuração de dosagem.

30 A figura 47A ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho alternativa para uso com um inalador de pó seco mostrando o cartucho em uma configuração de contenção.

A figura 47B ilustra uma vista em perspectiva da modalidade de cartucho da figura 47A para uso com um inalador de pó seco mostrando o cartucho em uma configuração de dosagem.

35 A figura 48 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa de um inalador de pó seco mostrado em uma configuração aberta.

A figura 49 ilustra uma vista detalhada da modalidade de inalador da figura 48 mos-

trando as partes componentes do inalador.

A figura 50 ilustra uma vista em perspectiva do inalador na figura 48 na configuração aberta e mostrando o tipo e orientação de um cartucho a ser instalado no suporte de inalador.

5 A figura 51 ilustra uma vista em perspectiva do inalador na figura 50 na configuração aberta e mostrando um cartucho instalado no inalador.

A figura 52 ilustra uma seção média-longitudinal do inalador representado na figura 51 mostrando o recipiente de cartucho na configuração de contenção e em contato com o trenó e o mecanismo de engrenagem em contato com o trenó.

10 A figura 53 ilustra uma vista em perspectiva do inalador na figura 50 na configuração fechada e com um cartucho no suporte.

A figura 54 ilustra uma seção média-longitudinal do inalador representado na figura 53 mostrando o recipiente de cartucho na configuração de dosagem e a via de fluxo de ar estabelecida através do recipiente.

15 A figura 55 é uma representação esquemática do movimento de fluxo na área de contenção de pó de um inalador de pó seco como indicado pelas setas.

A figura 56 é uma representação esquemática de uma modalidade de um inalador de pó seco mostrando as vias de fluxo e direção de fluxo através do inalador como indicado pelas setas.

20 A figura 57 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de multidose de um inalador de pó seco.

A figura 58 ilustra uma vista detalhada da modalidade de inalador da figura 57 mostrando as partes componentes de inalador.

25 A figura 59 ilustra uma vista inferior em perspectiva da parte componente 958 do inalador representado na figura 58.

A figura 60 ilustra uma vista superior em perspectiva das partes componentes montadas do inalador representado na figura 58.

A figura 61 ilustra uma vista superior em perspectiva da parte componente 958 do inalador representado na figura 58.

30 A figura 62 ilustra uma vista superior em perspectiva de partes componentes da montagem de alojamento do inalador representado na figura 58.

A figura 63 ilustra uma vista em perspectiva do sistema de disco de cartucho do inalador representado na figura 58.

35 A figura 64 ilustra uma vista em perspectiva do sistema de disco de cartucho ilustrado na figura 63 em seção transversal.

A figura 65 ilustra uma vista superior em perspectiva da submontagem de alojamento do inalador representado nas figuras 57 e 58.

A figura 66 ilustra uma vista em seção transversal em perspectiva de partes componentes do inalador representado na figura 58.

A figura 67 ilustra uma vista em perspectiva do inalador representado na figura 57 em seção transversal.

5 A figura 68 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa de um inalador de pó seco de multi-dose.

A figura 69 ilustra uma vista inferior em perspectiva do inalador representado na figura 68.

10 A figura 70 ilustra uma vista superior da modalidade de inalador da figura 68 mostrando o corpo de inalador e o bocal.

A figura 71 ilustra uma vista frontal do inalador representado na figura 68.

A figura 72 ilustra uma vista lateral do inalador representado na figura 68.

A figura 73 ilustra uma vista detalhada em perspectiva que mostra a bandeja de cartucho inferior removida sem todas as partes componentes representadas.

15 A figura 74 ilustra uma vista detalhada do inalador representado na figura 68 mostrando o sistema de acionamento de engrenagem.

A figura 75 ilustra uma vista em perspectiva do sistema de disco de cartucho do inalador representado na figura 68.

20 A figura 76 ilustra uma vista traseira do sistema de disco de cartucho do inalador mostrado na figura 68.

A figura 77 ilustra uma vista frontal do sistema de disco de cartucho do inalador representado na figura 68.

A figura 78 ilustra uma vista inferior do sistema de disco de cartucho do inalador representado na figura 68.

25 A figura 79 ilustra uma vista superior do disco de vedação do inalador representado na figura 68.

A figura 80 ilustra um gráfico de medições de relação de pressão e fluxo baseado no princípio Bernoulli para uma modalidade exemplar da resistência a fluxo de um inalador.

30 A figura 81 representa a distribuição de tamanho de partícula obtida com um aparelho de difração a laser utilizando um inalador e cartucho contendo uma formulação de pó seco para inalação compreendendo partículas de dicetopiperazina furamila e insulina.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Em modalidades reveladas aqui, é revelado um inalador de pó seco, um cartucho para um inalador de pó seco e um sistema de inalação para distribuir medicamentos farmacêuticos a um paciente através de instalação. Em uma modalidade, o sistema de inalação compreende um inalador de pó seco acionado por respiração, e um cartucho contendo uma formulação farmacêutica que compreende uma substância farmacologicamente ativa ou in-

35

gradiente ativo e um veículo farmacologicamente aceitável. O inalador de pó seco é fornecido em vários formatos e tamanhos, e pode ser reutilizável ou para uso único, fácil de utilizar, é de fabricação barata e pode ser produzido em elevados volumes em etapas simples utilizando plástico ou outros materiais aceitáveis. Além de sistemas completos, inaladores, cartuchos cheios e cartuchos vazios constituem modalidades adicionais reveladas aqui. O presente sistema de inalação pode ser projetado para ser utilizado com qualquer tipo de pó seco. Em uma modalidade, o pó seco é um pó relativamente coeso que requer condições de desaglomeração ótima. Em uma modalidade, o sistema de inalação provê um inalador acionado por respiração miniatura, reutilizável em combinação com cartuchos de uso único contendo doses pré-dosadas de uma formulação de pó seco.

Como utilizado aqui o termo “um inalador de dose unitária” se refere a um inalador que é adaptado para receber um recipiente único de uma formulação de pó seco e distribui uma única dose de uma formulação de pó seco por inalação a partir do recipiente para um usuário. Deve ser entendido que em algum caso doses unitárias múltiplas serão necessárias para fornecer a um usuário uma dosagem especificada.

Como utilizado aqui, o termo “um inalador de dose múltipla” se refere a um inalador tendo uma pluralidade de recipientes, cada recipiente compreendendo uma dose pré-dosada de um medicamento de pó seco e o inalador distribui uma dose única de um pó de medicamento por inalação em uma vez.

Como utilizado aqui um “recipiente” é um invólucro configurado para conter ou reter uma formulação de pó seco, um invólucro contendo pó, e pode ser uma estrutura com ou sem tampa.

Como utilizado aqui, uma “massa em pó” é referida a uma aglomeração de partículas de pó ou aglomerado tendo geometrias irregulares como largura, diâmetro e comprimento.

Como utilizado aqui, o termo “micropartícula” se refere a uma partícula com um diâmetro de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 μm , independente da estrutura exterior ou interior precisa. Entretanto, quatro micropartículas de distribuição pulmonar que são menores do que 10 μm são genericamente desejadas, especialmente aquelas com tamanhos médios de partícula menores do que aproximadamente 5,8 μm em diâmetro.

Como utilizado aqui uma “dose unitária” se refere a uma formulação de pó seco pré-dosada para inalação. Alternativamente, uma dose unitária pode ser um recipiente único tendo múltiplas doses de formulação que podem ser distribuídas por inalação como quantidades únicas dosadas. Um recipiente/cartucho de dose unitária contém uma dose única. Alternativamente, pode compreender múltiplos compartimentos individualmente acessíveis, cada contendo uma dose unitária.

Como utilizado aqui, o termo “aproximadamente” é utilizado para indicar que um va-

lor inclui o desvio padrão de erro para o dispositivo ou método sendo empregado para determinar o valor.

Os presentes dispositivos podem ser fabricados por vários métodos, entretanto, em uma modalidade, os inaladores e cartuchos são feitos, por exemplo, por técnicas de moldagem por injeção, termoformação, uso de vários tipos de materiais plásticos, incluindo, polipropileno, copolímero de ciclicolefina, náilon, e outros polímeros compatíveis e similares. Em certas modalidades, o inalador de pó seco pode ser montado utilizando montagem de topo para baixo de partes componentes individuais. Em algumas modalidades, os inaladores são fornecidos em tamanhos compactos, como de aproximadamente 2,54 cm a aproximadamente 12,7 cm em dimensão, e genericamente, a largura e altura são menores do que o comprimento do dispositivo. Em certas modalidades, o inalador é fornecido em vários formatos incluindo, corpos relativamente retangulares, cilíndricos, ovais, tubulares, quadrados, oblongos e formas circulares.

Em modalidades descritas e exemplificadas na presente invenção, os inaladores fluidificam eficazmente, desaglomeram ou aerossolizam uma formulação de pó seco utilizando pelo menos uma via de conduto de fluxo relativamente rígida para permitir que um gás como ar entre no inalador. Por exemplo, o inalador é dotado de uma primeira via de gás/ar para entrar e sair um cartucho que contém o pó seco, e uma segunda via de ar que pode fundir com a primeira via de fluxo de ar que sai do cartucho. Os condutos de fluxo, por exemplo, podem ter vários formatos e tamanhos dependendo da configuração de inalador.

Uma modalidade do inalador de pó seco é exemplificada nas figuras 1 – 8. Nessa modalidade, o inalador de pó seco tem três configurações, isto é, uma configuração fechada é ilustrada nas figuras 1 e 7, uma configuração parcialmente aberta é ilustrada nas figuras 2 e 6 e uma configuração aberta é ilustrada nas figuras 3-5 e 8. O inalador de pó seco como ilustrado nas figuras 1-8 tem um corpo relativamente retangular tendo uma extremidade próxima para contatar os lábios ou cavidade oral do usuário e uma extremidade distal, com lados superior e inferior, um alojamento 120, um bocal 130, e carrinho, bandeja deslizante ou trenó 117. A figura 1 ilustra o inalador de pó seco em uma posição fechada, em que o bocal 130 compreende um corpo 112 e tem uma ou mais entradas 110 (vide também as figuras 5 e 7) e uma seção de colocação oral tendo uma saída 135. Um conduto de ar estende pelo comprimento do bocal de inalador 130 a partir da entrada de ar 110 até a saída 135. O bocal 130 pode ser configurado tendo um estreitamento no formato de uma ampulheta aproximadamente em sua seção média até distal para acelerar fluxo de ar, e então é configurado de um diâmetro mais largo em sua extremidade próxima, ou seção de colocação oral para desacelerar fluxo de ar em direção a saída ou abertura 135 (vide a figura 7). Um condutor de ar 140 (figura 4A) tem uma abertura 155 para adaptar uma área ou ressalto 126 do topo do cartucho 156 (figura 4B) e está em comunicação com um cartucho montado 150

no inalador na posição fechada (figuras 6 e 7). Quando o inalador está em uma posição fechada ou inalação como mostrado na figura 1, o corpo 112 encerra uma porção do alojamento 120 do inalador 100. A figura 1 também representa um suporte de cartucho 115 que se estende para baixo a partir do corpo do inalador. Na modalidade da figura 1, o alojamento 120 é estruturalmente configurado para ser de formato relativamente retangular e tem uma parede inferior 123, paredes laterais 124 com projeções de riblet 125 que facilitam agarra-
 5 mento estável para abrir e fechar o inalador 100.

A figura 2 é a modalidade de inalador de pó seco representada na figura 1, mostrando o inalador em uma posição de contenção parcialmente aberta, em que o bocal 130
 10 mostra uma porção do alojamento 120 que se projeta levemente para fora. Nessa posição, o bocal 130 pode pivotar por rotação angular para uma configuração aberta para carregar um cartucho, ou pode ser fechado para uma configuração de dosagem se um cartucho estiver contido no suporte ou para armazenagem. Na figura 2, um cartucho montado no suporte de cartucho 115 está em uma configuração de contenção de pó, fechada. A figura 3 ilustra uma
 15 vista em perspectiva do inalador de pó seco da figura 1, mostrando o inalador em uma posição de carga/descarga de cartucho totalmente aberta e representando as áreas de compartimento interiores do inalador. Como visto na figura 3, o bocal 130, na posição totalmente aberta do inalador, pode ser relativamente movido em torno de 90° a partir do plano vertical Y-Z para um plano horizontal X-Y. À medida que o bocal 130 gira da posição aberta para a
 20 fechada, a abertura 155 (figura 4A) pode engatar o ressalto do cartucho 126 (figura 4B) permitindo que orifícios de dispensar ou saída 127 estejam em comunicação e no piso do conduto de fluxo 140 com um cartucho adaptado no inalador.

Como ilustrado na figura 3, o alojamento 120 compreende a porção inferior do corpo de inalador, que compreende um suporte de cartucho 115 no formato de um copo, um
 25 mecanismo de fixação para fixar o inalador na posição fechada, como engate 121, e uma abertura de entrada de ar 118 que se comunica com o conduto de ar de bocal 140 na abertura 155 no piso do bocal sem um cartucho no suporte 115 na posição fechada do inalador. Com um cartucho instalado no inalador e na posição fechada, a abertura de entrada 118 se comunica com o orifício de entrada de cartucho 119 quando o cartucho 150 está na configuração de dosagem (vide a figura 7). Na posição fechada do inalador, o trenó 117 é configurado em sua extremidade próxima para corresponder em formato à abertura de entrada de ar 118 do alojamento 120 de modo que a entrada de ar não seja obstruída na posição fechada do inalador. Nessa modalidade, o movimento do bocal 130 de uma posição parcialmente aberta para uma fechada é realizada através de movimento de deslizamento no plano
 30 X-Z, e movimento do bocal 130 a partir de uma configuração parcialmente aberta para uma totalmente aberta está girando angularmente em torno do eixo geométrico Z. para obter fechamento total do inalador, o bocal 130 é móvel no eixo geométrico horizontal X e move ou

desliza distalmente em relação ao alojamento 120. Desse modo, o movimento de translação da bandeja deslizando ou trenó 117 contra o topo do cartucho 156 do cartucho 150 sendo retido no recipiente de cartucho 115 (vide a figura 4) move e coloca o ressalto 126 sobre o recipiente de cartucho, de modo que o recipiente de cartucho 151 esteja sob orifícios de dispensar 127 e em alinhamento sobre a abertura de bocal 155. Esse movimento de translação também configura o cartucho 150 para formar uma abertura ou uma entrada de ar 119 para dentro do recipiente 151. Uma via de fluxo é então estabelecida com conduto de ar 140 e entrada 118 através de orifícios de dispensar 127. O ressalto de cartucho 126 é estruturalmente configurado para corresponder e adaptar-se na abertura 155 (figura 4A) na seção de cintura do conduto de ar 140 do bocal 130 de modo que esteja dentro da parede interna do conduto de ar 140.

As figuras 4A-4C representam as vistas em perspectiva do inalador de pó seco da figura 1 mostrando o inalador na posição de carga/descarga de cartucho totalmente aberta. A figura 4A é uma vista frontal do inalador mostrando o bocal 130 que compreende a porção superior do corpo do inalador; uma abertura 155 relativamente centralmente localizada na superfície interna do bocal se comunica com o conduto de ar 140; uma entrada de ar 110 e uma saída de ar 135 estão em comunicação com o condutor de ar 140 do inalador 100. O alojamento 120 forma a porção inferior do corpo do inalador e compreende um suporte de cartucho 115 e retém uma bandeja deslizando ou trenó 117 que se move em relação ao alojamento 120. Uma articulação 160 (figura 4A) formada por um engate e uma haste engata a bandeja deslizando ou trenó 117 sobre o bocal 130. A figura 4B ilustra o inalador da figura 4A e um cartucho 150 configurado para ser adaptável no inalador 100. O inalador é mostrado na posição totalmente aberta com um cartucho acima do recipiente de suporte de cartucho 115 ainda a ser instalado no inalador; o alojamento 120 compreendendo uma abertura de ar ou entrada 118, bandeja deslizando ou trenó 117, que é engatado com o bocal 130 tendo abertura 155 e entrada de ar 110. O cartucho 150 compreende um recipiente de medicamento 151 e um topo 156 compreendendo um ressalto 126 com orifícios de dispensar 127. O topo do cartucho 156 compreende uma primeira área 154 que é rebaixada de tal modo que sua parede inferior está em contato com a borda superior do recipiente 151 e veda o recipiente 151 em uma posição de contenção. Embora nessa modalidade a primeira área 154 seja rebaixada para facilidade de fabricação, a primeira área 154 pode ter desenhos alternativos desde que forme uma vedação aceitável para conter um pó seco. Uma segunda área de topo de cartucho 156 contém o ressalto 126 e essa porção do topo do cartucho é levemente elevada e oca em sua sub-superfície de modo que quando o recipiente de cartucho 151 é movido para uma posição de dispensar, a borda superior do recipiente 151 forma uma abertura ou entrada de ar com o topo de cartucho 156 para criar uma passagem através da entrada de cartucho e orifícios de dispensar. A figura 4B mostra o cartu-

cho 150 em uma posição de contenção, que é a posição na qual o cartucho é fechado e não permite que uma trajetória de fluxo seja estabelecida através de seu compartimento interior. Como visto na figura 4C, o cartucho 150 é instalado no inalador 100 e o inalador está na configuração aberta.

5 A figura 5 também representa o inalador de pó seco da figura 4C em uma posição totalmente aberta, mostrada em seção média-longitudinal e contendo o cartucho 150 no suporte, em que o recipiente de cartucho 151 está na posição de contenção e adapta-se no suporte de recipiente 115. O topo do cartucho 156 e área rebaixada 154 são claramente representados como formando uma vedação hermética com o recipiente 151. A área do to-
10 po do cartucho 156 sob o ressalto pode ser vista como de formato semelhante a côncavo e em relevo quando comparada com a área 154.

A figura 6 representa o inalador de pó seco da figura 4A em uma posição parcialmente aberta em seção média-longitudinal e contendo o cartucho 150 com o recipiente de cartucho 151 instalado no suporte de cartucho 115. Nessa modalidade, o recipiente de car-
15 tucho 151 está em uma posição de contenção; o ressalto 126 adaptando precisamente na abertura 155 do conduto de fluxo de ar 140, que permite que o orifício de dispensar 127 esteja em comunicação de fluido com o conduto de ar 140. Como visto na figura 6, o trenó ou bandeja deslizante 117 encosta no topo do cartucho 156, e o bocal e bandeja deslizante 117 podem se mover como uma unidade de modo que o topo do cartucho pode se mover sobre
20 o recipiente 151 mediante fechamento do dispositivo para atingir a posição de dispensar. Na posição de dispensar ou fechada, o mecanismo de fixação ilustrado pelos engates 121 (figura 3) mantêm o alojamento 120 e bocal 130 seguramente engatados. Nessa modalidade, o alojamento 120 pode ser desengatado do bocal 130 por liberar os engates e mover o bocal 130 sobre o alojamento 120 na direção oposta para atingir uma configuração parcialmente
25 aberta que faz com que o cartucho 150 seja reconfigurado da posição de dosagem para a configuração de contenção.

O cartucho 150 pode ser configurado de forma móvel a partir de uma posição de contenção para uma posição de dosagem no inalador mediante reconfiguração da unidade de inalador para uma posição fechada como mostrado na figura 7. Na posição de dosagem,
30 o recipiente de cartucho 151 está em alinhamento com o ressalto 126, e o orifício de entrada de ar 119 é formado por recipiente de cartucho 151 e topo de cartucho 156, que está em comunicação com orifícios de dispensar 127 estabelecendo um conduto de ar através do cartucho 150.

A figura 7 representa ainda uma seção média-longitudinal do inalador de pó seco da figura 1 em uma posição fechada e pronta para inalação e contendo o cartucho 150 no
35 suporte 115, em que o recipiente de cartucho 151 está em uma posição de dosagem. Como visto na figura 7, o ressalto de cartucho 126 é estruturalmente configurado para adaptar-se

na abertura de inalador 155 de modo que fluxo de ar que sai do cartucho através dos orifícios de saída ou dispensar 127 entre na trajetória de fluxo de ar que entra no conduto de ar em 110. A figura 7 também ilustra entrada de ar de cartucho 119 formada por topo de cartucho 156 e recipiente de cartucho 151 na configuração de dosagem e proximidade de entrada de ar 119 aos orifícios de dispensar 127. Em uma modalidade, o ressalto 126 com orifícios de dispensar 127 é posicionado na seção mais estreita do conduto de ar 140 do bocal 130.

A figura 8 representa uma vista superior do inalador de pó seco da figura 1 em uma configuração totalmente aberta e mostrando os componentes de compartimento interno do inalador. Como visto na figura 8, o bocal 130 é movelmente fixado ou articulado com o alojamento 120 pela montagem de articulação 160, através de bandeja deslizante ou trenó 117 que é conectado de forma engatável ao bocal 130 pela articulação 160, 161 e ao interior do alojamento 120. O trenó 117 é móvel no plano horizontal de alojamento 120 e pode ser evitado de mover adicionalmente na direção do bocal pelos flanges 134, que se projetam para fora e podem ser parados pelo recesso 137 do alojamento. O suporte de recipiente de cartucho 115 é integralmente formado na parede inferior do alojamento 120 que tem abertura 118 a qual permite que ar ambiente para dentro do inalador forneça fluxo de ar para dentro do cartucho em uma posição de dosagem. O trenó 117 é retido dentro do alojamento, por exemplo, por protuberâncias ou flanges 133 se estendendo a partir das paredes laterais do alojamento para dentro de seu espaço interior.

Em outra modalidade, um inalador de pó seco é dotado de um formato relativamente cilíndrico. A figura 9 até figura 11B ilustram essa modalidade, em que o inalador compreende um alojamento 220 integralmente fixado ao bocal 230, e um trenó ou bandeja deslizante 217. Nas figuras 9 e 10, o trenó 217 é representado compreendendo invólucro externo 257 que está em arranjo telescópico e concêntricamente posicionado e parcialmente cobrindo o alojamento 220. O trenó 217 compreende ainda um mecanismo de agarramento como nervuras 225 na superfície externa do invólucro 257 para agarrar seguramente o trenó de inalador 217 enquanto desliza sobre o alojamento 220 para abrir e fechar o dispositivo. O trenó 217 compreende ainda entalhe 221 em sua superfície interna em sua extremidade voltada para o bocal para fixar de forma engatável com o anel de retenção 224 segmentos do bocal 230 para fixar o inalador em uma configuração fechada.

Como visto na figura 11A, o trenó 217 também compreende o suporte de cartucho 215 configurado para receber o cartucho 250. O suporte de cartucho 215 é integralmente estruturado com o invólucro externo 257 de modo que o movimento do invólucro externo 257 move o suporte de cartucho enquanto fecha o inalador. A figura 11A também ilustra o posicionamento do cartucho 250 dentro do inalador e em que o cartucho pode ser visto como tendo topo 256, ressalto 226, orifícios de dispensar 227 e um recipiente 251 em uma

posição de contenção. Nessa modalidade, o movimento do trenó 217 efetua translação do recipiente de cartucho 251 para a posição de dosagem em alinhamento com orifícios de dispensar 227 e configuração do orifício de entrada 219 como visto na figura 11B.

Nessa modalidade, o alojamento 220 é de formato tubular e é estruturalmente configurado para ter entrada de ar 210 com um ou mais condutos de ar, por exemplo, condutos de ar como, condutos de ar 245, 246. Projeções ou nervuras superficiais 225 a partir da superfície externa do invólucro de trenó 257 permitem facilidade de agarramento do dispositivo inalador 200 em uso. Como visto na figura 9, o inalador compreende a porção de bocal 230 e alojamento 220, entrada de ar 210 e saída de ar 235. Como mostrado na figura 10, o inalador 200 pode ser configurado para uma configuração aberta em que um usuário pode carregar e/ou descarregar um cartucho. Por agarrar as nervuras 222 e 225, o invólucro externo de trenó 257 pode ser movido para longe do bocal 230, e o suporte de cartucho pode ser então acessado. A figura 10 mostra o inalador 200 em uma posição de carga/descarga de cartucho aberta e representando o trenó 217 totalmente retraído do bocal 230 para permitir acesso ao compartimento interno para carga ou descarta de um cartucho. A figura 10 também ilustra o cartucho 250 instalado no suporte de cartucho 215 do trenó 217 e o mecanismo como o invólucro externo 257 para acionar e abrir o cartucho para a trajetória de fluxo de ar mediante engate do invólucro externo de trenó 257 no anel de retenção 224 do bocal de modo que o dispositivo esteja na posição fechada ou de inalação. O fechamento do dispositivo é efetuado por movimento de translação do trenó 217 sobre o alojamento 220 e engate do trenó 217 com o bocal 230 ao longo do eixo geométrico horizontal X. como pode ser visto na figura 11B, a ação de fechamento do trenó 217 move o cartucho 250 até que o topo do cartucho 256 encoste-se à superfície de recesso do bocal 223, após cujo tempo o movimento contínuo do trenó 217 para uma posição fechada faz com que a porção de recipiente 251 do cartucho 250 seja movida de uma posição de contenção para o lado oposto da cobertura de cartucho 256 de modo que orifícios de dispensar 227 sejam alinhados relativamente sobre o recipiente ou copo 251. Uma passagem de entrada de ar é então criada entre o recipiente 251 e o topo do cartucho 256 cuja entrada de ar está em comunicação com o interior do recipiente 251 e saída ou orifícios de dispensar 227 do ressalto 226.

A figura 11A é uma vista em perspectiva de uma seção média-longitudinal da modalidade da figura 10 em uma configuração aberta. A figura 11B é uma vista em perspectiva de uma seção média-longitudinal da modalidade da figura 10 em uma configuração de dosagem, fechada. Como visto nas figuras 11A e 11B, o inalador compreende o bocal 230 tendo um formato troncônico, conduto de ar 240 que é afilado até a abertura 255 para engatar com o ressalto de cartucho 226 no topo do cartucho 256 do cartucho 250 em uma posição fechada. O bocal 230 também compreende a saída de ar 235. As figuras 10 e 11 também mostram que o alojamento 220 pode ser integralmente fixado ao bocal 230 e compre-

ende segmentos de anel de retenção 224 para engatar o trenó 217 na posição fechada. A figura 11B mostra o inalador 200 na configuração de dosagem tendo conduzido de via área 240 em comunicação com o cartucho 250 através do orifício de dispensar 227 e entrada de cartucho 219. Na configuração fechada, o alojamento de inalador 220 se projeta além do trenó 217 e o recipiente de cartucho é translocado para uma posição de dosagem sob o res-salto 226.

Em uma modalidade alternativa, é fornecido um inalador de pó seco 300, que compreende um bocal, um mecanismo de bandeja deslizante ou trenó e um alojamento. Nessa modalidade ilustrada nas figuras 12 até 15, o inalador é de formato relativamente retangular com o bocal 330 compreendendo a porção superior do corpo de inalador 305; uma seção de colocação oral 312; entrada de ar 310; conduto de ar 340 que estende a partir da entrada de ar 310 até a saída de ar 335. A figura 12 ilustra o inalador na posição fechada mostrando as várias características do exterior do inalador 300 incluindo canal de ar 311 que pode orientar ar para dentro do orifício de entrada 375. Uma área 325 para reter o inalador é configurada para dentro do corpo de inalador 305 para facilidade de uso, e também serve como uma superfície para empurrar ou comprimir para liberar as travas 380.

A figura 13 ilustra uma vista em perspectiva da modalidade da figura 12 em uma configuração aberta, ou posição de carga e descarga de cartucho. Como ilustrado na figura 13, o bocal 330 é fixado de forma engatável ao alojamento 320 por uma articulação fixada ao mecanismo de engrenagem 360, 363. O bocal 330 tem uma abertura 355 que está em comunicação de fluido com o conduto de ar 340; uma saída de ar 335 e o flange 358 definem uma estrutura retangular que circunda a abertura 355. A figura 13 também representa o alojamento 320 como compreendendo um suporte de cartucho 315; com uma seção de trenó 317 mostrando através da área de colocação de recipiente de cartucho, projeções 353 para reter o topo do cartucho 356 no lugar e engates 380 para fechar a porção de corpo do bocal de inalador.

A figura 14 ilustra uma vista em perspectiva da modalidade da figura 13 em uma configuração aberta em que um cartucho pode ser carregado ou descarregado no suporte de cartucho. A figura 14 ilustra um inalador compreendendo um bocal 330 que compreende a porção superior do corpo 305 do inalador e tendo uma abertura 355 relativamente centralmente localizada no corpo e circundada pelo flange 358; a seção de colocação oral de bocal 312 é configurada para estender a partir do corpo de inalador e tem uma saída de ar para colocação na cavidade oral de um paciente em dosagem. O inalador compreende ainda alojamento 320 que é engatavelmente fixado ao bocal 330 por um mecanismo de engrenagem. Nessa modalidade, o mecanismo de engrenagem é, por exemplo, uma cremalheira e pinhão 363 (vide também a figura 15A) que permite um movimento angular do bocal em relação ao alojamento. O mecanismo de cremalheira 363 é engatado com o trenó 317 para

efetuar movimento do recipiente 351 do cartucho 350 para mover deslizavelmente sob o topo do cartucho e sob o ressalto do cartucho 326 quando o inalador está na posição fechada. A figura 14 também ilustra a posição do cartucho 350 instalado no suporte 315 e mostrando as partes de compartimento interno, incluindo ressalto 326 com orifícios de dispensar 327; mecanismo de engrenagem 360, 363 e engates 380 que auxiliam a manter o dispositivo em uma configuração fechada. Como visto na figura 13, o bocal 330 forma a porção superior de corpo de inalador, e compreende uma seção de colocação oral 312 com conduto de ar 340 e entrada de ar 310 e saída de ar 335.

A figura 15A e figura 15B representam a modalidade da figura 12 mostrando o inalador de pó seco na posição fechada/inalação como seções transversais através do eixo geométrico longitudinal com um cartucho 350 na posição de dosagem dentro do suporte de cartucho 315 do alojamento 320. A figura 15A ilustra o mecanismo de engrenagem 362, 363 conectado engatavelmente ao trenó 317 para abrir e fechar o inalador e que simultaneamente moverá um recipiente de cartucho à posição de dispensar ou dosagem mediante fechamento do dispositivo.

A figura 15B representa a modalidade da figura 12 e figura 14 mostrando o inalador de pó seco na posição de inalação/fechada como uma seção transversal através do eixo geométrico médio-longitudinal. Como pode ser visto, o cartucho 350 está na posição de dosagem, em que o ressalto 326 adapta ou engata com a abertura 355 do conduto de ar 340 para permitir fluxo dos orifícios de dispensar 327 para o cartucho de saída 350 e fundir na trajetória de fluxo no conduto 340. A figura 14 também mostra o topo do cartucho 359 seguramente retido em posição por projeções 353 na área de colocação de cartucho. As figuras 15A e 15B mostram o recipiente de cartucho 351 configurado na posição de dosagem e tendo orifício de entrada de ar 356 em proximidade estreita com e em comunicação com orifícios de dispensar 327. O trenó 317 encosta no recipiente de cartucho para manter o mesmo no lugar para inalação. Nessa modalidade, o orifício de entrada de ar 375 que leva à entrada de cartucho 319 é configurado para estender abaixo e paralelo ao conduto de ar 340. O movimento do cartucho nessa modalidade é efetuado pela abertura e fechamento do bocal 330 em relação ao alojamento em que o mecanismo de engrenagem abre e fecha o cartucho por movimento de translação do trenó 317. Como mostrado na figura 15B e em uso, o fluxo de ar entra no inalador através da entrada de ar 310 e simultaneamente para dentro da entrada de ar 375 que entra no cartucho 350 através da entrada de ar 319. Em uma modalidade de exemplo, o volume interno se estendendo a partir do orifício de entrada 310 para o orifício de saída 335 é maior do que aproximadamente $0,2 \text{ cm}^3$. Em outras modalidades de exemplo, o volume interno é aproximadamente $0,3 \text{ cm}^3$ ou aproximadamente $0,3 \text{ cm}^3$, ou aproximadamente $0,4 \text{ cm}^3$ ou aproximadamente $0,5 \text{ cm}^3$. Em outra modalidade de exemplo, esse volume interno maior do que $0,2 \text{ cm}^3$ é o volume interno do bocal. Um pó contido no recipi-

ente de cartucho 351 é fluidificado ou retido no fluxo de ar que entra no cartucho através de queda do conteúdo de pó. O pó fluidificado então sai gradualmente através do orifício de dispensar 327 e para dentro do conduto de ar de bocal 340 e adicionalmente desaglomerado e diluído com o fluxo de ar que entra na entrada de ar 310, antes de sair do orifício de saída 335.

As figuras 15C – 15K representam uma modalidade alternativa 302 do inalador 300 representado nas figuras 12 – 15B. o inalador compreende alojamento 320, bocal 330, um mecanismo de engrenagem, e um trenó e pode ser fabricado utilizando, por exemplo, quatro partes em um modo de montagem de topo para baixo. O bocal 330 compreende ainda conduto de ar 340 configurado para estender ao longo do eixo geométrico longitudinal do inalador e tendo uma porção de colocação oral 312, entrada de ar 310 e saída de ar 335 configurada para ter sua superfície angular ou chanfrada em relação ao eixo geométrico longitudinal do conduto de ar, e abertura de orifício de cartucho 335 que está em comunicação de fluido com o alojamento 320 e/ou um cartucho instalado no alojamento 320 para permitir que fluxo de ar entre no conduto de ar 340 a partir do alojamento ou de um cartucho instalado no inalador em uso. A figura 15C ilustra inalador 302 em vista isométrica em uma posição fechada tendo um corpo mais fino 305 do que o inalador 300 formado pelo alojamento 320 e porção de cobertura 308 do bocal 330, que estende sobre e engata o alojamento 320 por um mecanismo de travamento 312, por exemplo, uma protuberância. As figuras 15D, 15E, 15F, 15G e 15H representam vistas lateral, superior, inferior, próxima e distal, respectivamente, do inalador da figura 15C. como mostrado nas figuras, o inalador 302 compreende o bocal 330 tendo uma seção de colocação oral 312, uma porção estendida configurada como uma cobertura 308 que pode fixar-se ao alojamento 320 pelo menos em um local como mostrado na figura 15J. o bocal 330 pode pivotar para abrir de uma posição próxima a partir das mãos de um usuário em uma direção angular pelo mecanismo de articulação 313. Nessa modalidade, o inalador 302 é configurado para ter também um mecanismo de engrenagem 363 como ilustrado na figura 15J. o mecanismo de engrenagem 317 pode ser configurado com o bocal como parte do mecanismo de articulação para engatar o alojamento 320, cujo alojamento também pode ser configurado para engatar-se com o trenó 317. Nessa modalidade, o trenó 317 é configurado com uma cremalheira que engata a roda de engrenagem configurada no mecanismo de articulação. O mecanismo de articulação 363 permite movimento do bocal 330 para uma configuração de carga de cartucho ou aberta, e configuração fechada ou posição de inalador 302 em uma direção angular. O mecanismo de engrenagem 363 nos inaladores 300, 302 pode acionar o trenó para permitir movimento simultâneo do trenó 317 no alojamento 320 quando o inalador é efetuado para abrir e fechar por ser integralmente configurado como parte do mecanismo de engrenagem 363. Em uso com um cartucho, o mecanismo de engrenagem de inalador 363 pode reconfigurar um cartucho por

movimento do trenó 317 durante fechamento do inalador, a partir de uma configuração de contenção de cartucho após um cartucho ser instalado no alojamento de inalador, para uma configuração de dosagem quando o inalador é fechado, ou para uma configuração descar-tável após um sujeito ter efetuado a dosagem de uma formulação de pó seco. Na modalida-
 5 de ilustrada aqui, a articulação e mecanismo de engrenagem são fornecidos na extremidade distal do inalador, entretanto, outras configurações podem ser fornecidas de modo que o inalador abre e fecha para carregar ou descarregar um cartucho como uma concha.

Em uma modalidade, o alojamento 320 compreende uma ou mais partes compo-
 nentes, por exemplo, uma porção superior 316 e uma porção inferior 318. As porções supe-
 10 rior e inferior são configuradas para adaptarem entre si em uma vedação hermética, for-
 mando um invólucro que aloja o trenó 317 e os mecanismos de articulação e/ou engrena-
 gem 363. O alojamento 320 é também configurado para ter uma ou mais aberturas 309 para
 permitir fluxo de ar para o interior do alojamento, um mecanismo de travamento 313, como
 protuberâncias ou anéis de retenção para engatar e fixar a porção de cobertura de bocal
 15 308 na posição fechada do inalador 302. O alojamento 320 é também configurado para ter
 um suporte de cartucho ou área de montagem de cartucho 315 que é configurada para cor-
 responder com o tipo de cartucho a ser utilizado com o inalador. Nessa modalidade, a área
 de colocação de cartucho ou suporte é uma abertura na porção superior do alojamento 320
 cuja abertura também permite que a porção inferior de cartucho ou recipiente se situe no
 20 trenó 317 após instalação do cartucho no inalador 302. O alojamento pode compreender
 ainda áreas de agarramento 304, 307 configuradas para auxiliar um usuário do inalador a
 segurar de forma firme ou fixa o inalador para abrir o mesmo para carregar ou descarregar
 um cartucho. O alojamento 320 pode compreender ainda flanges configurados para definir
 um canal de ar ou conduto, por exemplo, dois flanges paralelos 303 que são também confi-
 25 gurados para orientar fluxo de ar para dentro da entrada de ar de inalador 310 e para dentro
 de uma entrada de ar de cartucho do conduto de ar de cartucho posicionado no inalador. Os
 flanges 310 são também configurados para evitar que um usuário obstrua o orifício de en-
 trada 310 do inalador 302.

A figura 15I representa uma vista isométrica do inalador da figura 15C em uma con-
 30 figuração aberta com cobertura de bocal, por exemplo, tampa 342 e cartucho 170 que são
 configurados para corresponder com a área de montagem de cartucho e permitir que um
 cartucho seja instalado no suporte de cartucho 315 para uso. Em uma modalidade, a recon-
 figuração de um cartucho a partir de uma posição de contenção, como fornecido após fabri-
 cação, pode ser efetuada após o cartucho ser instalado no suporte de cartucho 315, que é
 35 configurado no alojamento 320 e adaptar-se ao inalador de modo que o cartucho tenha a
 orientação adequada no inalador e possa ser inserida somente ou instalada em somente um
 modo ou orientação. Por exemplo, o cartucho 170 pode ser configurado com mecanismo de

travamento 301 que casa um mecanismo de travamento configurado no alojamento de inalador, por exemplo, a área de montagem de inalador, ou suporte pode compreender uma borda chanfrada 301 que corresponderia a uma borda chanfrada 180 no cartucho, por exemplo, do cartucho 170 a ser instalado no inalador. Nessa modalidade, as bordas chanfradas formam o mecanismo de travamento que evita que o cartucho pule para fora do suporte 315 durante movimento do trenó 317. Em uma modalidade específica ilustrada nas figuras 15J e 15K, a tampa do cartucho é configurada com a borda chanfrada de modo que permaneça fixa no alojamento em uso. As figuras 15J e 15K também mostram o mecanismo de cremalheira 319 configurado com o trenó 317 para efetuar movimento de um recipiente de cartucho 175 de cartucho 170 deslizavelmente sob o topo do cartucho para alinhar o recipiente sob a sub-superfície de topo de cartucho configurada para ter orifício de dispensar em uma posição ou configuração de dosagem fechada do inalador quando o inalador 302 está pronto para dose de um usuário. Na configuração de dosagem, um orifício de entrada de ar forma pela borda do topo de cartucho e aro do recipiente, uma vez que a sub-superfície do topo do cartucho é elevada em relação à sub-superfície de contenção. Nessa configuração, um conduto de ar é definido através do cartucho pela entrada de ar, o volume interno do cartucho que é exposto a ar ambiente e as aberturas no topo de cartucho ou orifício de dispensar no topo de cartucho, cujo conduto de ar está em comunicação de fluido com o conduto de ar 340 do bocal.

O inalador 302 pode incluir ainda uma tampa de bocal 342 para proteger a porção de colocação oral do bocal. A figura 15K representa o inalador da figura 15C em seção transversal através do eixo geométrico médio-longitudinal com um cartucho instalado no suporte de cartucho e em uma configuração aberta, e na configuração fechada da figura 15K.

A figura 15J ilustra a posição do cartucho 350 instalado no suporte ou área de montagem 315 e mostrando as partes de compartimento interno, incluindo ressalto 326 com orifícios de dispensar 327; mecanismo de engrenagem 360, 363 e engates 380 que auxiliam a manter o dispositivo em uma configuração fechada.

Ainda em outra modalidade, o inalador de pó seco 400 é revelado tendo um corpo relativamente redondo e compreendendo bocal 430; a seção de suporte de cartucho 415 e alojamento 420 como ilustrado nas figuras 16-18. A figura 16 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa do inalador de pó seco na posição fechada, em que o bocal 430 compreende a porção superior do corpo do inalador e alojamento 420 compreende a porção inferior do inalador na posição de dosagem. O bocal 430 também compreende seção de colocação oral 412 tendo orifício de saída de ar 435.

A figura 17 ilustra a modalidade da figura 16 em uma configuração de carga/descarga aberta mostrando o cartucho 450 assentado no suporte de cartucho 415, mos-

trando o topo 456 do cartucho 450. Nessa modalidade, o mecanismo para acionar o movimento do cartucho 450 a partir de uma posição de contenção para uma configuração aberta é, por exemplo, um came. O cabo ou alavanca 480 contendo cartucho 450 pode ser movido por rotação da alavanca 480 para a posição fechada. Na posição fechada, o cartucho 450 dentro da alavanca 480 é movido sob a porção de colocação oral 412 do bocal 430.

A figura 18 ilustra uma seção média-longitudinal da modalidade representada na figura 16 em uma posição de inalação fechada tendo cartucho 450 instalado no suporte de cartucho 415 em uma configuração aberta. Como visto na figura 18, na posição de dosagem de cartucho, a entrada de ar 459 é formada ou definida por uma folga entre o topo de cartucho 456 e recipiente 451, que está em comunicação com orifícios de dispensar 427 no res-salto 426. Orifícios de dispensar 427 estão em comunicação de fluido com o conduto de ar 440, desse modo durante uma manobra de inalação, fluxo de ar entrando no conduto de ar 440 a partir do cartucho 450 sai do cartucho e combina com o fluxo de ar no conduto de ar que entra na entrada de ar 410 e um fluxo é varrido na direção de saída de ar 435.

A figura 19 até figura 28 ilustram duas modalidades alternativas do inalador de pó seco. Nessas modalidades, o inalador de pó seco é estruturalmente configurado para uso único como um inalador de dose unitária e cartucho montados juntos em uma unidade não reutilizável, descartável. Os inaladores nessa modalidade são fabricados para conter a formulação de droga, de dose unitária, pré-dosagem, desejada no recipiente de cartucho formado. Nessa modalidade, o recipiente também é capaz de movimento a partir de uma posição de contenção para uma configuração de dispensar ou dosagem.

As figuras 19-23 ilustram vistas em perspectiva de uma modalidade de um inalador de pó seco para uso único. A figura 19 mostra o inalador em uma configuração de contenção. Nessa modalidade, o inalador 500 compreende uma superfície superior 563 e um sub-superfície ou inferior 562; um bocal 530 e uma montagem de cartucho montado ou trenó 590. O bocal 530 tem um formato alongado e é estruturalmente configurado com uma entrada de ar 510 e um orifício de saída de ar 535. Um conduto de ar estende a partir da entrada de ar 510 para a saída de ar 535 que cria uma via secundária para fluxo de ar que entra no inalador 500 durante inalação.

A figura 20 ilustra uma vista em perspectiva da modalidade de inalador mostrada na figura 19, em que o inalador está na configuração de dose estabelecendo uma via de fluxo através do interior do cartucho e os orifícios de dispensar em que o inalador está pronto para uso. A figura 20 representa o bocal 530 tendo uma área em seção transversal cada vez mais larga de conduto de ar 540 a partir do orifício de entrada de ar 510 para o orifício de saída de ar 535, sendo mais estreito na extremidade de orifício de entrada 510. O bocal 530 também é estruturalmente configurado para ter painéis ou extensão lateral 532 estendendo integralmente a partir das paredes do conduto de bocal 540 que sustentam o trenó 590. Um

espaço entre a parede de conduto de ar de bocal 540 e o painel é fornecida que permite que o trenó 590 deslize sobre o bocal 530. O trenó 590 tem uma primeira ponte 567 que cobre o bocal 530 no lado superior, e tem asas ou flanges 565 que permitem agarramento manual ou ação de segurar do trenó 590 para configurar o dispositivo a partir da contenção para a

5 posição de dose, e vice versa.

A figura 21 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 19 em seção média-longitudinal em uma posição de contenção. Na figura 21, o recipiente de cartucho 551 é integralmente adaptado ao bocal 530 de modo que seja nivelado e vedado contra a superfície do bocal 530. O recipiente 552 tem estruturas semelhantes à asa que podem

10 ser suspensas e móveis em tratos configurados na superfície inferior dos painéis ou extensões de bocal 532. Os painéis de bocal 532 são estruturalmente configurados de modo que o movimento do recipiente 551 está contido nos painéis 532. A figura 23 representa a sub-superfície 562 mostrando o trenó 590 configurado para ter uma segunda ponte 568 no lado inferior do inalador 500 que pode ser configurado para estar em contato com o recipiente

15 551 para movimento de translação a partir da posição de contenção para a posição de dosagem ou dispensar. Quando o trenó 590 é movido em direção ao orifício de entrada 510, transporta o recipiente 551 de modo translacional para uma posição aberta e para alinhamento com orifícios de dispensar 527 localizados no piso do conduto de bocal 540. Na configuração de dosagem um orifício de entrada é definido pelo aro de recipiente e a sub-superfície de bocal para permitir que o volume interno seja exposto a ar ambiente. A configuração de dosagem também define um conduto de ar entre o orifício de entrada, o volume

20 interno do recipiente e os orifícios de dispensar para permitir que um fluxo transite no recipiente e distribua uma dose de pó contida no mesmo. Alinhamento total do recipiente 551 e orifícios de dispensar 527 é obtido por mover o trenó da posição de contenção para a posição de dose até que o trenó não possa mover mais no painel 532. A figura 22 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 20 na seção longitudinal em que o cartucho está na posição de dosagem ou aberta. Nessa configuração, uma passagem de ar primária é estabelecida através do recipiente como representado pela entrada 556 e orifício de dispensar 527 com o volume interno do recipiente. Uma passagem de fluxo secundária é

25 fornecida pelo conduto de bocal 540 a partir da entrada de ar 510 para a saída 535 que é configurada para fornecer um fluxo que incide em um fluxo que sai dos orifícios de dispensar para prover força de cisalhamento e promover desaglomeração de partículas de pó à medida que saem dos orifícios de dispensar em uso.

As figuras 24-28 ilustram vistas em perspectiva ainda de outra modalidade de um

35 inalador de pó seco para uso único. Nessa modalidade, o inalador 600 tem superfície superior 665 e sub-superfície ou inferior 652 e compreende o bocal 630 e recipiente 651. A figura 24 mostra o componente de recipiente 651 em uma configuração de contenção. Nessa mo-

dalidade, o inalador 600 compreende o bocal 630 e recipiente montado 651 fixado e móvel
 em relação ao bocal 630. O bocal 630 tem um formato alongado e é estruturalmente confi-
 gurado com entrada de ar 610 e orifício de saída de ar 635. Um conduto de ar 640 estende
 a partir da entrada de ar 610 para a saída de ar 635 que é configurado para criar uma via
 5 adicional ou secundária para fluxo de ar que entra no inalador 600 durante inalação. A figura
 28 mostra a sub-superfície 652 do bocal 630 que é configurada com painéis laterais parale-
 los 612 em cada lado do inalador, configurados para ter projeções ou asas 653 para reter ou
 agarrar de forma fixa o inalador 600. Os painéis 612 são configurados em suas extremida-
 des inferiores com, por exemplo, um flange para formar uma trilha para adaptar e sustentar
 10 asas laterais 666 no recipiente de cartucho. A figura 26 mostra a sub-superfície 652 do bocal
 630 configurada para reter o recipiente de cartucho em uma posição de contenção ou veda-
 da, e nessa área, a sub-superfície 652 é nivelada contra o topo do recipiente de cartucho
 651. A sub-superfície de bocal 615 é configurada para ter uma forma oca ou semelhante a
 côncava de modo que quando o recipiente 651 é movido para a posição de dosagem ou
 15 inalação, a entrada de ar 656 é criada pela parede de recipiente e a sub-superfície de bocal.
 Uma via de fluxo de ar é então estabelecida entre a entrada 656 e orifício de dispensar 627.

A figura 25 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 24 em
 que o componente de cartucho está na configuração aberta que permite que ar flua através
 do interior do cartucho. A figura 26 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na
 20 figura 24 na seção média-longitudinal em que o recipiente 651 está na posição de conten-
 ção. A figura 27 ilustra uma vista em perspectiva do inalador mostrado na figura 25 na seção
 média-longitudinal em que o cartucho está na posição de dosagem ou aberta. Em uma con-
 figuração de dosagem, o orifício de entrada de recipiente 656 forma um conduto de ar com o
 orifício de dispensar 627 que está em comunicação com o conduto de ar de bocal 640. O
 25 recipiente 651 é sustentado por asas de recipiente 666 através de trilhas paralelas sob a
 sub-superfície do dispositivo.

Vistas em perspectiva de uma modalidade alternativa do inalador de pó seco são i-
 lustradas nas figuras 29-34. Nessa modalidade, o inalador pode estar em uma configuração
 de contenção fechada e em uma configuração de dosagem fechada. As figuras representam
 30 o inalador com ou sem um cartucho, e representando se corpo semelhante a disco, relati-
 vamente circular formado por uma porção do bocal 730 e alojamento 720, e tendo superfí-
 cies superior e inferior. O bocal 730 tem um orifício de entrada 710 e orifício de saída 735, e
 abertura 755 em sua sub-superfície. O bocal 730 é configurado para definir a porção superi-
 or 731 do corpo de inalador e é movelmente fixado por uma articulação 760, que permite
 35 que o inalador seja aberto a partir de uma posição de contenção em um movimento angular
 para carregar e descarregar um cartucho. O bocal 730 pode ser também giratoriamente mó-
 vel em relação ao alojamento 720 a partir de uma posição de contenção para uma posição

de dosagem fechada do inalador através de um ângulo de aproximadamente 180°. A figura 30A também ilustra um cartucho de medicamento 780 para uso com esse inalador que também é representado nas figuras 40 até 44 e compreende um topo ou tampa 756 e recipiente 751 configurado para adaptar-se no suporte 715 no alojamento 720. O alojamento 720 compreende o suporte de cartucho 715 e é configurado para definir a porção inferior do corpo de inalador. A figura 30A, 30B e 31 mostram o inalador em uma configuração de contenção em que o bocal 730 e o alojamento 720 podem permitir que um cartucho seja carregado. Quando um cartucho de medicamento é instalado no suporte 715 como ilustrado nas figuras 30B, 31, 32 e 34 o bocal 730 tem um mecanismo de engate com o alojamento como um anel de retenção e pode girar em relação ao alojamento 720. A figura 30A mostra adicionalmente que o bocal 730 pode engatar-se com um rotator ou estrutura intermediária 717 que é configurado para adaptar-se ao alojamento 720 por um mecanismo de entalhe e anel e é configurado para reter um cartucho. Como mostrado na figura 32, o bocal 730 também engata o topo do cartucho 756 que define um conduto de ar entre o topo de cartucho e conduto de ar de bocal 740, em que o movimento do bocal 730 e topo de cartucho 756 movem juntos em relação ao alojamento 720 para posicionar o ressalto de cartucho 726 sobre o recipiente 751, alinhando os orifícios de dispensar 727 sobre o recipiente 751 e suporte 715. Um orifício de entrada 719 é definido pelo topo de cartucho 756 sobre o recipiente 751 para permitir entrada de ar no cartucho 780 e através dos orifícios de dispensar 727 em uma configuração de dosagem. As figuras 33 e 34 ilustram o inalador em uma configuração de dosagem fechada em que a rotação do inalador sobre o recipiente de cartucho 751 também define uma comunicação de fluxo de ar entre um orifício de entrada de inalador 710 do corpo de inalador localizado sobre a articulação 760 e o interior do corpo de inalador com a entrada de cartucho 719 que coloca o inalador em uma configuração de dosagem fechada. Uma porção de fluxo de ar que entra no corpo de inalador através do orifício de entrada 710 entra na entrada de cartucho 719 e sai através de orifícios de dispensar 727 para dentro da abertura de bocal 755 que então encontra ar de desvio que entra no conduto de bocal 740 antes de atingir o orifício de saída 735 e para dentro de um usuário. Nessa modalidade, o inalador é configurado para ter uma estrutura de registro em locais predeterminados para indicar a posição de dosagem e a posição de contenção após serem atingidas durante movimento rotacional do bocal. Como com outras modalidades aqui, uma porção do fluxo em uso diverge e permanece em circulação no volume interno do recipiente para promover arrasto e levantamento de um medicamento em pó no recipiente e promover desaglomeração do pó para formar pequenas massas do pó que podem sair através dos orifícios de dispensar.

As modalidades de cartucho para uso com os inaladores são descritos acima, como cartuchos 150, 170, 780 e 800 ilustrados, respectivamente nas figuras 4B e 35; figuras 15I e 39A; figura 40 e figura 45. Os presentes cartuchos são configurados para conter um medi-

camento de pó seco em uma posição contida ou hermeticamente vedada, de armazenagem e podem ser reconfigurados em um inalador de uma posição de contenção de pó para uma configuração de dosagem ou inalação. Em certas modalidades, o cartucho compreende uma tampa ou topo e um recipiente tendo uma ou mais aberturas, uma configuração de contenção e configuração de dosagem, uma superfície externa, uma superfície interna que define um volume interno; e a configuração de contenção limita a comunicação com o volume interno e a configuração de dispensar forma uma passagem de ar através do volume interno para permitir que um fluxo de ar entre e saia do volume interno em um modo predeterminado. Por exemplo, o recipiente de cartucho pode ser configurado de modo que um fluxo de ar que entra na entrada de ar de cartucho é dirigido através das saídas de ar no volume interno para dosar o medicamento que sai do cartucho de modo que a taxa de descarga de um pó é controlada; e em que o fluxo de ar no cartucho pode tombar substancialmente perpendicular à direção de fluxo de saída de ar, misturar e fluidificar um pó no volume interno antes de sair através de aberturas de dispensar.

As figuras 35-38B ilustram adicionalmente o cartucho 150 que compreende topo ou tampa 156 e recipiente 151 definindo um volume ou espaço interior. A figura 36 exemplifica o topo de cartucho 156 tendo extremidades opostas e compreendendo área de recesso 154 e ressalto 126 em extremidades opostas de um eixo geométrico longitudinal X, e conjunto relativamente retangular de painéis 152 ao longo dos lados e no eixo geométrico longitudinal X, que são integralmente configurados e fixados ao topo 156 em suas extremidades. A margem 158 do topo de cartucho 156 estende para baixo e é contínuo com os painéis 152. Os painéis 152 estendem para baixo a partir de qualquer lado do topo 156 no eixo geométrico longitudinal X e são separados da área do ressalto 126 e área de recesso 154 por um espaço longitudinal ou fenda 157. As figuras 35-37 também mostram cada painel 152 compreendendo ainda um flange 153 estruturalmente configurado para engatar-se com projeções ou asas 166 do recipiente 152, sustentar o recipiente 151 e permitir que o recipiente 151 seja móvel de uma posição de contenção sob a área de recesso 154 para uma posição de dosagem sob a área de ressalto 126. Os painéis 152 são estruturalmente configurados com um batente 132 em cada extremidade para evitar que o recipiente 151 se mova além de sua extremidade onde são fixados a margem 158. Nessa modalidade, o recipiente 151 ou tampa 156 pode ser móvel, por exemplo, por movimento de translação sobre o topo 156, ou o topo 156 pode ser móvel em relação ao recipiente 151. Em uma modalidade, o recipiente 151 pode ser móvel por deslizar em flanges 153 na tampa 156 quando a tampa ou topo 156 é estacionário, ou a tampa 156 pode ser móvel por deslizar em um recipiente estacionário 151 dependendo da configuração de inalador. A margem 158 próximo ao ressalto 126 tem uma área de recesso que faz parte do perímetro do orifício de entrada 119 na configuração de dosagem do cartucho.

A figura 37 ilustra uma vista inferior do cartucho 150 mostrando a relação das estruturas em uma configuração de contenção, como recipiente 151, orifícios de dispensar 127, painéis 152, flanges 153 e área sob o ressalto 126 ou sub-superfície 168 que é relativamente oca ou rebaixada. A figura 38A ilustra uma seção transversal através do eixo geométrico médio-longitudinal X do cartucho 150 em uma configuração de contenção e mostrando o recipiente 151 em contato hermético com a tampa 156 na área de recesso 154 e sustentado por flanges 153. A sub-superfície do ressalto 126 é oca e pode ser vista relativamente em uma posição mais elevada do que a margem superior do recipiente 151. A figura 38B ilustra o cartucho 150 em uma configuração de dosagem em que a margem superior do recipiente 151 e painel 158 sob a área do ressalto 126 forma um orifício de entrada 119 que permite entrada de fluxo para o interior do cartucho 151.

Em outra modalidade, um cartucho de translação 170 é ilustrado nas figuras 39A-39I, que é uma modalidade alternativa de cartucho 150 e pode ser utilizado, por exemplo, com o inalador 302 representado nas figuras 15C-15L. a figura 39A representa o cartucho 170 que compreende um invólucro compreendendo um topo ou tampa 172 e um recipiente 175 definindo um espaço interior, em que o cartucho é mostrado em uma configuração de contenção. Nessa configuração de cartucho, o topo do cartucho 172 é configurado para formar uma vedação com o recipiente 175 e recipiente ou tampa é móvel em relação mútua. O cartucho 170 pode ser configurado de uma posição de contenção (figuras 39A e 39H) para uma posição de dosagem (figuras 39C – 39G e 39I) e para uma posição descartável (não mostrada), por exemplo, no meio do cartucho, para indicar que o cartucho foi utilizado. A figura 39A ilustra também as várias características do cartucho 170, em que o topo 172 compreende painéis laterais 171 configurados para cobrir parcialmente o exterior do recipiente. Cada painel lateral 172 compreende um flange 177 em sua borda inferior que forma uma trilha para sustentar estruturas semelhantes a asa do recipiente 175, que permite movimento do recipiente 175 ao longo da margem inferior do topo 172. O topo do cartucho 172 compreende ainda uma superfície relativamente plana exterior em uma extremidade, um ressalto relativamente retangular 174 tendo um orifício de dispensar ou abertura 173, e uma área côncava ou em recesso configurada internamente para manter o conteúdo do recipiente 175 em uma vedação hermética. Em uma modalidade, o orifício de dispensar pode ser configurado para ter vários tamanhos, por exemplo, a largura e comprimento da abertura pode ser de aproximadamente 0,025 cm a aproximadamente 0,25 cm em largura e de aproximadamente 0,125 cm a aproximadamente 0,165 cm em comprimento em sua entrada no interior do cartucho. Em uma modalidade, a entrada do orifício de dispensar mede aproximadamente 0,06 cm em largura para 0,3 cm em comprimento. Em certas modalidades, o topo de cartucho 172 pode compreender vários formatos que podem incluir superfícies de agarrar, por exemplo, lingüetas 176, 179 e outras configurações para orientar o cartucho na

orientação certa para colocação adequada no suporte, e um mecanismo de fixação, por exemplo, uma borda biselada ou chanfrada 180 para adaptar-se seguramente a um inalador correspondente. Os flanges, geometria externa do ressalto, lingüetas, e vários outros formatos podem constituir superfícies de chavetar que podem indicar, facilitar e ou necessitar de colocação adequada do cartucho no inalador. Adicionalmente, essas estruturas podem ser variadas de um sistema de emparelhar inalador-cartucho para outro para correlacionar um medicamento ou dosagem específica fornecida pelo cartucho com um inalador específico. Desse modo, um cartucho destinado a um inalador associado a um primeiro medicamento ou dosagem pode ser impedido de ser colocado em ou operado com um inalador similar associado a um segundo medicamento ou dosagem.

A figura 39B é uma vista superior de exemplificar o formato geral de um topo de cartucho 172 com o ressalto 174, orifício de dispensar 173, área de recesso 178 e lingüetas 176 e 179. A figura 39C é uma vista inferior do cartucho 170 que mostra o recipiente 175 em uma posição de contenção sendo sustentada por suas projeções semelhantes a asas 182 por cada flange 177 a partir do topo 172. A figura 39D representa o cartucho 170 em configuração de dosagem compreendendo ainda uma entrada de ar 181 formada por um encaixe no topo do cartucho 172 e margem superior do recipiente 175. Nessa configuração, a entrada de ar 181 está em comunicação com o interior do cartucho e forma um conduto de ar com orifício de dispensar 173. Em uso, a entrada de ar de cartucho 181 é configurada para orientar fluxo de ar que entra no interior do cartucho no orifício de dispensar 173.

A figura 39F ilustra uma vista lateral do cartucho 150, mostrando a relação das estruturas em uma configuração de dosagem, como recipiente 175, ressalto 174, painéis laterais 172 e lingüeta 176. A figura 39G ilustra um cartucho 170 em uma configuração de dosagem para uso e compreendendo um recipiente 175 e um topo 172 tendo uma entrada de ar relativamente retangular 181 e um orifício de dispensar relativamente retangular 173 perfurando através de um ressalto 174 que é relativamente centralmente localizado na superfície superior do topo de cartucho 172. O ressalto 174 é configurado para encaixar em uma abertura dentro de uma parede de um bocal de um inalador. As figuras 39H e 39I ilustram seções transversais através do eixo geométrico médio-longitudinal X do cartucho 170 em uma configuração de contenção e configuração de dosagem, respectivamente, mostrando o recipiente 175 em contato com a sub-superfície da tampa 172 da área de recesso 178 e sustentado por flanges 177 que formam trilhas para o recipiente deslizar de uma posição para outra. Como mostrado na figura 39H, na configuração de contenção, o recipiente 175 forma uma vedação com a sub-superfície do topo de cartucho 172 na área de recesso 178. A figura 39I representa o cartucho 170 na configuração de dosagem em que o recipiente está na extremidade oposta da área de recesso 181 e recipiente 175 e topo de cartucho formam uma entrada de ar 181 que permite que ar ambiente entre no cartucho 170 bem

como para formar um conduto de ar com orifício de dispensar 173 e o interior do recipiente 175. Nessa modalidade, a sub-superfície de topo de cartucho em que a posição de dosagem é obtida é relativamente plana e a superfície interior do recipiente 175 é configurada para ter um formato de certo modo em U. o ressalto 174 é configurado para projetar levemente acima da superfície superior do topo de cartucho 172.

Em outra modalidade do cartucho, o cartucho 780 é descrito acima com referência à figura 30A e aqui ilustrado nas figuras 40-44. O cartucho 780 pode ser adaptado aos inaladores de pó seco revelados na presente e é particularmente apropriado para uso com um inalador com um mecanismo giratório para mover o inalador a partir de uma configuração de contenção para uma posição de dosagem, em que o topo de cartucho é móvel em relação ao recipiente, ou para mover o recipiente em relação ao topo na obtenção de alinhamento dos orifícios de dispensar com o recipiente para uma posição de dosagem, ou mover o recipiente ou o topo para a configuração de contenção.

Como descrito acima, as figuras 40-44 ilustram ainda vistas em perspectiva da modalidade de cartucho 780 para uso com, por exemplo, o inalador da figura 29, e mostram um cartucho em uma configuração de contenção que compreende um topo ou tampa de cartucho 756 e recipiente 751 integralmente fixado entre si. O recipiente 751 e topo 756 são móveis em relação mútua em um movimento de rotação a partir de uma posição de contenção para uma posição de inalação ou dosagem e de volta. O topo do cartucho 756 é relativamente circular em forma e também compreende uma área rebaixada 754 e uma área em relevo ou ressalto 726 tendo orifícios de dispensar 727 e um painel circular 752 que se estende para baixo para encerrar e fixar ao recipiente 751 e definindo um espaço interior. O topo 756 também tem uma margem superior em relevo ou borda superior 759 configurada para adaptar-se a um inalador e um entalhe na superfície interna do painel 752 para engatar-se com o recipiente 751.

A figura 41 ilustra uma vista detalhada da modalidade de cartucho da figura 40, mostrando o recipiente 751 que define uma câmara 757 para contenção de um medicamento que é contínuo com uma porção superior relativamente circular 747 de diâmetro mais largo para a câmara e configurado para ter um mecanismo de engate para engatar e mover em relação ao topo do cartucho 756. A figura 42 mostra, por exemplo, que a margem superior 758 do recipiente pode ter uma configuração circular, por exemplo, um anel de retenção para engatar-se com o entalhe 761 do painel 752 para formar o cartucho 780. A figura 42 também ilustra uma vista em perspectiva da modalidade de cartucho da figura 40 em seção transversal através do eixo geométrico perpendicular e na configuração de contenção, mostrando a área em recesso 754 que veda o recipiente 751 e sub-superfície 767 do ressalto 726 sendo oca. Quando a área rebaixada 754 está sobre a câmara de recipiente ou volume interno 757, o cartucho está em uma configuração de contenção como ilustrado na figura 42.

A figura 43 ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da figura 40 em uma configuração de dosagem, em que a câmara 757 do recipiente 751 está diretamente sob o ressalto 726 e o cartucho é configurado para ter um orifício de entrada 719 em comunicação com orifícios de dispensar 727. A figura 44 ilustra uma vista em perspectiva dessa modalidade em seção transversal e em uma configuração de dosagem para mostrar a entrada de ar 719 e a posição do recipiente e ressalto 726 com orifícios de dispensar 727. Nessa modalidade, a área em recesso 754 da tampa 756 e área 747 do recipiente formam um encontro hermético ou vedação entre si.

O orifício de entrada de ar de um cartucho para uso com os presentes inaladores pode ser configurado em qualquer ponto no cartucho de modo que um medicamento de pó no recipiente pode permanecer em uma posição de contenção antes da inalação. Por exemplo, as figuras 45, 46A, 46B, 47A e 47B ilustram duas modalidades alternativas de um cartucho para uso com o inalador de pós secos, compreendendo uma tampa ou topo 856, um recipiente 851 estruturalmente configurado como na figura 35-39 acima. Nessa modalidade, entretanto, a entrada de ar 819 para o interior do cartucho pode ser incorporada no topo ou tampa de cartucho 851 juntamente com um ou mais orifícios de dispensar 827. Nessa modalidade, o cartucho compreende um recipiente 851 e uma tampa ou topo 856. A tampa ou topo 856 pode ser dotada de um entalhe em sua superfície interior para engatar-se com a margem superior do recipiente 851 como mecanismo de travamento. O cartucho também pode ser dotado de uma vedação 860 pra conter um medicamento em pó no cartucho e pode ser feito de, por exemplo, filme de plástico ou folha laminada. A vedação 860 pode ser feita para conter um único cartucho para uso de dose única ou cartuchos de dose única, múltiplos em uma tira. A tampa 856 contém pelo menos dois orifícios que pelo menos um trabalha como uma entrada de ar e outro como um orifício de dispensar. As figuras 46A e 46B ilustram a modalidade do cartucho na figura 45 compreendendo um recipiente 851 que pode ser adaptado a uma tampa 856 onde a tampa relativamente quadrada tem um orifício de entrada 819 relativamente redonda e dois orifícios de saída 827 e um painel lateral 852 configurado para ter um entalhe para adaptar-se ao recipiente 851, em que o recipiente 851 é relativamente moldado como um copo e tem uma protuberância em sua margem superior para engatar a tampa 856. A figura 46B ilustra uma vista em perspectiva de uma modalidade de cartucho da figura 45 em uma seção transversal e configuração de dosagem. Nessa modalidade, a entrada de ar superior de cartucho pode ter várias configurações. Por exemplo, as figuras 47A e 47B ilustram uma modalidade alternativa do cartucho 800, na qual o topo do cartucho 856 é relativamente semicircular e plano em formato tendo um orifício de entrada de ar de formato retangular. Nessa modalidade, o recipiente e topo de cartucho podem ser fabricados de um material de termoformação, por exemplo, material de tereftalato de polietileno para facilitar a produção.

Em modalidades descritas aqui, cartuchos podem ser configurados para distribuir uma dose pré-dosada de unidade única de um medicamento em pó seco. Cartuchos como cartucho 150, 170, 780 e 800 podem ser estruturalmente configurados para conter uma dose, por exemplo, de 0,1 mg a aproximadamente 50 mg de uma formulação de pó seco. Desse modo, o tamanho e formato do recipiente podem variar dependendo do tamanho do inalador e a quantidade ou massa de medicamento de pó a ser distribuída. Por exemplo, o recipiente pode ter um formato relativamente cilíndrico com dois lados opostos relativamente planos e tendo uma distância aproximada de aproximadamente 0,4 cm a aproximadamente 2,0 cm. Para otimizar o desempenho de inalador, a altura do interior do cartucho ao longo do eixo geométrico Y pode variar dependendo da quantidade de pó que é destinado a ser contido na câmara. Por exemplo, um enchimento de 5 mg a 15 mg de pó pode exigir de forma ideal uma altura de aproximadamente 0,6 cm a aproximadamente 1,2 cm.

Em uma modalidade, um cartucho de medicamento para um inalador de pó seco é fornecido, compreendendo: um invólucro configurado para conter um medicamento; pelo menos um orifício de entrada para permitir fluxo para dentro do invólucro, e pelo menos um orifício de dispensar para permitir fluxo para fora do invólucro; pelo menos um orifício de entrada pelo menos em um orifício de dispensar no invólucro em resposta a um diferencial de pressão. Em uma modalidade, o cartucho de inalador é formado de um plástico de polietileno de alta densidade. O cartucho tem um recipiente que tem uma superfície interna definindo um volume interno e compreendendo paredes lateral e inferior contíguas entre si, e tendo uma ou mais aberturas. Podem ter uma estrutura semelhante a copo e tem uma abertura com um aro e é formado por um topo de cartucho e uma parte inferior de recipiente que são configuráveis para definir um ou mais orifícios de entrada e um ou mais orifícios de dispensar. O topo do cartucho e parte inferior de recipiente são configuráveis para uma posição de contenção e uma posição de dispensar ou dosagem.

Em modalidades descritas aqui, o inalador de pó seco e cartucho formam um sistema de inalação que pode ser estruturalmente configurado para efetuar uma resistência de fluxo de ar modular ou sintonizável, como pode ser efetuado por variar a área em seção transversal em qualquer seção dos condutos de fluxo de ar do sistema. Em uma modalidade, o sistema inalador de pó seco pode ter um valor de resistência de fluxo de ar de aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. Em outras modalidades, uma válvula de retenção pode ser empregada para evitar fluxo de ar através do inalador até uma queda desejada de pressão, como 4 kPa tiver sido obtida, em cujo ponto a resistência desejada atinge um valor compreendido na faixa dada aqui.

As figuras 48-54 ilustram ainda outra modalidade do inalador de pó seco. A figura 48 representa um inalador 900 em uma configuração aberta que é estruturalmente configurada similarmente como o inalador 300 mostrado nas figuras 12-15B. o inalador 900 com-

preende o bocal 930 e a submontagem de alojamento 920 que são fixadas entre si por uma articulação de modo que o bocal 930 pivota em relação à submontagem de alojamento 920. O bocal 930 compreende ainda painéis laterais integralmente formados 932 mais largos do que o alojamento 920, que engatam com as protuberâncias de alojamento 905 para obter a configuração fechada do inalador 900. O bocal 930 compreende ainda entrada de ar 910, saída de ar 935; conduto de fluxo de ar 940 se estendendo a partir da entrada de ar 910 até a saída de ar 935 para contatar os lábios ou boca de um usuário, e abertura 955 na superfície inferior ou de pico que se comunica com o conduto de fluxo de ar 940 do inalador. A figura 49 ilustra o inalador 900 em uma vista detalhada, mostrando as partes componentes do inalador, incluindo o bocal 930 e submontagem de alojamento 920. Como representado na figura 49, o bocal é configurado com um componente único e compreende ainda uma barra, cilindro ou tubo 911 configurado com dentes ou engrenagem 913 para articular com o alojamento 920 de modo que o movimento do bocal 930 em relação ao alojamento 920 em uma direção angular obtém fechamento do dispositivo. Um canal de ar 912 pode ser fornecido para o alojamento que pode orientar um fluxo de ar em direção à entrada de ar do bocal, 910. O canal de ar 912 é configurado de modo que em uso, o dedo de um usuário colocado sobre o canal não pode limitar ou obstruir fluxo de ar para dentro do conduto de ar 940.

A figura 48 ilustra a submontagem de alojamento 920 compreendendo uma área de montagem ou colocação de cartucho 908 e um encaixe 918 que é configurado para definir uma entrada de ar quando o inalador está em uma configuração fechada. A figura 49 ilustra o alojamento 920 como um invólucro, compreendendo ainda duas partes componentes para facilidade de fabricação, embora um número maior ou menor de partes possa ser utilizado, incluindo uma bandeja 922, e uma cobertura 925. A bandeja 922 é configurada com encaixes 914 configurados próximo a sua extremidade distal que aloja a barra, cilindro ou tubo 911 na formação de uma articulação com bocal 930. A bandeja 922 também aloja o trenó 917. O trenó 917 é configurado para ser móvel dentro da bandeja 922 e tem uma área de recebimento de cartucho 921 e uma estrutura semelhante a braço tendo aberturas 915 para engatar os dentes ou engrenagem 913 do bocal 930 de modo que no fechamento do dispositivo para uso, o movimento do bocal 930 em relação ao alojamento 920 move o trenó em uma direção próxima, que resulta no trenó encostando-se a um recipiente de cartucho assentado no suporte de inalador ou área de montagem 908 e transloca o recipiente a partir de uma posição de contenção para uma posição de dosagem. Nessa modalidade, um cartucho assentado no suporte de cartucho 908 tem a abertura de entrada de ar em uma configuração de dosagem voltada em direção a extremidade próxima do inalador ou usuário. A cobertura de alojamento 925 é configurada de modo que possa fixar seguramente à bandeja 922 por ter, por exemplo, protuberâncias 926 estendendo a partir da margem inferior como mecanismo de fixação. A figura 50 ilustra o inalador 900 na configuração aberta representando

a posição e orientação de um cartucho 150 em uma configuração de contenção para montar no inalador. A figura 51 ilustra ainda o inalador 900 na configuração aberta com o cartucho 150 assentado no suporte de cartucho na configuração de contenção. A figura 51 ilustra uma seção média-longitudinal do inalador na figura 51 mostrando a posição da engrenagem 913 em relação ao trenó 917 na configuração de contenção do recipiente de cartucho 151, que encosta no trenó 917. Nessa modalidade, o recipiente 151 move em relação ao topo do cartucho 156. Após fechar o inalador 900 (figura 53) e à medida que o bocal 930 se move para obter uma configuração fechada, o trenó 917 empurra o recipiente 151 até que a configuração de dosagem seja obtida e abertura de bocal 955 deslize sobre o ressalto de cartucho 126 de modo que orifícios de dispensar 127 estão em comunicação com o conduto de bocal 940 e uma via de fluxo de ar é estabelecida para dosagem através da abertura de entrada de ar 918, entrada de ar de cartucho 919 e orifícios de dispensar 127 no conduto de ar 940. Como visto na figura 54, o bocal 930 e portanto, o conduto de ar 940 têm uma configuração no formato de ampulheta, relativamente afilada aproximadamente na extremidade média a distal. Nessa modalidade, o trenó 917 é configurado de modo que quando o inalador é aberto após uso, o trenó não pode reconfigurar um cartucho para a configuração de contenção. Em algumas variações dessa modalidade, pode ser possível ou desejável reconfigurar o cartucho.

Em modalidades reveladas aqui, aberturas de inalador, por exemplo, 155, 255, 355, 955 podem ser dotadas de uma vedação, por exemplo, nervuras trituradas, superfícies conformáveis, gaxetas, e anéis-o para evitar vazamento de fluxo de ar para dentro do sistema de modo que o fluxo de ar somente se desloque através do cartucho. Em outra modalidade, para efetuar a vedação, a vedação pode ser fornecida ao cartucho. Os inaladores são também dotados de uma ou mais zonas de desaglomeração, que são configuradas para minimizar acúmulo de pó ou depósito. Zonas de desaglomeração são fornecidas, por exemplo, no cartucho, incluindo, no recipiente e orifícios de dispensar, e em um ou mais locais no conduto de ar do bocal.

Nas modalidades reveladas aqui, o sistema inalador de pó seco é configurado para ter uma distribuição predeterminada de equilíbrio de fluxo em uso, tendo uma primeira via de fluxo através do cartucho e segunda via de fluxo através, por exemplo, do conduto de ar do bocal. A figura 55 e a figura 56 representam uma representação esquemática de condutos de ar estabelecidos pelo cartucho e configurações estruturais de inalador que orientam o equilíbrio de distribuição de fluxo. A figura 55 representa a direção geral de fluxo dentro de um cartucho na posição de dispensar ou dosar de um inalador de pó seco como mostrado pelas setas. A figura 56 ilustra o movimento do fluxo de uma modalidade de um inalador de pó seco mostrando as vias de fluxo do inalador na posição de dosagem como indicado pelas setas.

O equilíbrio de fluxo de massa dentro de um inalador é aproximadamente 10% a 70% do volume passando através da via de fluxo de cartucho, e aproximadamente 30% a 90% através da porção de início do conduto de bocal. Nessa modalidade, a distribuição de fluxo de ar através do cartucho mistura o medicamento em um modo de tombar para fluidificar ou aerossolizar o medicamento de pó seco no recipiente de cartucho. Fluxo de ar que fluidiza o pó no recipiente então eleva o pó e gradualmente deixa o mesmo sair do recipiente de cartucho através dos orifícios de dispensar, a seguir cisalhamento do fluxo de ar que entra no conduto de bocal converge com o fluxo de ar que contém medicamento emanando do recipiente de cartucho. O fluxo de ar de saída dosado ou predeterminado a partir do cartucho converge com fluxo de ar de desvio que entra no conduto de ar do bocal para diluir adicionalmente e desaglomerar o medicamento em pó antes de sair do orifício de saída do bocal e entrar no paciente.

Ainda em outra modalidade, um sistema de inalação para distribuir uma formulação de pó seco a um paciente é fornecido, compreendendo um inalador que compreende uma área de montagem de recipiente configurada para receber um recipiente, e um bocal tendo pelo menos duas aberturas de entrada e pelo menos uma abertura de saída; em que uma abertura de entrada de pelo menos duas aberturas de entrada está em comunicação de fluido com a área de recipiente, e uma de pelo menos duas aberturas de entrada está em comunicação de fluido com a área de recipiente, e uma de pelo menos duas aberturas de entrada está em comunicação de fluido com pelo menos uma abertura de saída através de uma trajetória de fluxo configurada para desviar a área de recipiente para distribuir a formulação de pó seco ao paciente; em que o conduto de fluxo configurado para desviar a área de recipiente distribui 30% a 90% do fluxo total que passa através do inalador durante inalação.

Em outra modalidade, também é fornecido um sistema de inalação para distribuir uma formulação em pó seco a um paciente, compreendendo um inalador de pó seco que compreende uma região de recipiente e um recipiente; o inalador de pó seco e recipiente combinado são configurados para ter condutos de fluxo rígidos em uma configuração de dosagem e uma pluralidade de regiões estruturais que fornecem um mecanismo para desaglomeração de pó do sistema de inalação em uso; em que pelo menos um da pluralidade de mecanismos para desaglomeração é uma abertura de exclusão de tamanho aglomerado na região de recipiente tendo uma dimensão menor entre 0,5 mm e 3 mm.

Em uma modalidade alternativa, é fornecido um sistema de inalação para distribuir uma formulação em pó seco a um paciente, compreendendo um inalador de pó seco que compreende um bocal e um recipiente; o inalador de pó seco e recipiente combinado são configurados para ter condutos de fluxo rígido em uma configuração de dosagem e uma pluralidade de regiões estruturais que fornecem um mecanismo para desaglomeração de pó do sistema de inalação em uso; em que pelo menos um da pluralidade de mecanismos para

desaglomeração é um conduto de ar configurado no bocal que orienta fluxo em uma abertura de saída em comunicação de fluido com o recipiente. Em modalidades específicas, o sistema de inalação inclui um recipiente compreendendo ainda um mecanismo para desaglomeração de pó coeso que compreende uma estrutura semelhante a copo configurada para guiar um fluxo que entra no recipiente para girar, recirculando no volume interno da estrutura semelhante a copo e elevando um medicamento em pó de modo a arrastar nos aglomerados de pó no fluxo até que a massa de pó seja pequena o bastante antes de sair do recipiente. Nessa modalidade, a estrutura semelhante a copo tem um ou mais raios configurados para evitar estagnação de fluxo.

Em modalidades descritas aqui, o cartucho é estruturalmente configurado tendo a abertura de entrada em proximidade estreita com os orifícios de dispensar em um eixo geométrico vertical e horizontal. Por exemplo, a proximidade da entrada aos orifícios de dispensar pode ser imediatamente ao lado da entrada de ar até aproximadamente dentro de uma largura de cartucho, embora essa relação possa variar dependendo da taxa de fluxo, propriedades físicas e químicas do pó. Devido a essa proximidade, fluxo a partir da entrada cruza a abertura até os orifícios de dispensar no cartucho criando uma configuração de fluxo que inibe pó fluidificado ou pó arrastado no fluxo de ar, de sair do cartucho. Desse modo, durante uma manobra de inalação, fluxo que entra no recipiente de cartucho pode efetuar queda da formulação de pó seco no recipiente de cartucho, e pó fluidificado que se aproxima dos orifícios de dispensar ou saída de um cartucho pode ser impedido pelo fluxo de entrar no orifício de entrada do cartucho, desse modo, o fluxo no cartucho pode ser restringido de sair do recipiente de cartucho. Devido a diferenças em inércia, densidade, velocidade, interação de carga, posição do fluxo, somente certas partículas podem navegar na trajetória necessária para sair dos orifícios de dispensar. Partículas que não passam através do orifício de saída devem continuar a tombar até que possuam a massa, carga, velocidade ou posição adequada. Esse mecanismo, com efeito, pode dosar a quantidade de medicamento que sai do cartucho e pode contribuir para desaglomeração de pó. Para ajudar ainda mais a dosar o pó fluidificado que sai, o tamanho e número de orifícios de dispensar podem ser variados. Em uma modalidade, dois orifícios de dispensar são utilizados, configurados para serem de formato circular, cada com 0,10 cm de diâmetro e posicionados próximo à abertura de entrada aproximadamente na linha central média do recipiente a aproximadamente 0,2 cm da linha central em direção ao orifício de entrada de ar. Outras modalidades podem, por exemplo, ter orifícios de dispensar de vários formatos incluindo retangular onde a área em seção transversal de um ou mais orifícios de dispensar varia de 0,05 cm² a aproximadamente 0,25 cm². Em algumas modalidades, os tamanhos variando dos orifícios de dispensar podem ser de aproximadamente 0,05 cm a aproximadamente 0,25 cm em diâmetro. Outros formatos e áreas em seção transversal podem ser empregados desde que sejam similares em área em

seção transversal aos valores dados aqui. Alternativamente, para pó mais coeso a área em seção transversal maior do orifício de dispensar pode ser fornecida. Em certas modalidades, a área em seção transversal do orifício de dispensar pode ser aumentada dependendo do tamanho dos aglomerados em relação à dimensão de abertura mínima do orifício ou orifícios de modo que o comprimento em relação à largura do porto permanece grande. Em uma modalidade, a abertura de admissão é mais larga em dimensão do que a largura do orifício ou orifícios de dispensar. Em modalidades onde a abertura de admissão é retangular, a abertura de entrada de ar compreende uma largura que varia de aproximadamente 0,2 cm aproximadamente até a largura máxima do cartucho. Em uma modalidade a altura é aproximadamente 0,15 cm, e a largura de aproximadamente 0,40 cm. Em modalidades alternativas, o recipiente pode ter uma altura de aproximadamente 0,05 cm a aproximadamente 0,40 cm. Em modalidades específicas, o recipiente pode ser de aproximadamente 0,4 cm a aproximadamente 1,2 cm em largura, e de aproximadamente 0,6 cm a aproximadamente 1,2 cm em altura. Em uma modalidade, o recipiente pode compreender um ou mais orifícios de dispensar tendo e cada um dos orifícios pode ter um diâmetro entre 0,012 cm e aproximadamente 0,25 cm.

Em sistemas de inalação específicos, é fornecido um cartucho para um inalador de pó seco, compreendendo um topo de cartucho e um recipiente, em que o topo de cartucho configurado relativamente plano e tendo uma ou mais aberturas e um ou mais flanges tendo trilhas configuradas para engatar o recipiente, o recipiente tendo uma superfície interna que define um volume interno e é movelmente fixada às trilhas em um ou mais flanges no topo de cartucho e configuráveis para obter uma posição de contenção e uma posição de dispensar ou dosagem por mover ao longo das trilhas de um ou mais flanges.

Em outra modalidade, o sistema de inalação compreende um invólucro tendo um ou mais orifícios de saída configurados para excluir uma massa em pó de uma composição de pó seco tendo uma dimensão menor, maior do que 0,5 milímetro e menor do que 3 mm. Em uma modalidade, um cartucho para um inalador de pó seco, compreendendo um invólucro tendo duas ou mais partes rígidas; o cartucho tendo um ou mais orifícios de entrada e um ou mais orifícios de dispensar, em que um ou mais orifícios de entrada têm uma área em seção transversal total que é maior do que a área em seção transversal total dos orifícios de dispensar, incluindo onde a área em seção transversal total de um ou mais orifícios de dispensar varia de 0,05 cm² a aproximadamente 0,25 cm².

Em uma modalidade, um método para desaglomerar e dispersar uma formulação em pó seco para inalação, compreendendo as etapas de: gerar um fluxo de ar em um inalador de pó seco compreendendo um bocal e um recipiente tendo pelo menos um orifício de entrada e pelo menos um orifício de dispensar e contendo uma formulação de pó seco; o recipiente formando um conduto de ar entre pelo menos um orifício de entrada e pelo menos

um orifício de dispensar e o orifício de entrada orienta uma porção do fluxo de ar que entra no recipiente pelo menos um orifício de dispensar; permitir que o fluxo de ar tombe pó dentro do recipiente de modo a elevar e misturar o medicamento em pó seco no recipiente para formar uma mistura de medicamento de fluxo de ar; e acelerar o fluxo de ar que sai do recipiente através pelo menos de um orifício de dispensar. Nessa modalidade, o medicamento em pó que passa através dos orifícios de dispensar pode acelerar imediatamente devido à redução em área em seção transversal dos orifícios de saída em relação ao orifício de entrada. Essa alteração em velocidade pode desaglomerar adicionalmente o medicamento em pó fluidificado e aerossolizado durante inalação. Adicionalmente, devido à inércia das partículas ou grupos de partículas no medicamento fluidificado, a velocidade das partículas que saem dos orifícios de dispensar não é igual. O fluxo de ar que se move mais rápido no conduto de bocal transmite uma força de arrasto ou cisalhamento em cada partícula ou grupo de partículas do pó fluidificado que se move mais lentamente saindo do orifício ou orifícios de dispensar ou saída, o que pode desaglomerar ainda mais o medicamento.

O medicamento em pó que passa através do orifício ou orifícios de dispensar acelera imediatamente devido à redução em área em seção transversal dos orifícios de dispensar ou saída em relação ao recipiente, que são projetados para serem mais estreitos em área em seção transversal do que a entrada de ar do recipiente. Essa alteração em velocidade pode desaglomerar ainda mais o medicamento em pó fluidificado. Adicionalmente, devido à inércia das partículas ou grupos de partículas no medicamento fluidificado, a velocidade das partículas que saem dos orifícios de dispensar e a velocidade do fluxo que passa pelos orifícios de dispensar não é igual.

Em modalidades descritas aqui, o pó que sai dos orifícios de dispensar pode acelerar ainda mais, por exemplo, por uma alteração transmitida em direção e/ou velocidade do medicamento fluidificado. A alteração direcional de pó fluidificado que sai do orifício de dispensar e entra no conduto de bocal pode ocorrer em um ângulo de aproximadamente 0° a aproximadamente 180° , por exemplo, aproximadamente 90° , em relação ao eixo geométrico do orifício de dispensar. A alteração em velocidade de fluxo e direção pode desaglomerar adicionalmente o pó fluidificado através dos condutos de ar. A alteração em direção pode ser realizada através de alterações de configuração geométrica do conduto de fluxo de ar e/ou por impedir que o fluxo de ar saia dos orifícios de dispensar com um fluxo de ar secundário que entra na entrada de bocal. O pó fluidificado no conduto de bocal expande e desacelera à medida que entra na porção de colocação oral do bocal antes de sair devido a um aumento em área em seção transversal no conduto. Gás retido nos aglomerados também expande e pode ajudar a romper as partículas individuais. Esse é um mecanismo de desaglomeração adicional das modalidades descritas aqui. Fluxo de ar contendo medicamento pode entrar na cavidade oral do paciente e ser distribuído eficazmente por exemplo na circu-

lação pulmonar.

Cada dos mecanismos de desaglomeração descrito aqui e parte do sistema de inalação representam uma abordagem de multiestágios que maximiza desaglomeração de pó. A desaglomeração máxima e distribuição de pó podem ser obtidas por otimizar o efeito de cada mecanismo individual, incluindo um ou mais condutos de aceleração/desaceleração, arrasto ou expansão de gás retido nos aglomerados, interações de propriedades de pó com aquelas das propriedades de material de componentes de inalador, que são características integrais do presente sistema inalador. Nas modalidades descritas aqui, os inaladores são dotados de condutos de ar relativamente rígidos ou sistema de encanamento para maximizar desaglomeração de medicamento em pó de modo que haja consistência da descarga de medicamento em pó a partir do inalador durante uso repetido. Uma vez que os presentes inaladores são dotados de condutos que são rígidos ou permanecem iguais e não podem ser alterados, variações da arquitetura de conduto de ar resultando de perfuração de filmes ou desprendimento de filmes associadas a inaladores da técnica anterior utilizando blister packs são evitadas.

Em uma modalidade, é fornecido um método de desaglomerar uma formulação em pó em um sistema de inalação de pó seco, compreendendo: fornecer a formulação de pó seco em um recipiente tendo um volume interno a um inalador de pó seco; permitir que um fluxo entre no recipiente que é configurado para orientar um fluxo a elevar, arrastar e circular a formulação de pó seco até que a formulação de pó compreenda massas de pó suficientemente pequenas para passar através de uma ou mais aberturas de dispensar para dentro de um bocal. Nessa modalidade, o método pode compreender ainda a etapa de acelerar as massas de pó arrastadas no fluxo que sai de uma ou mais aberturas de dispensar e entrar no bocal.

Em modalidades reveladas aqui, um medicamento em pó seco é dispensado com consistência a partir do inalador em menos de aproximadamente 2 segundos. O presente sistema inalador tem um valor de resistência elevada de aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,20 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. Portanto, no sistema que compreende um cartucho, quedas de pressão de inalação de pico aplicadas entre 2 e 20 kPa produzem taxas de fluxo de pico resultantes através do sistema aproximadamente entre 7 e 70 litros por minuto. Essas taxas de fluxo resultam em mais de 75% do conteúdo do cartucho dispensado em massas de enchimento entre 1 e 30 mg de pó. Em algumas modalidades, essas características de desempenho são obtidas por usuários finais em uma única manobra de inalação para produzir percentagem de dispensa de cartucho maior do que 90%. Em certas modalidades, o inalador e sistema de cartucho são configurados para fornecer uma dose única por descarregar pó a partir do inalador como um fluxo contínuo, ou como um ou mais pulsos de pó distribuído para um paciente. Em uma modalidade, um sistema de inalação para distribuir

uma formulação de pó seco para o pulmão de um paciente é fornecido, compreendendo um inalador de pó seco configurado para ter condutos de fluxo com uma resistência total a fluxo em uma configuração de dosagem que varia em valor de 0,065 a aproximadamente 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. Nessa e em outras modalidades, a resistência total a fluxo do sistema de inalação é relativamente constante através de uma faixa de diferencial de pressão entre 0,5 kPa e 7 kPa.

A configuração estrutural do inalador permite que o mecanismo de desaglomeração produza frações respiráveis maiores do que 50% e partículas menores do que 5,8 μm . Os inaladores podem descarregar mais de 85% de um medicamento em pó contido em um recipiente durante uma manobra de inalação. Genericamente, os inaladores aqui representados na figura 151 podem descarregar mais de 90% do conteúdo do cartucho ou conteúdo de recipiente em menos de 3 segundos em diferenciais de pressão entre 2 e 5 kPa com massas de enchimento que variam até 30 mg.

Embora os presentes inaladores sejam principalmente descritos como acionados por respiração, em algumas modalidades, o inalador pode ser dotado de uma fonte para gerar o diferencial de pressão exigido para desaglomerar e distribuir uma formulação de pó seco. Por exemplo, um inalador pode ser adaptado a uma fonte acionada por gás, como fonte de energia armazenada de gás comprimido, como de uma lata de nitrogênio, que pode ser fornecida nos orifícios de entrada de ar. Um espaçador pode ser fornecido para capturar a coluna de modo que o paciente possa inalar em um ritmo confortável.

Em modalidades descritas aqui, o inalador pode ser fornecido como um inalador reutilizável ou como um inalador de uso único. Em modalidades alternativas, um princípio similar de desaglomeração pode ser adaptado para inaladores de multidose, em que o inalador pode compreender uma pluralidade, por exemplo, de estruturas semelhantes a cartucho em uma bandeja única e uma dose única pode ser cronometrada conforme necessário. Em variações dessa modalidade, o inalador de multidose pode ser dotado de doses suficientes, por exemplo, para um dia, uma semana ou um suprimento de um mês de uma medicação. Nas modalidades de multi-doses descritas aqui, a conveniência de usuário final é otimizada. Por exemplo, em regimes de jantar a dosagem de café da manhã, almoço e jantar é obtida para um curso de 7 dias em um dispositivo único. Conveniência de usuário final adicional é fornecida por um mecanismo indicador que indica o dia e dosagem, por exemplo, dia 3 (D3), hora de almoço (L). Uma modalidade exemplar é ilustrada nas figuras 57-68, em que o inalador 950 compreende um formato relativamente circular que compreende uma pluralidade de unidades de dosagem como parte de um sistema de cartucho semelhante a disco. O inalador 950 compreende um bocal 952 tendo uma entrada de ar 953 e saída de ar 954 e submontagem de alojamento 960. O bocal 952 é configurado para ter um formato relativamente de ampulheta e portanto o conduto de ar 980 (figura 67) é configurado com um

formato correspondente. O bocal 952 também compreende uma cobertura para engatar-se com a submontagem de alojamento 960 e um conduto de ar 980 tendo uma abertura 985 (figura 67) que se comunica com o interior da submontagem de alojamento 960.

A figura 58 é uma vista detalhada do inalador da figura 57 mostrando as partes componentes, incluindo bocal 952; submontagem de alojamento 960 compreendendo múltiplas partes, incluindo cobertura inferior ou bandeja 955, um acionador 956 tendo uma catraca 957, um sistema de disco de cartucho com uma porção de bandeja inferior 958 e uma porção de tampa 959 e uma placa ou disco de vedação 961. Em uma modalidade, uma mola pode ser dotada de catraca 957 para indexar a bandeja 958. A bandeja de alojamento 955 é estruturalmente configurada de modo que possa engatar seguramente com o bocal, por exemplo, encaixes por pressão, solda ultra-sônica, roscas e similares. A figura 59 ilustra a porção de bandeja inferior 958 do sistema de disco de cartucho mostrando um mecanismo de engrenagem externa 963 e um mecanismo de engrenagem interna 964 com posição relativa em torno do eixo geométrico central do disco de cartucho. O sistema de cartucho é configurado para ter uma abertura centralmente localizada para engatar com o acionador. A figura 59 também mostra a posição da pluralidade de recipientes de dose unitária 962, cada configurada com a mesma dimensão e formato e são radialmente localizadas em direção à periferia do sistema de disco de cartucho. A figura 60 ilustra a bandeja de alojamento mostrando o acionador 956 e o sistema de catraca 957, 957' no lugar sem uma mola de retorno. A figura 61 representa a porção inferior 958 do sistema de disco de cartucho mostrando a pluralidade de recipientes 962 radialmente localizados no disco e também mostrando uma área em relevo relativamente circular 965 que compreende duas projeções 966 colocadas no plano horizontal do disco e uma segunda projeção 967 localizada no eixo geométrico central e se projetando para cima e perpendicular ao disco. A figura 62 ilustra a bandeja de alojamento 955 com o sistema de disco de cartucho 958, 959, acionador 956, e sistema de catraca montado na mesma.

A figura 63 representa o sistema de disco de cartucho do inalador 950 em uma configuração montada que mostra a pluralidade de recipientes 962 e pode engatavelmente fixar entre si para fornecer contenção de pó. A porção de tampa de sistema de cartucho 959 compreende uma pluralidade de topos semelhantes a cartucho 970 que em alinhamento corresponde aos recipientes 962 da bandeja inferior do sistema de disco de cartucho para formar uma pluralidade de unidades de cartucho de dose unitária no sistema de disco de cartucho. O alinhamento da tampa de sistema de cartucho 959 e porção de bandeja inferior é obtido pela porção de tampa 959 tendo uma abertura centralmente localizada 969 configurada com dois encaixes 968 que engatam seguramente com a área em relevo da porção de bandeja inferior 958. Nessa modalidade, o sistema de disco de cartucho também é configurado para ter uma pluralidade de entradas de ar 971 e uma pluralidade de orifícios de dis-

pensar 972, em que cada cartucho de dose unitária compreende pelo menos uma entrada de ar 971 e um ou mais orifícios de dispensar 972. A figura 64 mostra uma seção transversal de um sistema de disco de cartucho 958, 959 mostrando entrada de ar 971 que estabelece uma via de conduto de ar no compartimento interior do recipiente com os orifícios de dispensar 972 de modo que um fluxo de ar que entra no compartimento de unidade entra através da entrada de ar 971, tomba dentro do recipiente e sai através dos orifícios de dispensar.

A figura 65 ilustra a submontagem de alojamento 960 montada com suas partes componentes, em particular, o disco de vedação 961 é ilustrado compreendendo uma abertura 977 localizada em direção à borda do disco que alinha com os orifícios de dispensar 972 de um cartucho de dose unitária do sistema de disco de cartucho na posição de dosagem. O disco de vedação 961 também é configurado para vedar orifícios de dispensar 972 e entradas de ar 971 no cartucho de dose unitária do sistema de disco de cartucho, exceto pelo cartucho de dose unitária que está em alinhamento com a abertura 977. Desse modo, a contenção de pó em um sistema de cartucho cheio é mantida. O disco de vedação 961 tem também uma abertura central 975 e uma pluralidade de estruturas semelhantes a mola, exemplificadas como elementos de ondulação, ou braços 973 estendendo a partir da porção interna de disco com referência ao eixo geométrico central, que forma uma pluralidade de aberturas 976 que permitem fluxo de ar para o interior do inalador 950 e para dentro do cartucho de dose unitária sendo dispensado quando em uso. A figura 66 é uma seção transversal da sub-montagem de alojamento 960 mostrando a configuração de disco de vedação 961 que limita passagem de ar para dentro do cartucho de dose unitária de todas as unidades de cartucho exceto na abertura 977 do sistema de disco de cartucho de disco de vedação. A figura 67 mostra o inalador 950 em seção transversal mostrando a configuração de dosagem, em que o bocal mostra o conduto de ar 980 e abertura de bocal 985 alinhada com os orifícios de dispensar 972 de um cartucho de dose unitária e abertura 977 do disco de vedação. As outras unidades no cartucho estão em contenção por disco de vedação 961.

Nessa modalidade, o dispositivo inalador 950 é simples de usar e pode ser utilizado um cartucho de cada vez e para dosagem. Após todas as dosagens serem dispensadas o inalador pode ser disposto ou recarregado com um novo sistema de disco de cartucho. Nessa modalidade, o movimento de uma posição inicial para um cartucho adjacente é efetuado pelo acionador 956 através de um sistema de catraca complementar 957. Uma catraca que é fixada ao acionador avança o disco de cartucho, enquanto outra retém o disco de cartucho no lugar enquanto o acionador reajusta para sua posição original.

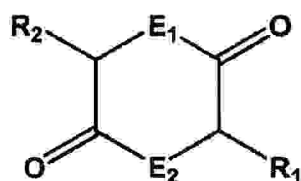
As figuras 68 até 79 ilustram uma modalidade alternativa de um inalador de multidoses 990 compreendendo um bocal 952 e um corpo de inalador 991. O bocal 952 tendo um orifício de entrada de ar 953, um orifício de saída de ar 954 e configurado para ter um

formato relativamente de ampulheta tendo uma abertura para comunicar com o corpo 991 e fixado ao corpo de inalador 991. As figuras 69-73 revelaram as várias partes componentes do inalador 990. Nessa modalidade, o corpo de inalador 991 compreende várias partes com o sistema de disco de cartucho que forma a parte inferior do corpo 991. A figura 74 mostra uma montagem de acionamento de engrenagem compreendendo a primeira engrenagem 992 e uma segunda engrenagem 993 é utilizada para girar um cartucho de dose unitária para alinhamento com a abertura de bocal para dispensa. Um sistema indicador alfanumérico pode ser aplicado ao recipiente de cartucho para indicar a unidade de dose sendo dispensada. A figura 75 mostra o sistema de unidade de cartucho compreendendo a porção de bandeja inferior 958 que compreende uma pluralidade de cavidades ou recipientes de dose unitária 962 radialmente localizados e uma pluralidade de orifícios de entrada de ar, e uma porção superior ou tampa 959 compreendendo uma placa de cobertura de cartucho que pode ser colada ou soldada permanentemente no disco inferior contendo as cavidades. A figura 76 mostra uma vista traseira do sistema de disco de cartucho e a figura 77 mostra uma vista frontal do disco de cartucho compreendendo uma pluralidade de topos de cartucho que podem ser móveis no cartucho a partir de uma posição de contenção para uma posição de dosagem. A figura 78 mostra uma vista inferior do sistema de cartucho do inalador 990 mostrando a posição numericamente, representada por pelo menos um numeral 994 da ordem na qual as doses são dispensadas. A figura 79 mostra uma vedação de disco tendo uma abertura para alinhar com os orifícios de dispensar de um cartucho de dose unitária do sistema de disco de cartucho.

Em uma modalidade, o medicamento de pó seco pode compreender, por exemplo, uma dicetopiperazina e um ingrediente farmacêuticamente ativo. Nessa modalidade, o ingrediente farmacêuticamente ativo ou agente ativo pode ser qualquer tipo dependendo da doença ou condição a ser tratada. Em outra modalidade, a dicetopiperazina pode incluir, por exemplo, moléculas simétricas e dicetopiperazinas assimétricas tendo utilidade para formar partículas, micropartículas e similares, que podem ser utilizadas como sistemas de veículo para a distribuição de agentes ativos a um sítio alvo no corpo. O termo “agente ativo” é mencionado aqui como o agente terapêutico, ou molécula como proteína ou peptídeo ou molécula biológica, a ser encapsulada, associada, unida, complexada ou retida em ou adsorvida sobre a formulação de dicetopiperazina. Qualquer forma de um agente ativo pode ser combinada com uma dicetopiperazina. O sistema de distribuição de droga pode ser utilizado para distribuir agentes biologicamente ativos tendo atividades terapêutica, profilática ou de diagnóstico.

Uma classe de agentes de distribuição de droga que foi utilizada para produzir micropartículas que superam problemas na técnica farmacêutica como instabilidade de droga e/ou absorção ruim, são os 2,5-dicetopiperazinas, 2,5-dicetopiperazinas são representados

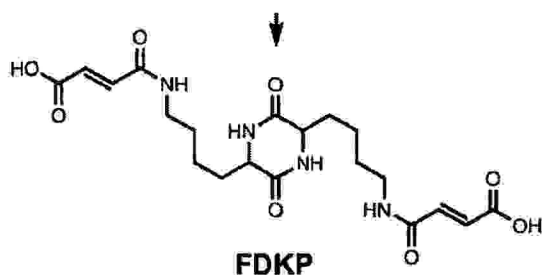
pelo composto da fórmula geral 1 como mostrado abaixo onde E=N. um ou ambos os nitrogênios podem ser substituídos com oxigênio para criar os análogos de substituição dicetomorfolina e dicetodioxana, respectivamente.



Fórmula 1

Esses 2,5 dicetopiperazinas foram mostrados como sendo úteis em distribuição de droga, particularmente aquelas contendo grupos R ácidos (vide, por exemplo, as patentes US números 5.352.461 intitulada "Self assembling diketopiperazine drug delivery system"; 5.503.852 intitulada "Method for making self-assembling diketopiperazine drug delivery system"; 6.071.497 intitulada "Microparticles for lung delivery comprising diketopiperazine"; e 6.331.318 intitulado "Carbon-substituted diketopiperazine delivery system," cada uma das quais é incorporada aqui a título de referência na íntegra por tudo que revela em relação a dicetopiperazinas e distribuição de droga mediada por dicetopiperazina). Dicetopiperazinas podem ser formadas em micropartículas de adsorção de droga. Essa combinação de uma droga e uma dicetopiperazina pode transmitir características de estabilidade de droga e/ou absorção aperfeiçoadas. Essas micropartículas podem ser administradas por várias vias de administração. Como pós secos essas micropartículas podem ser distribuídas por inalação a áreas específicas do sistema respiratório, incluindo o pulmão.

A dicetopiperazina de fumarila (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-diketopiperazina; FDKP) é uma dicetopiperazina preferida para aplicações pulmonares:



FDKP provê uma matriz de micropartícula benéfica porque tem baixa solubilidade em ácido porém é facilmente solúvel em pH básico ou neutro. Essas propriedades permitem que FDKP cristalize sob condições ácidas e os cristais de auto-montam para formar partículas. As partículas dissolvem facilmente sob condições fisiológicas onde o pH é neutro. Em uma modalidade, as micropartículas reveladas aqui são micropartículas de FDKP carregadas com um agente ativo como insulina.

FDKP é uma molécula quiral tendo trans e cis isômeros com relação à disposição dos substituintes nos carbonos substituídos no anel DKP. Como descrito no pedido de pa-

tente provisional US número ____/____ intitulado DIKETOPIPERAZINE MICROPARTICLES WITH DEFINED ISOMER CONTENTS depositado na mesma data da presente revelação, desempenho aerodinâmico mais robusto e consistência de morfologia de partícula podem ser obtidos por confinar o teor de isômero a aproximadamente 45-65% trans. A razão de isômero pode ser controlada na síntese e recristalização da molécula. A exposição à base promove epimerização de anel levando à racemização, por exemplo, durante a remoção de grupos de proteção a partir dos grupos de carboxilato terminal. Entretanto, o aumento de teor de metanol do solvente nessa etapa leva a teor aumentado de trans isômero. O trans isômero é menos solúvel do que os cis isômeros e controle de temperatura e composição de solvente durante recristalização podem ser utilizados para promover ou reduzir enriquecimento para o trans isômero nessa etapa.

Micro partículas tendo um diâmetro entre aproximadamente 0,5 e aproximadamente 10 micron podem atingir os pulmões, passando com sucesso pela maioria das barreiras naturais. Um diâmetro menor do que aproximadamente 10 micron é necessário para navegar pela volta da garganta e um diâmetro de aproximadamente 0,5 micron ou maior é necessário para evitar ser exalado. Micropartículas de DKP com uma área superficial específica (SSA) entre aproximadamente 35 e aproximadamente 67 m²/g apresentam características benéficas para distribuição de drogas aos pulmões como desempenho aerodinâmico aperfeiçoado e adsorção de droga aperfeiçoada.

Como descrito no pedido de patente provisional US no. ____/____ intitulado DIKETOPIPERAZINE MICROPARTICLES WITH DEFINED SPECIFIC SURFACE AREAS depositado na mesma data que a presente revelação, a distribuição de tamanho e formato de cristais FDKP são afetados pelo equilíbrio entre a nucleação de novos cristais e o crescimento de cristais existentes. Os dois fenômenos dependem fortemente de concentrações e supersaturação em solução. O tamanho característico do cristal FDKP é uma indicação das taxas relativas de nucleação e crescimento. Quando a nucleação domina, muitos cristais são formados porém são relativamente pequenos porque todos competem pelo FDKP em solução. Quando o crescimento domina, há um número menor de cristais competindo e o tamanho característico dos cristais é maior.

A cristalização depende fortemente da supersaturação que, por sua vez, depende fortemente da concentração dos componentes nos fluxos de alimentação. A supersaturação mais elevada é associada à formação de muitos cristais pequenos; a supersaturação inferior produz menos cristais maiores. Em termos de supersaturação: 1) o aumento da concentração de FDKP eleva a supersaturação; 2) o aumento da concentração de amônio muda o sistema para pH mais elevado, eleva a solubilidade de equilíbrio e diminui a supersaturação; e 3) o aumento da concentração de ácido acético aumenta a supersaturação por deslocar o ponto final para pH mais baixo onde a solubilidade de equilíbrio é mais baixa. A diminuição

das concentrações desses componentes induz os efeitos opostos.

A temperatura afeta a formação de micropartícula de FDKP através de seu efeito sobre a solubilidade de FDKP e a cinética de nucleação de cristal FDKP e crescimento. Em temperaturas baixas, cristais pequenos são formados com SSA elevado. As suspensões dessas partículas apresentam viscosidade elevada indicando atrações fortes inter-partículas. Uma faixa de temperatura de aproximadamente 12 a aproximadamente 26°C produziu partículas com desempenho aerodinâmico aceitável (ou melhor) com vários sistemas inaladores incluindo sistemas inaladores revelados aqui.

Esses presentes dispositivos e sistemas são úteis na distribuição pulmonar ou pós com uma ampla faixa de características. As modalidades da invenção incluem sistemas que compreendem um inalador, um cartucho de dose unitária instalável ou integral, e pó de característica(s) definida(s) que fornecem uma faixa aperfeiçoada ou ótima de desempenho. Por exemplo, os dispositivos constituem um motor de desaglomeração eficiente e desse modo podem distribuir eficazmente pós coesos. Isso é distinto do curso perseguido por muitos outros que buscaram desenvolver sistemas de inalação de pó seco com base em fluxo livre de partículas de fluxo otimizado (vide, por exemplo, as patentes US números 5.997.848 e 7.399.528, pedido de patente US número 2006/0260777; e Ferrari e outros AAPS PharmSciTech 2004; 5(4) artigo 60). Desse modo, modalidades da invenção incluem sistemas do dispositivo mais um pó coeso.

A capacidade de coesão de um pó pode ser avaliada de acordo com sua capacidade de fluxo ou correlacionado com avaliações de formato e irregularidade como rugosidade. Como discutido na US Pharmacopeia USP 29, 2006 seção 1174 quatro técnicas comumente utilizadas na arte farmacêutica para avaliar a capacidade de fluxo de pó: ângulo de repouso; índice de compressibilidade (Carr's) e razão Hausner; fluxo através de um orifício; e métodos de célula de cisalhamento. Para os dois últimos nenhuma escala geral foi desenvolvida devido à diversidade de metodologia. O fluxo através de um orifício pode ser utilizado para medir a taxa de fluxo ou alternativamente determinar um diâmetro crítico que permite fluxo. Variáveis pertinentes são o formato e diâmetro do orifício, o diâmetro e altura do leito de pó, e o material do qual o aparelho é feito. Dispositivos de célula de cisalhamento incluem variedades cilíndricas, anulares e planas e oferecem grande grau de controle experimental. Para qualquer um desses dois métodos a descrição do equipamento e metodologia são cruciais, porém apesar da falta de escalas gerais são utilizados com sucesso para fornecer caracterizações relativas e qualitativas de capacidade de fluxo de pó.

O ângulo de repouso é determinado como o ângulo assumido por uma pilha semelhante a cone do material em relação a uma base horizontal sobre a qual foi derramado. A razão de Hausner é o volume não assentado dividido pelo volume derivado (isto é, o volume após derivação não produz alteração adicional em volume), ou alternativamente a densida-

de derivada dividida pela densidade de volume. O índice de compressibilidade (CI) pode ser calculado a partir da razão Hausner (HR) como

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

- Apesar de alguma variação em métodos experimentais escalas genericamente aceitas de propriedades de fluxo foram publicados para ângulo de repouso, índice de compressibilidade e razão de Hausner (Carr, RL, Chem. Eng. 1965, 72:163-168).

Tipo de fluxo	Ângulo de repouso	Razão de Hausner	Índice de compressibilidade (%)
Excelente	25-30°	1,00 – 1,11	≤ 10
Bom	31-35°	1,12 – 1,18	11 – 15
Razoável	36-40°	1,19 – 1,25	16 – 20
Passável	41-45°	1,26 – 1,34	21 – 25
Ruim	46-55°	1,35 – 1,45	26 – 31
Muito ruim	56-65°	1,46 – 1,59	32 – 37
Muito, muito ruim	≥ 66°	≥ 1,60	≥ 38

O código CEMA provê uma caracterização de certo modo diferente de ângulo de repouso.

Ângulo de repouso	Capacidade de fluxo
≤ 19°	Fluxo muito livre
20 – 29°	Fluxo livre
30 – 39°	Médio
≥ 40°	moroso

- Os pós com um tipo de fluxo de acordo com a tabela acima que é excelente ou bom podem ser caracterizados em termos de capacidade de coesão como não coeso ou minimamente coeso, e os pós com menor capacidade de fluxo como coeso e ainda dividindo os mesmos entre moderadamente coeso (correspondendo a tipo de fluxo razoável ou passável) e altamente coeso (correspondendo a qualquer grau de tipo de fluxo ruim). Ao avaliar ângulo de repouso pela escala CEMA os pós com um ângulo de repouso ≥ 30° podem ser considerados coesos e aqueles ≥ 40° altamente coesos. Os pós em cada uma dessas faixas, ou combinações dos mesmos, constituem aspectos de modalidades distintas da invenção.

Capacidade de coesão também pode ser correlacionada com rugosidade, uma medida da irregularidade da superfície de partícula. A rugosidade é a razão da área superficial específica efetiva da partícula para aquela para uma esfera equivalente:

$$\text{Rugosidade} = \frac{(SSA)_{\text{particle}}}{(SSA)_{\text{sphere}}}$$

Os métodos para medição direta de rugosidade, como permeamtria de ar, são também conhecidos na técnica. A rugosidade de 2 ou maior foi associada a capacidade de

coesão aumentada. Deve-se ter em mente que o tamanho de partícula também afeta a capacidade de fluxo de modo que partículas maiores (por exemplo, na ordem de 100 micron) podem ter capacidade de fluxo razoável apesar de certa rugosidade elevada. Entretanto, para partículas úteis para distribuição no pulmão profundo, como aqueles com diâmetros de partícula primária de 1-3 micron, rugosidade mesmo modestamente elevada ou 2-6 pode ser coesa. Pós altamente coesos podem ter rugosidade ≥ 10 (vide o exemplo A abaixo).

Muitos dos exemplos abaixo envolvem o uso de pós secos compreendendo dicetopiperazina de fumarila (bis-3,6-(N-fumarila-4-aminobutila)-2,5-dicetopiperazina; FDKP). As micropartículas componentes são agregados auto-montados de placas cristalinas. Pós compreendidos de partículas com superfícies semelhantes à placa são conhecidos por ter capacidade de fluxo genericamente ruim, isto é, são coesas. Realmente partículas esféricas lisas têm genericamente a melhor capacidade de fluxo, com a capacidade de fluxo genericamente diminuindo à medida que as partículas se tornam oblongas, têm bordas agudas, se tornam substancialmente bidimensionais e irregularmente moldadas, têm formatos de intertravamento irregulares, ou são fibrosas. Embora não desejando ser limitado, é entendimento atual dos requerentes que as placas cristalinas das microcristalinas de FDKP possam intercalar e intertravar contribuindo para a capacidade de coesão (o inverso de capacidade de fluxo) de pós de volume compreendendo as mesmas e adicionalmente tornando o pó mais difícil de desaglomerar do que pós menos coesos. Além disso, fatores que afetam a estrutura das partículas podem ter efeitos sobre desempenho aerodinâmico. Foi observado que à medida que a área superficial específica das partículas aumenta além de um valor limite seu desempenho aerodinâmico, medido como fração respirável, tende a diminuir. Adicionalmente, FDKP tem dois átomos de carbono quiral no anel de piperazina, de modo que os braços de N-fumarila-4-aminobutila podem estar em configurações cis ou trans com relação ao plano do anel. Foi observado que à medida que a razão trans-cis do FDKP utilizado na fabricação das micropartículas se afastar de uma faixa ótima incluindo a mistura racêmica a fração respirável é diminuída e em afastamentos maiores da faixa preferida a morfologia das partículas em SEM se torna visivelmente diferente. Desse modo as modalidades da invenção incluem sistemas do dispositivo mais pós DKP com áreas superficiais específicas compreendidas em faixas preferidas, e o dispositivo mais pós FDKP com razões de isômero trans-cis compreendidas em faixas preferidas.

Micropartículas de FDKP não modificadas ou carregadas com uma droga, por exemplo, insulina, constituem pós altamente coesos. Micropartículas de FDKP foram medidas para ter uma razão de Hausner de 1,8, um índice de compressibilidade de 47%, e um ângulo de repouso de 40°. Micropartículas de FDKP carregadas de insulina (TECHNOSPHERE® INSULIN; TI) foram medidas como tendo uma razão de Hausner de 1,57, um índice de compressibilidade de 36% e um ângulo de repouso de 50°±3°. Adicionalmente em teste de orifi-

cio crítico foi estimado que para estabelecer fluxo sob gravidade um diâmetro de orifício da ordem de 60-90 cm seria necessário (considere uma altura de leito de 76,2 cm; pressão aumentada aumentou o tamanho do diâmetro necessário. Sob condições similares um pó de fluxo livre exigiria um diâmetro de orifício da ordem de somente 1-2 cm (Taylor, M.K. e outros, AAPS PharmSciTech 1, art. 18).

Por conseguinte, em uma modalidade, o presente sistema de inalação compreende um inalador de pó seco e um recipiente para desaglomerar pó coeso é fornecido, compreendendo um pó seco coeso tendo um índice de Carr que varia de 16 a 50. Em uma modalidade, a formulação de pó seco compreende uma dicetopiperazina, incluindo FDKP e um peptídeo ou proteína incluindo um hormônio endócrino como insulina, GLP-1, hormônio de paratireóide, oxintomodulina, I e outros como mencionado em outra parte nessa revelação.

Micropartículas tendo um diâmetro entre aproximadamente 0,5 e aproximadamente 10 micron podem atingir os pulmões, passando com sucesso a maioria das barreiras naturais. Um diâmetro menor do que aproximadamente 10 micron é necessário para navegar a volta da garganta e um diâmetro de aproximadamente 0,5 micron ou maior é necessário para evitar ser exalado. As modalidades reveladas aqui mostram que micropartículas com uma área superficial específica (SSA) entre aproximadamente 35 e aproximadamente 67 m²/g apresentam características benéficas para distribuição de drogas aos pulmões como desempenho aerodinâmico aperfeiçoado e adsorção de droga aperfeiçoada.

São reveladas aqui também dicetopiperazina de fumarila (FDKP) micropartículas tendo uma razão de isômero trans específico de aproximadamente 45 a aproximadamente 65%. Nessa modalidade, as micropartículas fornecem navegabilidade aperfeiçoada.

Em uma modalidade, também é fornecido um sistema para a distribuição de um pó seco inalável que compreende: a) um pó coeso que compreende um medicamento, e b) um inalador que compreende um invólucro definindo um volume interno para conter um pó, o invólucro compreendendo uma entrada de gás e uma saída de gás em que a entrada e saída são posicionadas de modo que o gás que flui para dentro do volume interno através da entrada é dirigido no gás que flui em direção à saída. Em uma modalidade, o sistema é útil para desaglomerar um pó coeso tendo um índice de Carr de 18 a 50. O sistema também pode ser útil para distribuir um pó quando o pó coeso tem um ângulo de repouso de 30° a 55°. O pó coeso pode ser caracterizado por uma dimensão de orifício crítica de $\leq 97,53$ cm para fluxo de funil ou $\leq 73,15$ cm para fluxo de massa, uma rugosidade > 2 . Partículas de pó coeso exemplares incluem partículas que compreendem cristais FDKP em que a razão de isômeros FDKP na faixa de 50% para 65% trans:cis.

Em outra modalidade, o sistema de inalação pode compreender um inalador que compreende um bocal e após aplicar uma queda de pressão de ≥ 2 kPa através do inalador para gerar uma coluna de partículas que é emitida a partir do bocal em que 50% das partí-

culas emitidas têm um VMAD de ≤ 10 micron, em que 50% das partículas emitidas têm um VAMAD de ≤ 8 micron, ou em que 50% das partículas emitidas têm um VAMAD de ≤ 4 micron.

Ainda em outra modalidade, um sistema para a distribuição de um pó seco inalável compreendendo: a) um pó seco que compreende partículas compostas de cristais FDKP em que a razão de isômeros de FDKP na faixa de 50% para 65% trans:cis, e um medicamento; e b) um inalador compreendendo um invólucro contendo pó, a câmara compreendendo uma entrada de gás e uma saída de gás; e um alojamento no qual montar a câmara e definindo duas vias de fluxo, uma primeira via de fluxo que permite que gás entre na entrada de gás da câmara, uma segunda via de fluxo que permite que gás desvie a entrada de gás de câmara; em que o fluxo que desvia da entrada de gás de invólucro é dirigido para incidir sobre o fluxo que sai do invólucro substancialmente perpendicular à direção de fluxo de saída de gás.

Em certas modalidades, um sistema para a distribuição de um pó seco inalável é fornecido, compreendendo: a) um pó seco que compreende partículas compostas de cristais FDKP em que as micropartículas têm uma área superficial específica (SSA) entre aproximadamente 35 e aproximadamente 67 m²/g que apresentam características benéficas para distribuição de drogas para os pulmões como desempenho aerodinâmico aperfeiçoado e adsorção aperfeiçoada de droga por miligrama, e um medicamento; e b) um inalador que compreende um invólucro contendo pó, em que o invólucro compreende uma entrada de gás e uma saída de gás; e um alojamento no qual montar a câmara e definindo duas vias de fluxo, uma primeira via de fluxo que permite que gás entre na entrada de gás da câmara, uma segunda via de fluxo que permite que gás desvie da entrada de gás de câmara; em que o fluxo que desvia da entrada de gás de câmara é dirigido para incidir sobre o fluxo que sai do invólucro substancialmente perpendicular à direção de fluxo de saída de gás.

Um sistema para a distribuição de um pó seco inalável também é fornecido, compreendendo: a) um pó seco que compreende um medicamento, e b) um inalador compreendendo um cartucho contendo pó, o cartucho compreendendo uma entrada de gás e uma saída de gás, e um alojamento no qual montar o cartucho e definindo duas vias de fluxo, uma primeira via de fluxo que permite que gás entre na entrada de gás do cartucho, uma segunda via de fluxo que permite que gás desvie da entrada de gás de invólucro, e um bocal e mediante aplicar uma queda de pressão de ≥ 2 kPa através do inalador a coluna de partículas é emitida a partir do bocal em que 50% das partículas emitidas têm um VAMD de ≤ 10 micron, em que o fluxo que desvia da entrada de gás de cartucho é dirigido para incidir sobre o fluxo que sai do invólucro substancialmente perpendicular à direção de fluxo de saída de gás.

Agentes ativos para uso nas composições e métodos descritos aqui podem incluir

qualquer agente farmacêutico. Esses podem incluir, por exemplo, compostos orgânicos sintéticos, proteínas e peptídeos, polissacarídeos e outros açúcares, lipídeos, composto inorgânico, e seqüências de ácido nucléico, tendo atividades terapêutica, profilática ou de diagnóstico. Peptídeos, proteínas e polipeptídios são também cadeias de aminoácidos ligados por ligações de peptídeo.

Os exemplos de agentes ativos que podem ser distribuídos em um alvo ou sítio no corpo utilizando as formulações de dicetopiperazina, incluem hormônios, anticoagulantes, agentes de imunomodulação, vacinas, agentes citotóxicos, antibióticos, agentes vasoativos, agentes neuroativos, anestésicos ou sedativos, esteróides, descongestionantes, antivirais, antisentido, antígenos e anticorpos. Mais particularmente, esses compostos incluem insulina, heparina (incluindo heparina de baixo peso molecular), calcitonina, felbamato, sumatriptano, hormônio de paratireóide e fragmentos ativos dos mesmos, hormônio de crescimento, eritropoietina, AZT, DDI, fator de estimular colônia de macrófago granulócito (GM-CSF), lamotrigina, fator de liberação de gonadotrofina coriônica, hormônio de liberação de luteinização, beta-galactosidase, exendina, peptídeo intestinal vasoativo, e argatrobano. Anticorpos e fragmentos dos mesmos podem incluir, em um modo não limitador, anti-SSX-2₄₁₋₄₉ (sarcoma sinovial, pronto de ruptura X 2), anti-NY-ESO-1 (antígeno associado a tumor esofágico), anti-PRAME (antígeno preferencialmente expresso de melanoma), anti-PSMA (antígeno de membrana específica de próstata), anti-Melan-A (antígeno associado a tumor de melanoma) e anti-tirosinase (antígeno associado de tumor de melanoma).

Em certas modalidades, uma formulação de pó seco para distribuir à circulação pulmonar compreende um ingrediente ativo ou agente, incluindo um peptídeo, uma proteína, um hormônio, análogos dos mesmos ou combinações dos mesmos, em que o ingrediente ativo é insulina, calcitonina, hormônio de crescimento, eritropoietina, fator de estimular colônia de macrófago de granulócito (GM-CSF), fator de liberar gonadotropina coriônica, hormônio de liberação de luteinização, hormônio de estimular folículo (FSH), peptídeo intestinal vasoativo, hormônio de paratireóide (incluindo Black bear PTH), proteína relacionada a hormônio de paratireóide, peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), exendina, oxintomodulina, peptídeo YY, tirosina cinase induzível por interleucina 2, tirosina cinase de Bruton (BTK), cinase que requer inositol 1 ou análogos, fragmentos ativos, derivados modificados por PC-DAC, ou formas O-glicosiladas dos mesmos. Em modalidades específicas, a composição farmacêutica ou formulação de pó seco compreende dicetopiperazina de fumarila e o ingrediente ativo é um ou mais selecionado entre insulina, hormônio de paratireóide 1-34, GLP-1, oxintomodulina, peptídeo YY, heparina e análogos dos mesmos.

Em uma modalidade, um método de auto-administrar uma formulação de pó seco no pulmão de uma pessoa com um sistema de inalação de pó seco também é fornecido, compreendendo: obter um inalador de pó seco em uma posição fechada e tendo um bocal;

obter um cartucho compreendendo uma dose pré-dosada de uma formulação de pó seco em uma configuração de contenção; abrir o inalador de pó seco para instalar o cartucho; fechar o inalador para efetuar o movimento do cartucho para uma posição fechada; colocar o bocal na boca de uma pessoa, e inalar uma vez profundamente para distribuir a formulação de pó seco.

Em uma modalidade, um método de distribuir um ingrediente ativo compreendendo: a) fornecer inalador de pó seco que contém um cartucho com uma formulação de pó seco compreendendo uma dicetopiperazina e o agente ativo; e b) distribuir o ingrediente ativo ou agente para um indivíduo necessitando de tratamento. O sistema de inalador de pó seco pode distribuir uma formulação de pó seca como insulina FDKP tendo uma fração respirável maior do que 50% e tamanhos de partículas menores do que 5,8 μm .

Ainda em uma modalidade adicional, é revelado um método de tratar obesidade, hiperglicemia, resistência à insulina, e/ou diabetes. O método compreende a administração de uma composição ou formulação de pó seco inalável compreendendo uma dicetopiperazina tendo a fórmula 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil) piperazina, em que X é selecionado do grupo que consiste em succinila, glutarila, maleila e fumarila. Nessa modalidade, a composição de pó seco pode compreender um sal de dicetopiperazina. Ainda em outra modalidade da presente invenção, é fornecida uma composição ou formulação de pó seco, em que a dicetopiperazina é 2,5-diceto-3,6-di(4-fumarila-aminobutil) piperazina, com ou sem um veículo farmacologicamente aceitável, ou excipiente.

Um sistema de inalação para distribuir uma formulação de pó seco para o pulmão de um paciente, compreendendo um inalador de pó seco configurado para ter condutos de fluxo com uma resistência total a fluxo em uma configuração de dosagem que varia em valor de 0,065 a aproximadamente 0,20 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto.

Em uma modalidade, um kit de inalação de pó seco é fornecido compreendendo um inalador de pó seco como descrito acima, um ou mais cartuchos de medicamento que compreende uma formulação de pó seco para tratar um distúrbio ou doença como doença de trato respiratório, diabetes e obesidade.

EXEMPLO 1

Medição da resistência e distribuição de fluxo de um sistema de cartucho – inalador de pó seco: vários desenhos de inalador de pó seco foram testados para medir sua resistência a fluxo – uma característica importante de inaladores. Inaladores que apresentam resistência elevada exigem uma queda de pressão maior para fornecer a mesma taxa de fluxo que inaladores de resistência mais baixa. Resumidamente, para medir a resistência de cada inalador e sistema de cartucho, várias taxas de fluxo são aplicadas ao inalador e as pressões resultantes através do inalador são medidas. Essas medições podem ser obtidas utilizando uma bomba a vácuo fixada no bocal do inalador, para fornecer a queda de pressão,

e um controlador de fluxo e medidor de pressão para mudar o fluxo e registrar a pressão resultante. De acordo com o princípio Bernoulli, quando a raiz quadrada da queda de pressão é traçada versus a taxa de fluxo, a resistência do inalador é a inclinação da porção linear da curva. Nesses experimentos, a resistência do sistema de inalação, compreendendo um inalador de pó seco e cartucho como descrito aqui, foram medidos na configuração de dosagem utilizando um dispositivo de medição de resistência. A configuração de dosagem forma uma via de ar através dos condutos de ar de inalador e através do cartucho no inalador.

Uma vez que desenhos de inalador diferentes apresentam valores de resistência diferentes devido a leves variações em geometria de suas vias de ar, múltiplos experimentos foram conduzidos para determinar o intervalo ideal para ajustes de pressão para utilizar com um desenho específico. Com base no princípio de linearidade de Bernoulli entre raiz quadrada de pressão e taxa de fluxo, os intervalos para avaliar linearidade foram determinados para os três inaladores utilizados após testes múltiplos de modo que os ajustes apropriados poderiam ser utilizados com outras bateladas do mesmo desenho de inalador. Um gráfico exemplar para um inalador pode ser visto na figura 80 para um sistema de inalação representado na figura 15I. o gráfico representado na figura 80 indica que a resistência do sistema de inalação como representado na figura 15I pode ser medida com boa correlação com o princípio de Bernoulli em taxas de fluxo que variam de aproximadamente 10 a 25 L/min. o gráfico também mostra que a resistência do sistema de inalação exemplar foi determinado como sendo $0,093 \sqrt{\text{kPa/LPM}}$. A figura 80 ilustra que fluxo e pressão são relacionados. Portanto, à medida que a inclinação da linha em raiz quadrada de pressão versus gráfico de fluxo diminui, isto é, sistemas de inalação que apresentam resistência mais baixa, a alteração em fluxo para uma dada alteração em pressão é maior. Por conseguinte, sistemas de inalação de resistência mais elevada apresentariam menos variabilidade em taxas de fluxo para alterações dadas em pressão fornecidas pelo paciente com um sistema acionado por respiração.

Os dados na Tabela 1 mostram os resultados de um conjunto de experimentos utilizando os inaladores descritos na figura 50 (DPI 1), e figura 15C-15K (DPI 2). Para o inalador de pó seco 1 (DPI 1), o cartucho ilustrado no desenho 150, figuras 35-38, foi utilizado, e o cartucho ilustrado no desenho 170, figura 39A-I foi utilizado com DPI 2. Por conseguinte, DPI 1 utilizou o cartucho 1 e DPI 2 utilizou o cartucho 2.

Tabela 1

Dispositivo testado	Resistência total do dispositivo	Resistência do cartucho	% de fluxo total através de cartucho
MedTone®	0,1099	0,368	15,28
DPI 1	0,0874	0,296	29,50

DPI 2	0,0894	0,234	35,56
-------	--------	-------	-------

A tabela 1 ilustra a resistência do sistema de inalação testado aqui é 0,0874 e 0,0894 $\sqrt{\text{kPa/LPM}}$, respectivamente para DPI 1 e DPI 2. Os dados mostram que a resistência do sistema de inalação a fluxo é em parte determinado pela geometria dos condutos de ar no cartucho.

5 Exemplo 2.

Medição de distribuição de tamanho de partícula utilizando um sistema inalador com uma formulação de insulina: medições da distribuição de tamanho de partícula com um aparelho de difração laser (Helos Laser Diffraction system, Sympatec Inc.) com um adaptador (MannKind Corp.) foram feitas de uma formulação de várias quantidades em miligrama (MG) de uma insulina e partículas de dicetopiperazina de fumarila fornecidas em um sistema de inalador-cartucho como descrito aqui (inalador das figuras 15C-15K com o cartucho 170 mostrado nas figuras 39A-39I). O dispositivo é fixado em uma extremidade a uma tubagem, que é adaptado a um medidor de fluxo (TSI, INC. modelo 4043) e uma válvula para regular pressão ou fluxo a partir de uma fonte de ar comprimido. Após o sistema a laser ser ativado e o feixe laser estar pronto para medir uma coluna, uma válvula pneumática é acionada para permitir que o pó seja descarregado do inalador. O sistema laser mede a coluna que sai do dispositivo inalador automaticamente baseado em condições de medição predeterminadas. O sistema de difração a laser é operado por software integrado com o aparelho e controlado pelo programa de computador. As medições foram feitas de amostras contendo quantidades diferentes de pó e lotes de pó diferentes. As condições de medição são como a seguir:

Condições de disparo de início de medição laser: quando $\geq 0,6\%$ de intensidade laser é detectada em um canal de detector específico;

Condições de disparo de término de medição laser: quando $\leq 0,4\%$ de intensidade laser é detectada em um canal de detector específico;

25 Distância entre fonte de vácuo e câmara de inalador é de aproximadamente 9,525 cm.

Múltiplos testes foram realizados utilizando quantidades diferentes de pós ou massa de enchimento nos cartuchos. Os cartuchos foram utilizados somente uma vez. Os pesos de cartucho foram determinados antes e após descarga de pó a partir do inalador para determinar pesos de pó descarregados. As medições no aparelho foram determinadas em várias quedas de pressão e repetidas múltiplas vezes como indicado na tabela 2 abaixo. Após a coluna de pó ser medida, os dados são analisados e feitos em gráfico. A tabela 2 representa dados obtidos dos experimentos, em que CE indica esvaziamento de cartucho (pó descarregado) e Q3 (50%) é o diâmetro geométrico do 50º percentil da distribuição cumulativa de tamanho de partícula de pó da amostra, e q3(5,8 μm) indica a percentagem da distribuição de tamanho de partícula menor do que 5,8 μm de diâmetro geométrico.

Tabela 2

No. De teste	Queda de pressão (kPa)	Tempo de descarga (s)	Massa de enchimento (MG)	Tamanho de amostra	% CE	Q3(50%)	Q3(5,8µm)
1	4	3	6,7	30	98,0	4,020	63,8
2	4	3	6,7	20	97,0	3,700	67,4
3	4	3	6,7	20	98,4	3,935	64,6
4	4	3	3,5	20	97,8	4,400	61,0
5	2	4	6,7	7	92,9	4,364	61,0
6	2	4	6,7	7	95,1	4,680	57,9
7	4	4	6,7	7	97,0	3,973	64,4
8	4	4	6,7	7	95,5	4,250	61,7
9	6	4	6,7	7	97,3	3,830	65,3
10	6	4	6,7	7	97,8	4,156	62,2

Os dados na tabela 2 mostraram que 92,9% a 98,4% da massa de enchimento total de pó foram emitidos do sistema de inalação. Adicionalmente, os dados indicam que independente da massa de enchimento, 50% das partículas emitidas do sistema de inalação tenham um diâmetro geométrico menor do que 4,7 µm como medido nos vários tempos e quedas de pressão testadas. Além disso, entre 60% e 70% das partículas emitidas tinham um diâmetro geométrico menor do que 5,8 µm.

A figura 81 representa dados obtidos de outro experimento no qual 10 mg de massa de enchimento de pó foram utilizados. O gráfico mostra a distribuição de tamanho de partículas da amostra contendo partículas de uma formulação compreendendo insulina e dicetopiperazina fumarila em 78,35% das partículas medidas tinham um tamanho de partícula de $\leq 5,8$ µm. o laser detectou 37,67% de concentração óptica durante a duração de medição de 0,484 segundo nas condições de medição acima. Os dados mostram que o sistema de inalação eficazmente desaglomera a formulação FDKP-insulina em tamanhos pequenos em relação a uma faixa mais baixa e relevante de capacidades de inalação de usuário, isto é, quedas de pressão. Acredita-se que esses tamanhos geométricos pequenos para essa formulação coesa (índice de Carr = 36%) sejam respiráveis.

Exemplo 3

Medição de descarga de pó a partir de um cartucho como uma medida de desempenho de sistema de inalação.

Os experimentos foram realizados utilizando o sistema de inalação descrito aqui utilizando múltiplos protótipos de inalador representados nas figuras 15C-15K com protótipos de cartucho 170 como mostrado nas figuras 39A-39I. Múltiplos cartuchos foram utilizados

com cada inalador. Cada cartucho foi pesado em uma balança eletrônica antes do enchimento. Os cartuchos foram cheios com uma massa predeterminada de pó, novamente pesados e cada cartucho cheio foi colocado em um inalador e testado em relação à eficiência de esvaziar uma formulação de pó, isto é, Technosphere® insulina (InsulinaFDKP; tipicamente 3-4 U insulina/mg pó, aproximadamente 10-15% de insulina peso/peso) de bateladas de pó. Múltiplas quedas de pressão foram utilizadas para caracterizar a consistência de desempenho. A tabela 3 representa resultados desse teste utilizando 35 medições de descarga de cartucho por inalador. Nos dados na tabela 3, todos os testes foram realizados utilizando a mesma batelada de um pó insulina-FDKP do tipo clínico. Os resultados mostram que quedas de pressão de usuário relevantes, variando de 2 até 5 kPa demonstraram um esvaziamento altamente eficiente do pó a partir do cartucho.

Tabela 3

No. teste	Do	Queda de pressão (kPa)	Tempo de descarga (s)	Massa de enchimento (mg)	Tamanho de amostra	% média CE	% CE SD
1		5,00	3,00	3,08	35	99,42	0,75
2		5,00	3,00	3,00	35	98,11	1,11
3		5,00	3,00	6,49	35	99,49	0,81
4		5,00	3,00	6,55	35	99,05	0,55
5		5,00	2,00	6,57	35	98,69	0,94
6		5,00	2,00	6,57	35	99,33	1,03
7		4,00	3,00	6,47	35	98,15	1,15
8		4,00	3,00	6,50	35	99,37	0,46
9		4,00	3,00	3,28	35	98,63	0,93
10		4,00	3,00	3,18	35	98,63	1,48
11		4,00	2,00	6,61	35	92,30	3,75
12		4,00	2,00	6,58	35	98,42	1,71
13		3,00	3,00	6,55	35	92,91	5,04
14		3,00	3,00	6,56	35	98,88	0,63
15		3,00	2,00	6,56	35	96,47	3,19
16		3,00	2,00	6,59	35	99,49	0,54
17		3,00	1,00	6,93	35	98,06	2,37
18		3,00	1,00	6,95	35	98,74	0,67
19		3,00	1,00	3,12	35	97,00	1,06
20		3,00	1,00	3,15	35	96,98	0,99
21		2,00	1,00	6,53	35	97,24	1,65
22		2,00	1,00	6,49	35	98,48	2,27

Exemplo 4

Medição de depósito preditivo por Impacto de Cascata Andersen:

Os experimentos foram realizados utilizando um dispositivo de impacto de Cascata Andersen para coletar depósitos de pó de placa de estágio durante uma distribuição de dose simulada utilizando taxas de fluxo de 28,3 LPM. Essa taxa de fluxo resultou em uma queda de pressão através do sistema de inalação (cartucho DI plus) de aproximadamente 6 kPa. Depósitos nos estágios de placa foram analisados gravimetricamente utilizando filtros e balanças eletrônicas. Os pesos de enchimento de um pó coeso em 10 mg, 6,6 mg e 3,1 mg de massa de enchimento foram avaliados para desempenho de sistema de inalação. Cada teste de impacto foi realizado com cinco cartuchos. A massa de pó cumulativa coletada nos estágios 2-F foi medida de acordo com tamanhos de partícula aerodinâmica menores do que 5,8 μm . a razão da massa de pó coletado para o conteúdo de enchimento de cartucho foi determinado e é fornecida como percentagem de fração respirável (RF) sobre o peso de enchimento. Os dados são apresentados na tabela 4.

Os dados mostram que uma fração respirável variando de 50% a 70% foi obtida com múltiplas bateladas de pó. Essa faixa representa uma característica de desempenho normalizada do sistema de inalação.

As medições de desempenho do sistema inalador foram repetidas 35 vezes com um cartucho diferente. Massa de enchimento (mg) e tempo de descarga (segundos) foram medidos para cada sistema de cartucho inalador utilizado. Adicionalmente, a percentagem de fração respirável, isto é, partículas apropriadas para distribuição pulmonar, no pó foi também medida. Os resultados são apresentados na Tabela 4 abaixo. Na tabela, a % RF/enchimento é igual a percentagem de partículas tendo um tamanho ($\leq 5,8\mu\text{m}$) que se deslocaria para os pulmões no pó; CE indica esvaziamento de cartucho ou pó distribuído; RF indica fração respirável. Na tabela 4, os testes números 1-10 foram realizados utilizando uma segunda tabelada de um tipo clínico do pó FDKP-insulina, porém o pó de teste para 11-17 utilizou o mesmo pó que os testes conduzidos e apresentados na tabela 3.

Tabela 4

No.	Queda de pressão (kPa)	Tempo de descarga	Massa de enchimento (mg)	Tamanho de amostra	% média CE	% RF/enchimento	% RF/distribuído
1	6,4	8	9,7	5	98,9	56,6	58,3
2	6,4	8	9,9	5	88,8	53,7	60,4
3	6,4	8	8,2	5	97,5	54,9	56,9
4	6,4	8	6,7	5	98,4	56,8	58,1
5	6,4	8	10,0	5	89,2	60,4	67,8

6	6,4	8	9,6	5	99,3	53,5	53,9
7	6,4	8	9,6	5	98,2	57,3	58,4
8	6,4	8	9,6	5	99,0	56,9	57,5
9	6,4	8	9,6	5	95,4	59,3	62,1
10	6,4	8	6,6	5	99,4	61,7	62,1
11	6,4	8	6,6	5	99,6	59,0	59,2
12	6,4	8	6,6	5	96,5	62,6	64,8
13	6,4	8	6,6	5	98,7	59,8	60,6
14	6,4	8	3,1	5	99,5	66,3	66,6
15	6,4	8	3,1	5	99,7	70,7	70,9
16	6,4	8	3,1	5	97,6	65,9	67,5
17	6,4	8	3,1	5	98,2	71,6	73,0

Os dados acima mostram que o presente sistema de inalação compreendendo um inalador de pó seco e um cartucho contendo um pó coeso, isto é, TECHNOSPHERE® Insulin (partículas FDKP compreendendo insulina) pode descarregar eficazmente quase todo o conteúdo de pó, uma vez que mais de 85% e na maioria dos casos mais de 95% do conteúdo total de pó de um cartucho em massas de enchimento variáveis e quedas de pressão foram obtidos com consistência e grau significativo de esvaziamento. As medições de impacto de cascata Andersen indicaram que mais de 50% das partículas estão na faixa respirável em que as partículas são menores do que 5,8 µm e variando de 53,5% a 73% do pó emitido total.

EXEMPLO 5

Rugosidade de TECHNOSPHERE® Insulin(TI).

A rugosidade é a razão da área superficial específica efetiva da partícula para aquela para uma esfera equivalente. A área superficial específica de uma esfera é:

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

Onde $d_{\text{eff}} = 1,2 \mu\text{m}$ é o diâmetro ponderado-superficial de partículas TI a partir de medições de difração laser Sympatec/RODOS.

Uma esfera média com a mesma densidade que a matriz de partícula TI ($1,4 \text{ g/cm}^3$) teria portanto uma SSA de

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

Desse modo para partículas TI com área superficial específica (SSA) de aproxima-

damente 40 m²/g

$$Rugosity = \frac{(SSA)_{TI}}{(SSA)_{sphere}} = \frac{40m^2 / g}{3.6m^2 / g} \approx 11 .$$

Para partículas similarmente dimensionadas com área superficial específica de 50 ou 60 m²/g a rugosidade seria aproximadamente 15 e 16, respectivamente.

EXEMPLO 6

- 5 Análise de tamanho de partícula geométrica de formulações emitidas por caracterização de diâmetro geométrico mediano volumétrico (VMGD)

Difração laser de formulações de pó seco emitidas a partir de inaladores de pó seco é uma metodologia comum empregada para caracterizar o nível de desaglomeração submetida a um pó. A metodologia inclui uma medida de tamanho geométrico em vez de tamanho aerodinâmico como ocorre em metodologias de impacto de padrão na indústria. Tipicamente, o tamanho geométrico do pó emitido inclui uma distribuição volumétrica caracterizada pelo tamanho de partícula mediana, VMGD. De forma importante, tamanhos geométricos das partículas emitidas são discernidos com resolução aumentada em comparação com os tamanhos aerodinâmicos fornecidos por métodos de impacto. Tamanhos menores são preferidos e resultam em maior probabilidade de partículas individuais serem distribuídas para o trato pulmonar. Desse modo, diferenças em desaglomeração de inalador e desempenho final podem ser mais fáceis de resolver com difração. Nesses experimentos, um inalador como especificado no Exemplo 3 e um inalador declarado são testados com difração laser em pressões análogas às capacidades inspiratórias efetivas do paciente para determinar a eficácia do sistema de inalação para desaglomerar as formulações de pó. Especificamente, as formulações incluíram pós de dicetopiperazina coesos com um ingrediente carregado de insulina ativa e sem. Essas formulações de pó possuíam áreas superficiais características, razões de isômero, e índices de Carr. Reportados na Tabela 5 estão um VMGD e uma eficiência do esvaziamento de recipiente durante o teste. Pós FDKP têm um índice de Carr aproximado de 50 e pó TI tem um índice de Carr aproximado de 40.

Tabela 5

Sistema inalador	pó	% trans	SSA	Queda de pressão (kPA)	Tamanho de amostra	% CE	VMGD (micron)
DPI 2	FDKP	56	55	4	15	92,5	6,800
MedTone®	FDKP	56	55	4	30	89,5	21,200
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	4	30	98,0	4,020

DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	4	20	97,0	3,700
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	4	20	98,4	3,935
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	4	20	97,8	4,400
MedTone®	FDKP + ATIVO	56	45	4	10	86,1	9,280
MedTone®	FDKP + ATIVO	56	45	4	10	92,3	10,676
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	2	7	92,9	4,364
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	2	7	95,1	4,680
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	4	7	97,0	3,973
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	45	4	7	95,5	4,250
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	56	4	10	99,6	6,254
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	14	4	10	85,5	4,037
MedTone®	FDKP + ATIVO	56	56	4	20	89,7	12,045
MedTone®	FDKP + ATIVO	56	14	4	20	37,9	10,776
DPI 2	FDKP + ATIVO	54	50	4	10	97,1	4,417
DPI 2	FDKP + ATIVO	54	44	4	10	96,0	4,189
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	35	4	10	92,0	3,235
DPI 2	FDKP + ATIVO	50	34	4	10	93,2	5,611
DPI 2	FDKP + ATIVO	66	33	4	10	79,0	4,678
DPI 2	FDKP +	45	42	4	10	93,2	5,610

	ATIVO						
DPI 2	FDKP + ATIVO	56	9	4	10	78,9	5,860

Esses dados na tabela 5 mostram um aperfeiçoamento em desaglomeração de pó em relação a um sistema inalador declarado em comparação com o sistema inalador descrito aqui. Formulações de dicetopiperazina com áreas superficiais variando de 14 – 52 m²/g demonstraram eficiências de esvaziamento em excesso de 85% e VMGD menores do que 7

5 micron. Similarmente, formulações possuindo uma razão de isômero que varia de 45 – 66 % trans demonstraram desempenho aperfeiçoado em relação ao dispositivo declarado. Por último, o desempenho do sistema inalador com formulações caracterizadas com índices de Carr de 40-50 foram mostrados como sendo aperfeiçoados em relação ao dispositivo declarado também. Em todos os casos, os valores VMGD relatados estavam abaixo de 7 micron.

10 As revelações anteriores são modalidades ilustrativas. Deve ser reconhecido por aqueles com conhecimentos na técnica que os dispositivos, técnicas e métodos revelados aqui elucidam modalidades representativas que funcionam bem na prática da presente revelação. Entretanto, aqueles com conhecimentos na técnica devem, à luz da presente revelação, reconhecer que muitas alterações podem ser feitas nas modalidades específicas que

15 são reveladas e ainda obter um resultado similar ou igual sem se afastar do espírito e escopo da invenção.

A menos que de outro modo indicado, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, propriedades como peso molecular, condições de reação, e etc. utilizados no relatório descritivo e reivindicações devem ser entendido como sendo modificados

20 em todos os casos pelo termo “aproximadamente”. Por conseguinte, a menos que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos expostos no seguinte relatório descritivo e reivindicações em anexo são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se busca obter pela presente invenção. No mínimo e não como tentativa para limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve pelo menos ser interpretado à luz do número de dígitos significativos relatados

25 e por aplicar técnicas de arredondamento comuns. Não obstante que as faixas numéricas e parâmetros que expõem o escopo amplo da invenção sejam aproximações, os valores numéricos expostos nos exemplos específicos são relatados tão precisamente quanto possível. Qualquer valor numérico, entretanto, contém inerentemente certos erros necessariamente resultando do desvio padrão encontrado em suas respectivas medições de teste.

30 Os termos “um”, “uma” e “o, a” e referentes similares utilizados no contexto de descrever a invenção (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) devem ser interpretados como cobrindo tanto o singular como o plural, a menos que de outro modo indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto. Recitação de faixas de valores aqui é mera-

mente destinada a servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado compreendido na faixa. A menos que de outro modo indicado aqui, cada valor individual é incorporado no relatório descritivo como se fosse individualmente mencionado aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser executados em qualquer ordem apropriada a menos que de outro modo indicado aqui ou claramente contradito de outro modo pelo contexto. O uso de todos e quaisquer exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, “como”) fornecida aqui pretende meramente iluminar melhor a invenção e não apresenta limitação ao escopo da invenção de outro modo reivindicada. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial à prática da invenção.

O uso do termo “ou” nas reivindicações é utilizado para significar “e/ou” a menos que explicitamente indicado para se referir a alternativas somente ou as alternativas são mutuamente exclusivas, embora a revelação suporte uma definição que se refere somente a alternativas e “e/ou”.

Agrupamentos de elementos alternativos ou modalidades da invenção revelados aqui não devem ser interpretados como limitações. Cada elemento de grupo pode ser mencionado e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros membros do grupo ou outros elementos encontrados aqui. Prevê-se que um ou mais membros de um grupo possam ser incluídos em, ou deletados de, um grupo por motivos de conveniência e/ou patenteabilidade. Quando qualquer inclusão ou deleção ocorre, o relatório descritivo é considerado como contendo o grupo como modificado desse modo atendendo a descrição escrita de todos os grupos Markush utilizados nas reivindicações apenas.

Modalidades preferidas da presente invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores para realizar a invenção. Evidentemente, variações naquelas modalidades preferidas tornar-se-ão evidentes para aqueles com conhecimentos comuns na técnica mediante leitura da descrição supra. O inventor espera que aqueles com conhecimentos comuns na técnica empreguem tais variações como apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja posta em prática de outro modo do que especificamente descrito aqui. Por conseguinte, a presente invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria mencionada nas reivindicações apenas à presente como permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as variações possíveis dos mesmos é abrangida pela invenção a menos que indicado de outro modo aqui ou de outro modo claramente contradito pelo contexto.

Modalidades específicas reveladas aqui podem ser adicionalmente limitadas nas reivindicações utilizando a linguagem consistindo em ou consistindo essencialmente em, quando utilizado nas reivindicações, quer como depositado ou adicionado por emenda, o termo de transição “consistindo em” exclui qualquer elemento, etapa, ou ingrediente não

especificado nas reivindicações. O termo de transição “consistindo essencialmente em” limita o escopo de uma reivindicação aos materiais especificados ou etapas e aqueles que não afetam materialmente a(s) característica(s) básica e nova. Modalidades da invenção assim reivindicadas são inerente ou expressamente descritas e capacitadas aqui.

5 Além disso, inúmeras referências foram feitas a patentes e publicações impressas em todo relatório descritivo. Cada das referências acima citadas e publicações impressas são pelo presente individualmente incorporadas a título de referência na íntegra.

10 Além disso, deve ser entendido que as modalidades da invenção reveladas aqui são ilustrativas dos princípios da presente invenção. Outras modificações que podem ser empregadas estão compreendidas no escopo da invenção. Desse modo, como exemplo, porém não limitação, configurações alternativas da presente invenção podem ser utilizadas de acordo com os ensinamentos aqui. Por conseguinte, a presente invenção não é limitado ao precisamente como mostrado e descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Cartucho de medicamento em pó seco para um inalador, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

a) um topo de cartucho e

5 b) uma parte inferior de cartucho definindo um volume interno;

em que o topo de cartucho tem uma sub-superfície que estende sobre a parte inferior de cartucho; a sub-superfície configurada para engatar a parte inferior de cartucho, e tendo uma área para vedar o volume interno e uma área para expor o volume interno a ar ambiente.

10 2. Cartucho, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o topo de cartucho compreende pelo menos um orifício de dispensar.

3. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o topo de cartucho compreende uma ou mais superfícies de agarrar.

15 4. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o topo de cartucho compreende uma ou mais superfícies de chavetar.

5. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o topo de cartucho é de formato relativamente retangular, compreendendo uma área rebaixada em sua superfície superior e um ressalto compreendendo pelo menos um orifício de dispensar.

20 6. Cartucho, de acordo com as reivindicações 1-5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a parte inferior de cartucho é fixada de forma móvel à sub-superfície e configurável para obter uma posição de contenção e uma posição de dispensar ou dosagem por mover em relação à sub-superfície.

25 7. Cartucho, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a parte inferior de cartucho é movel através de um movimento de translação ou por um movimento de rotação.

30 8. Cartucho, de acordo com as reivindicações 6 ou 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na posição de contenção a sub-superfície veda o volume interno da parte inferior de cartucho para formar um invólucro configurado para reter um medicamento e limitar fluxo de ar que entra no volume interno da parte inferior de cartucho.

35 9. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6-8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na posição de dosagem ou dispensar pelo menos um orifício de dispensar é posicionado sobre o volume interno da parte inferior de cartucho e o topo de cartucho e a parte inferior de cartucho forma pelo menos um orifício de entrada que permite fluxo de ar para dentro do volume interno da parte inferior de cartucho em resposta

a um diferencial de pressão.

10. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6-9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na posição de dosagem ou dispensar, pelo menos um orifício de dispensar provê resistência a fluxo.

5 11. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6-10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na posição de dispensar ou dosagem pelo menos um orifício de entrada é configurado para orientar parte do fluxo de ar para dentro do volume interno para circular o fluxo de ar em torno do volume interno.

10 12. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6-11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na posição de dosagem ou dispensar, pelo menos um orifício de entrada é configurado para orientar parte do fluxo de ar para pelo menos um orifício de dispensar em resposta a um diferencial de pressão.

13. Cartucho, de acordo com as reivindicações 1-12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o cartucho é formado de um material de polímero.

15 14. Cartucho, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o material de polímero é um plástico termoformável selecionado do grupo que consiste em um polipropileno, um copolímero de ciclicolefina, um náilon e um polietileno.

20 15. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 ou 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o material de polímero é um polímero de polietileno de alta densidade.

16. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9-15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um ou mais orifícios de entrada têm uma área em seção transversal total que é maior do que uma área em seção transversal total de pelo menos um orifício de dispensar.

25 17. Cartucho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a área em seção transversal de pelo menos um orifício de dispensar varia de $0,05 \text{ cm}^2$ a aproximadamente $0,25 \text{ cm}^2$.

30 18. Cartucho, de acordo com as reivindicações 1-17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o topo de cartucho e parte inferior de cartucho são configuráveis para ter uma posição de descartar.

19. Sistema de inalação, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

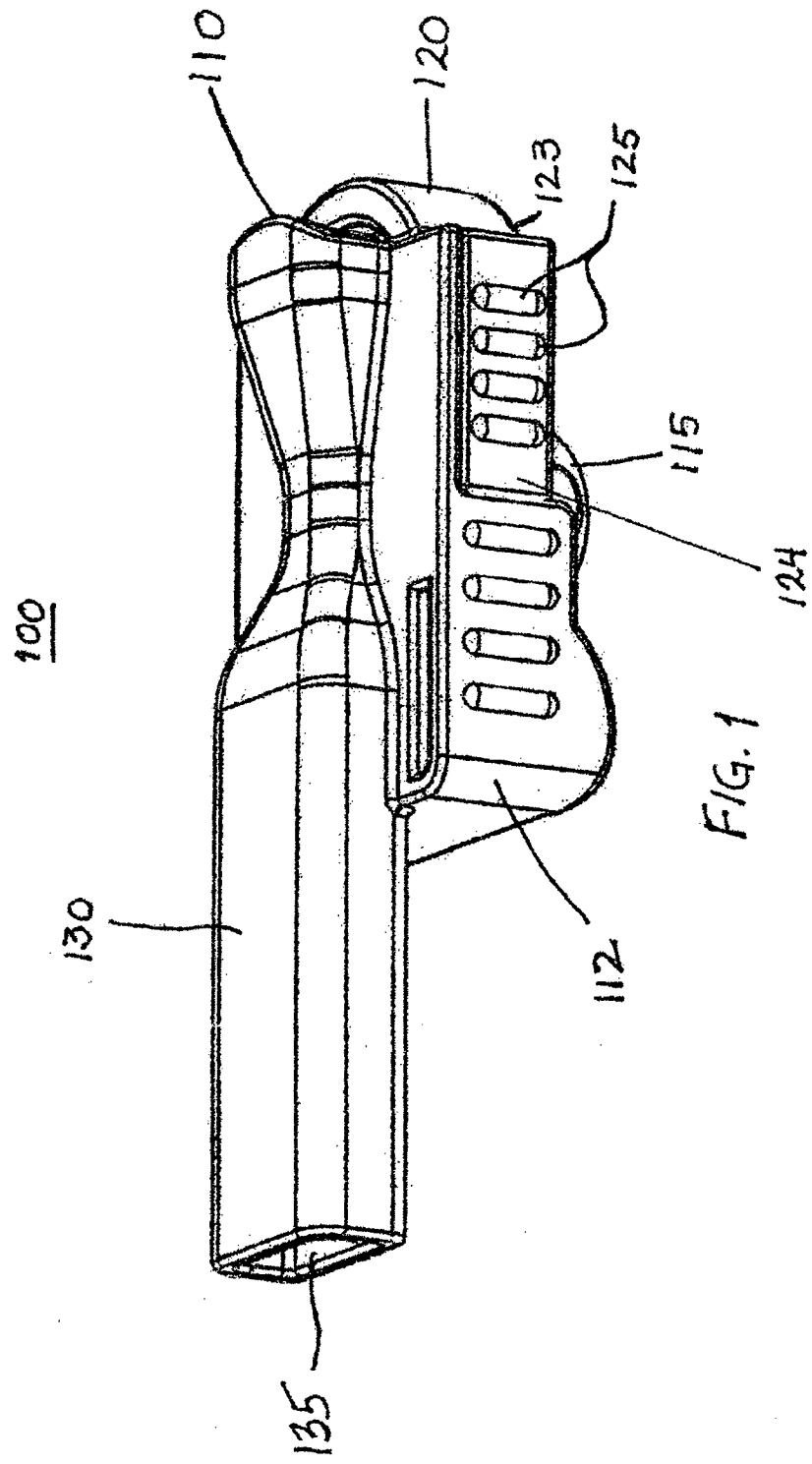
a) um inalador de pó seco; e

b) um cartucho do tipo definido nas reivindicações 1-18;

35 em que na posição de dosagem ou dispensar, o cartucho e o inalador formam um conduto de fluxo rígido para um gás fluir através do cartucho e o conduto de fluxo rígido é substancialmente perpendicular a um conduto de fluxo no bocal.

20. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pe-

lo fato de que compreende ainda um alojamento no qual cartucho é montado e definindo duas vias de fluxo.



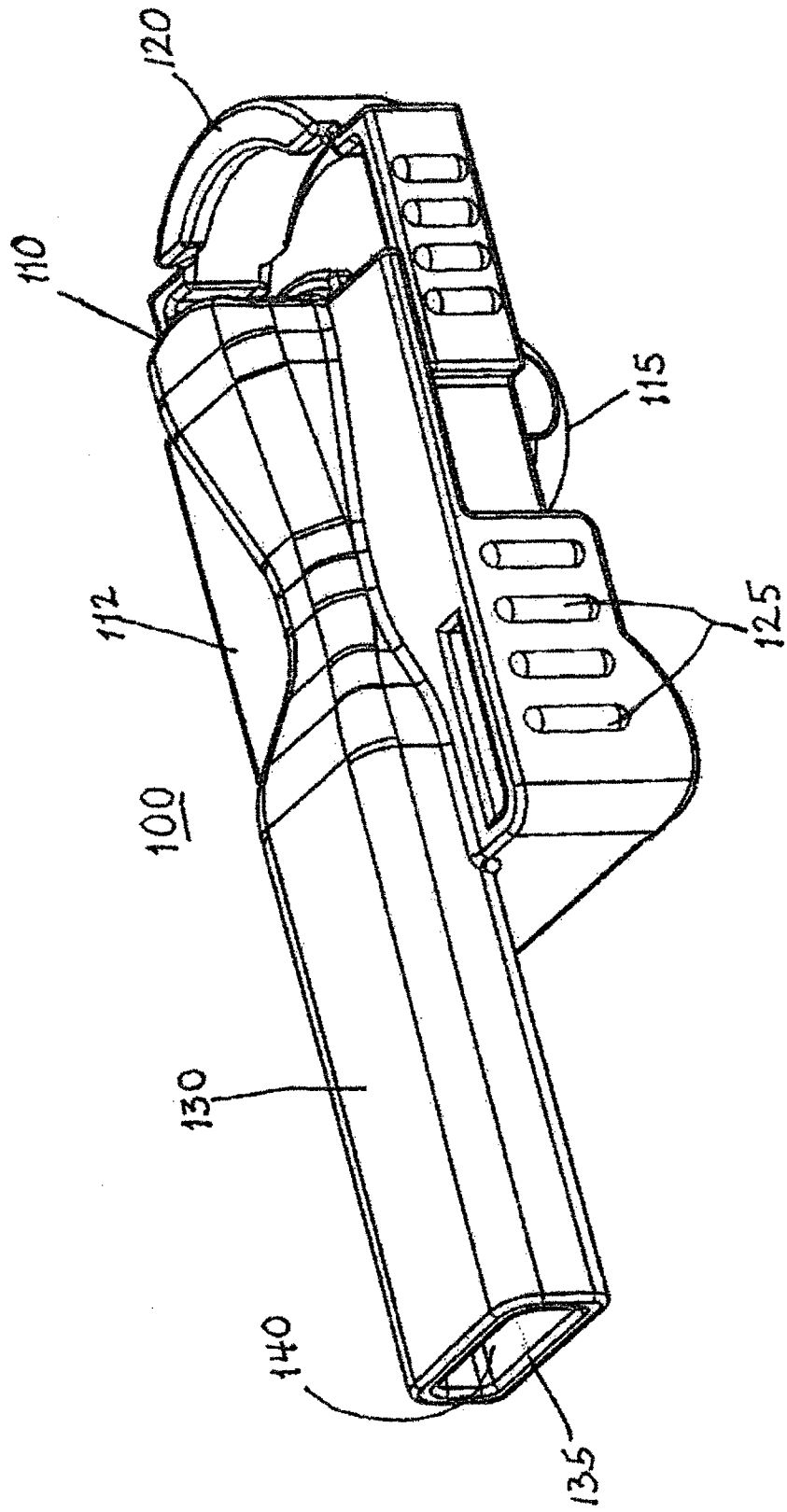


FIG. 2

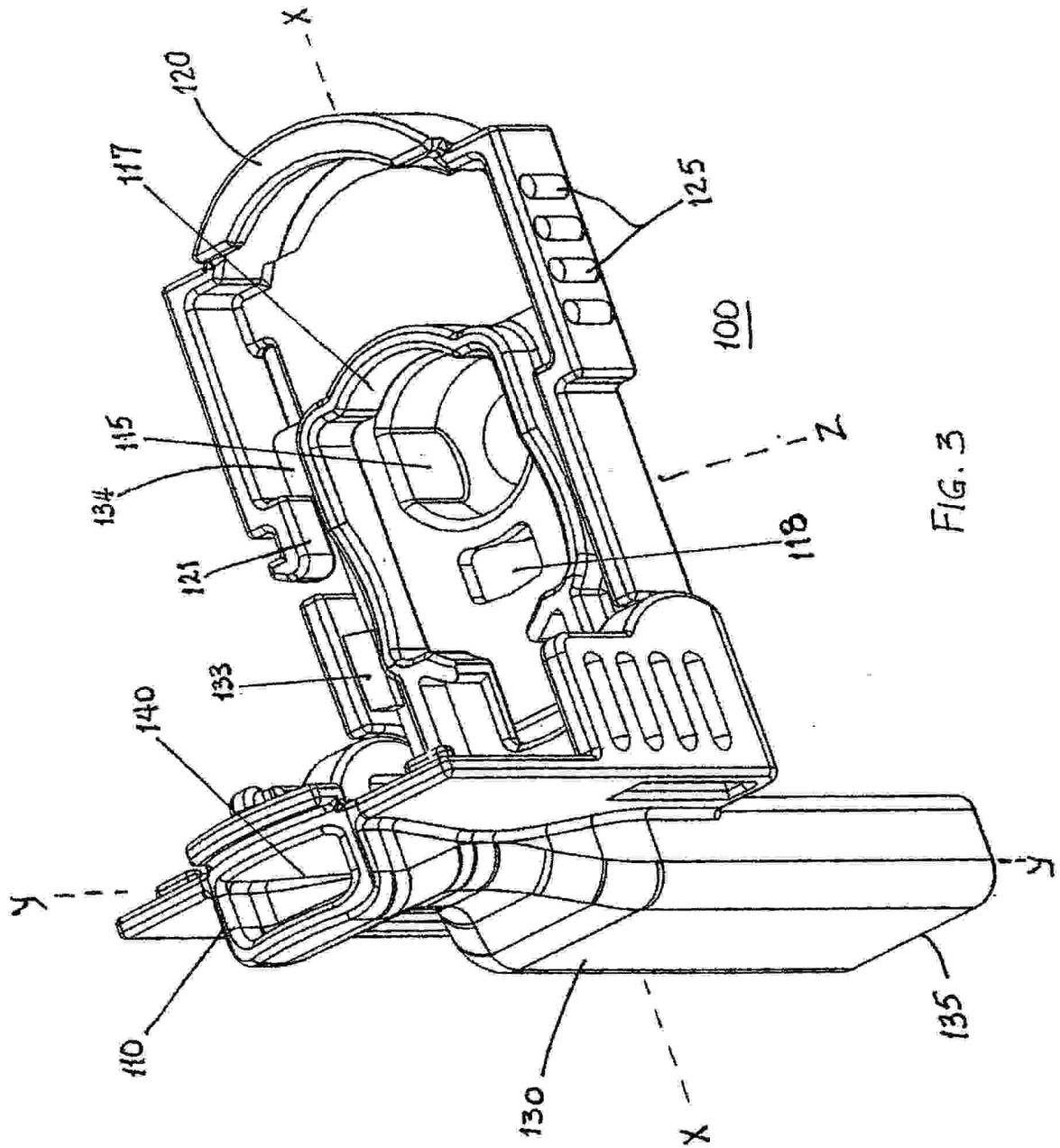


FIG. 3

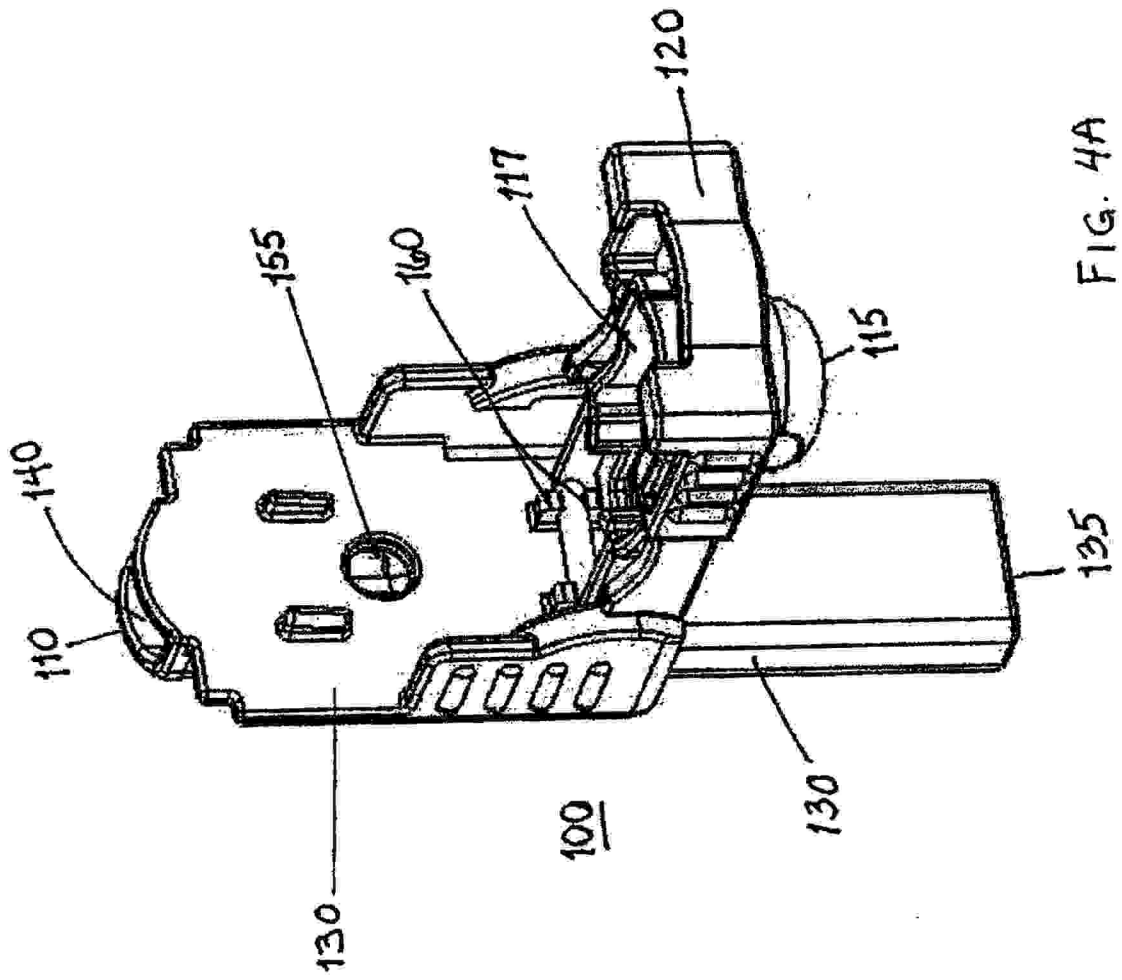


FIG. 4A

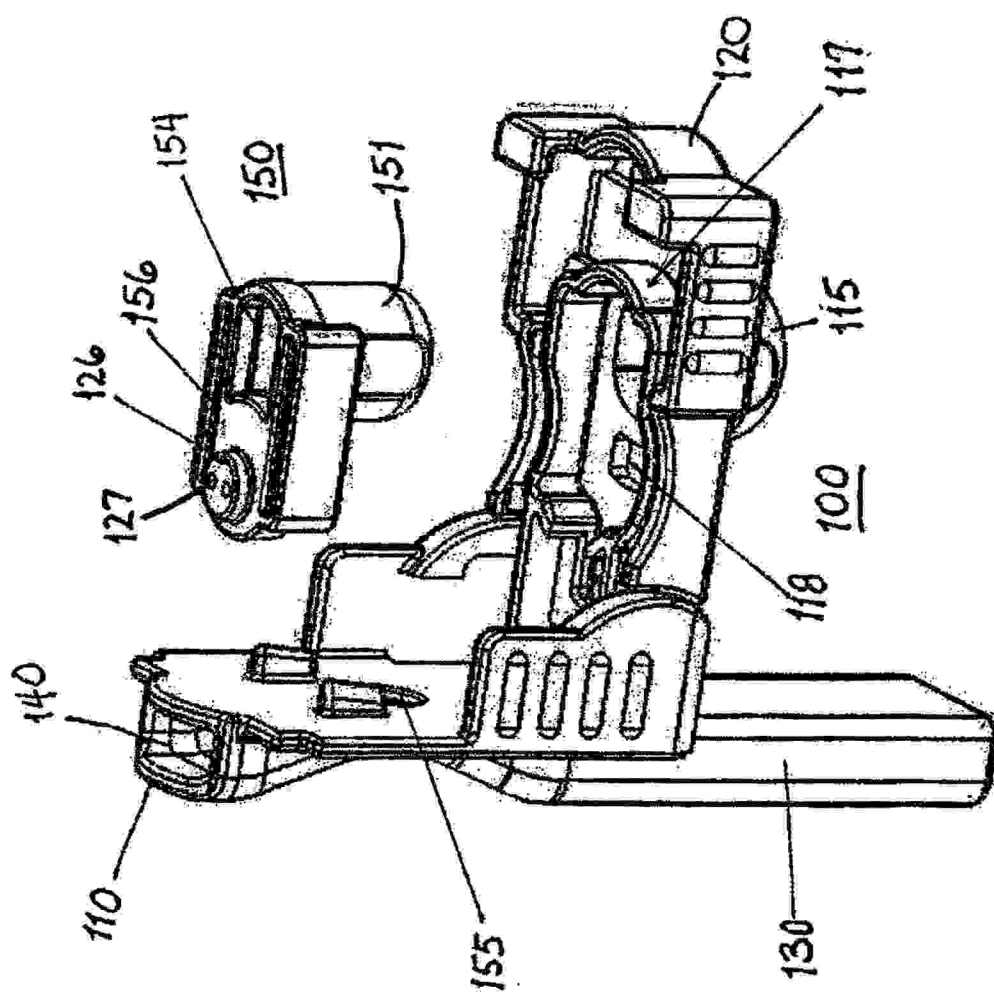


FIG. 4B

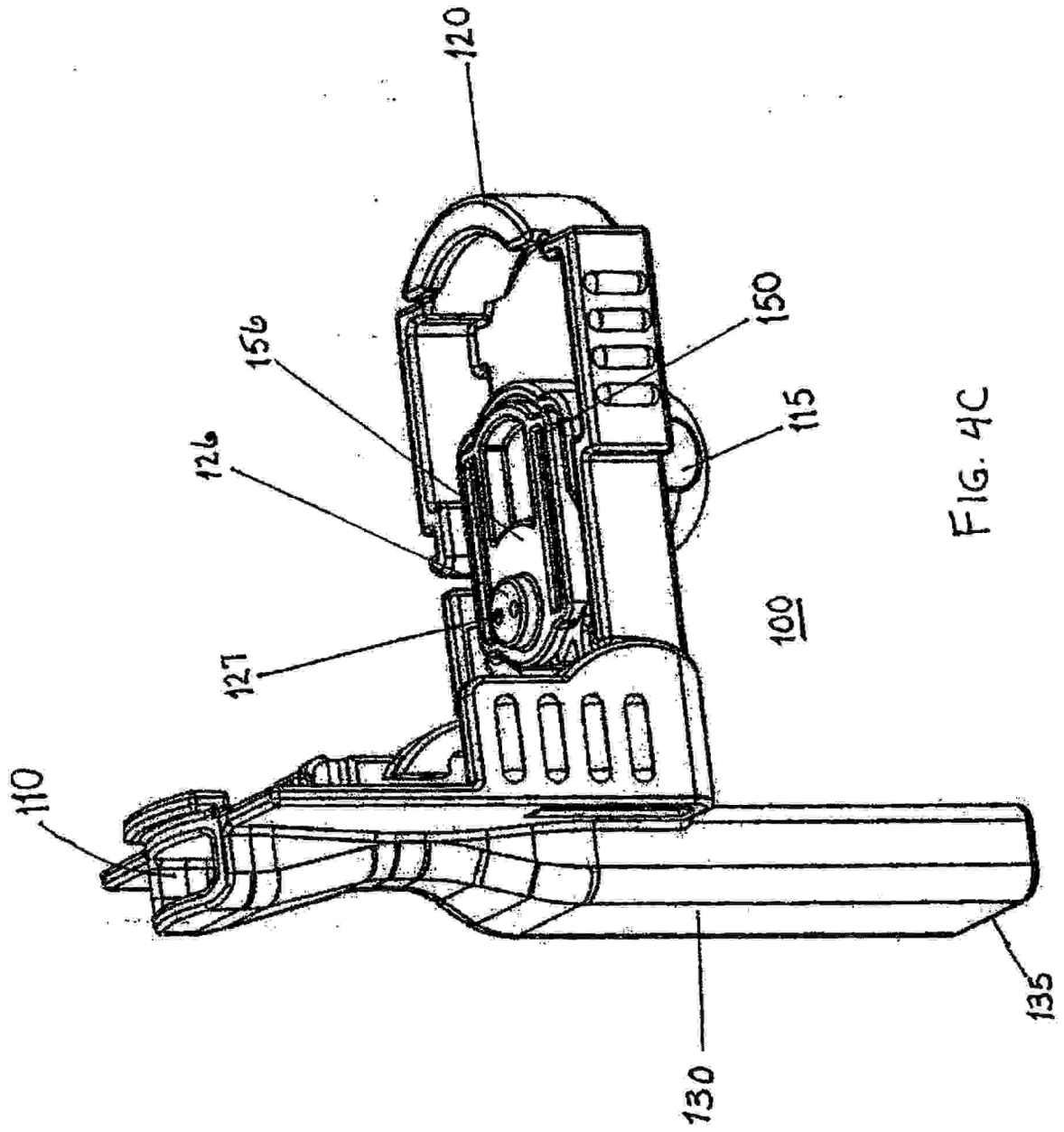


FIG. 4C

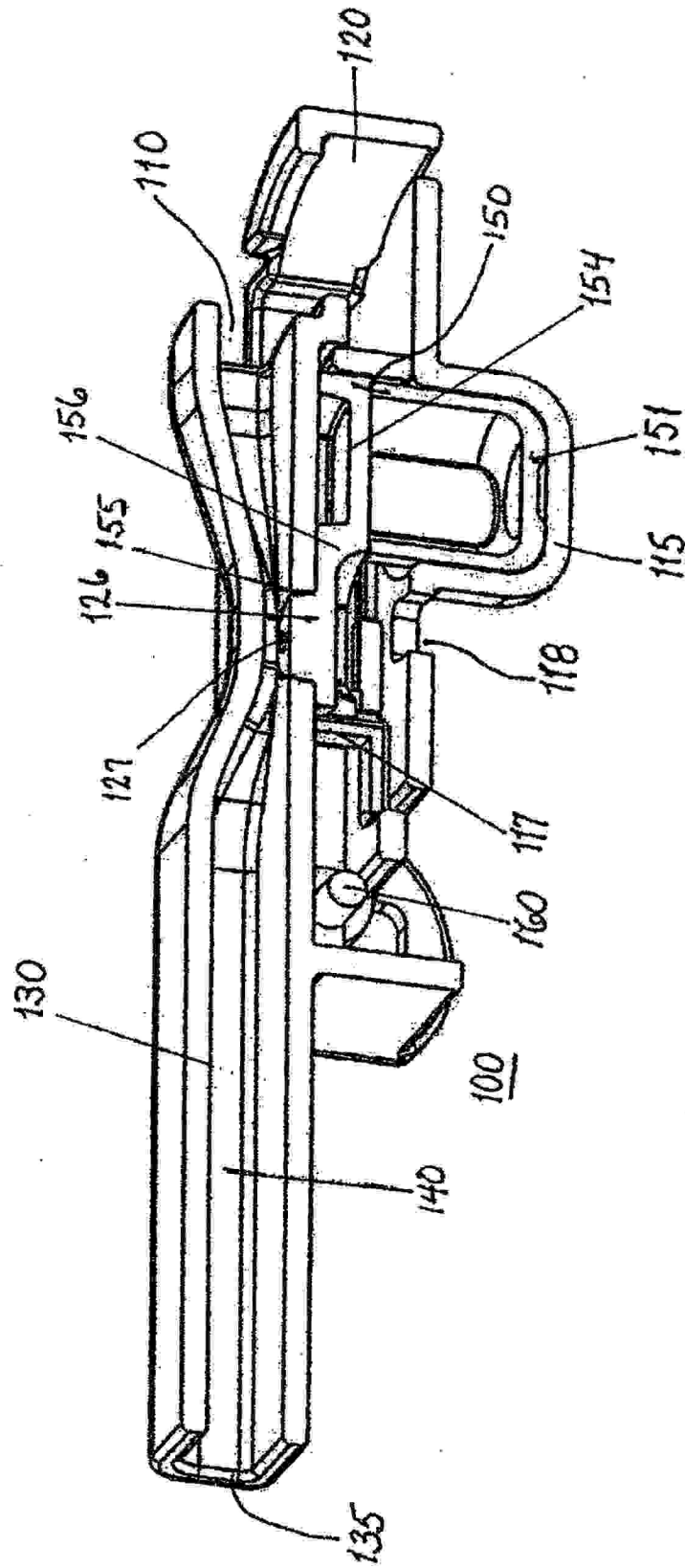


Fig. 6

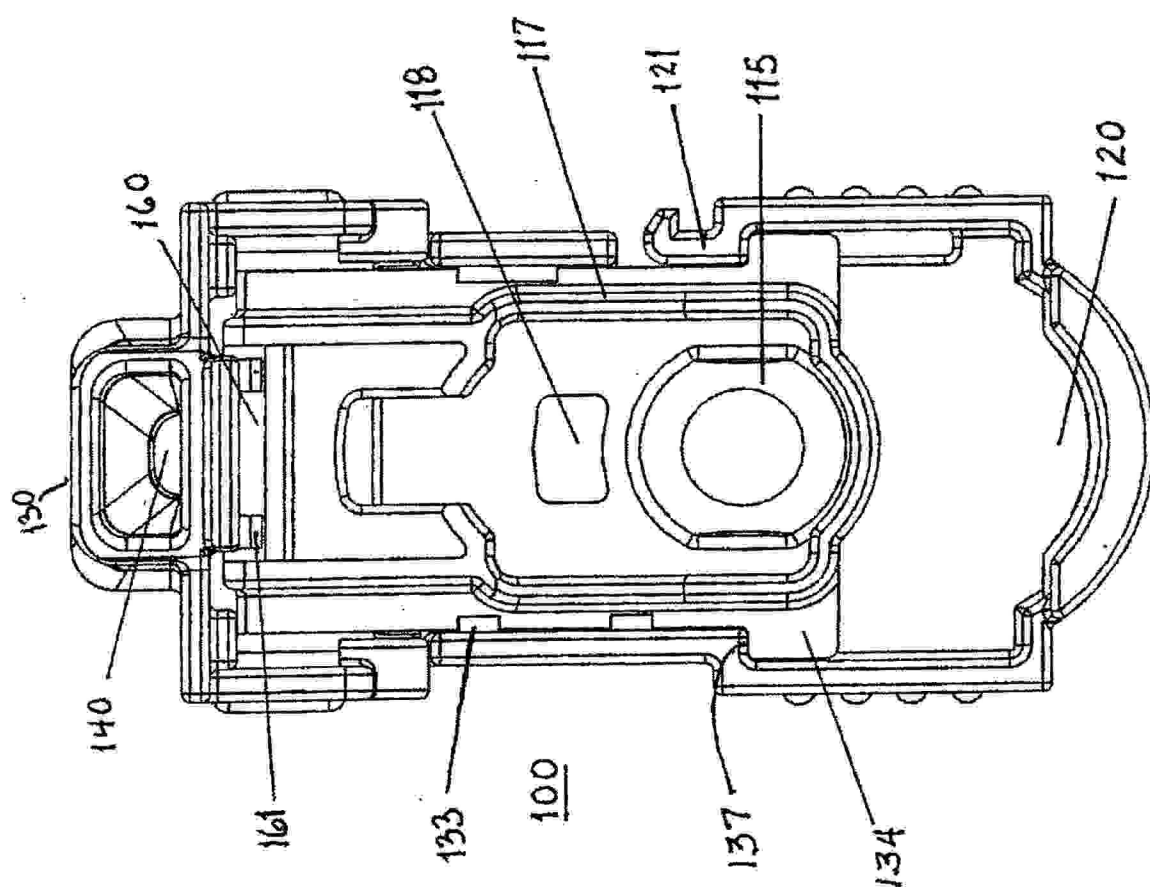


FIG. 8

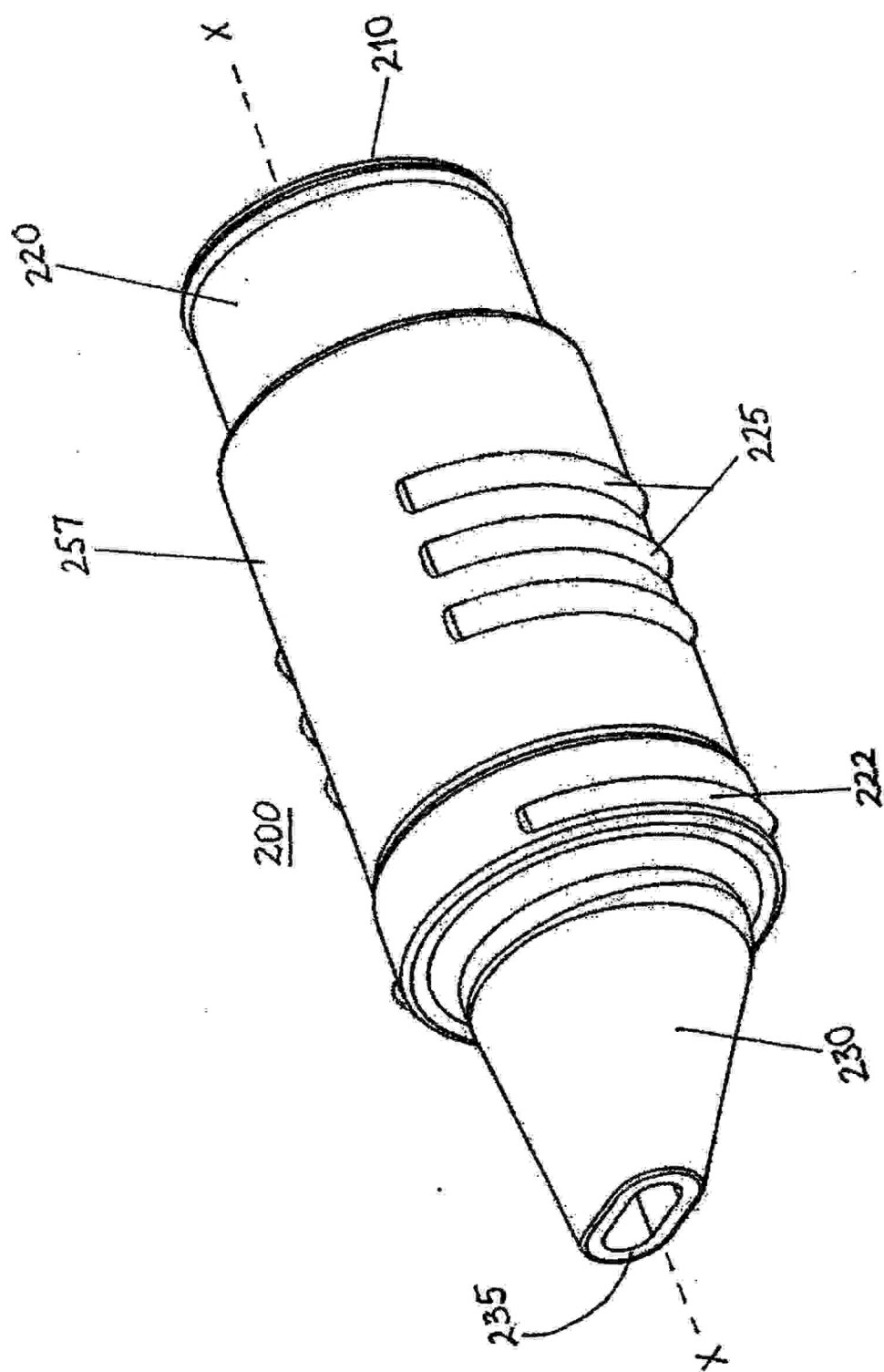


FIG. 9

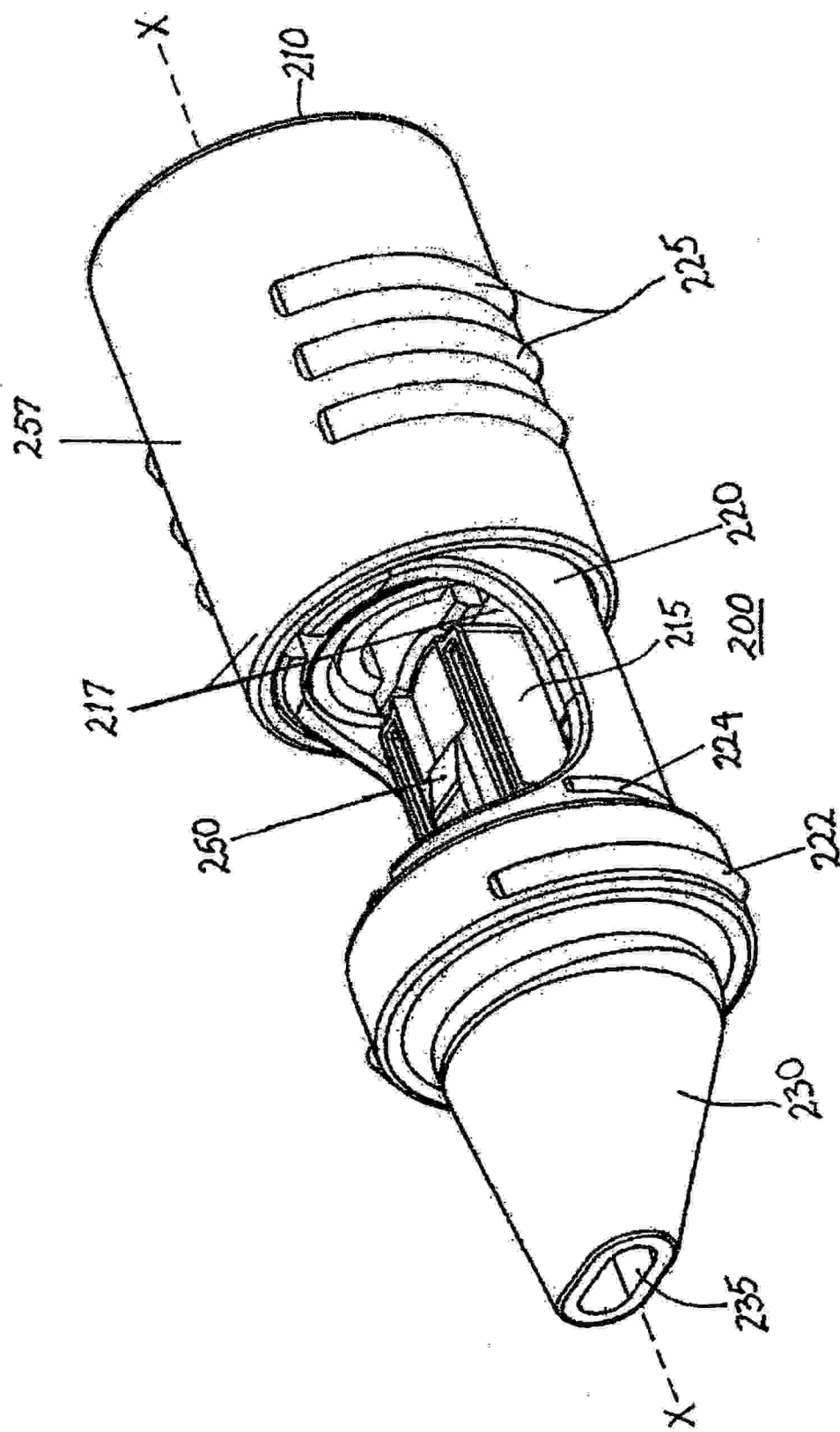


FIG. 10

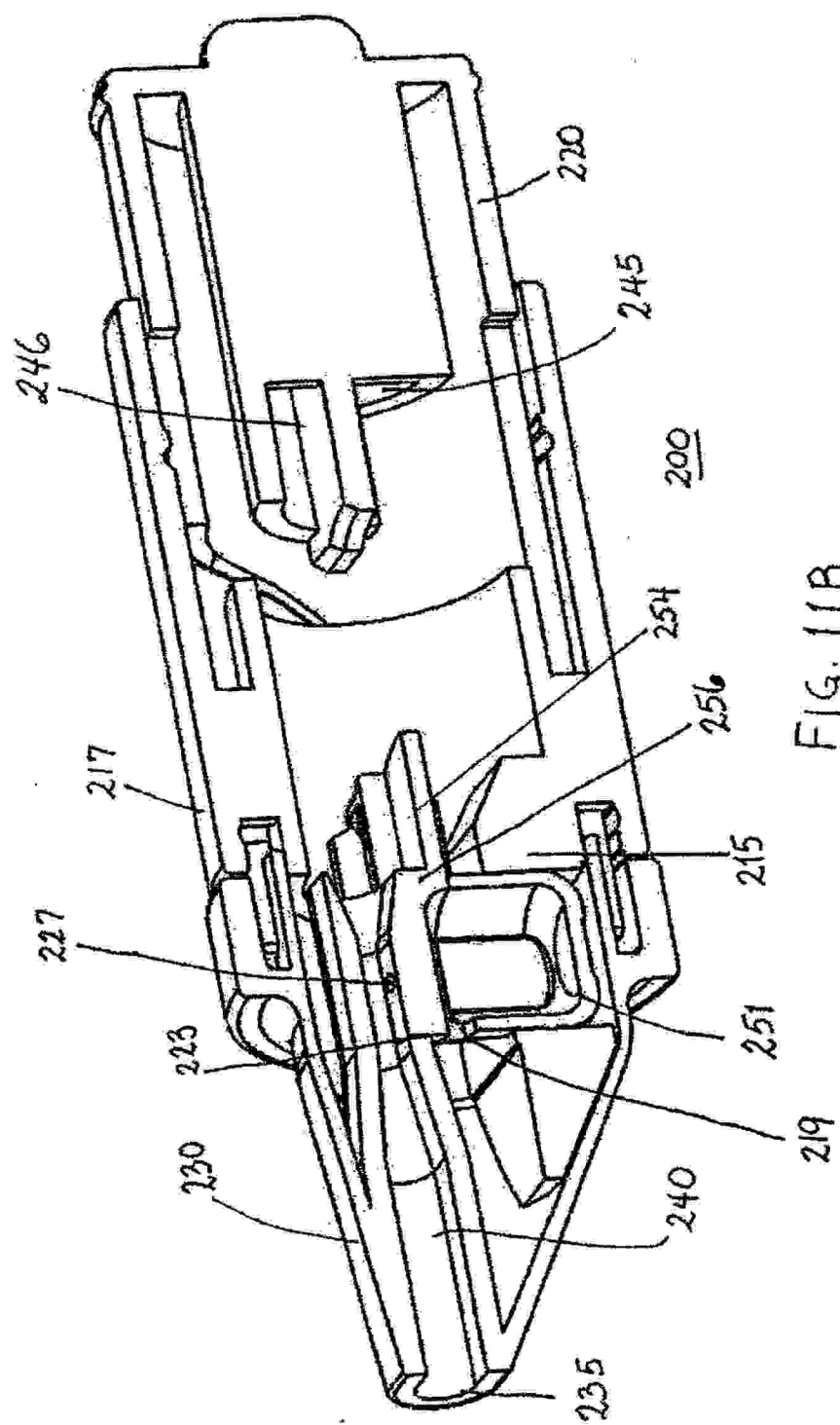


FIG. 11B

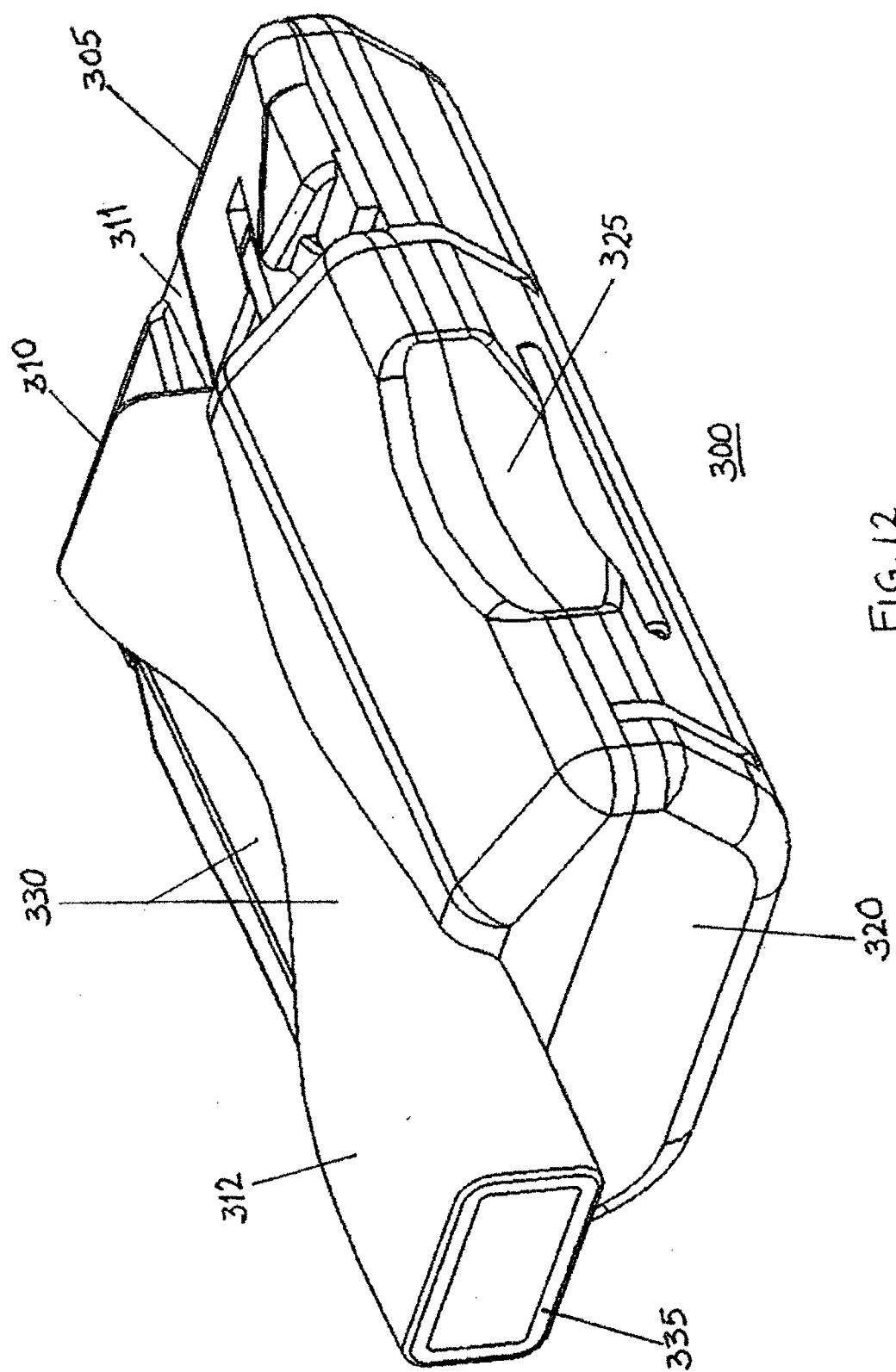


FIG. 12

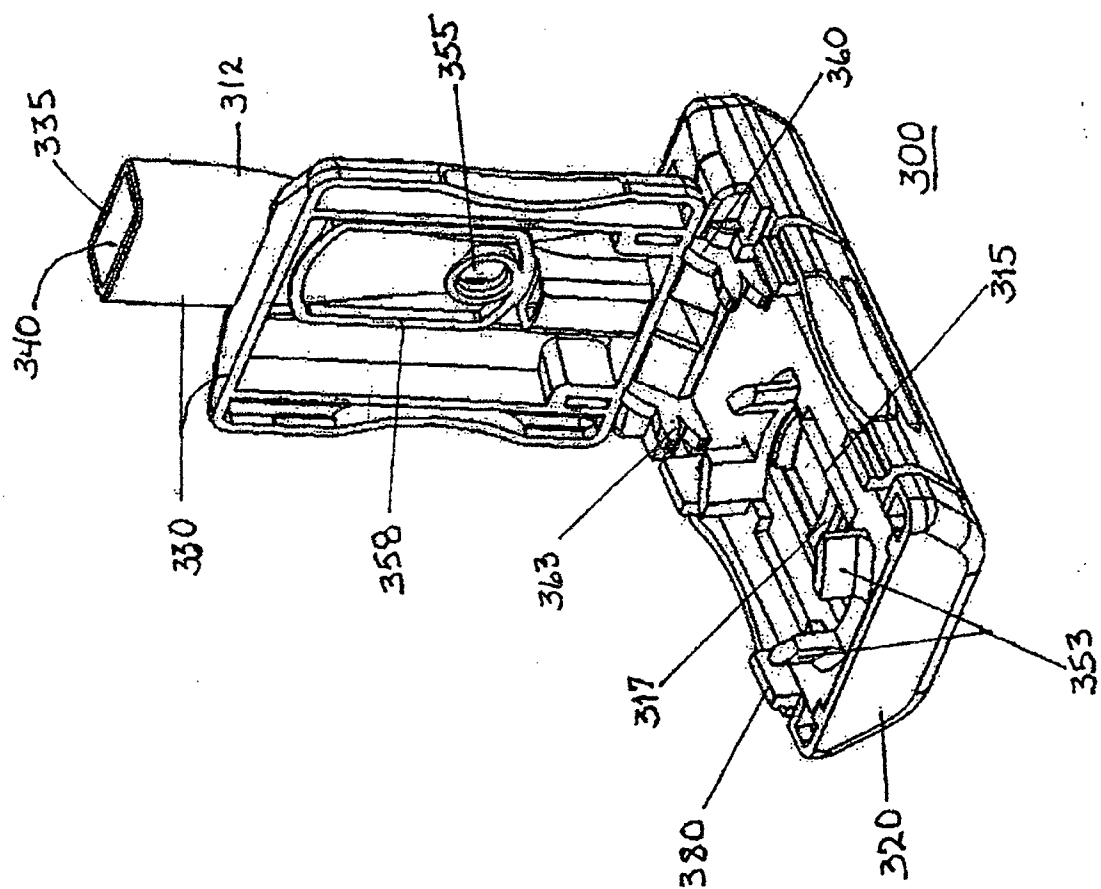


FIG. 13

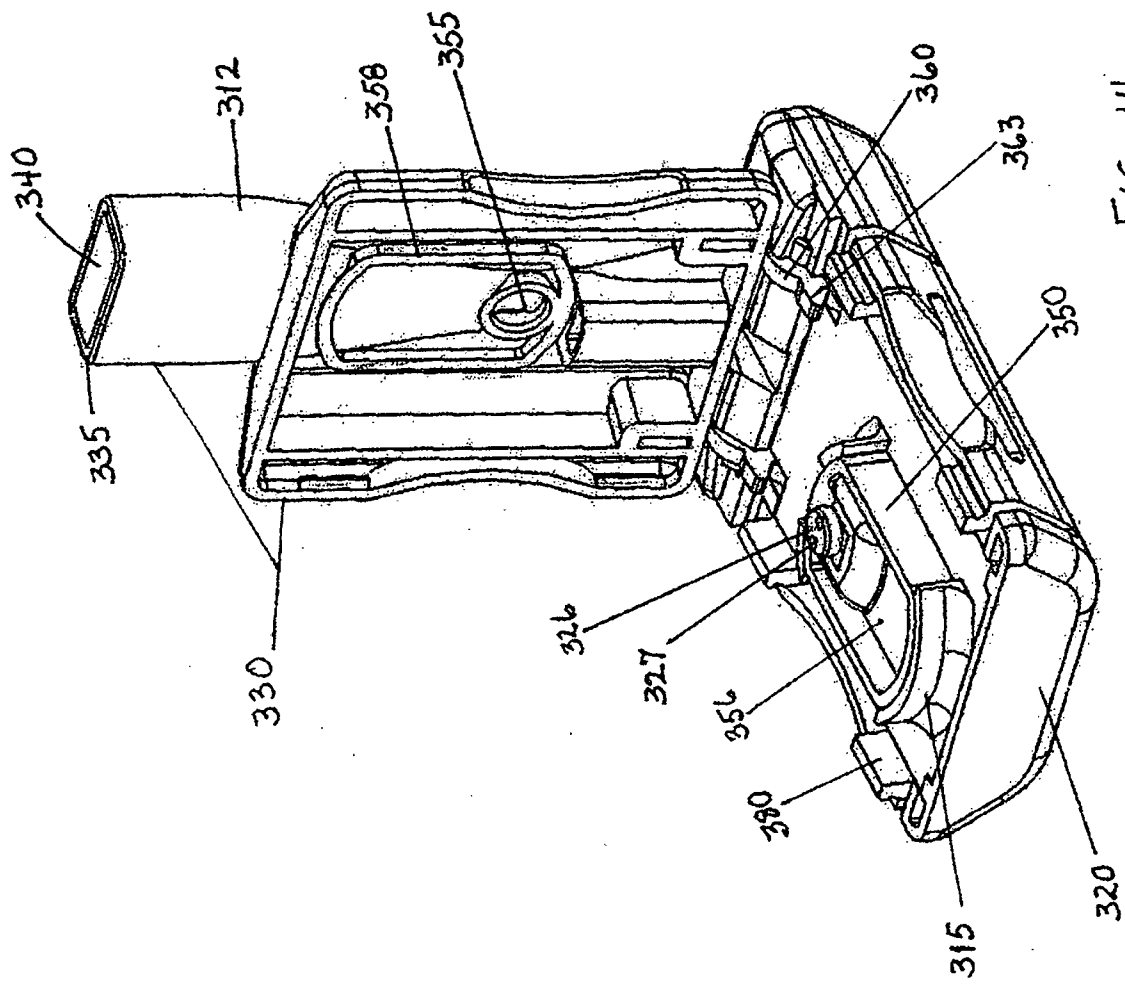


FIG. 14

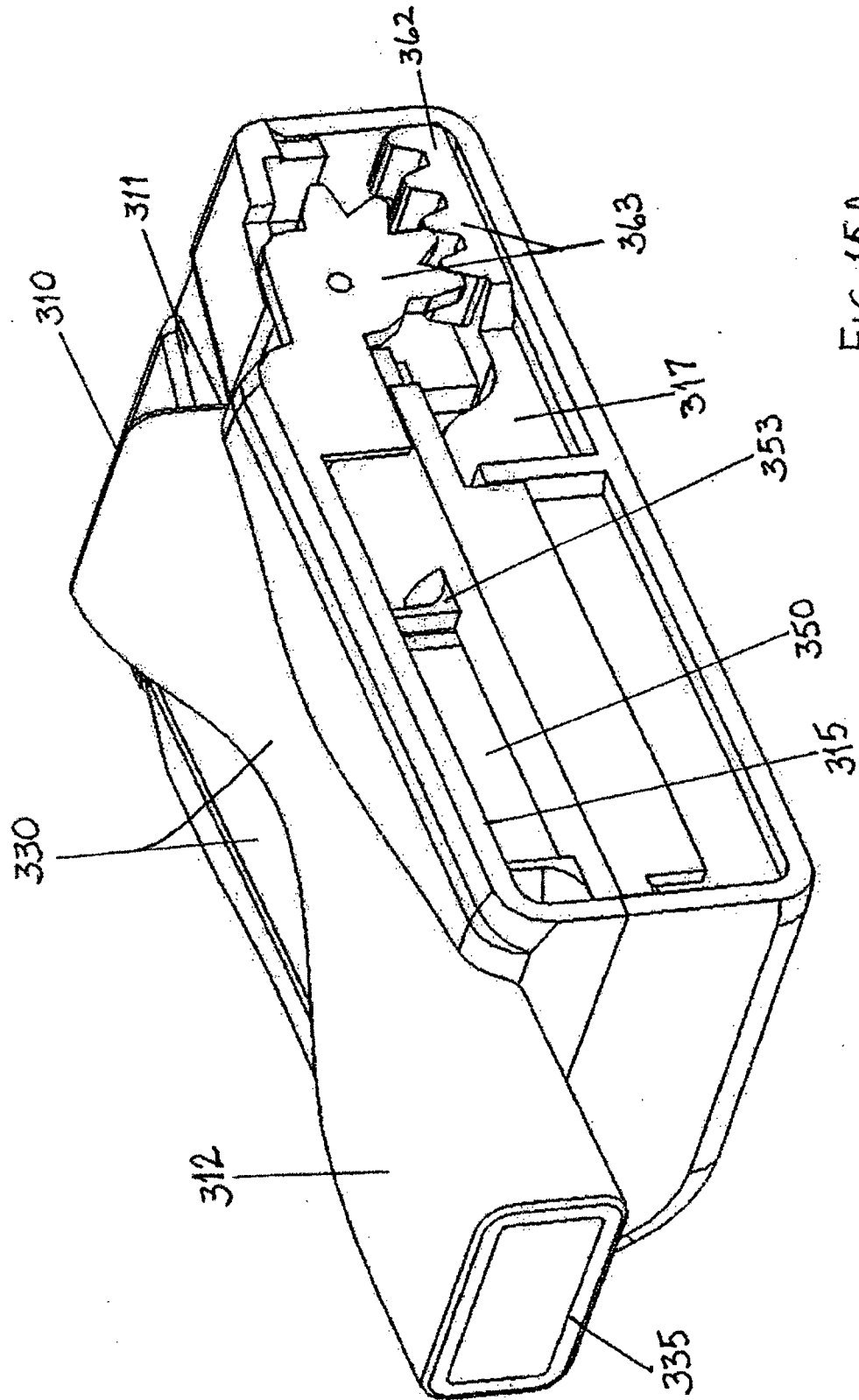


FIG. 15A

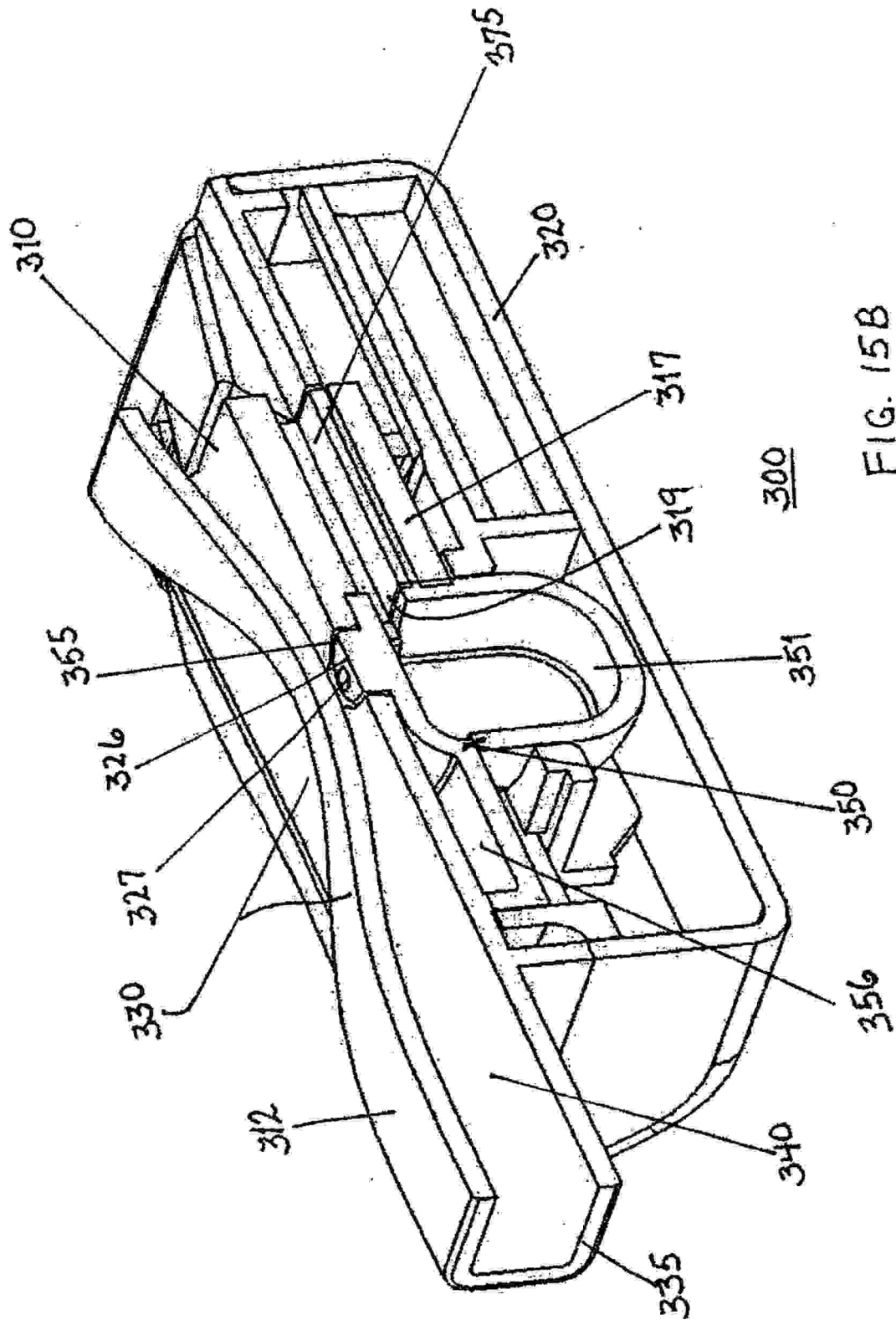
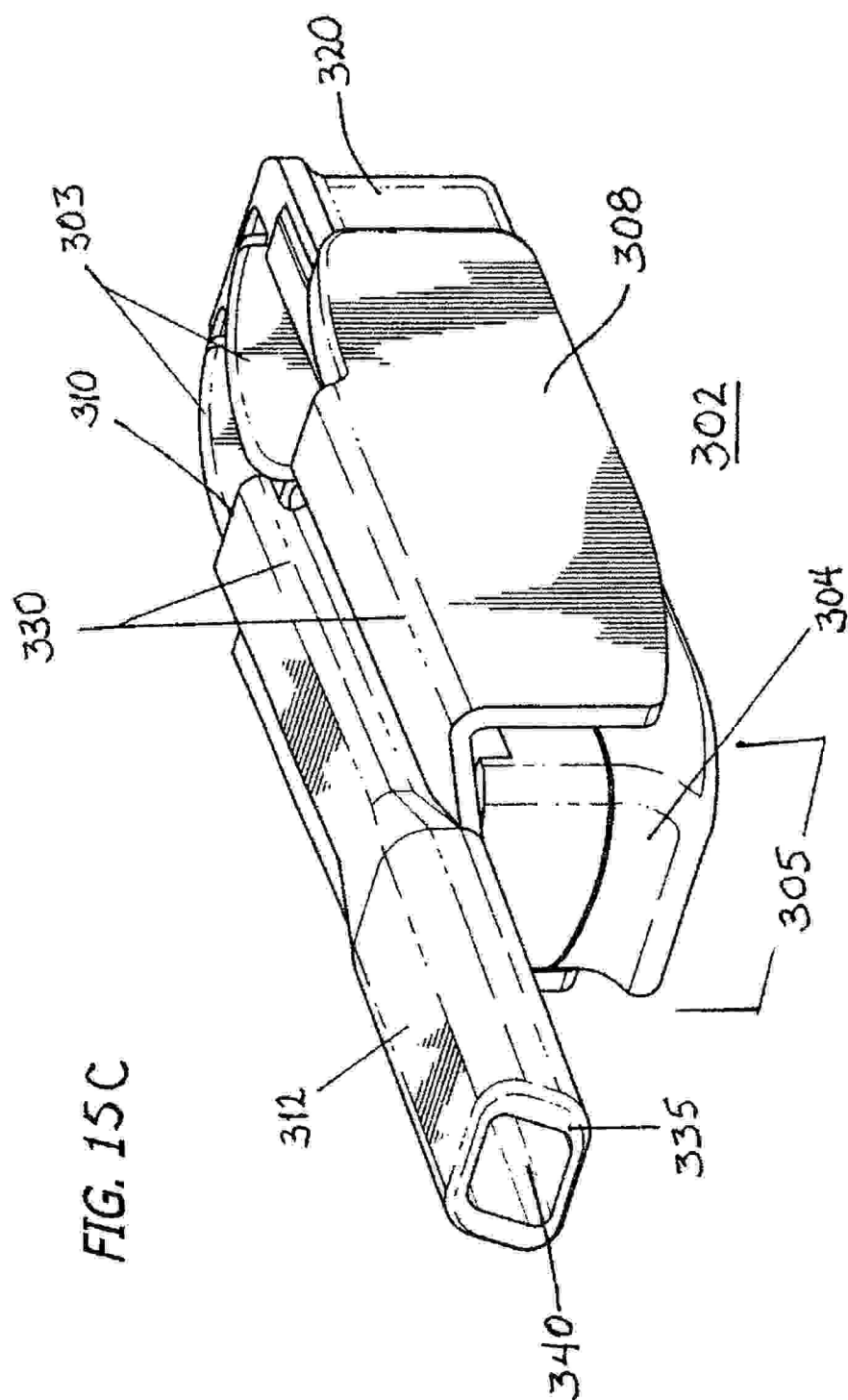


FIG. 15B



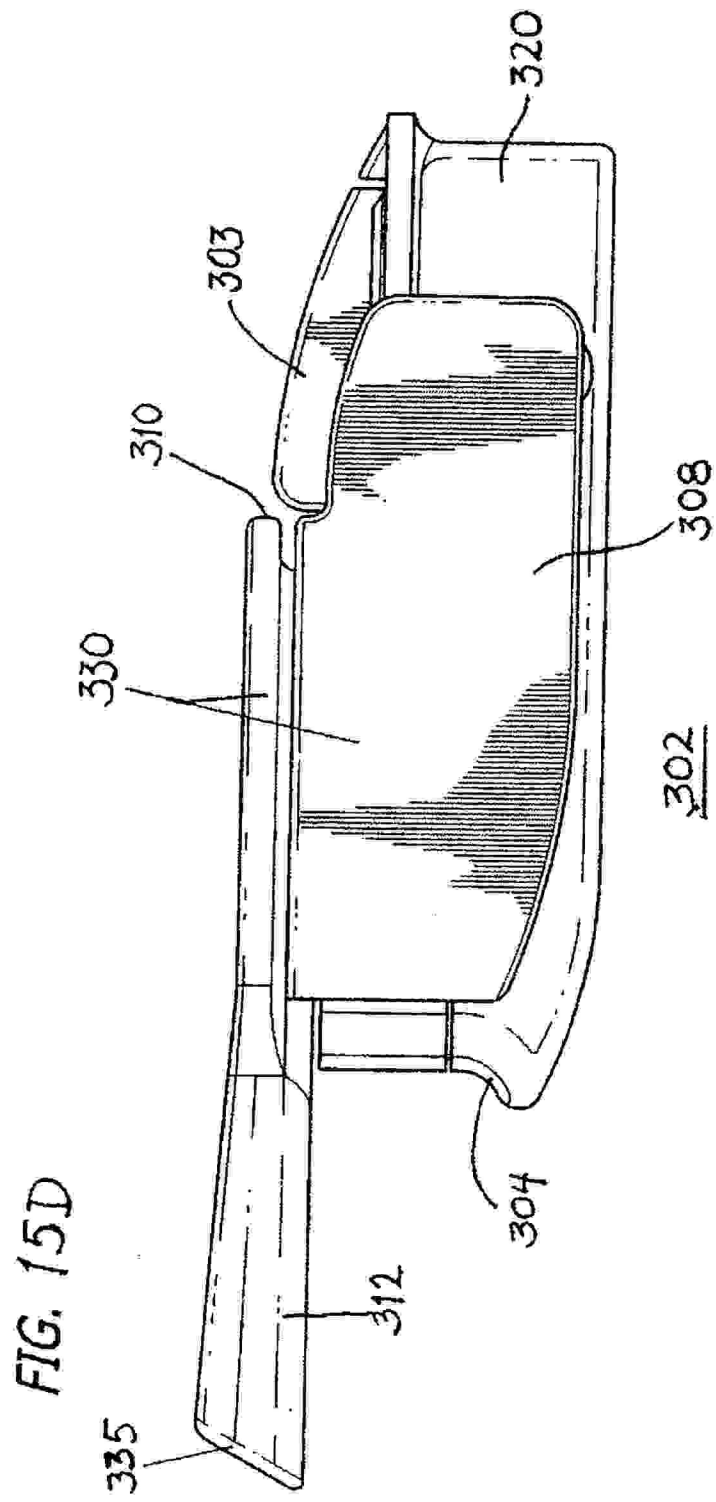
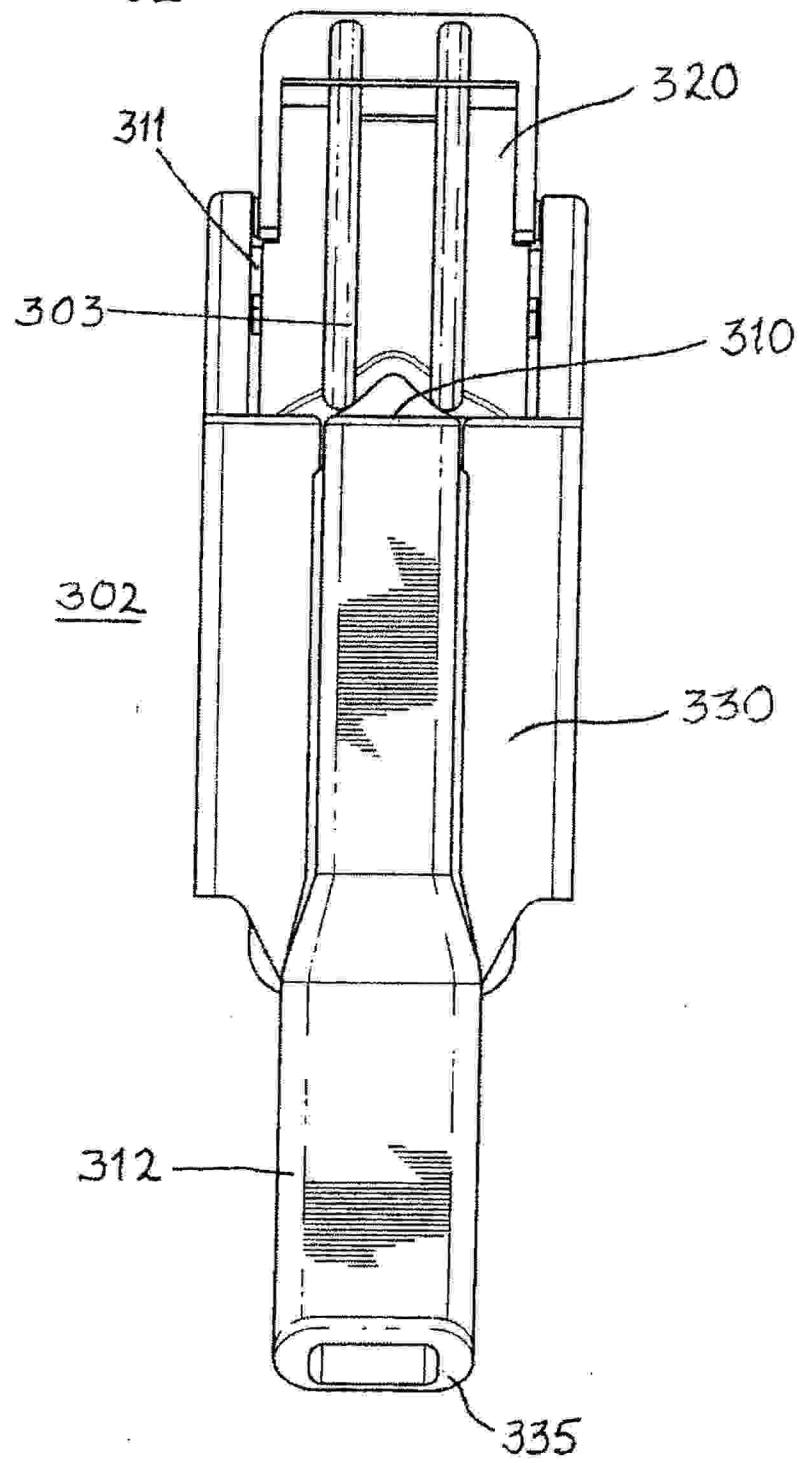
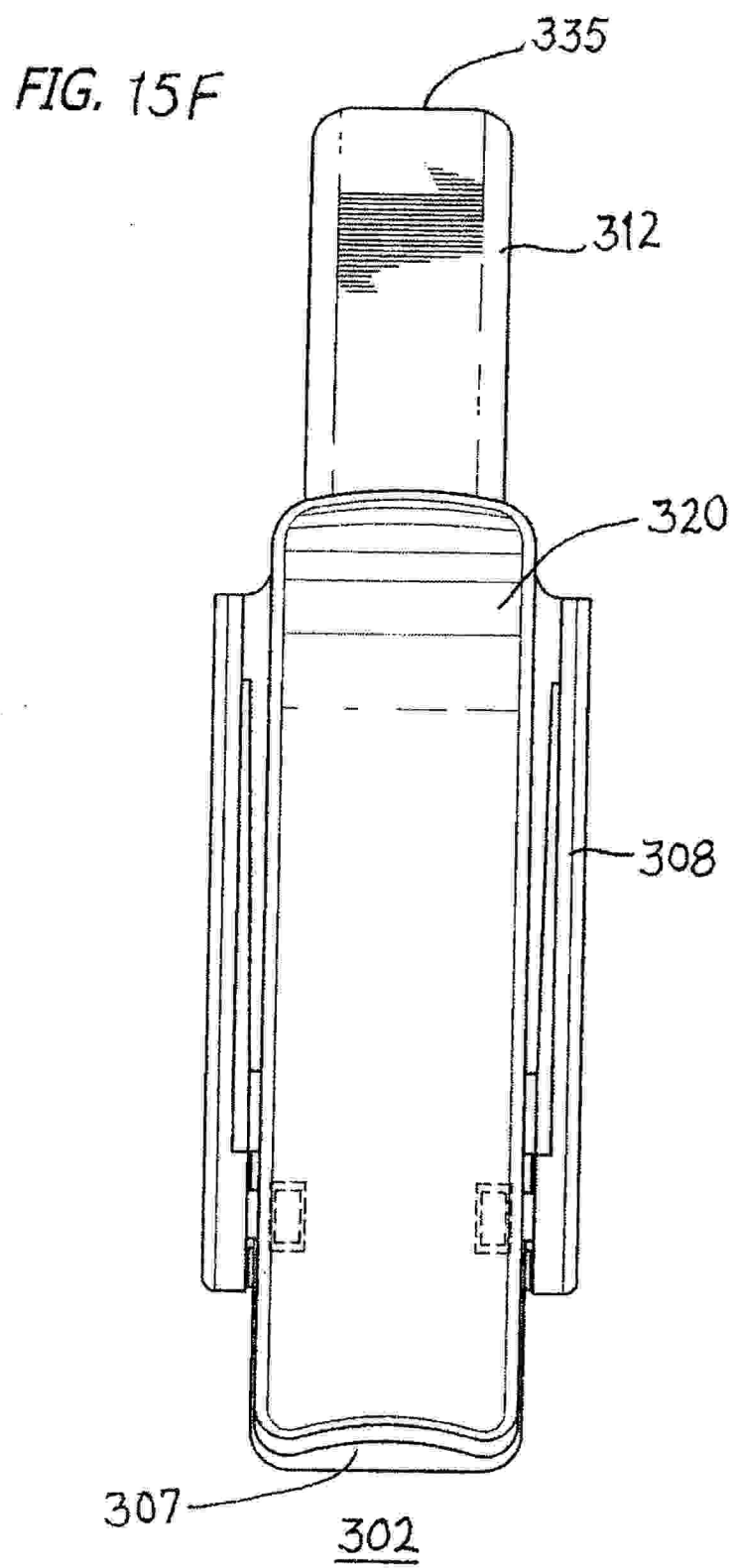
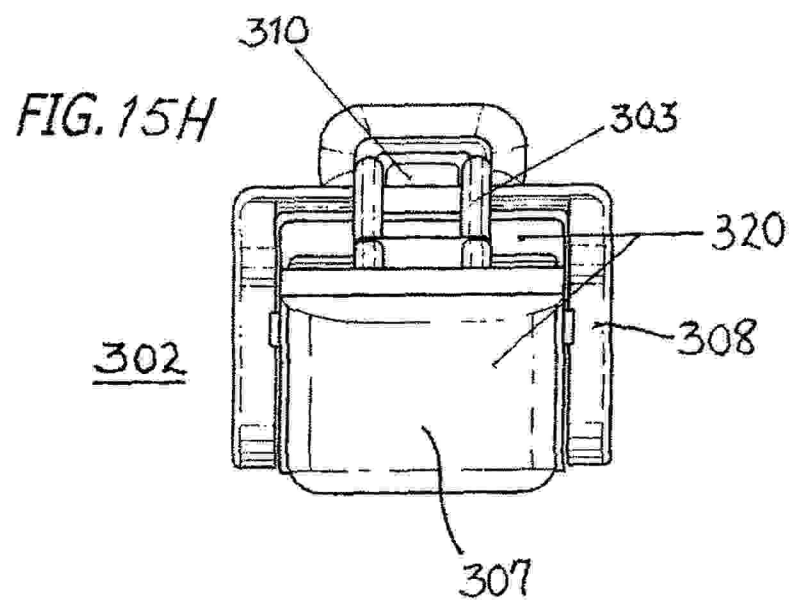
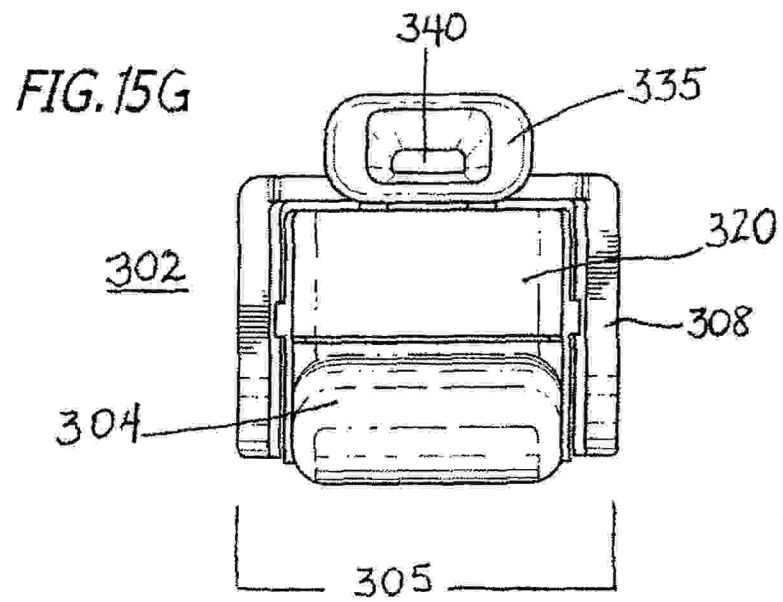
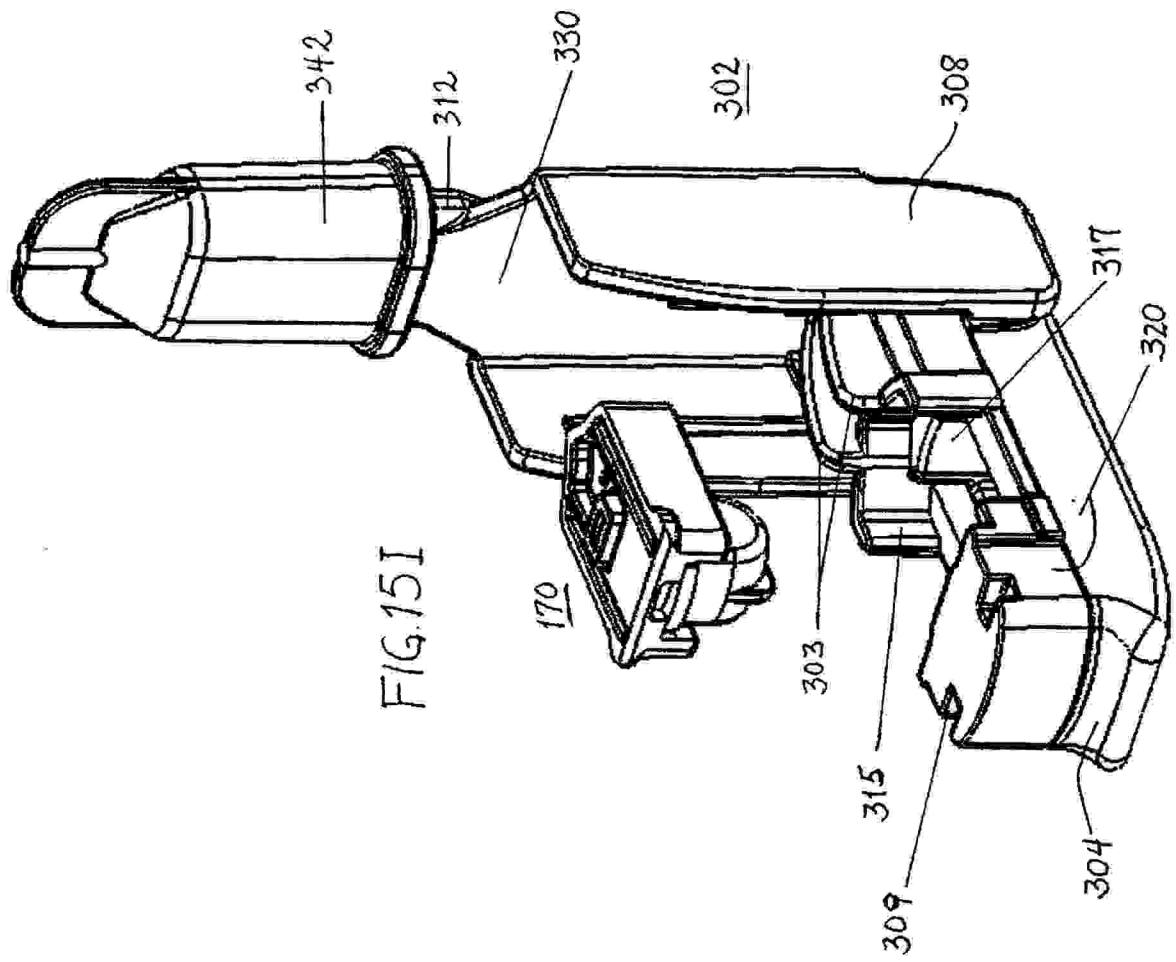


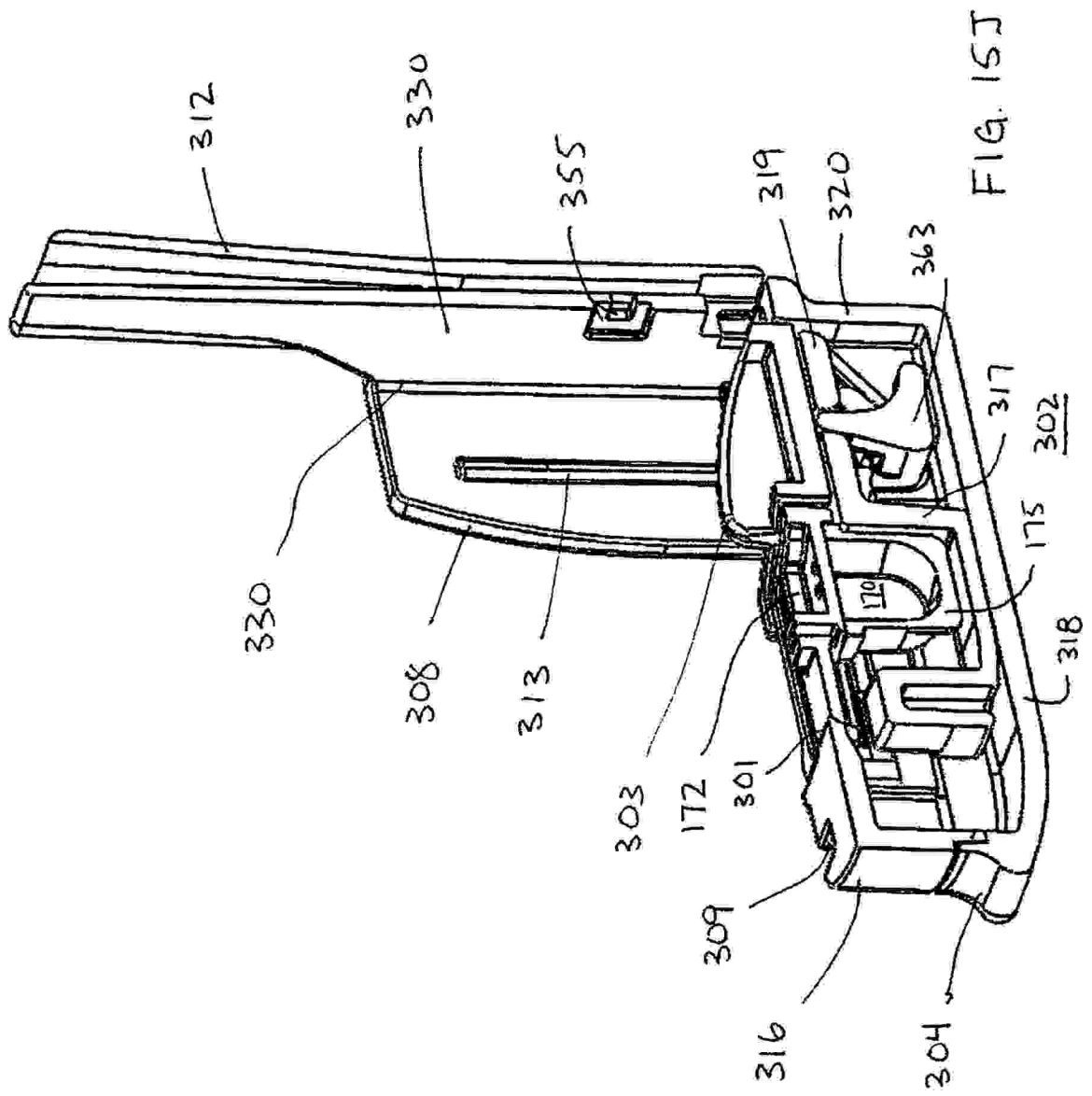
FIG. 15E

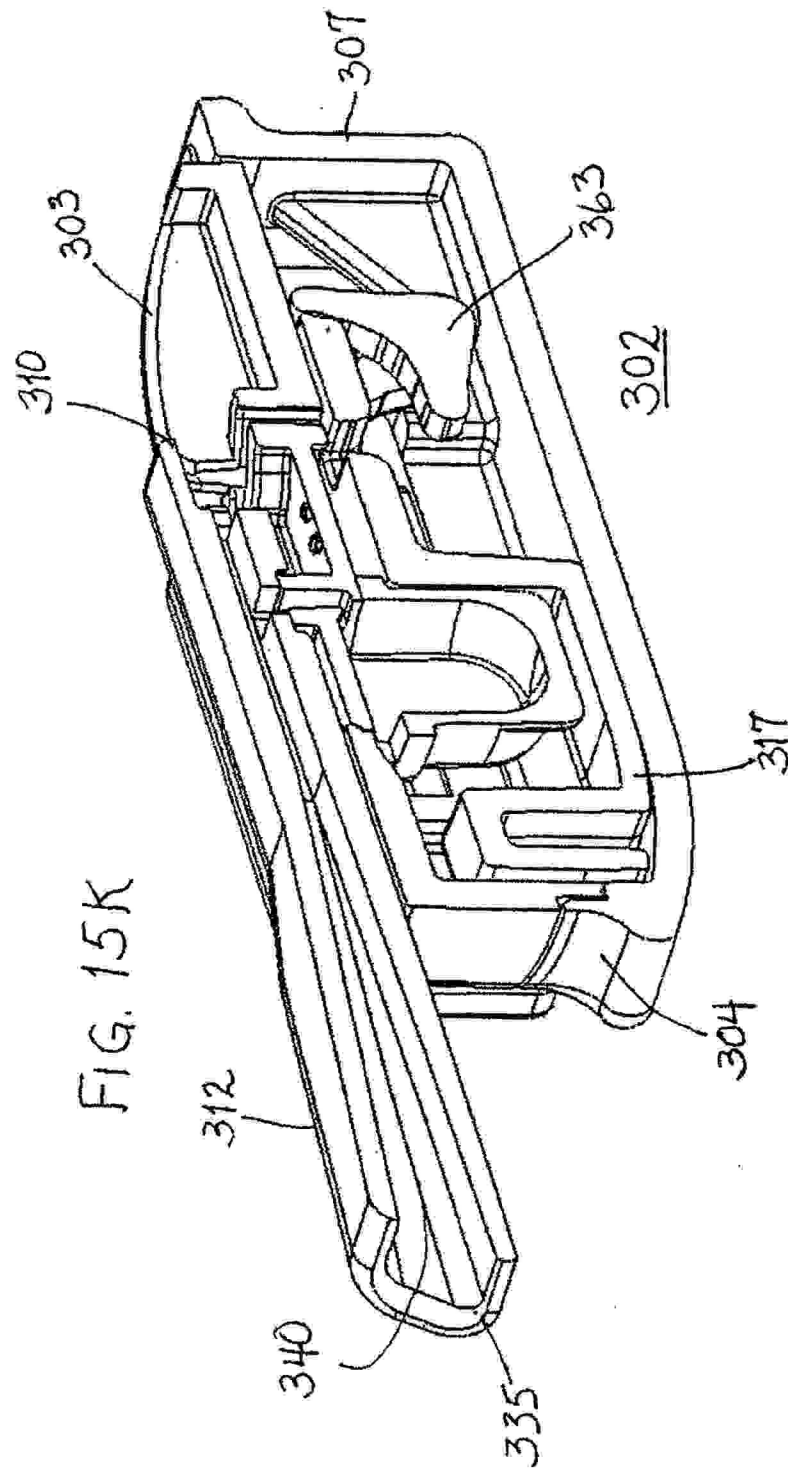


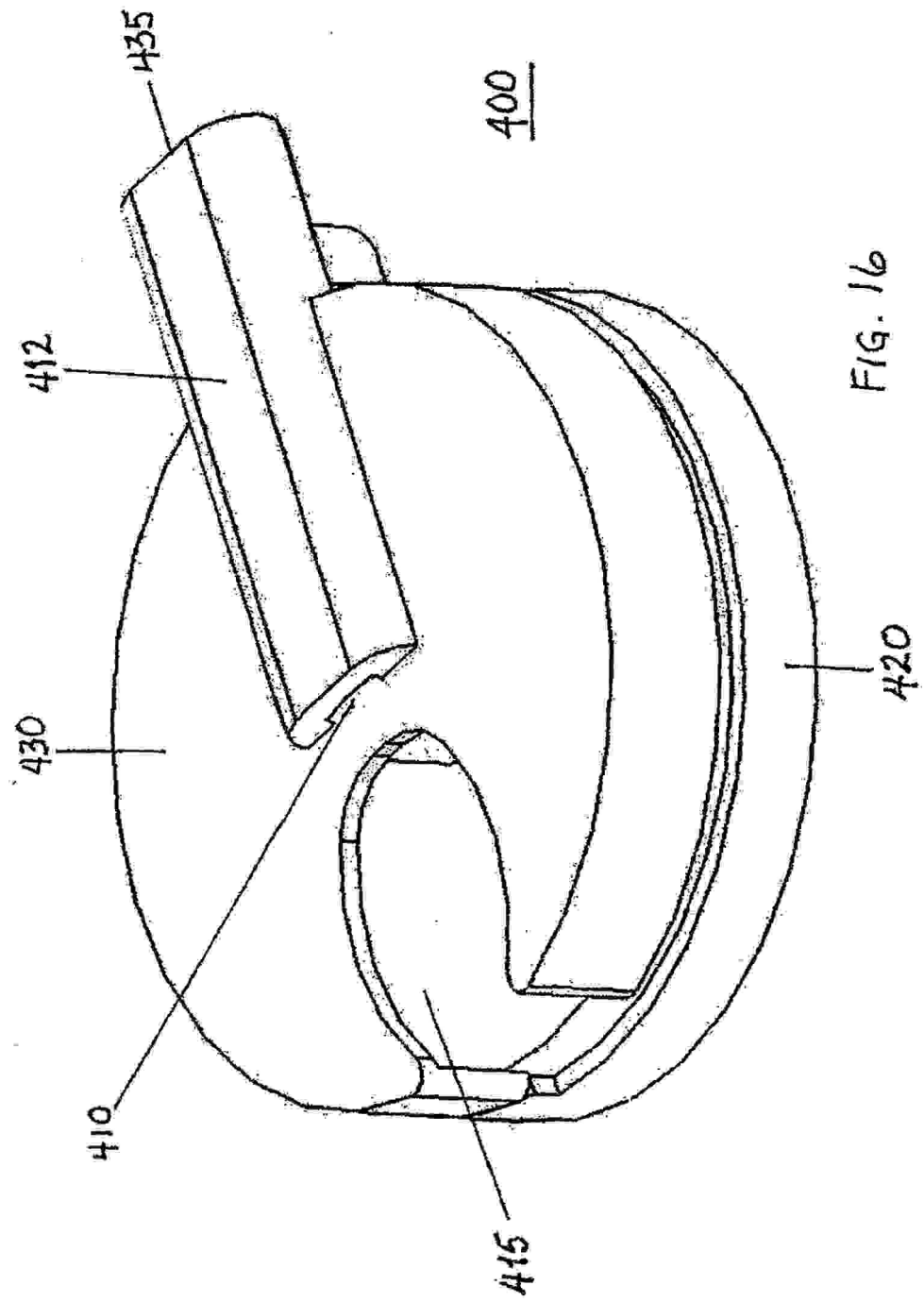












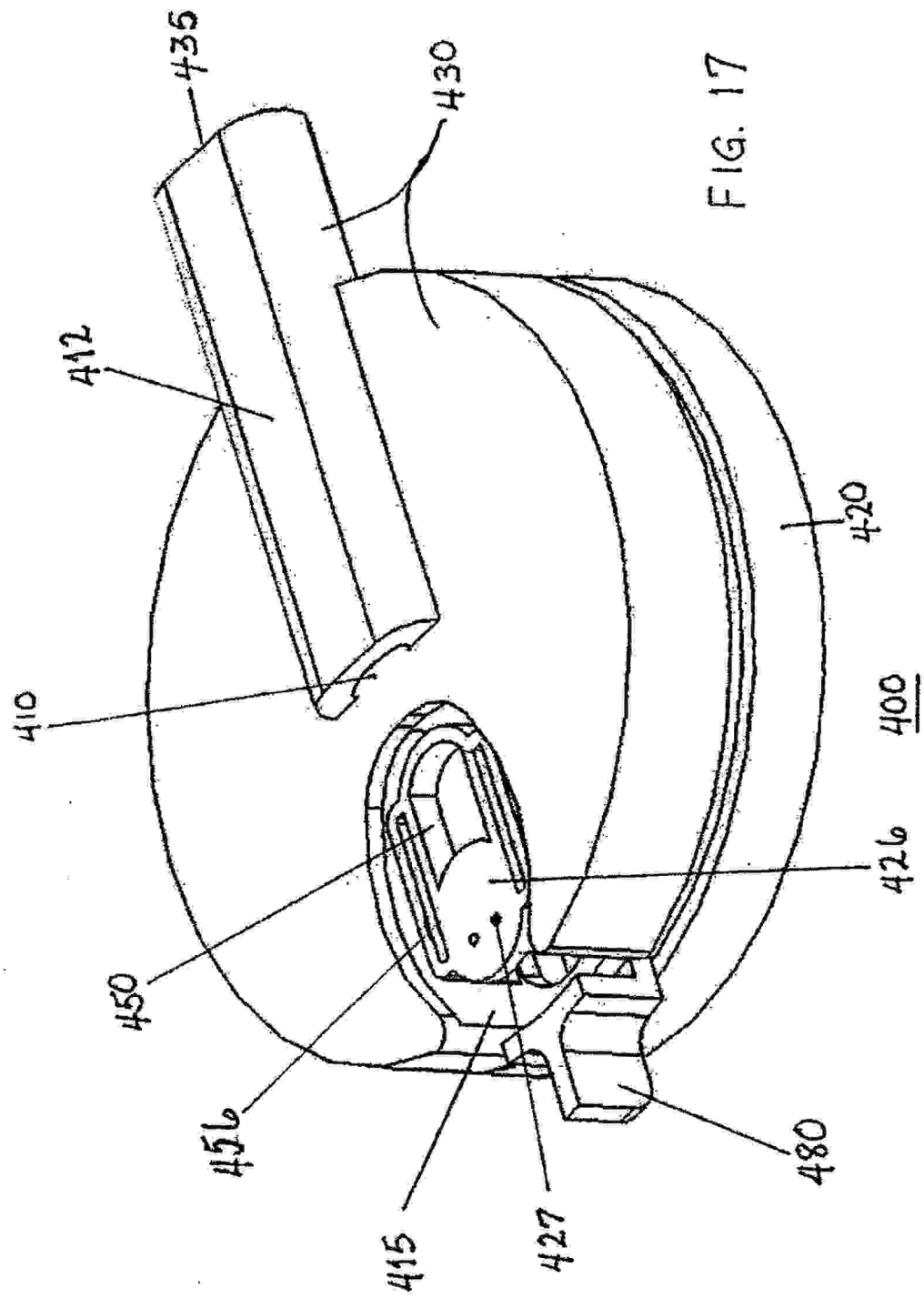


FIG. 17

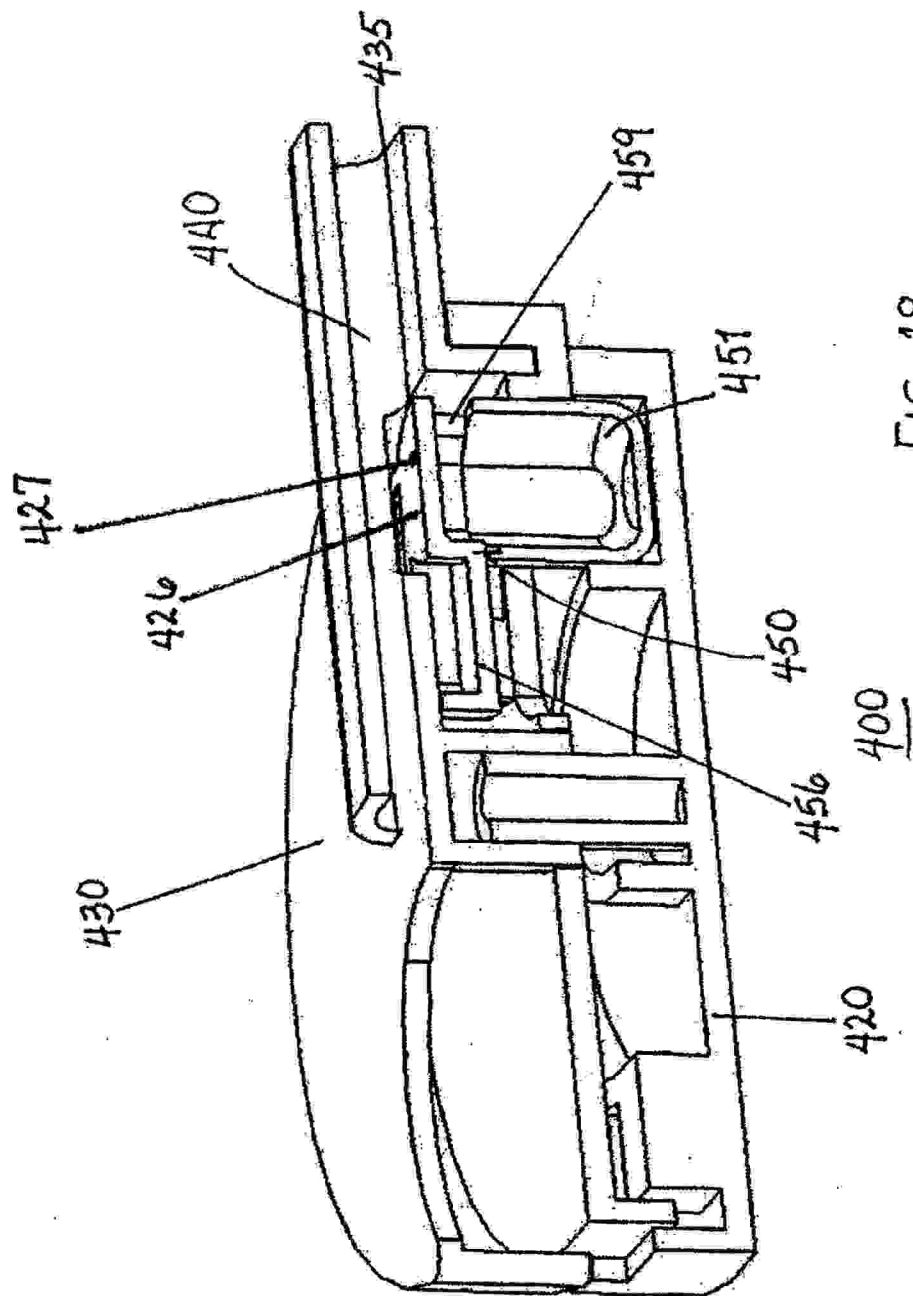


FIG. 18

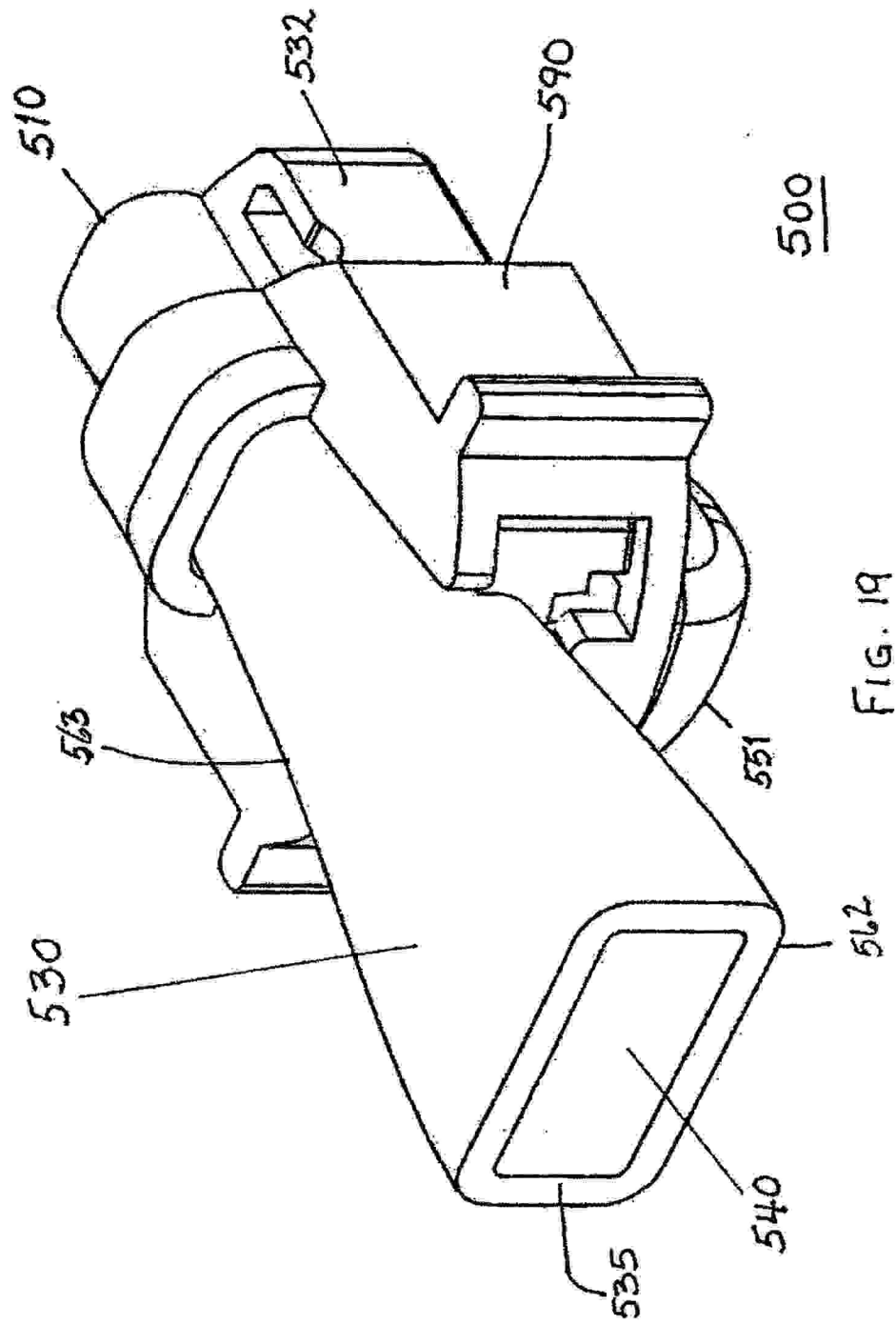


FIG. 19

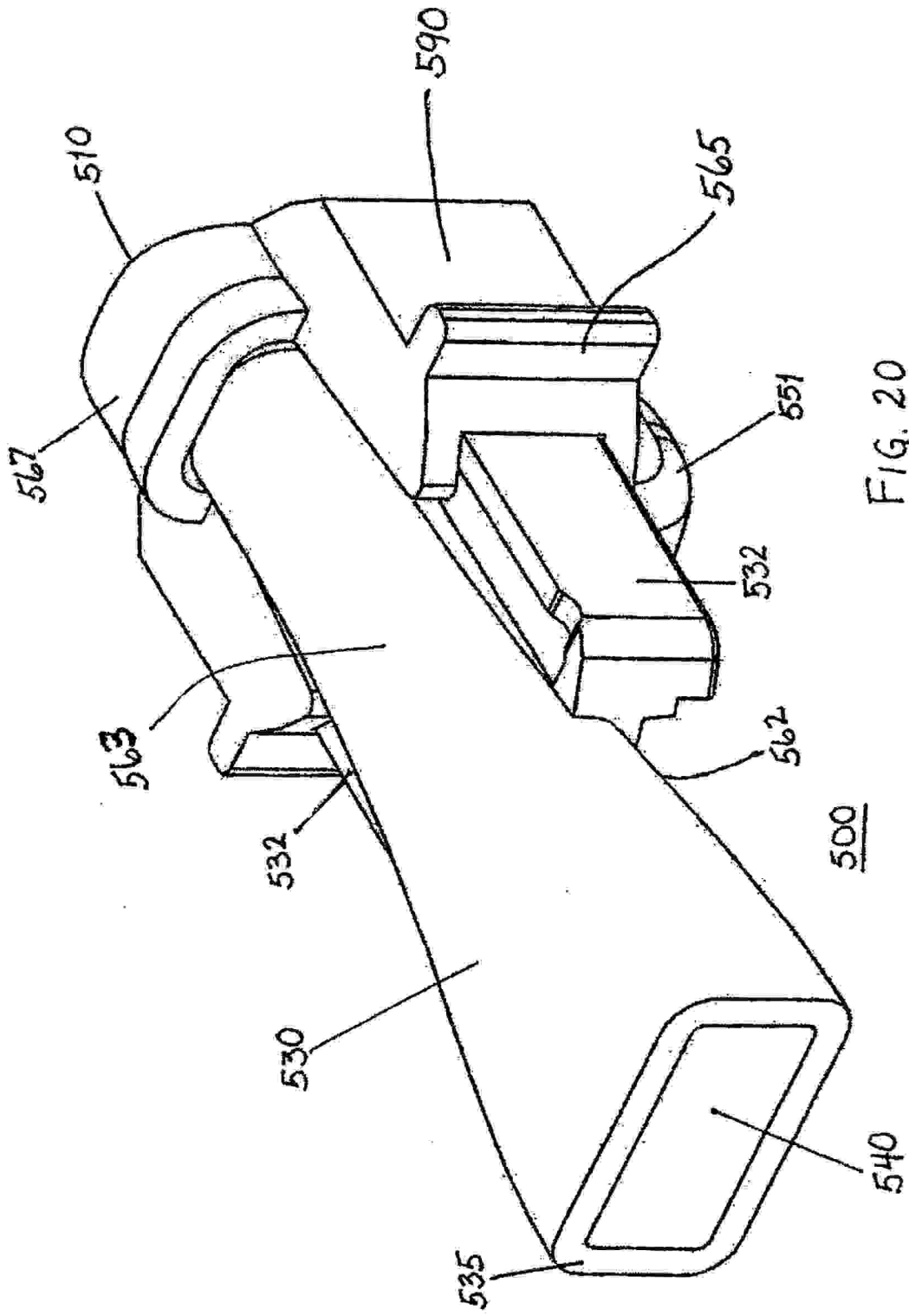


FIG. 20

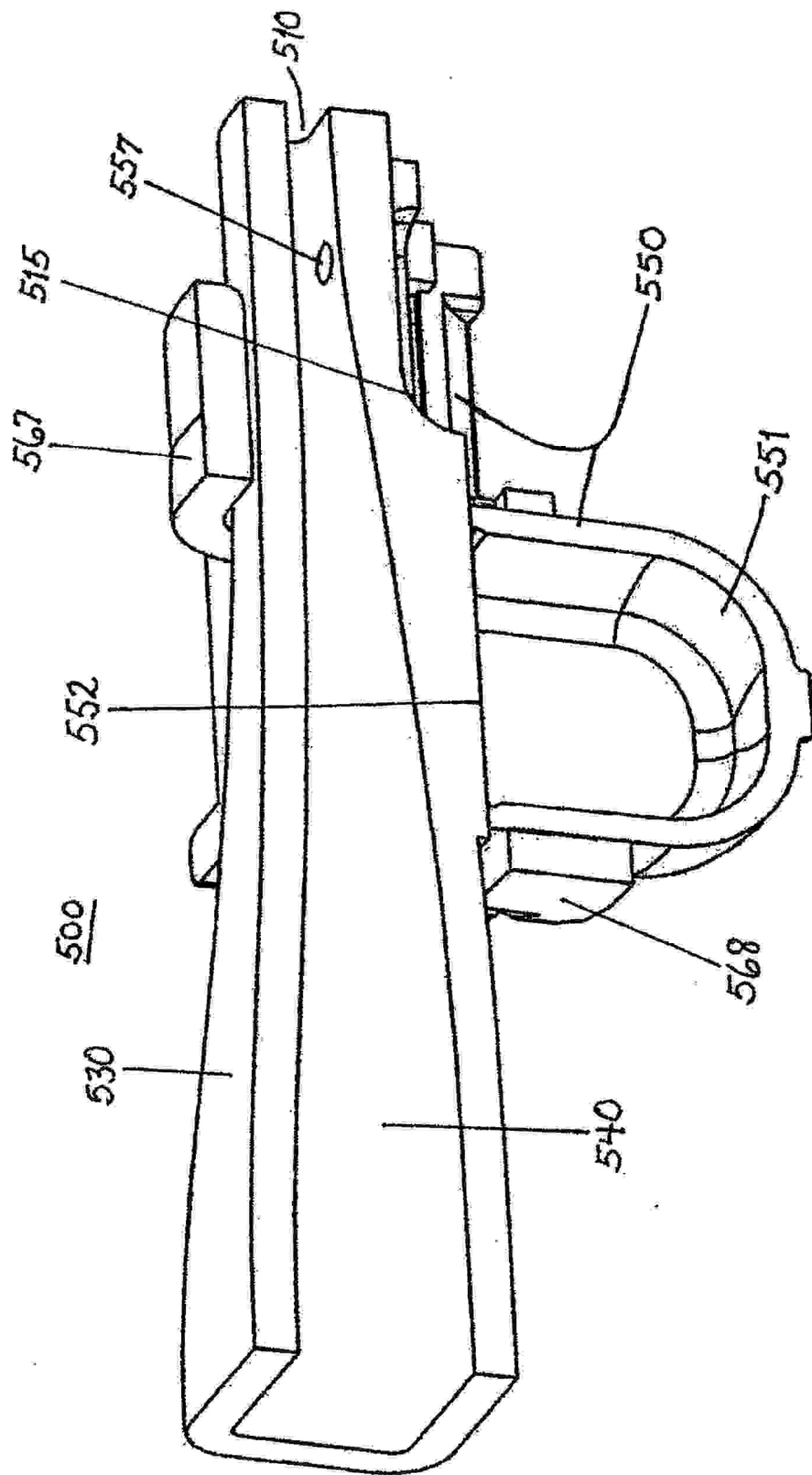
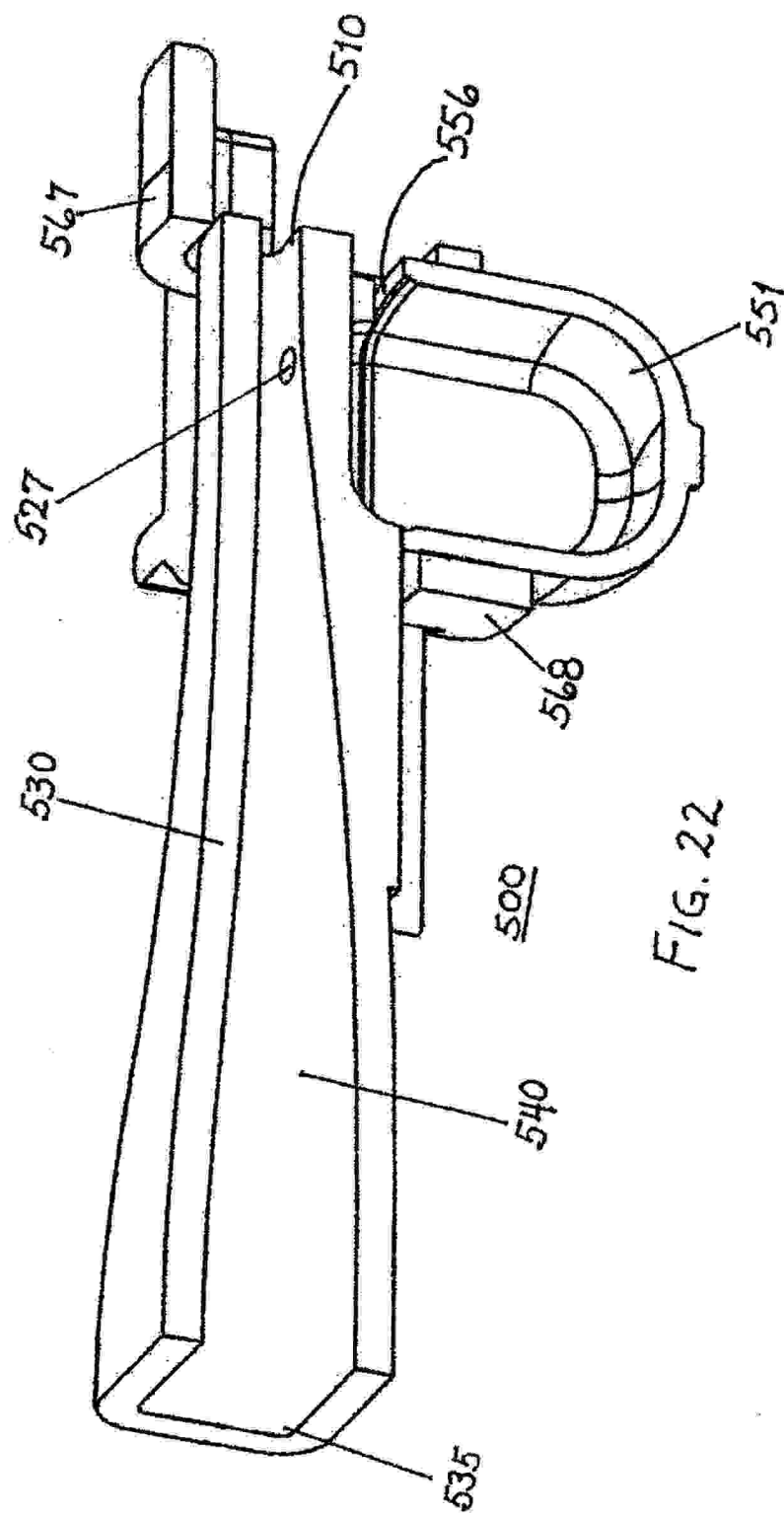
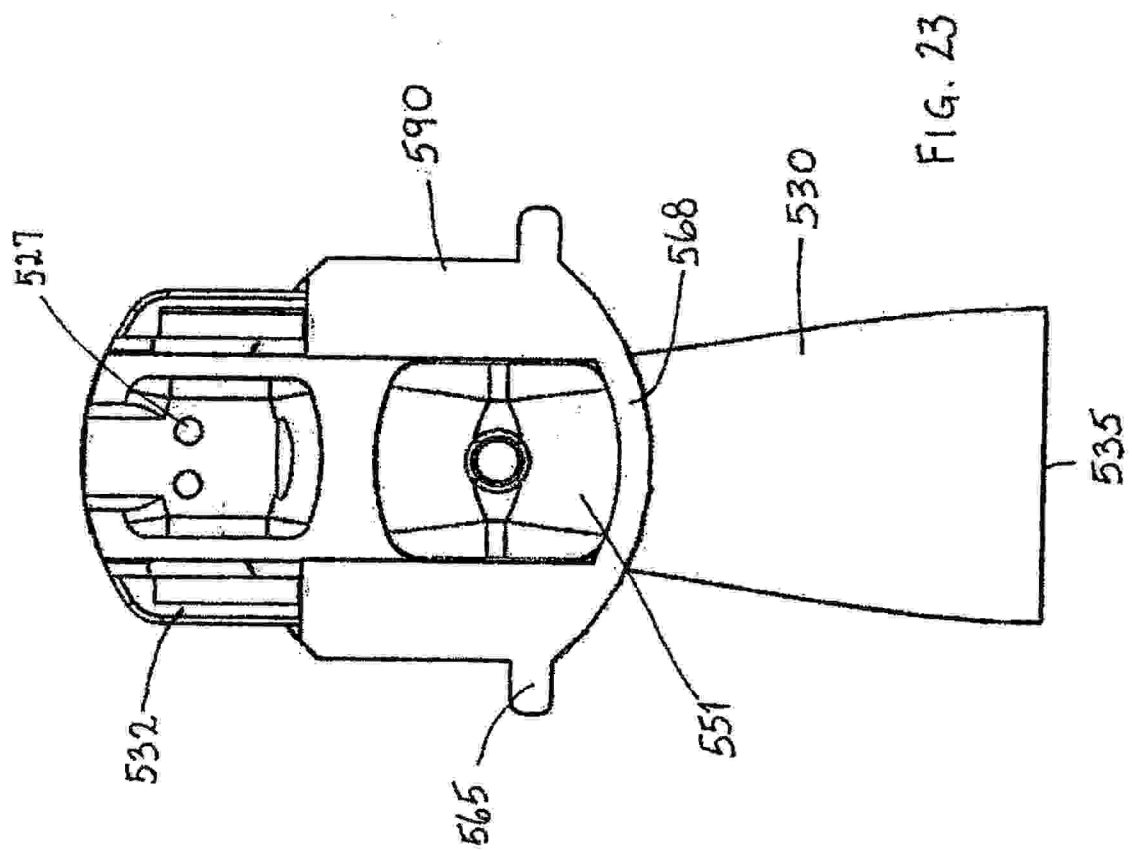


FIG. 21





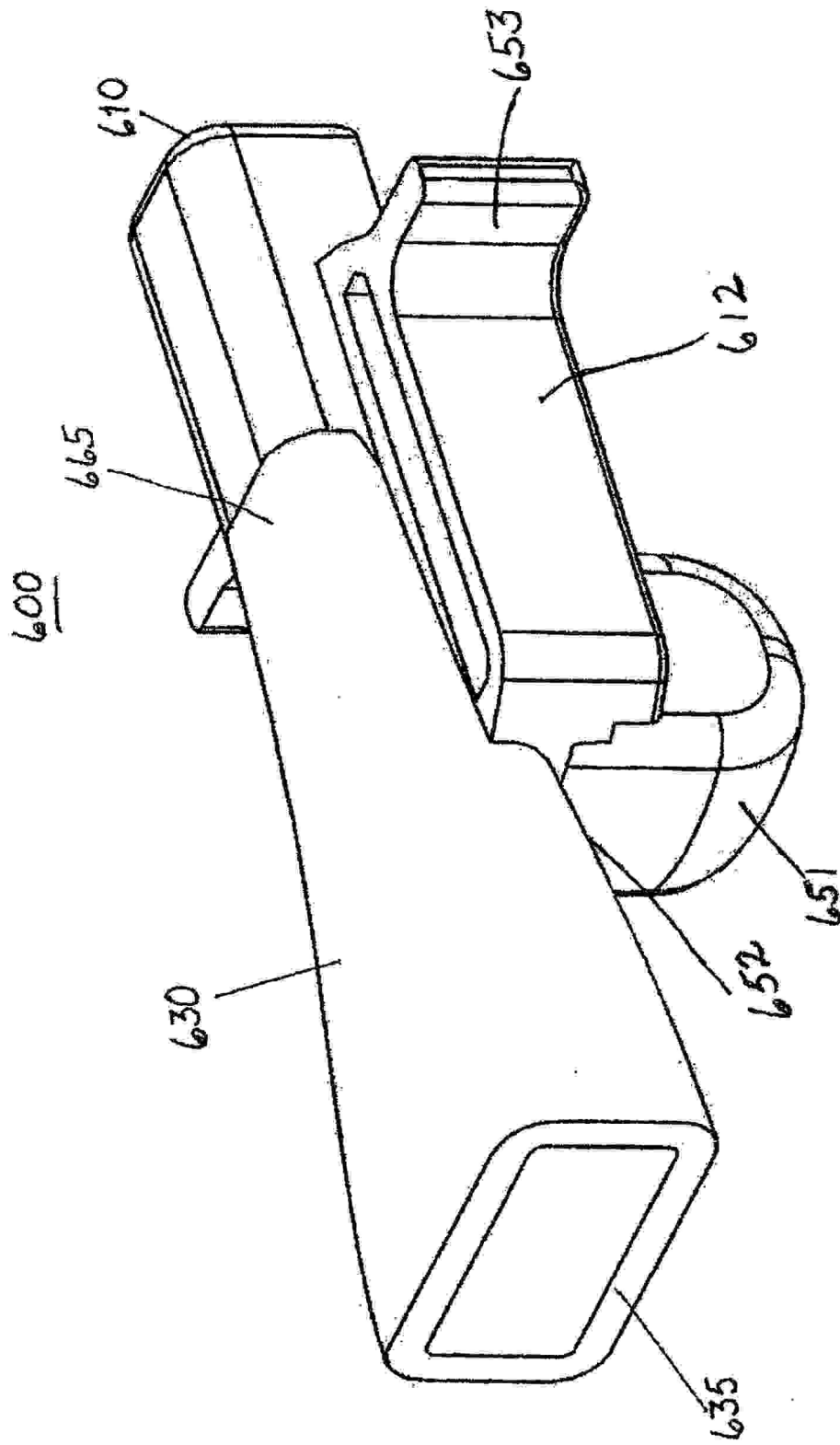


FIG. 24

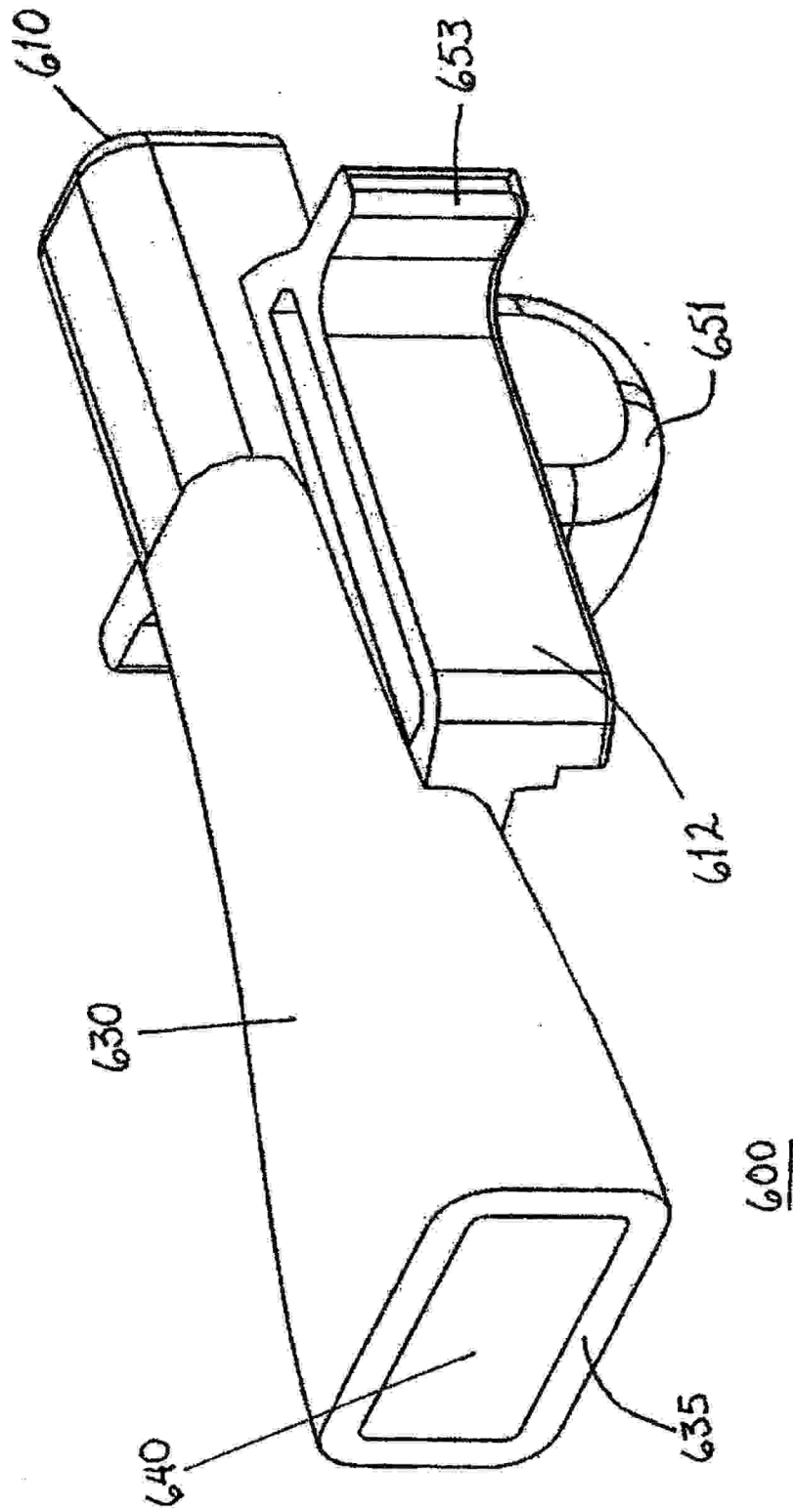


FIG. 25

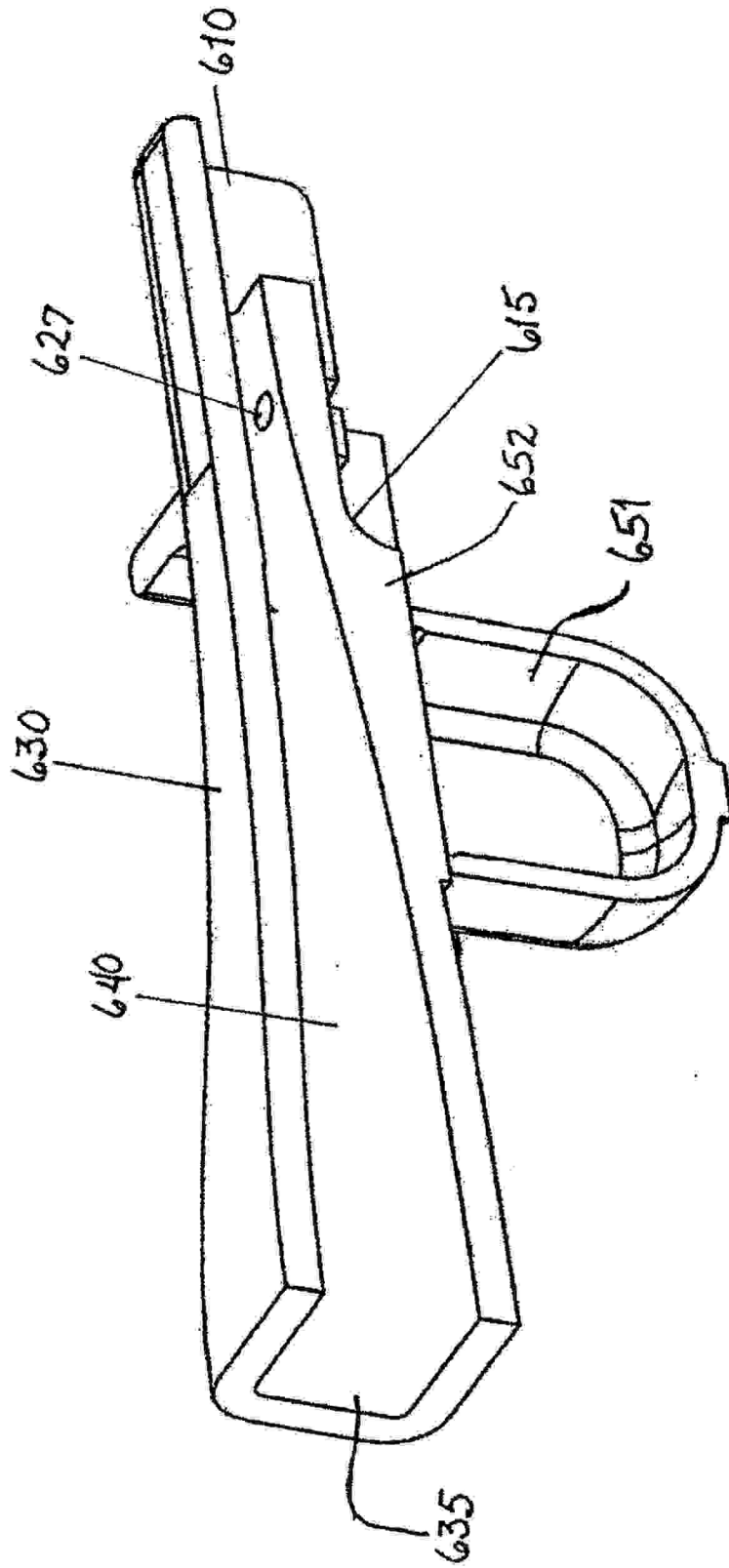


FIG. 26

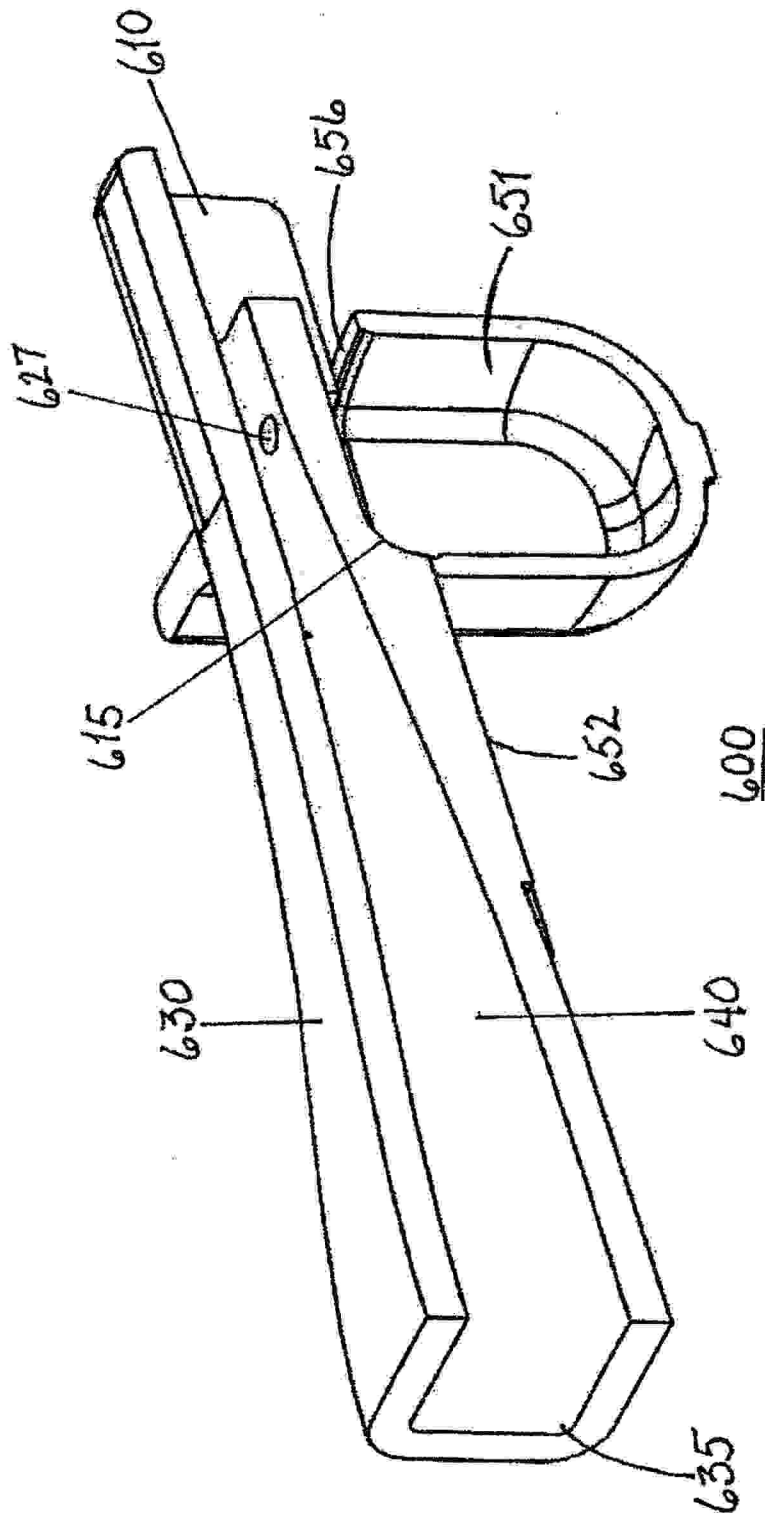
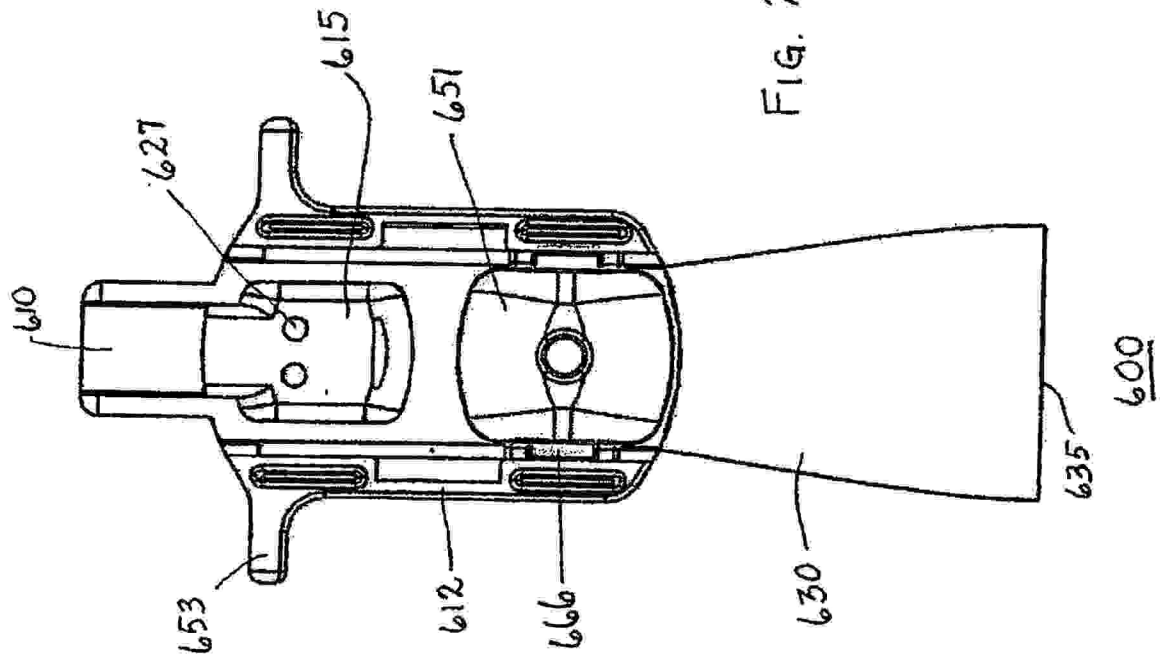
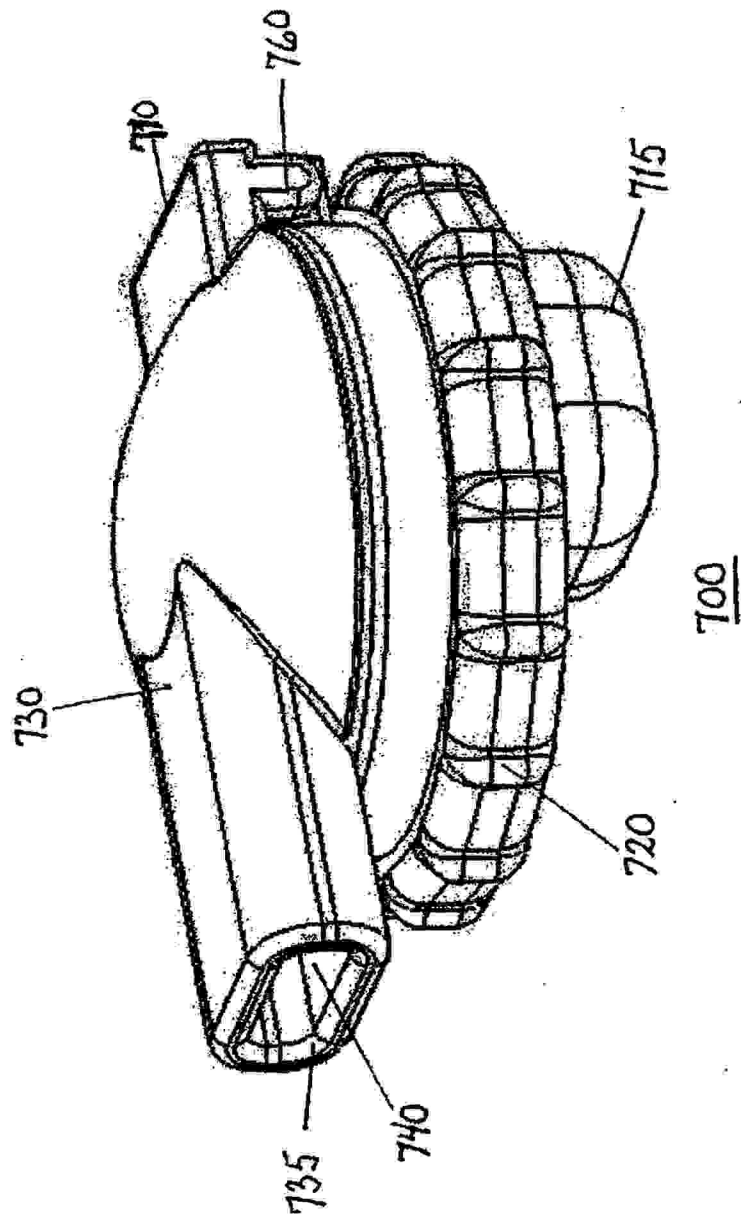
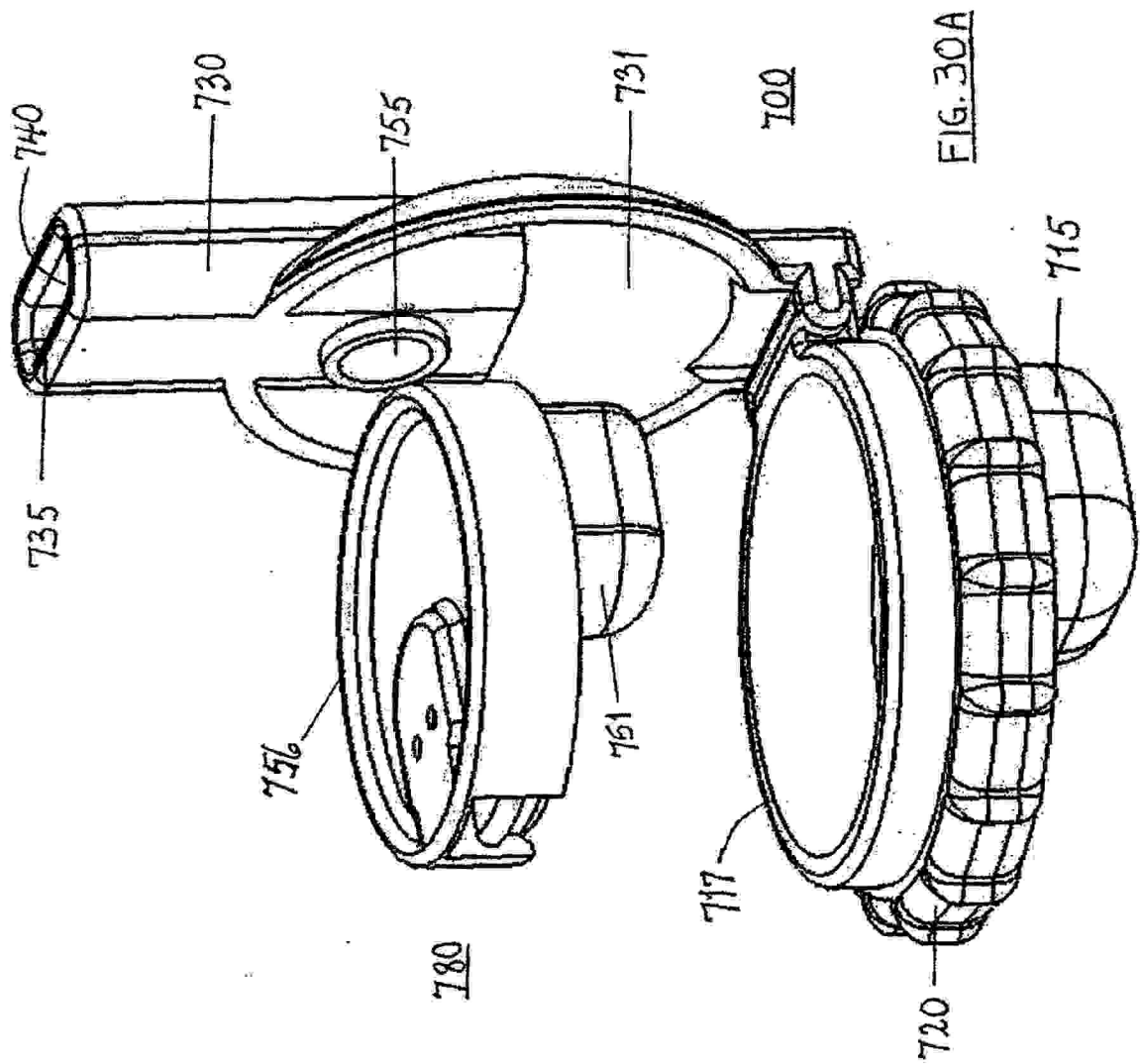
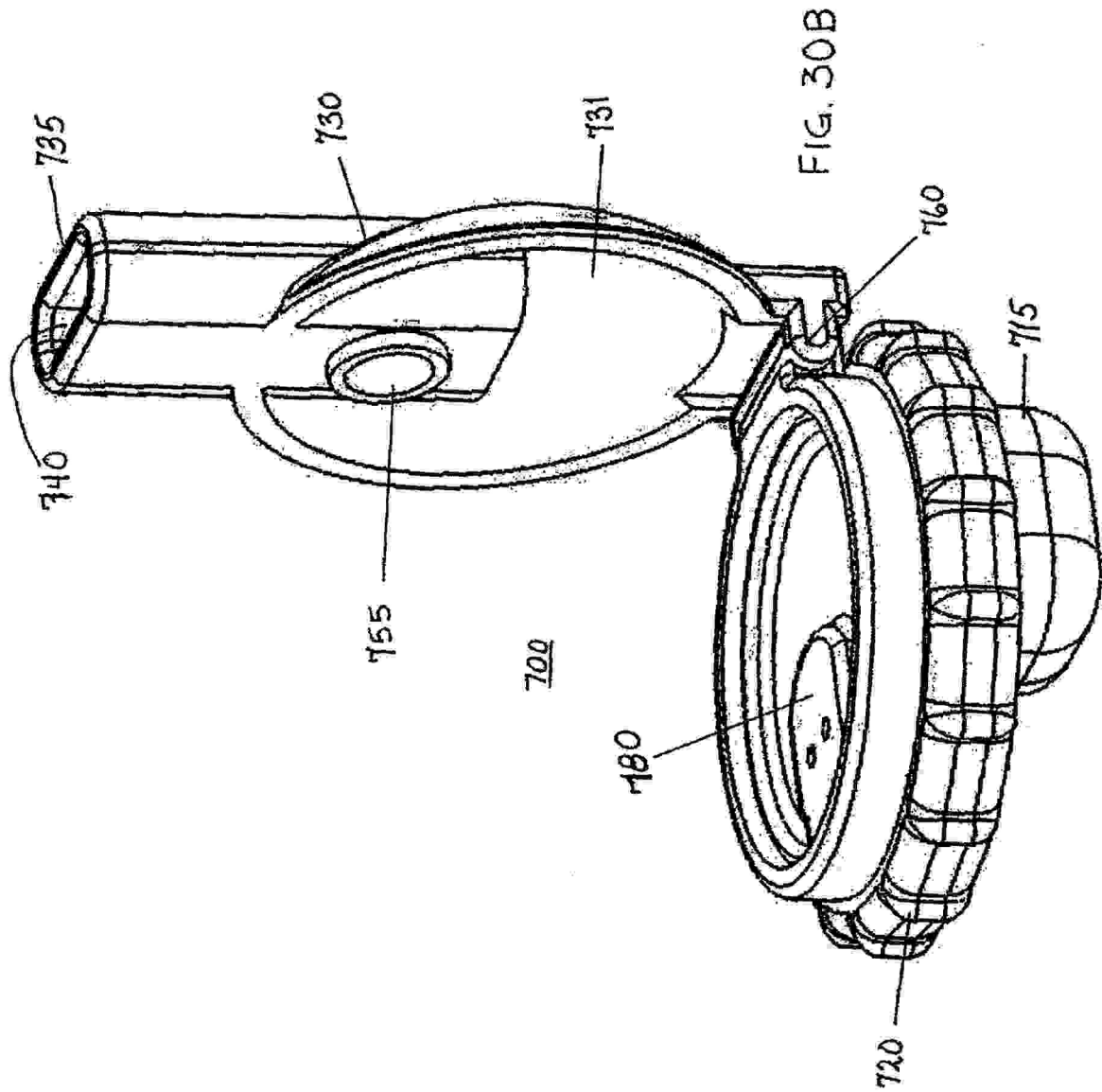


FIG. 27









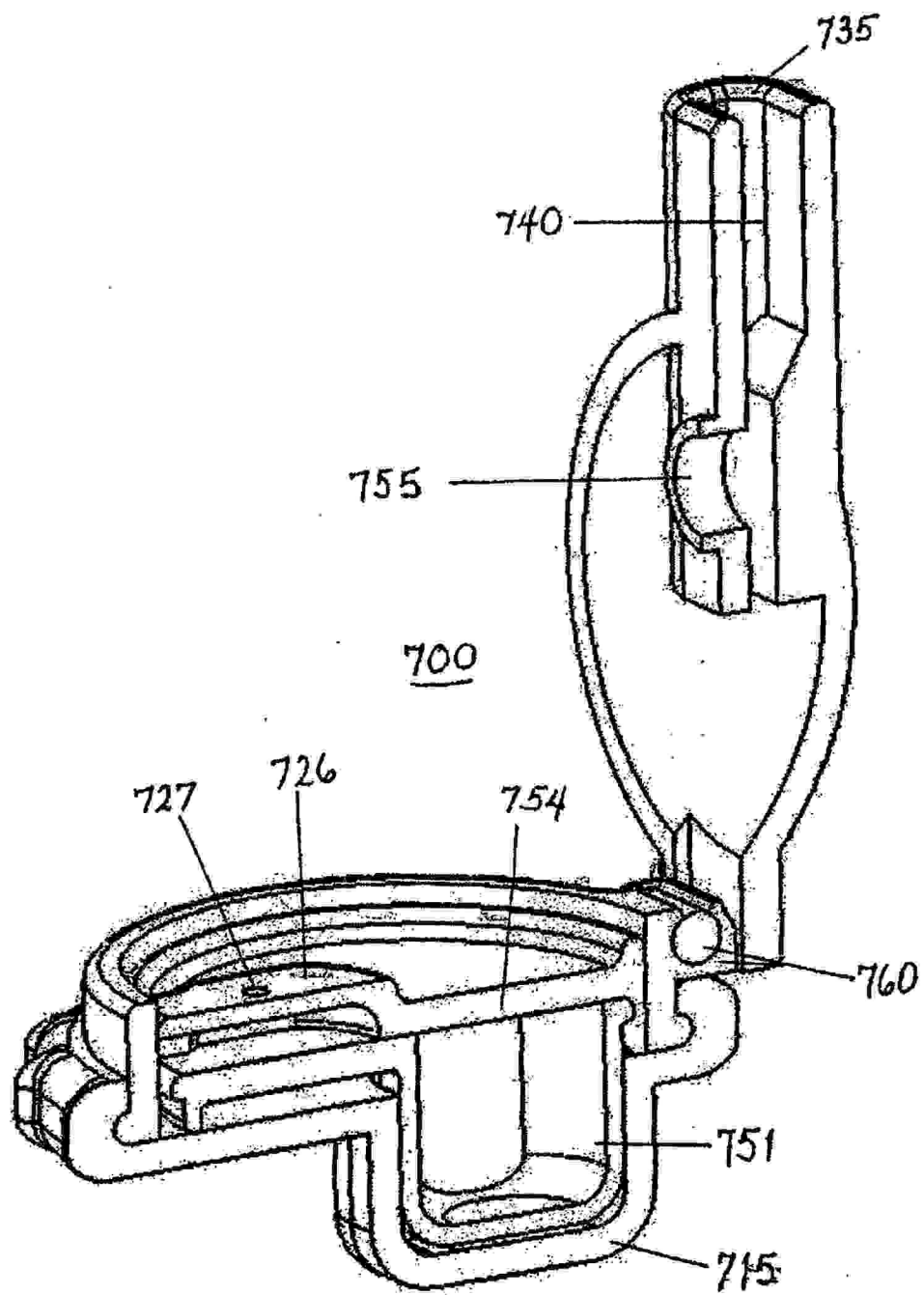


FIG. 31

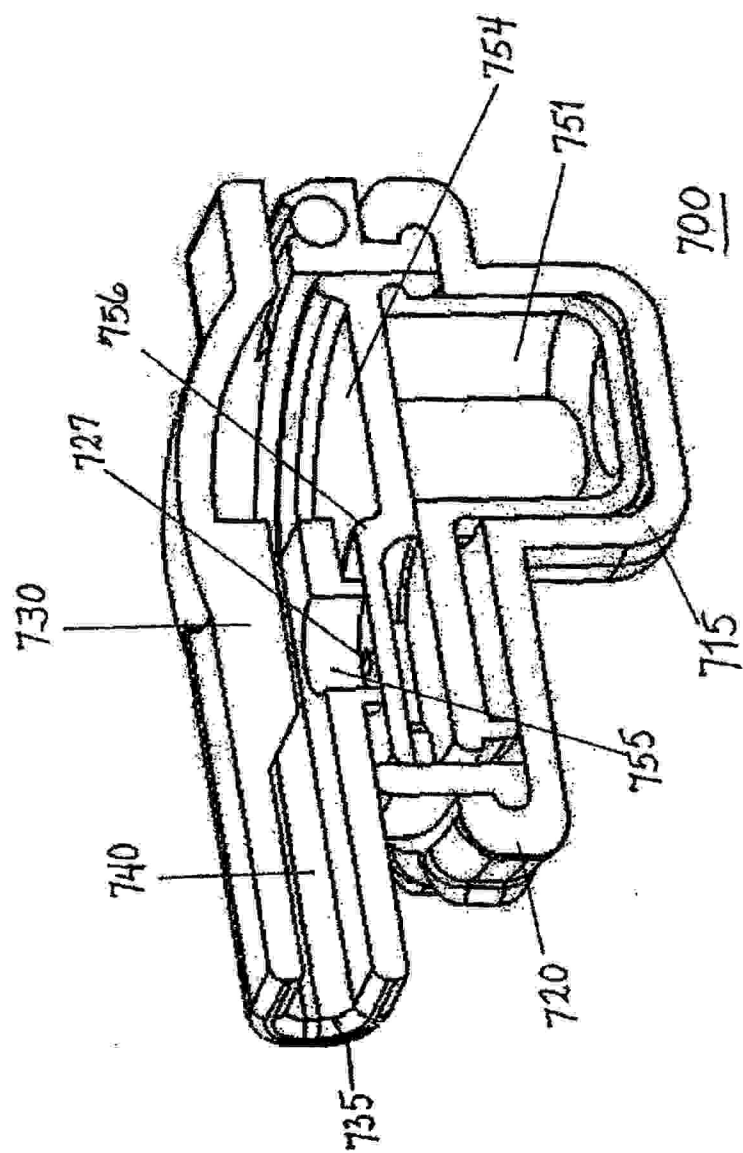


FIG. 32

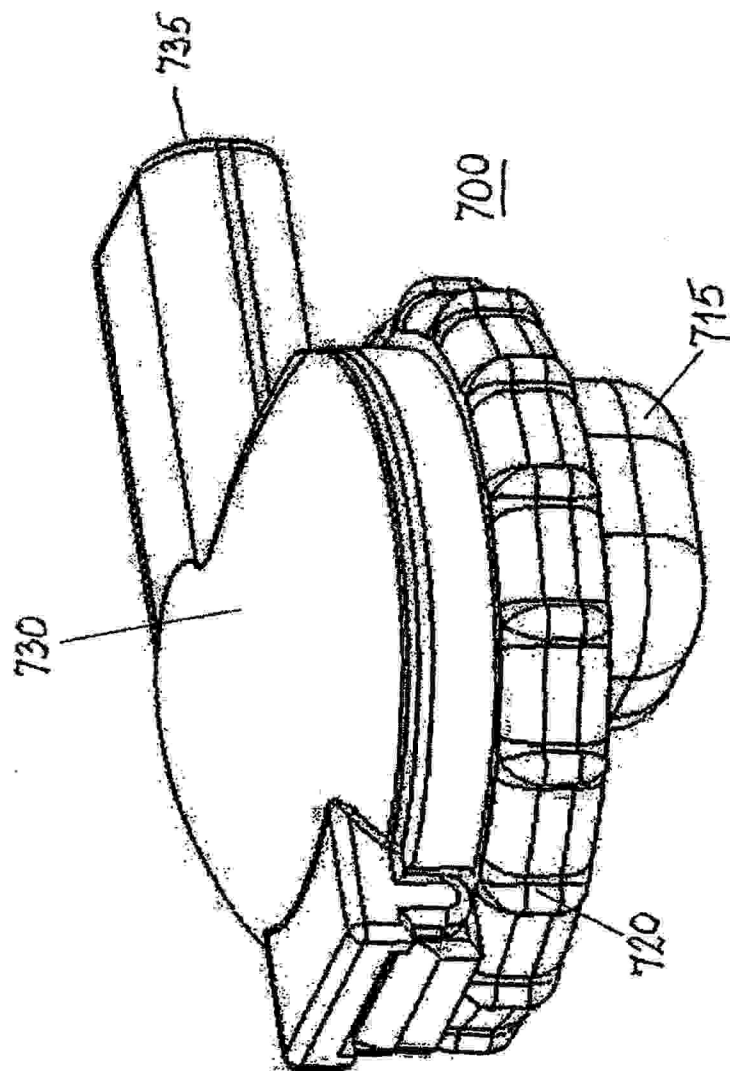


FIG. 33

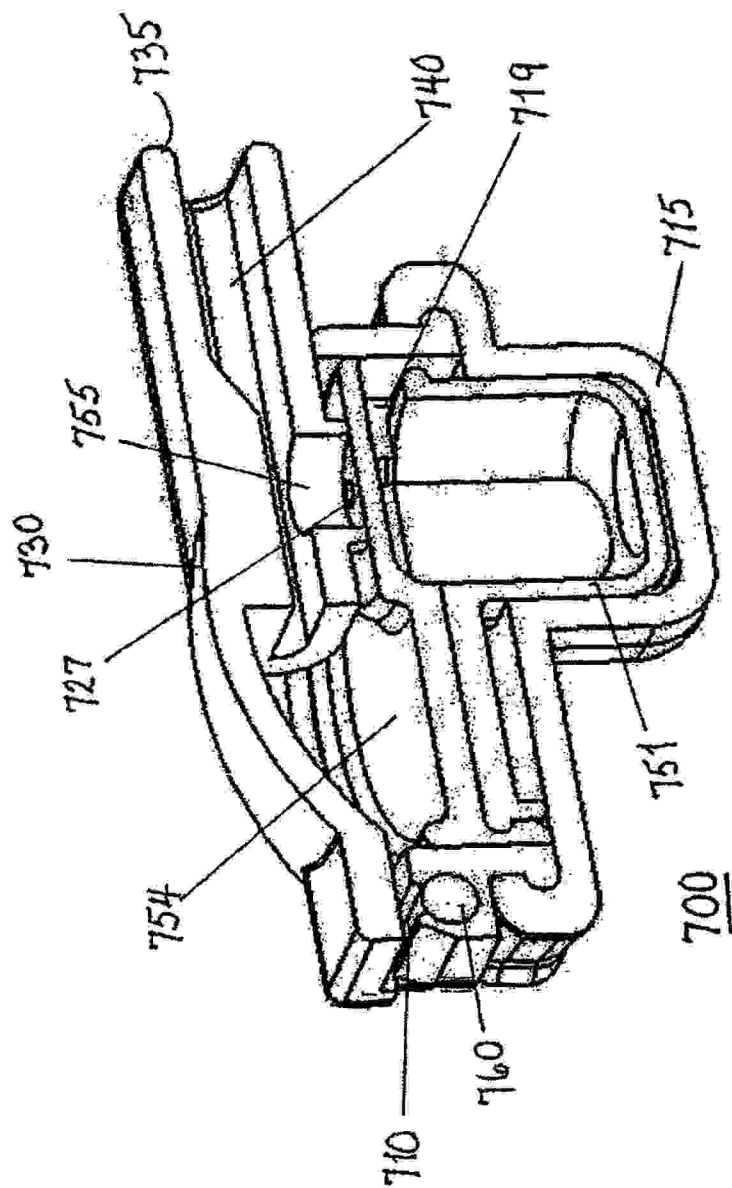


FIG. 34

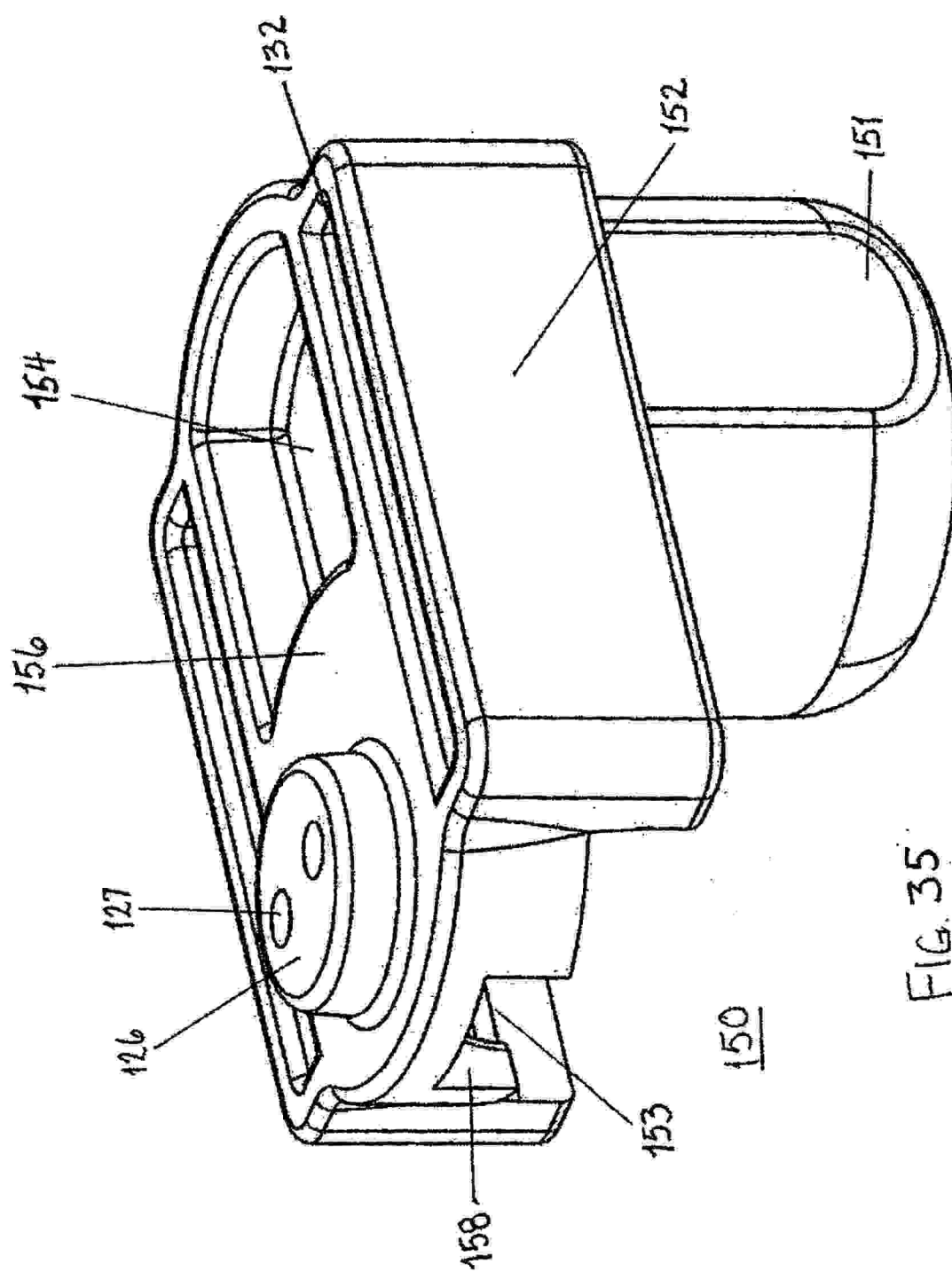
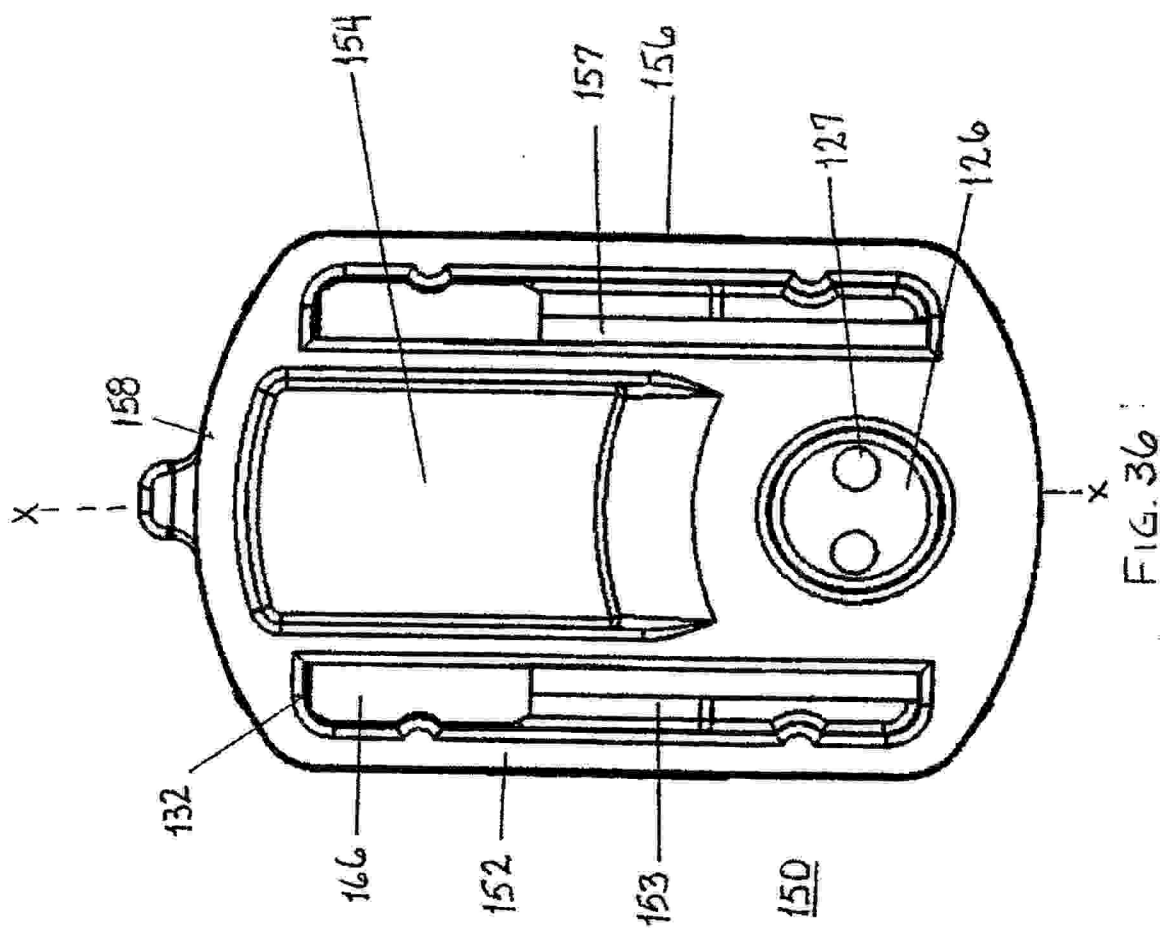


FIG. 35



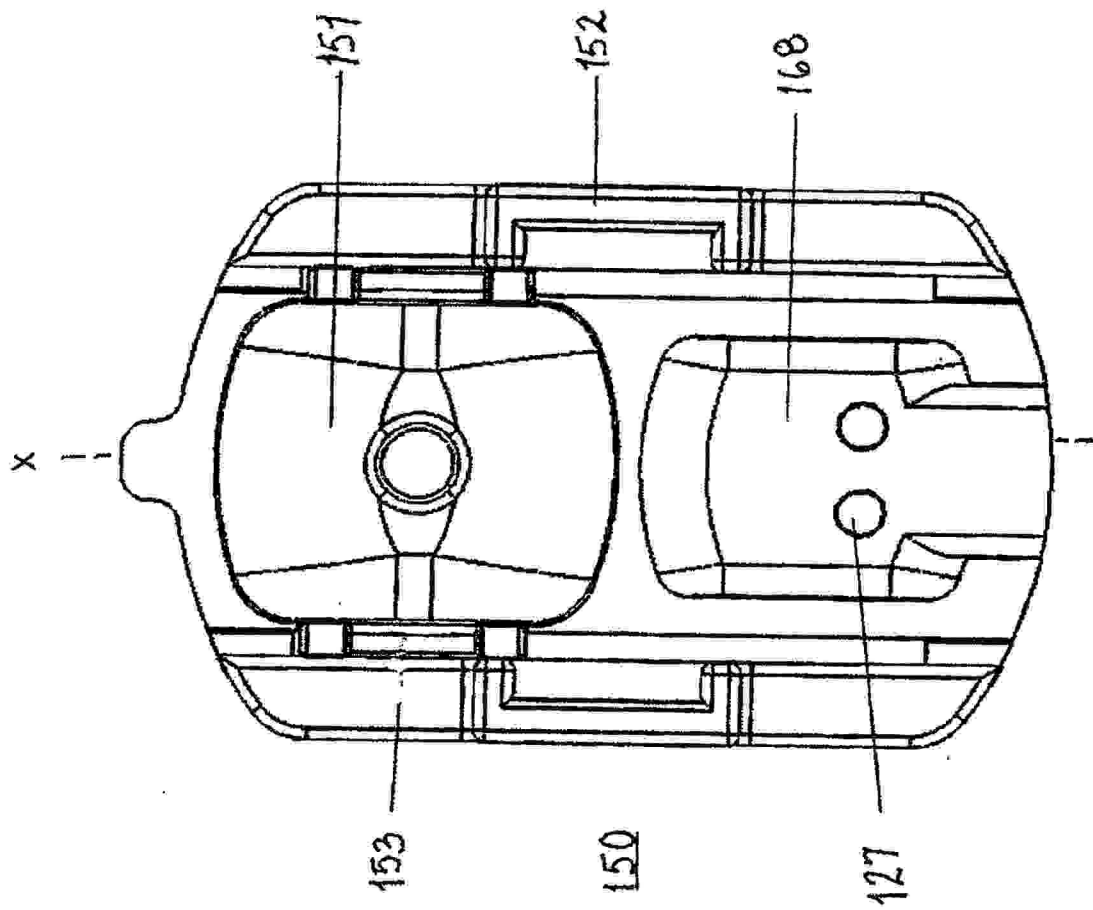


FIG. 37

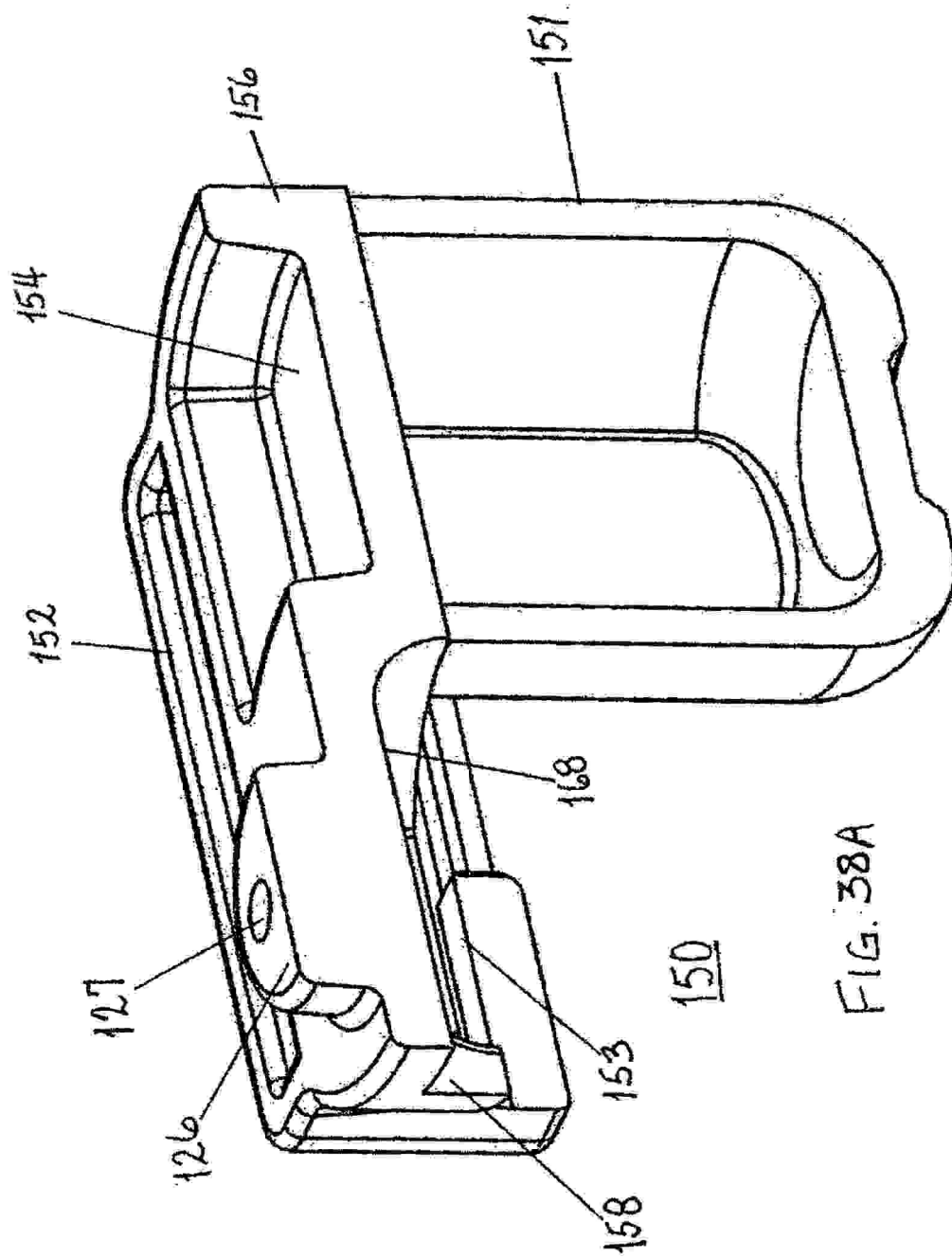


FIG. 38A

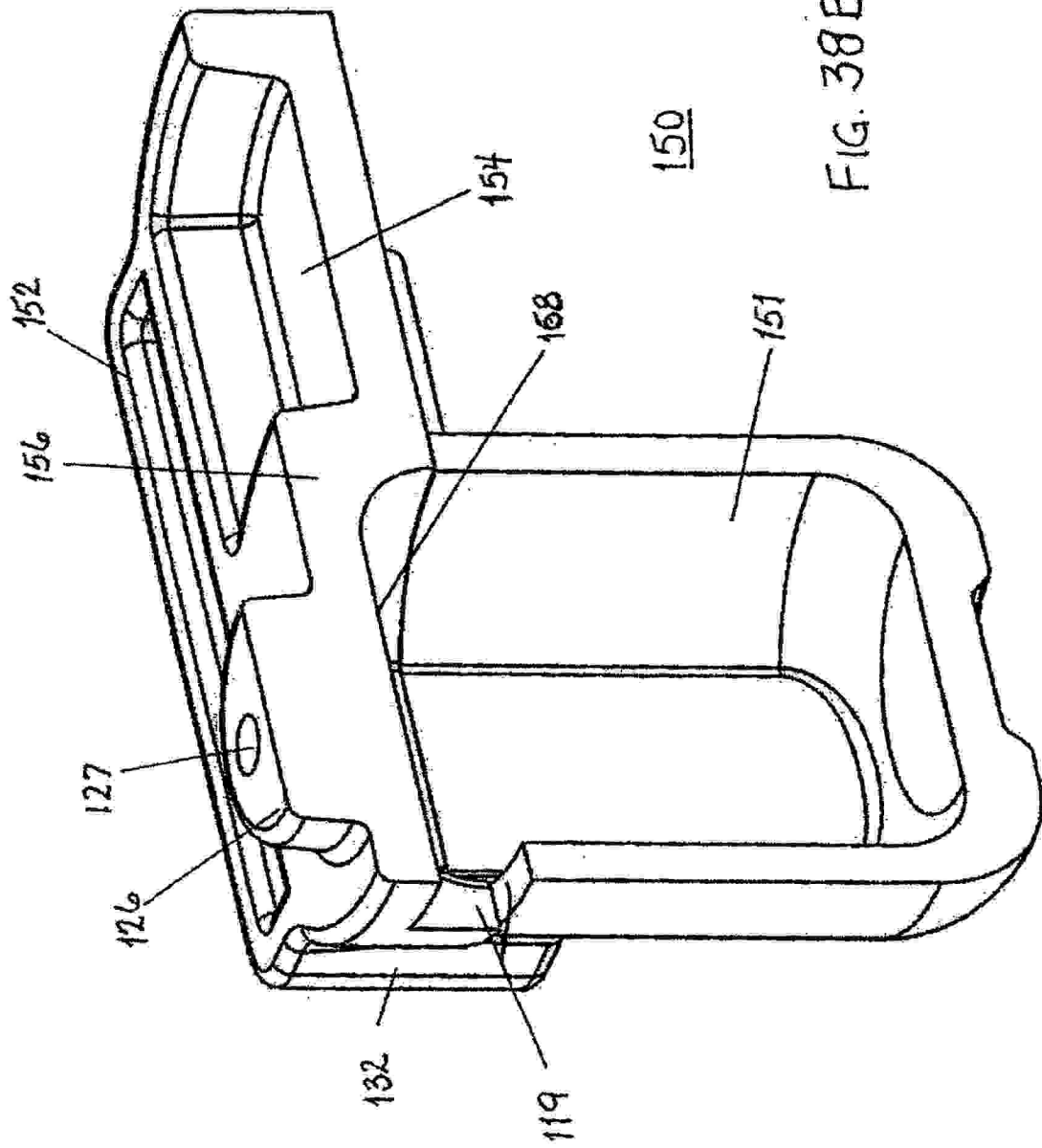
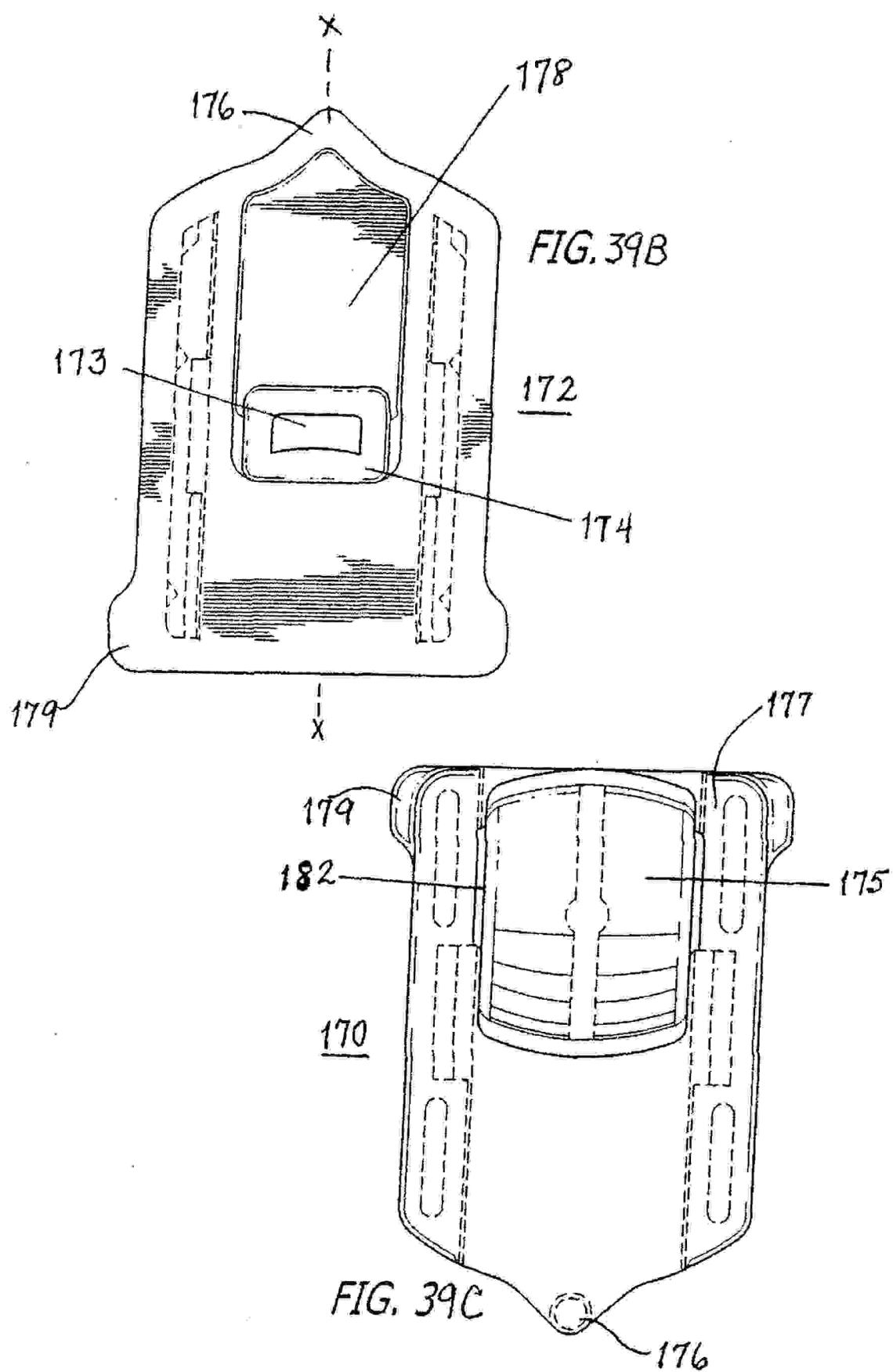


FIG. 38B



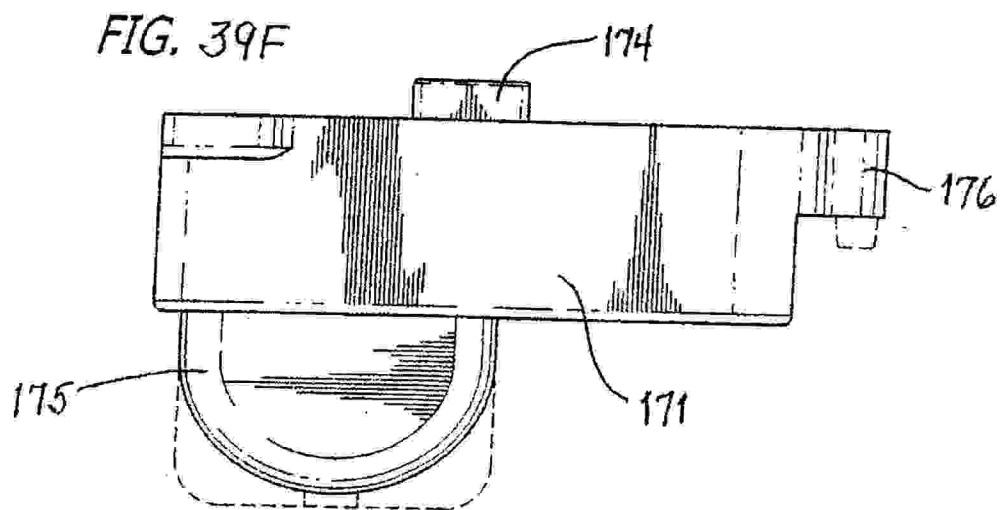
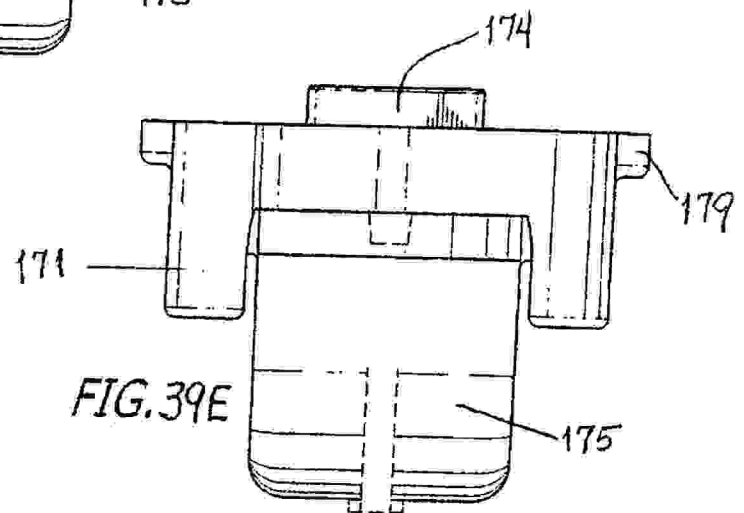
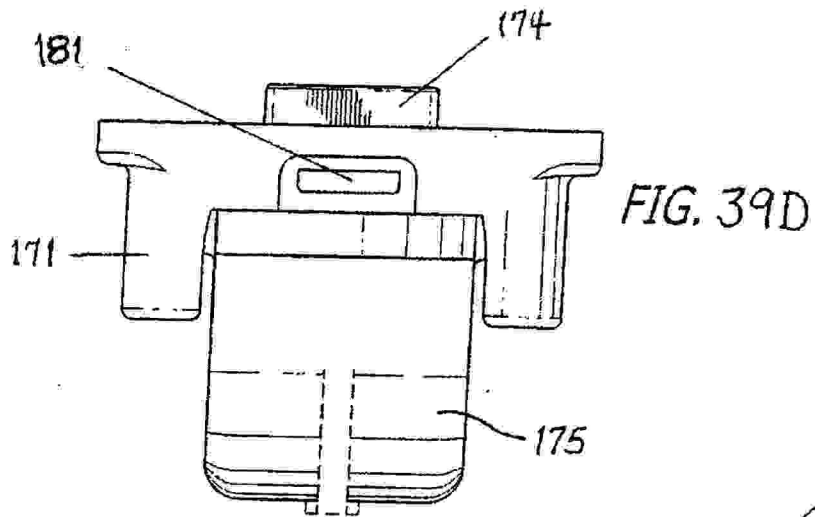
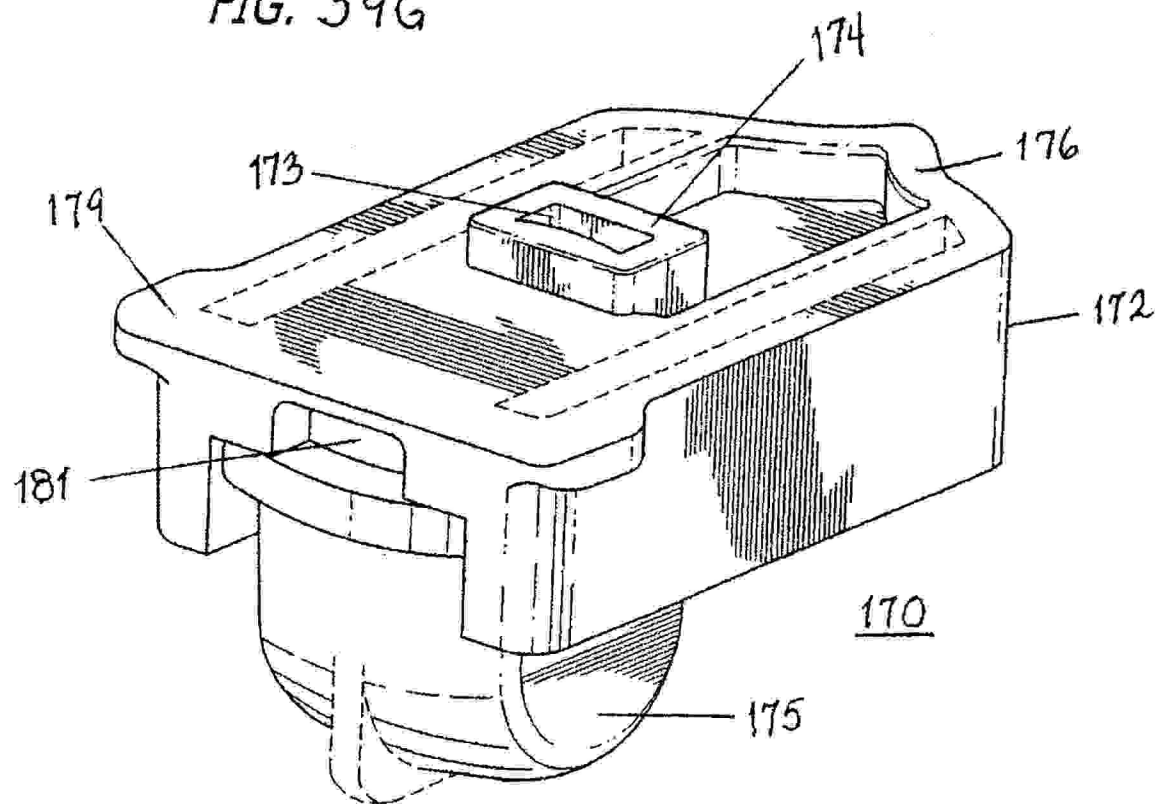
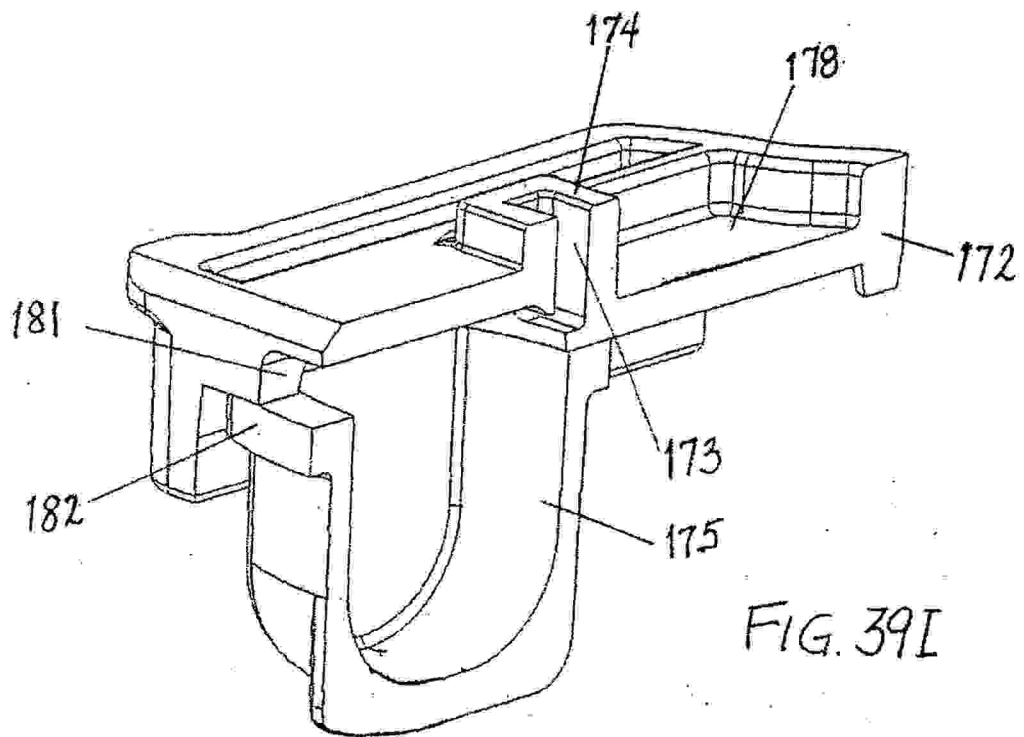
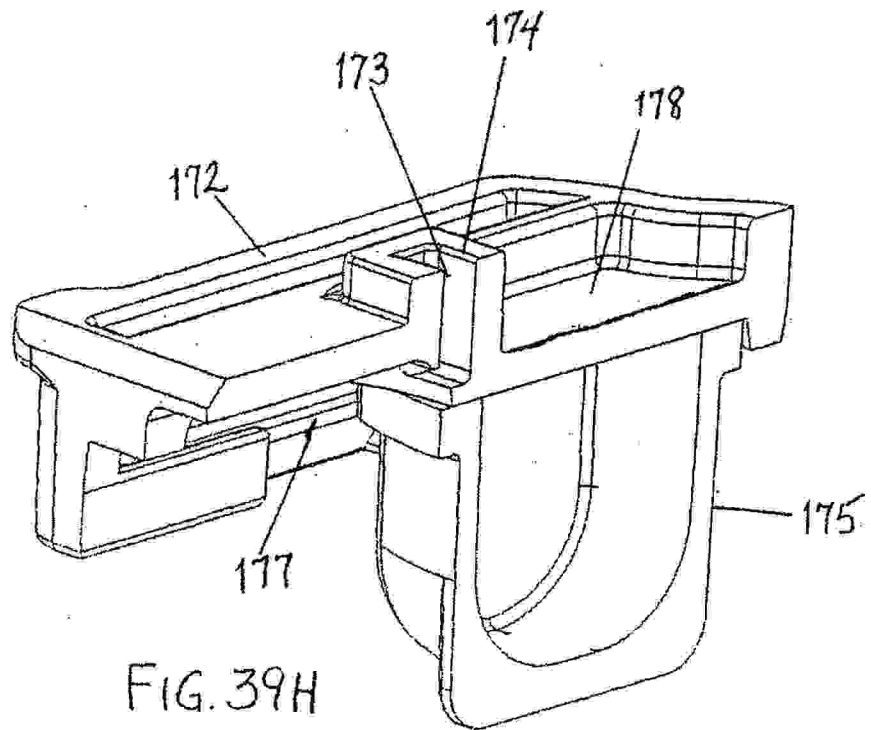


FIG. 39G





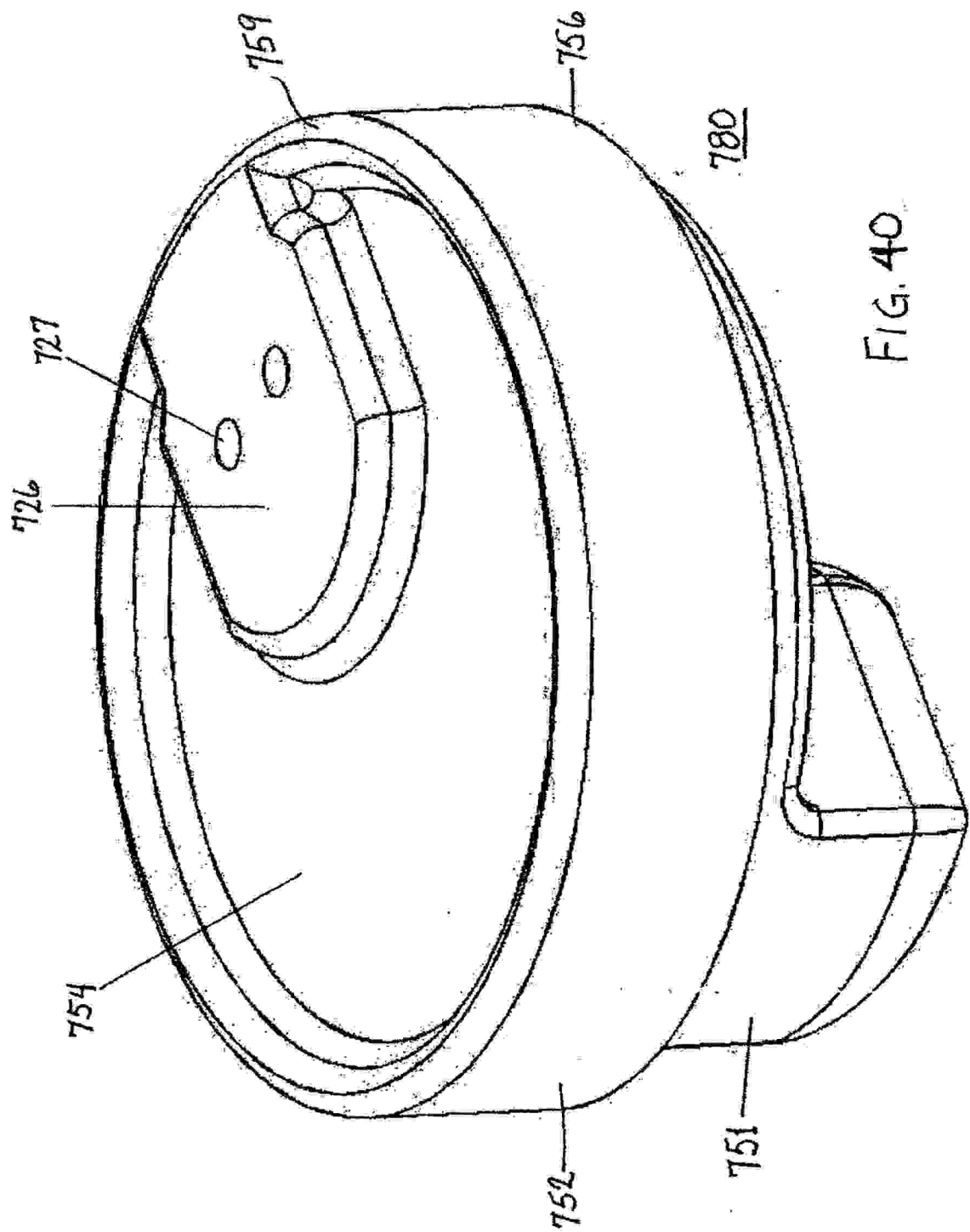
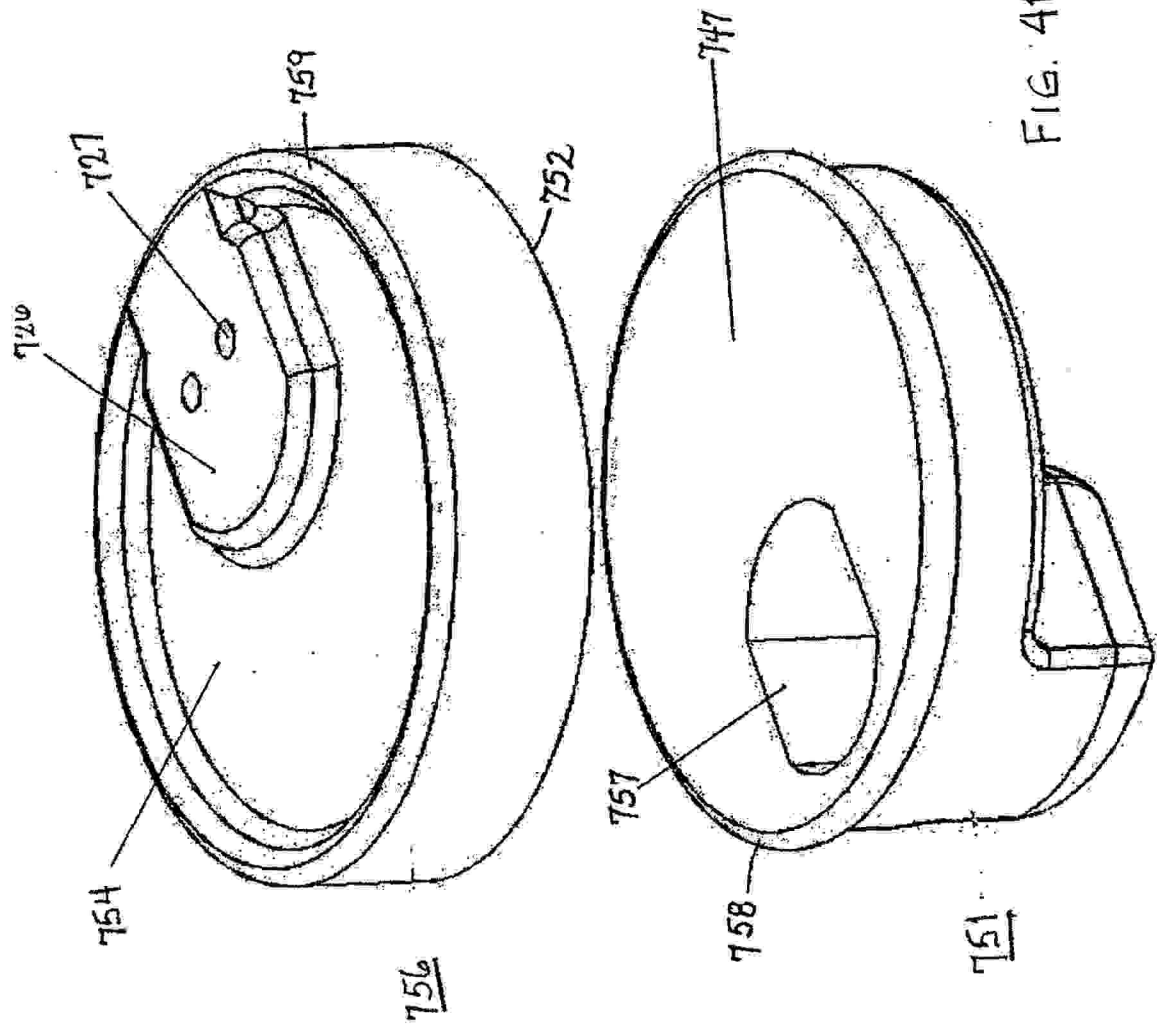
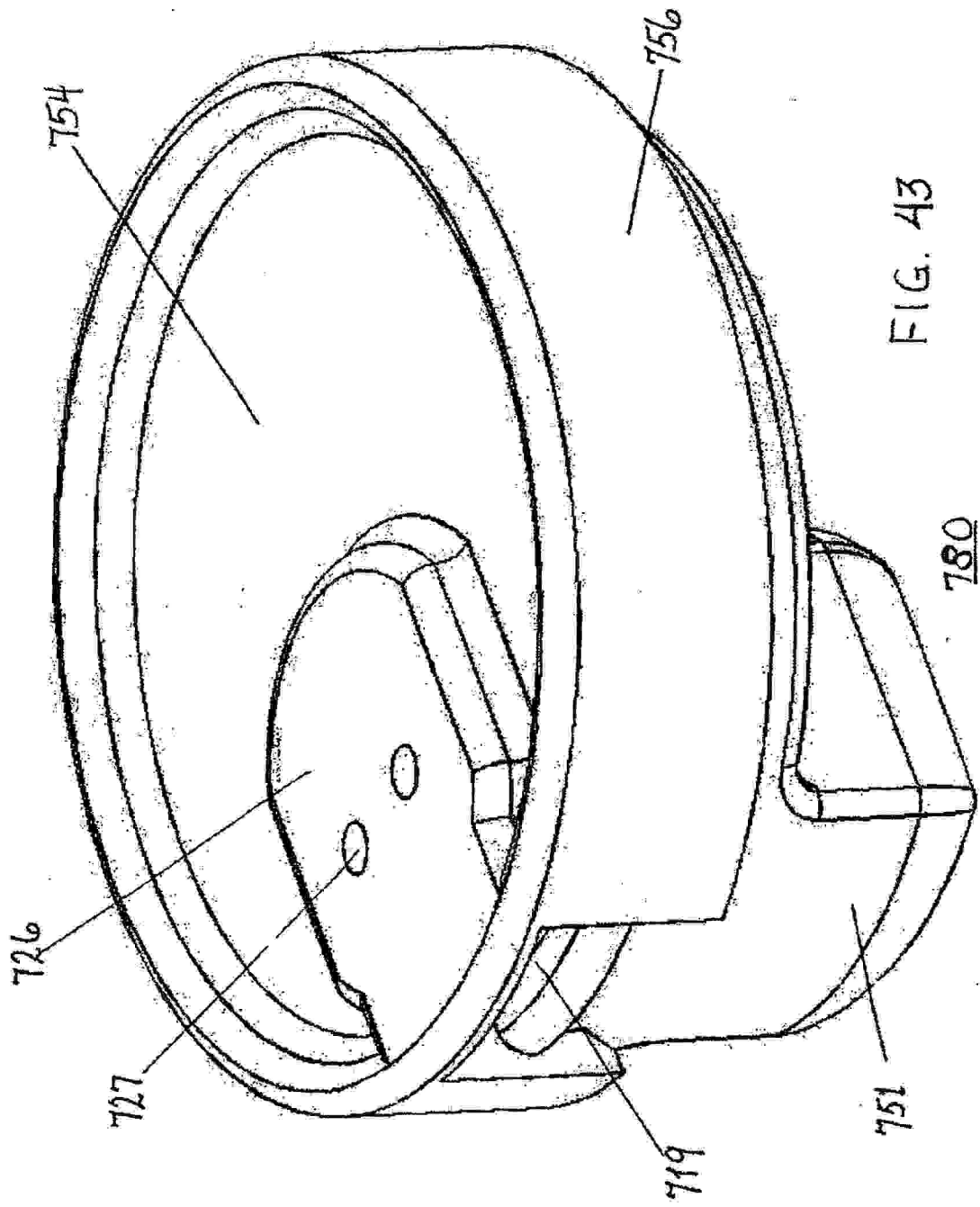
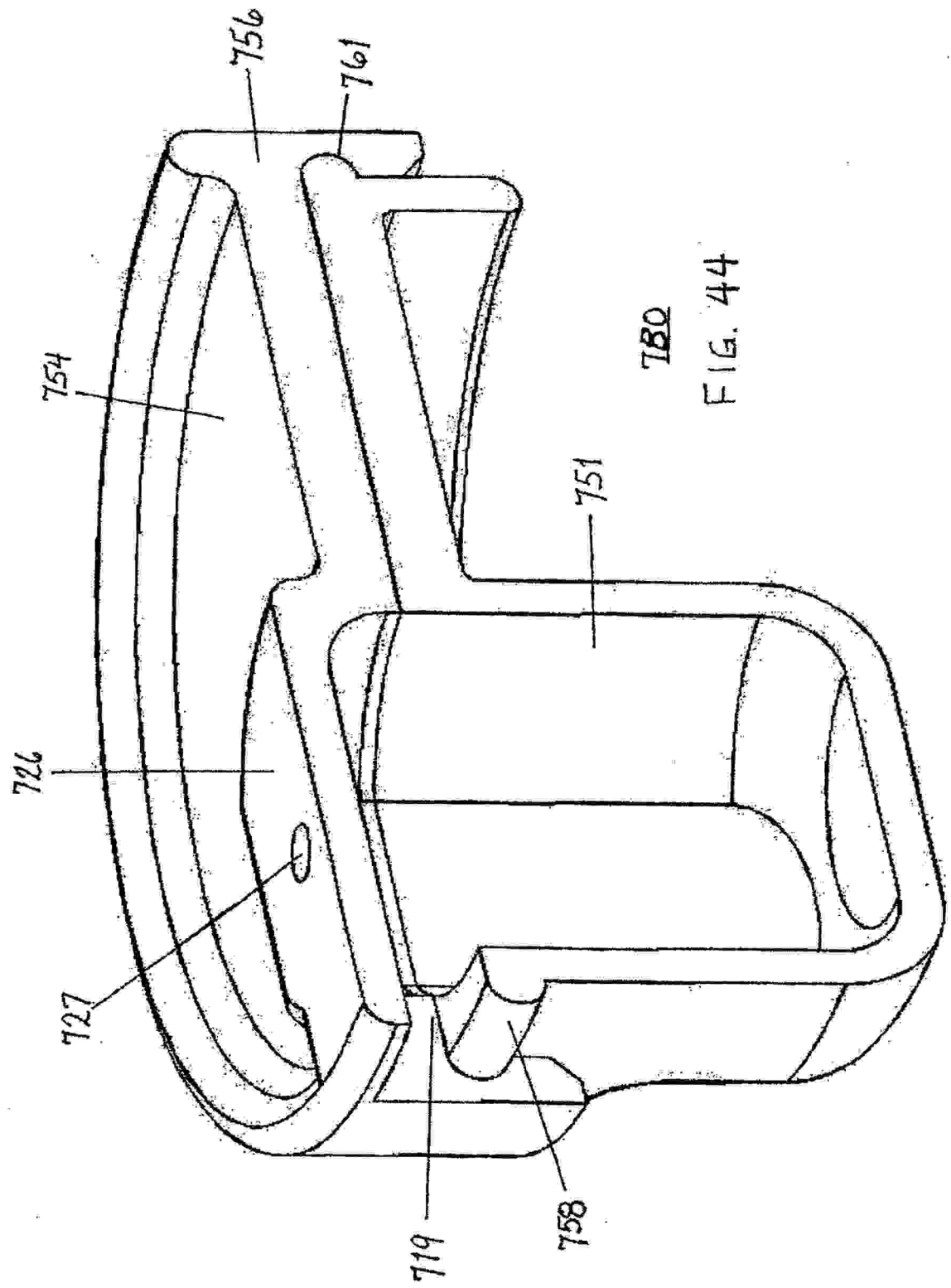


FIG. 40







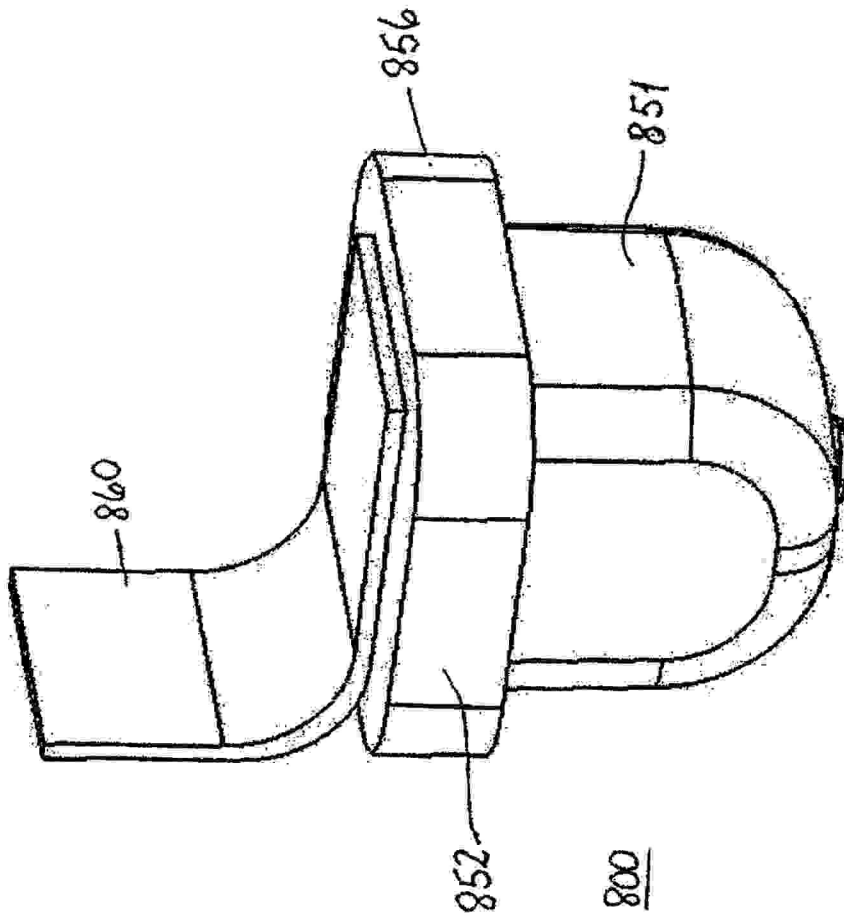


FIG. 45

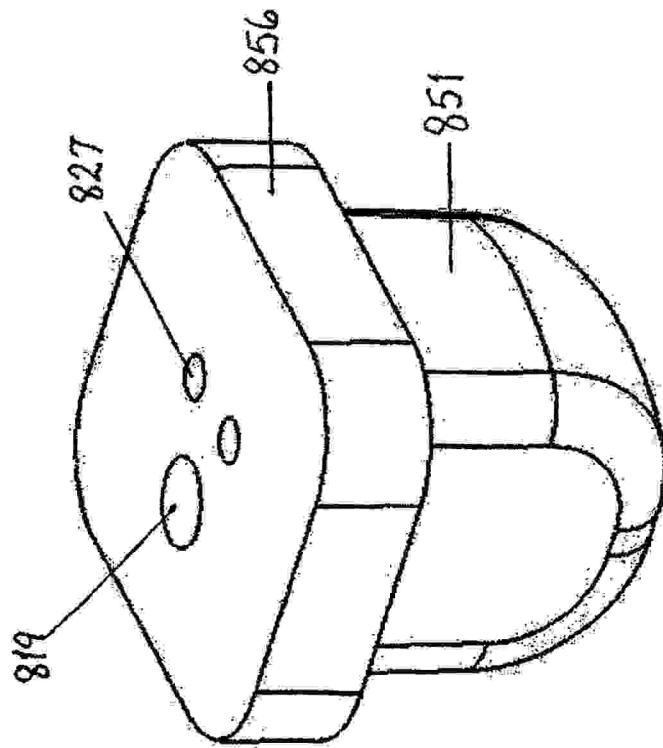


FIG. 46A

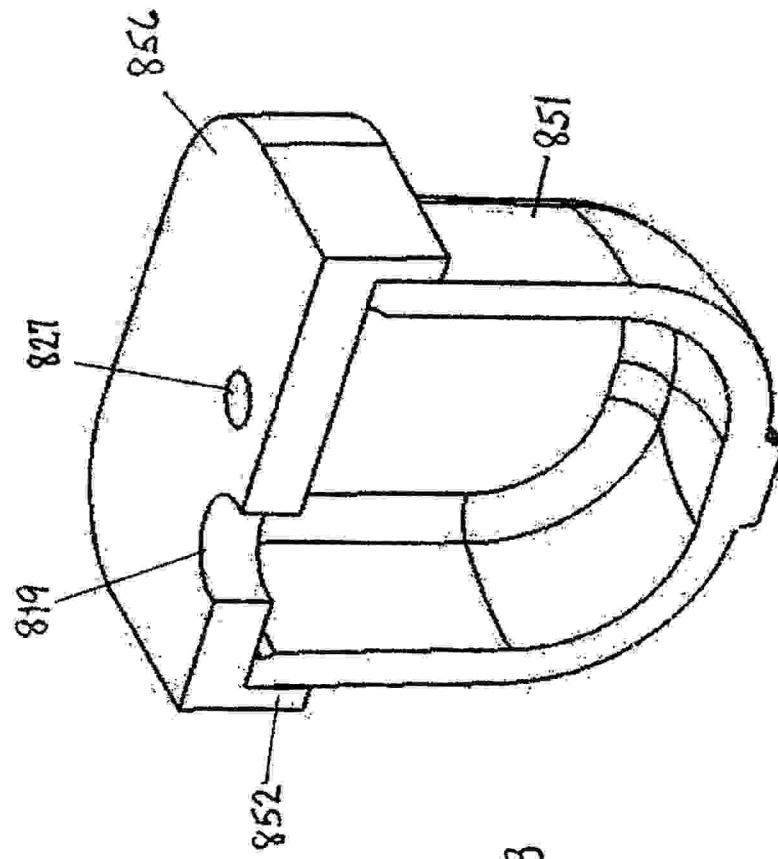


FIG. 46B

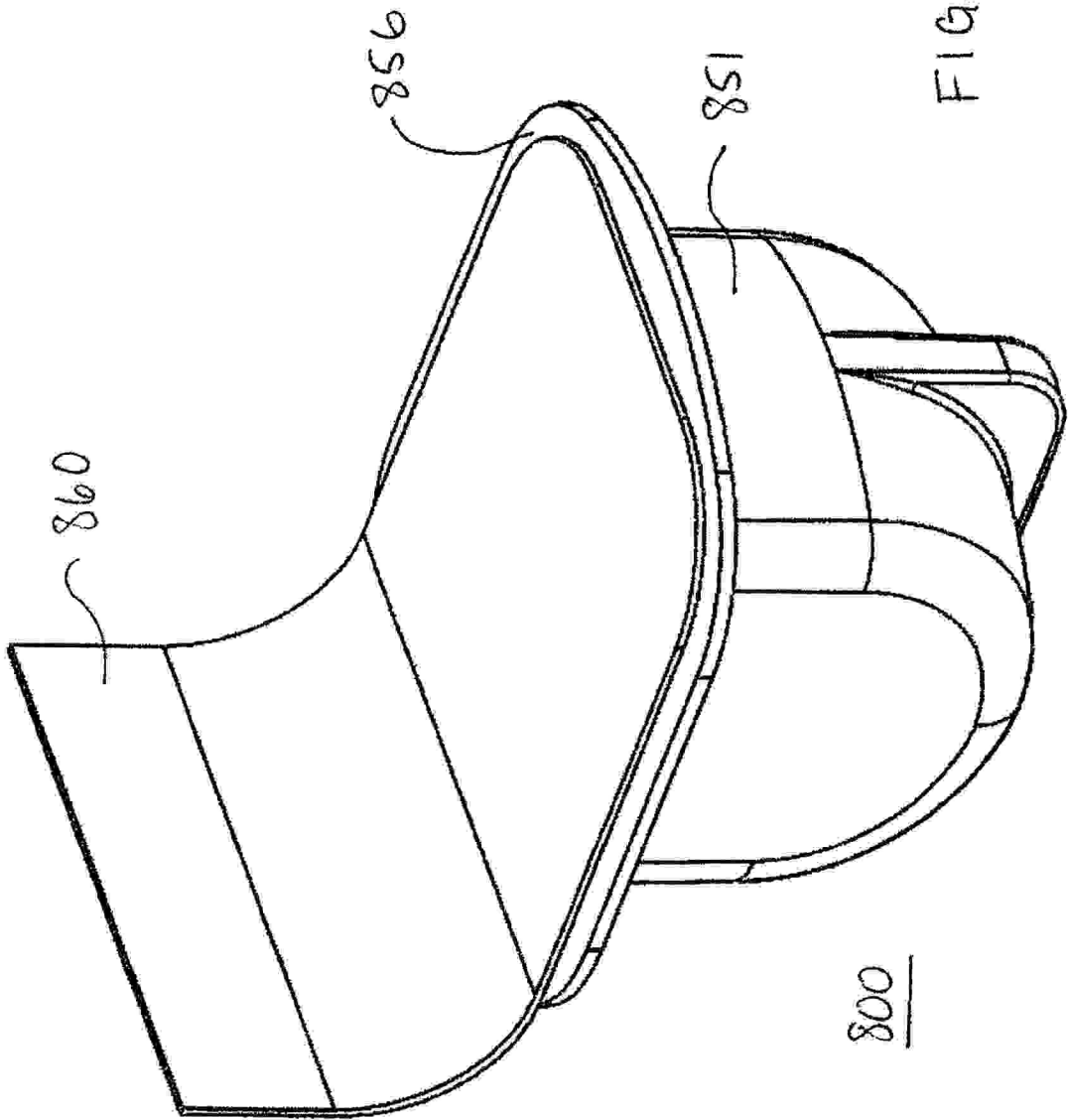
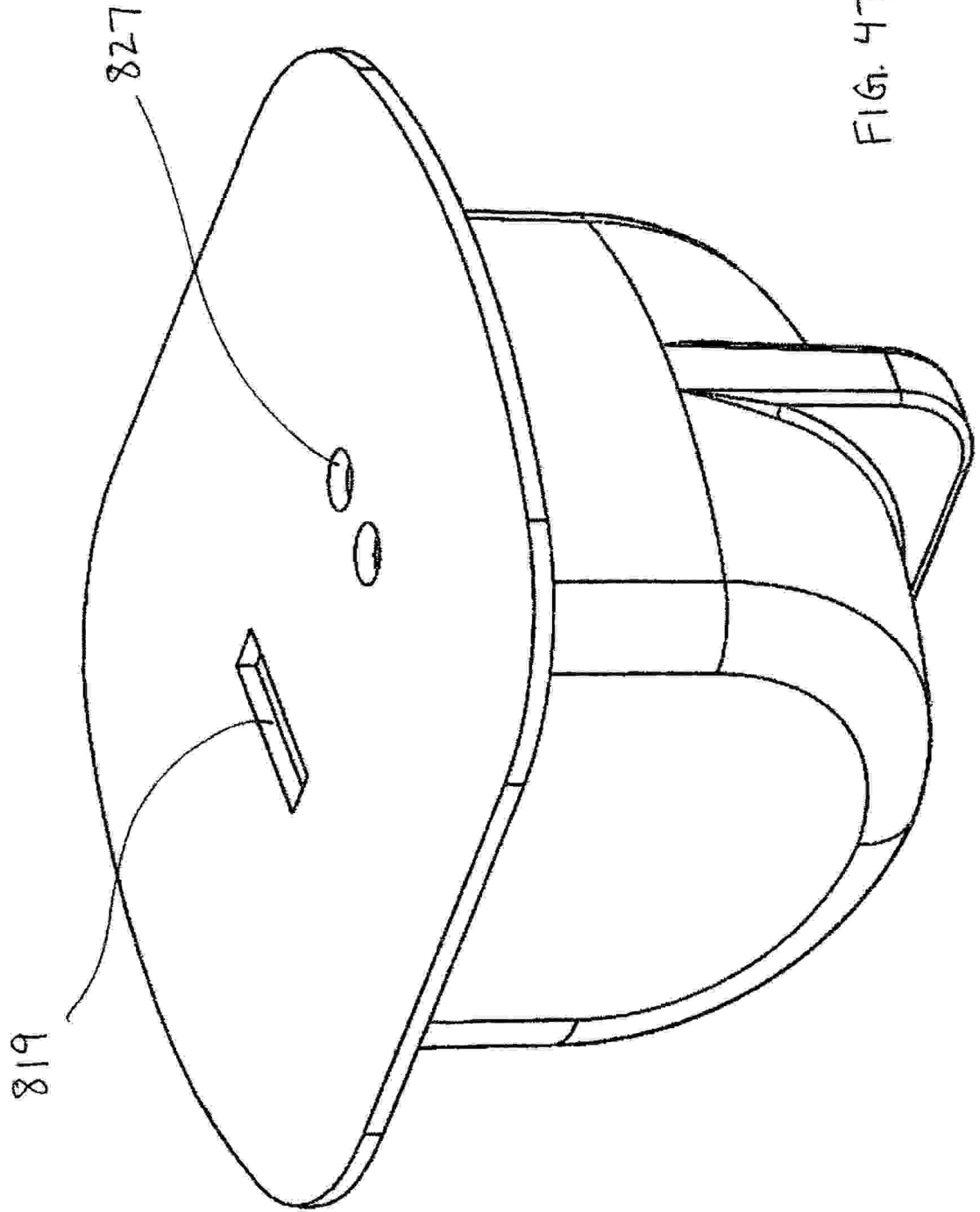


FIG. 47A



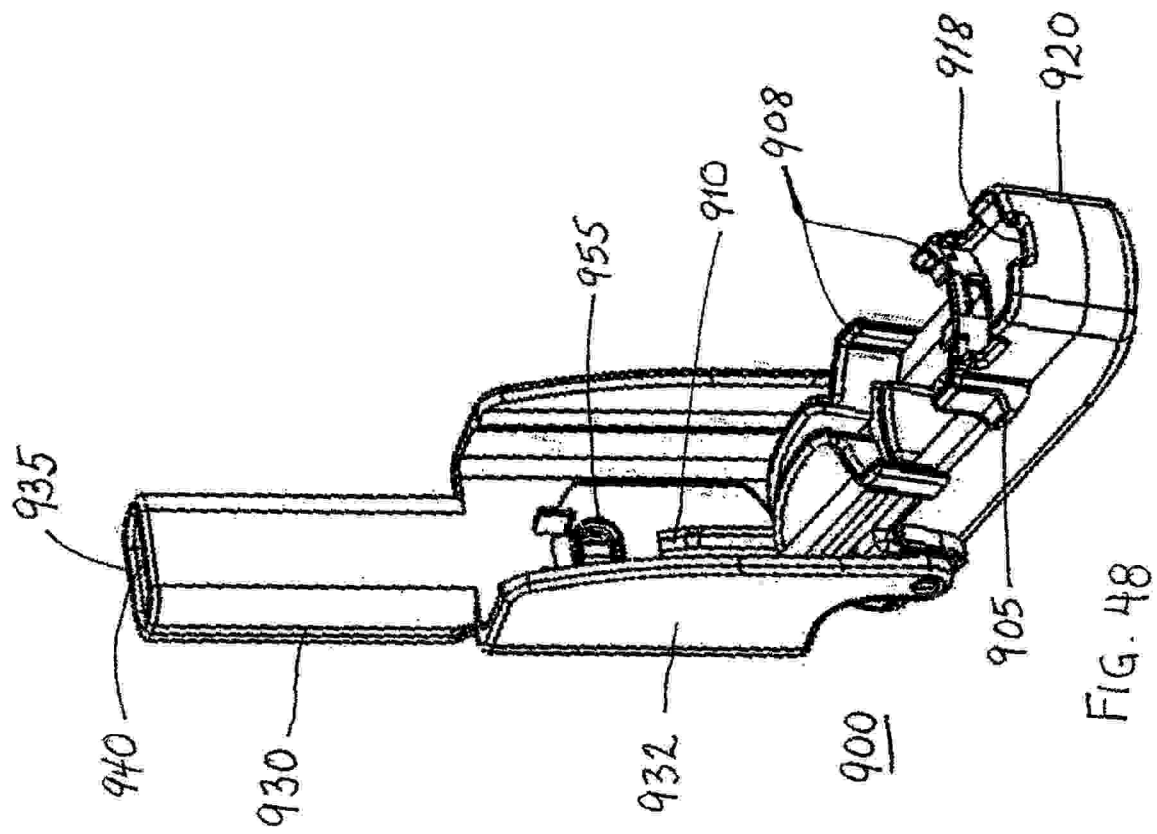
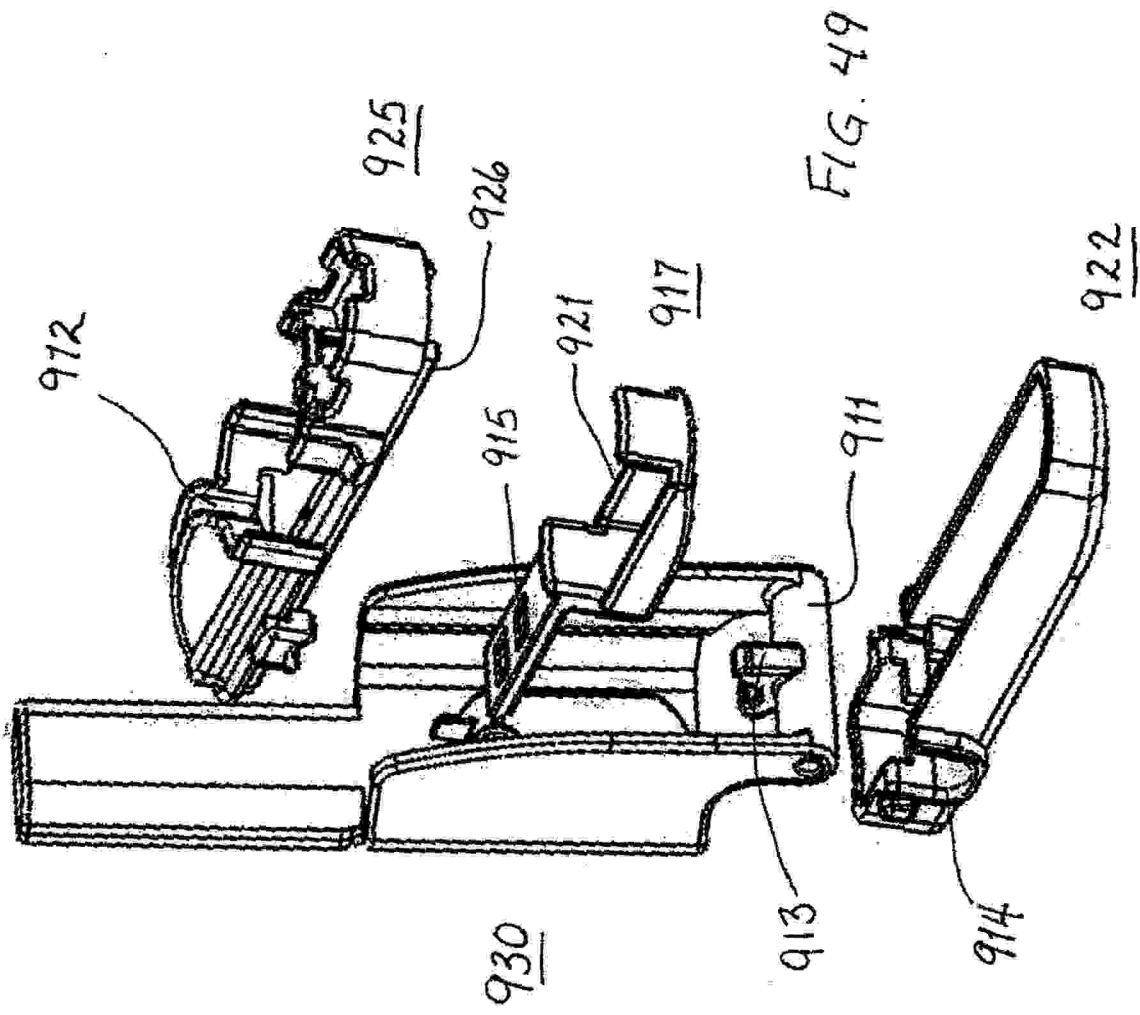
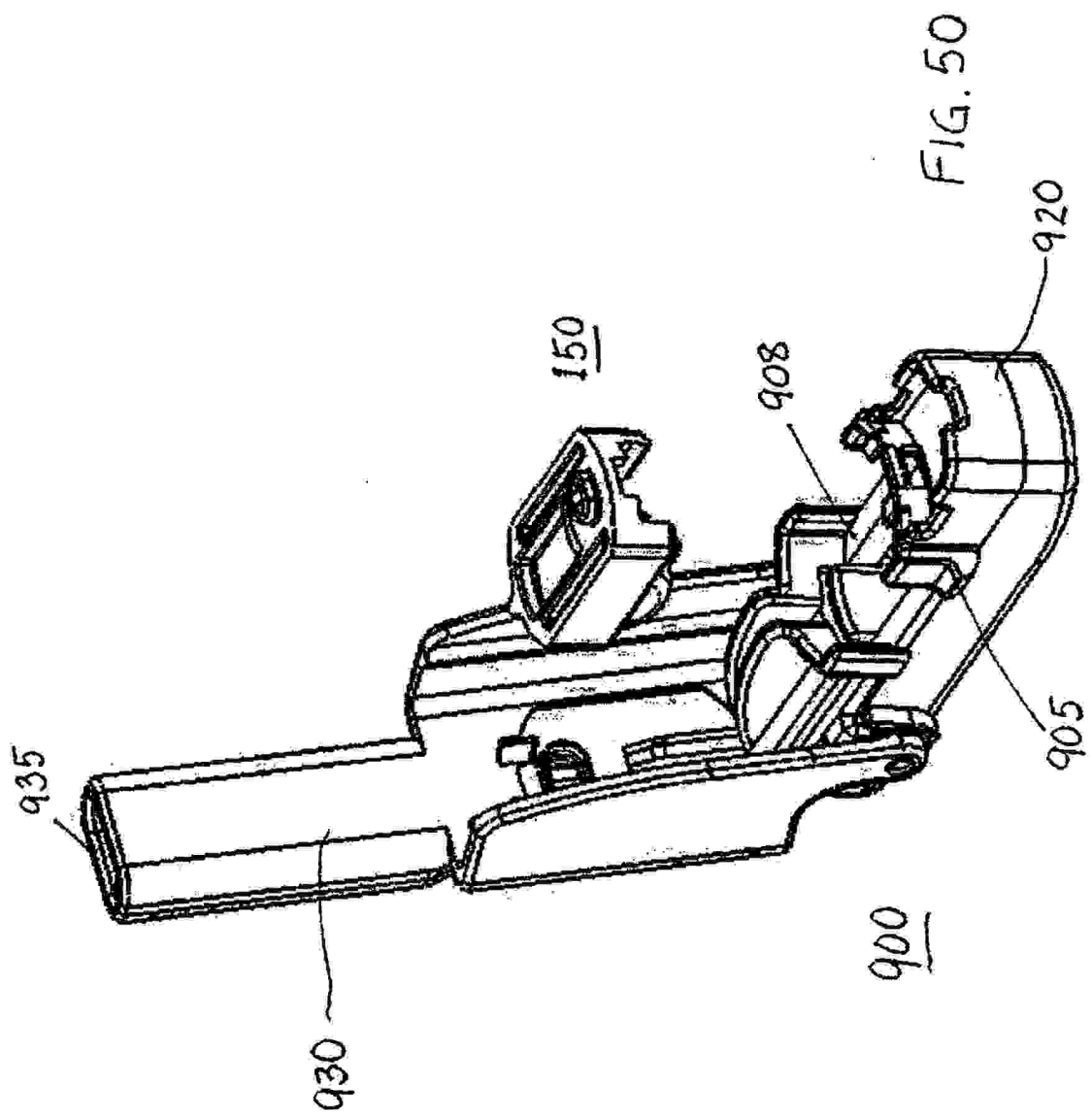
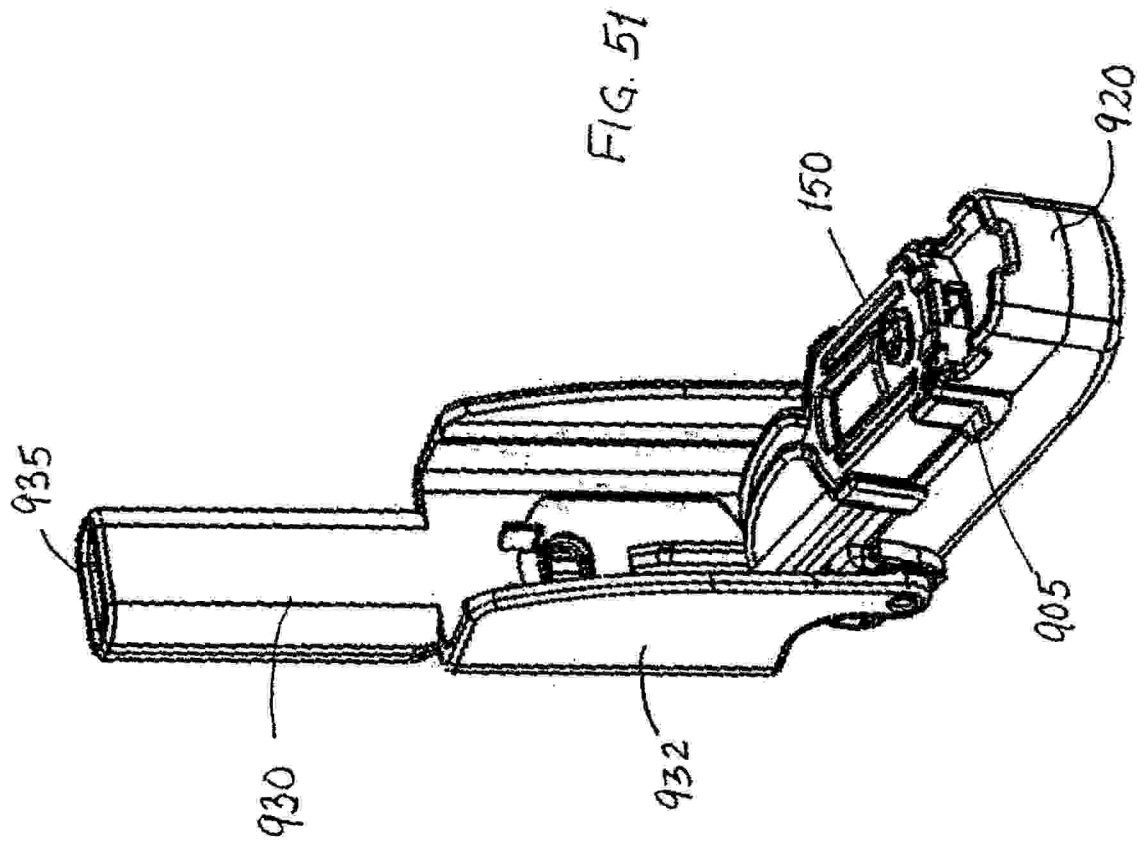
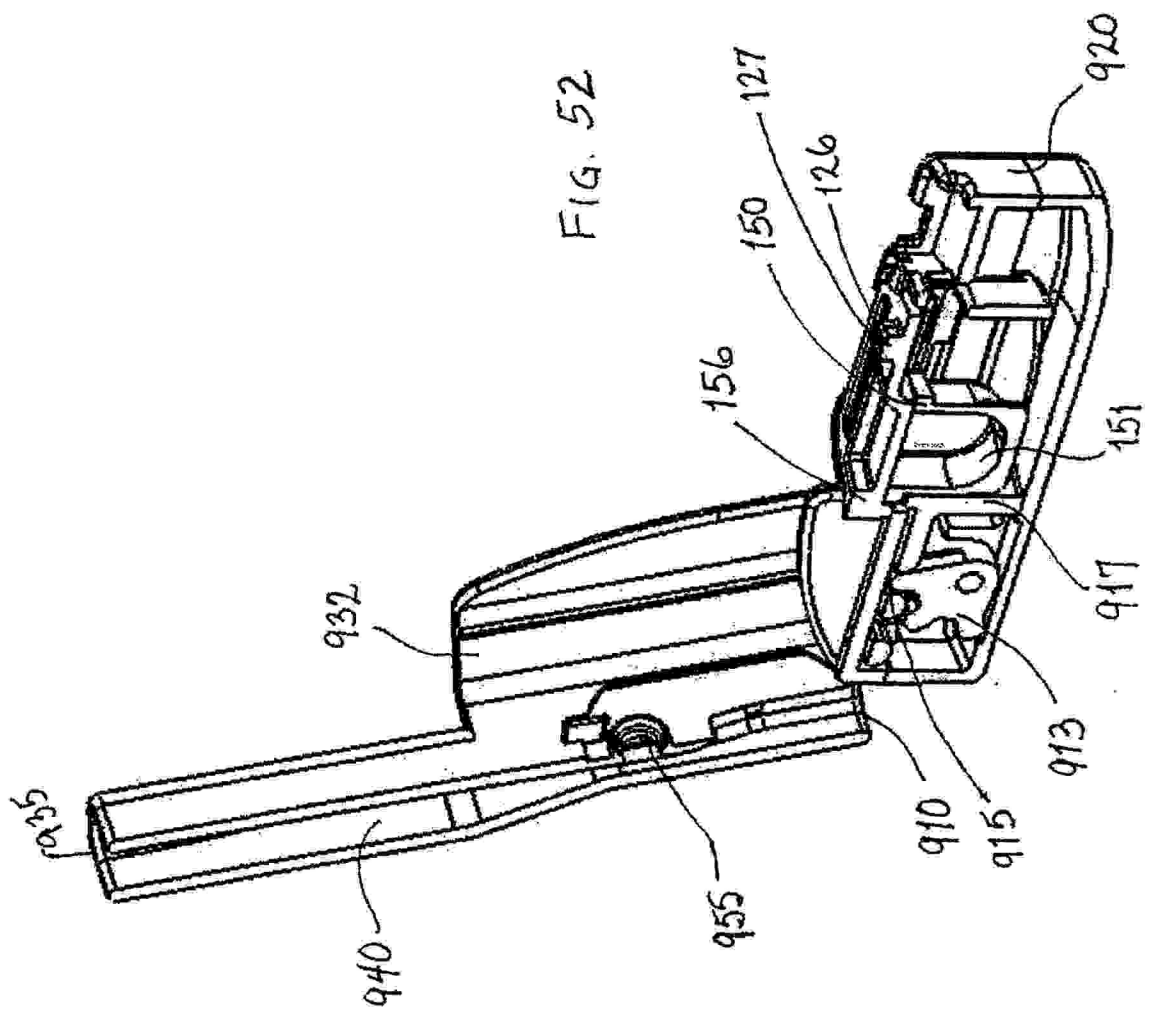


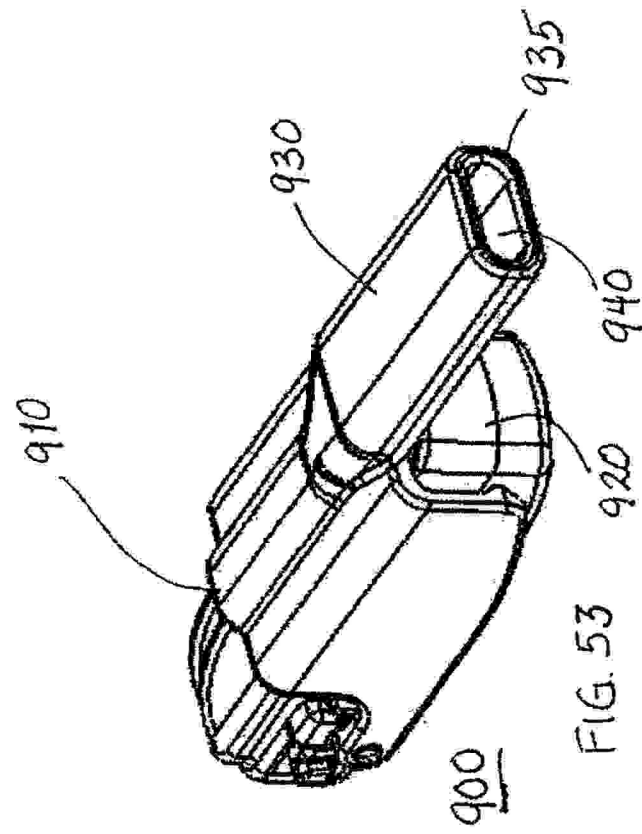
FIG. 48

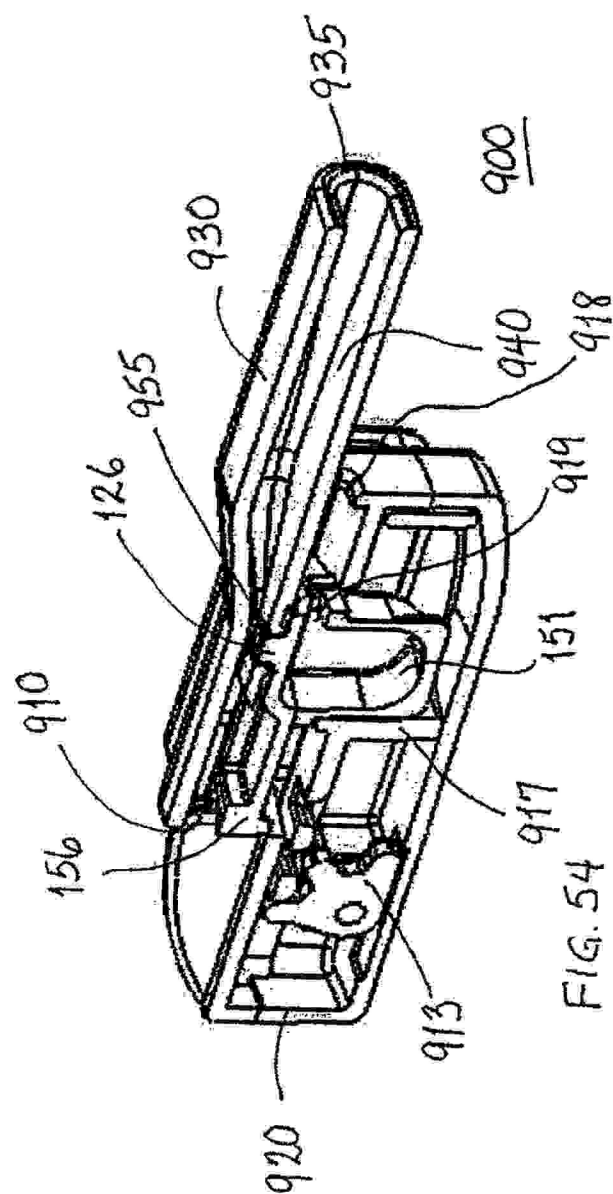












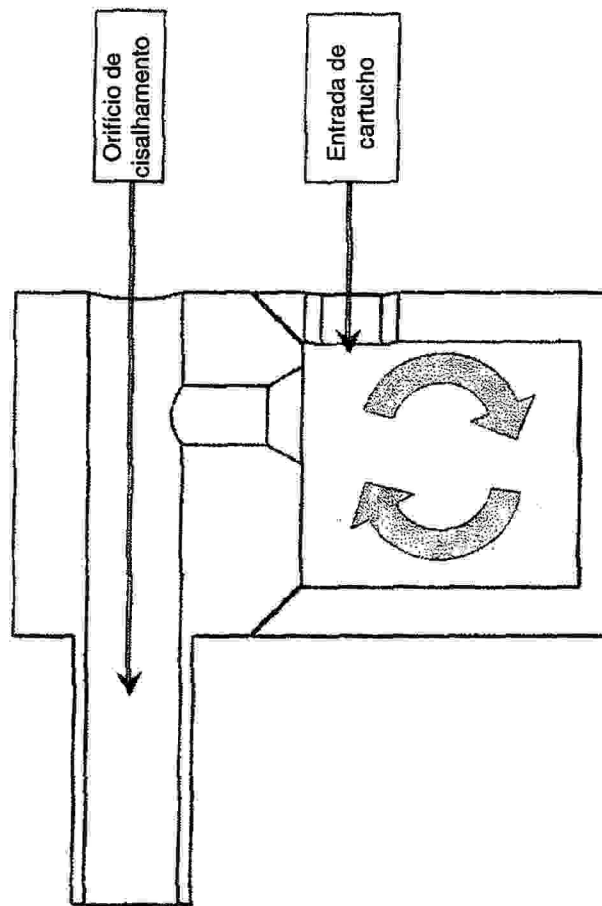


FIG. 55

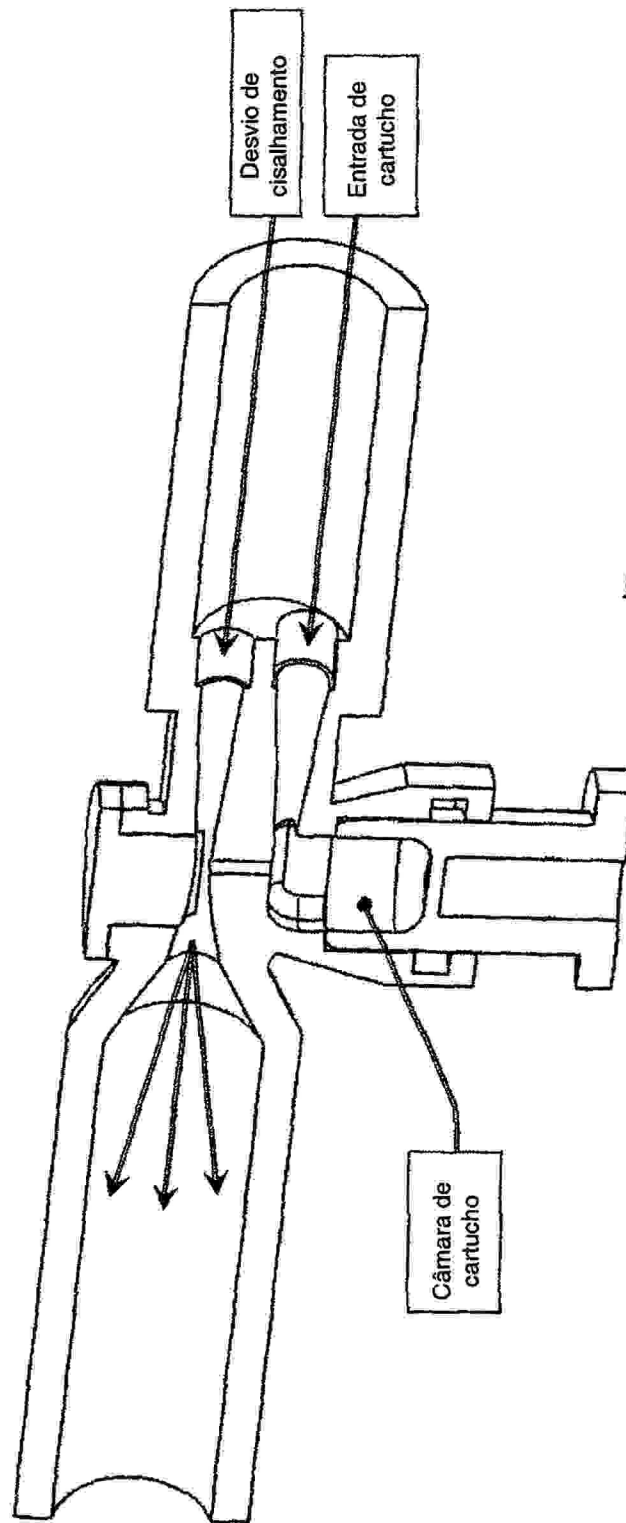
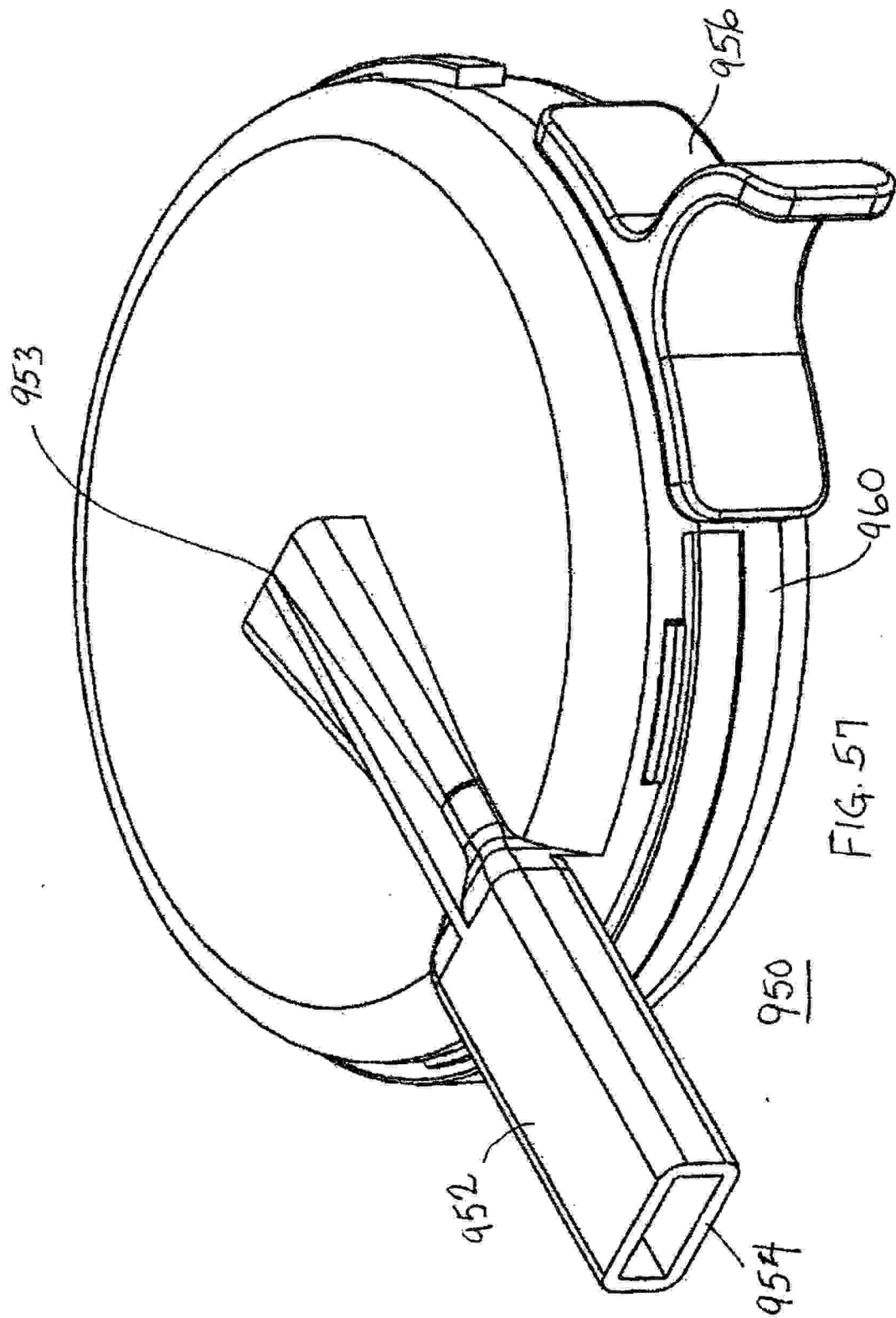


FIG. 56



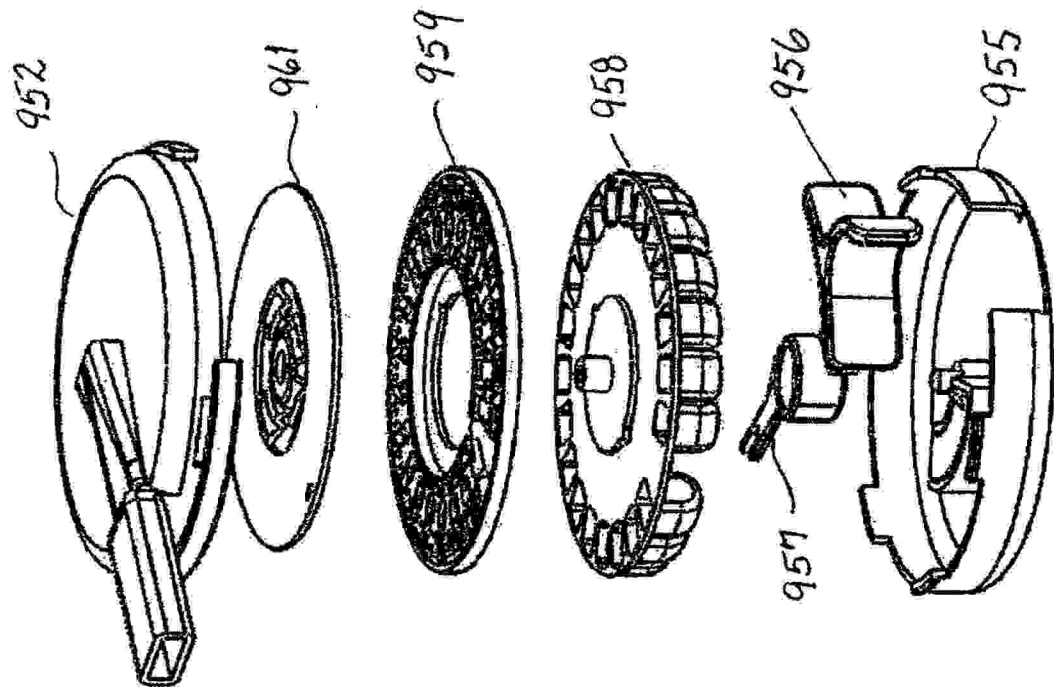
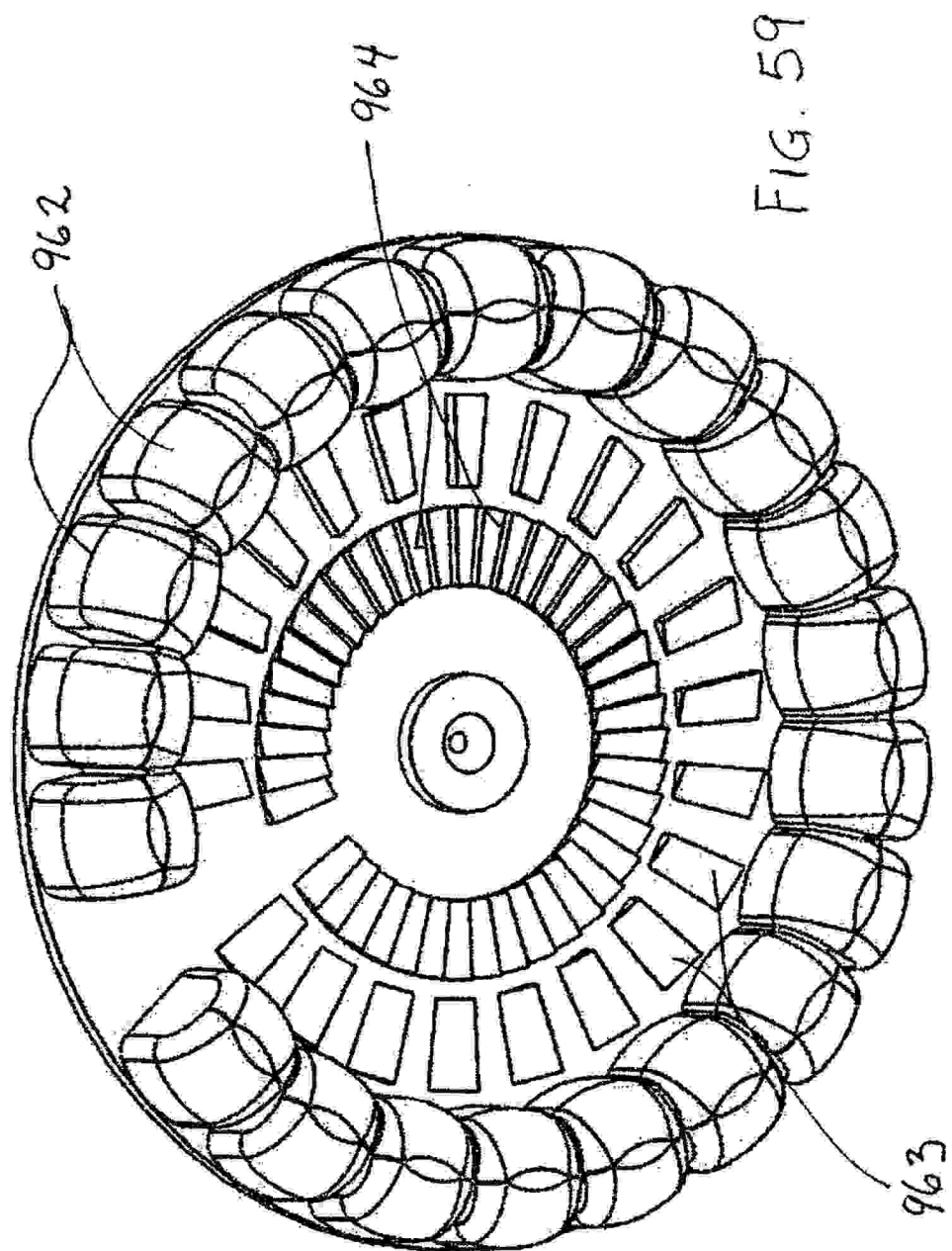
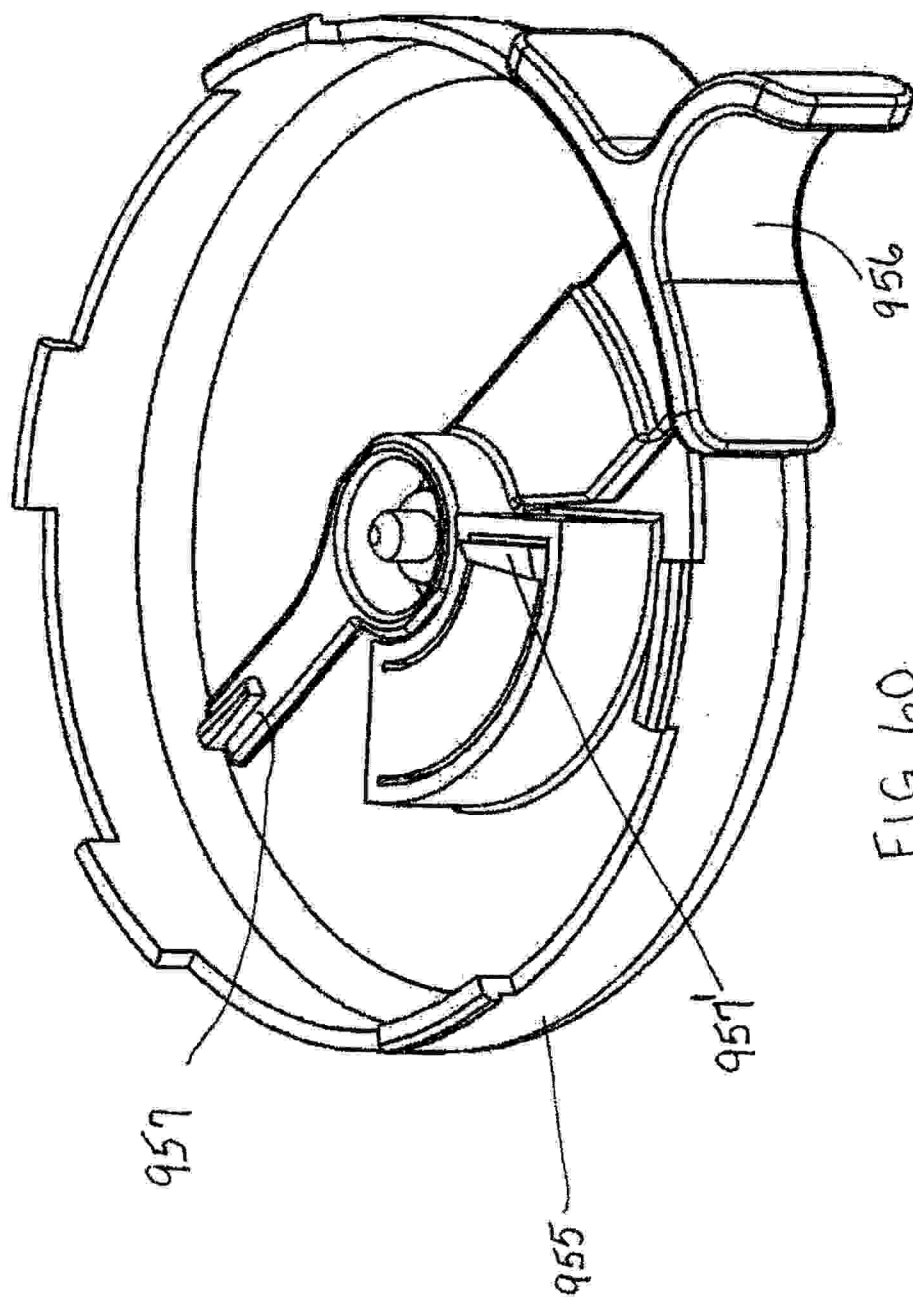


FIG. 58





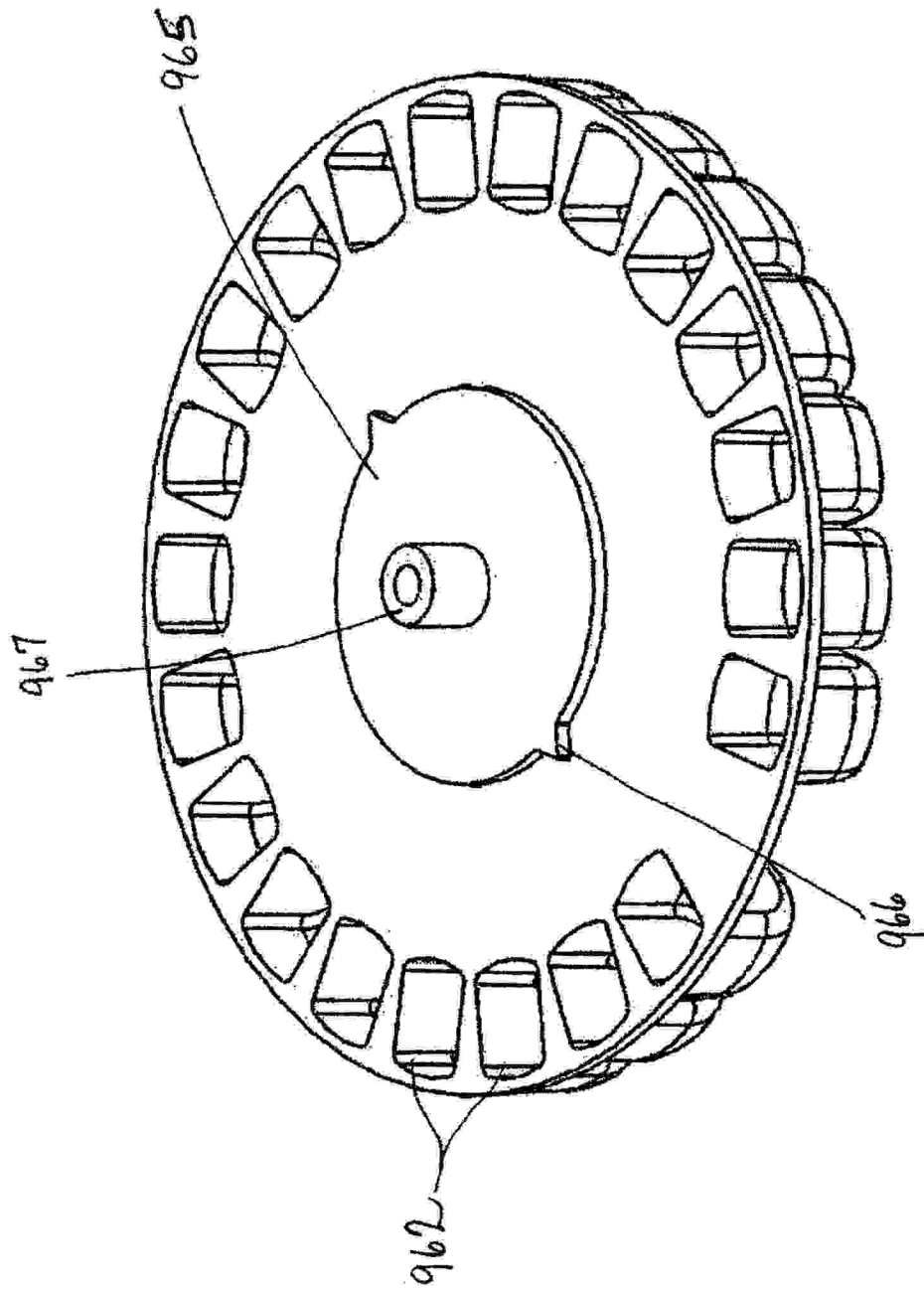


FIG. 61

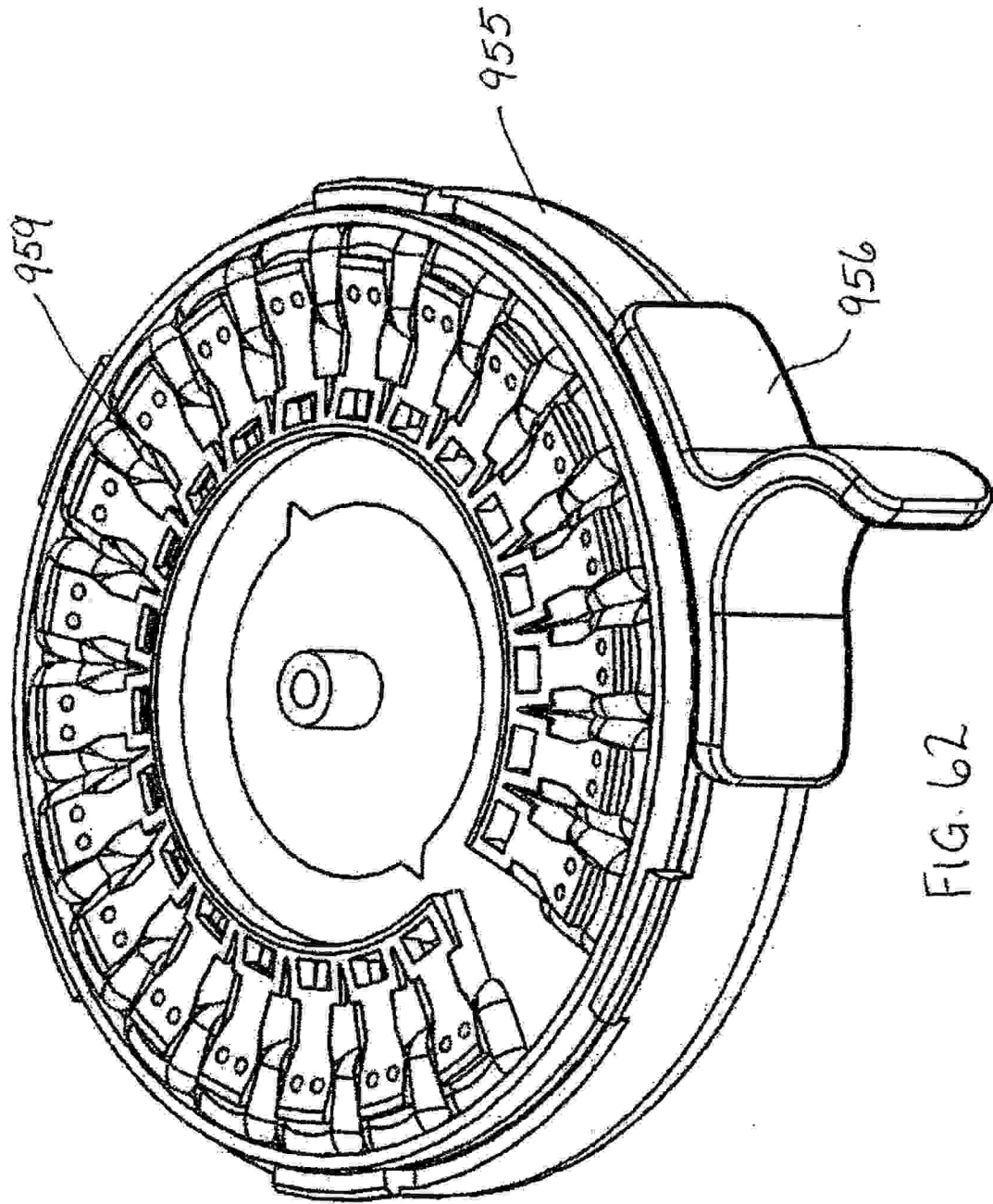


FIG. 62

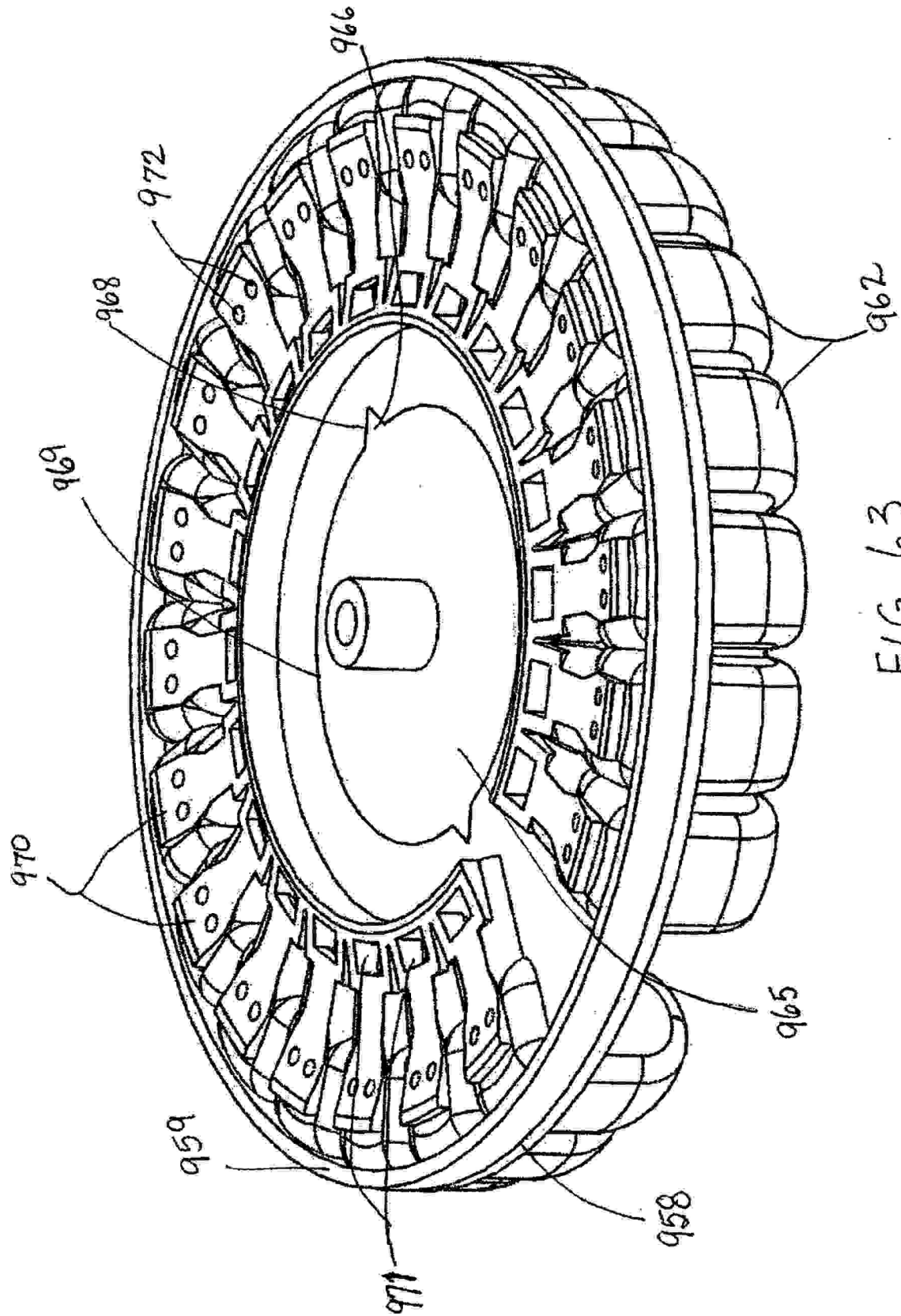


FIG. 63

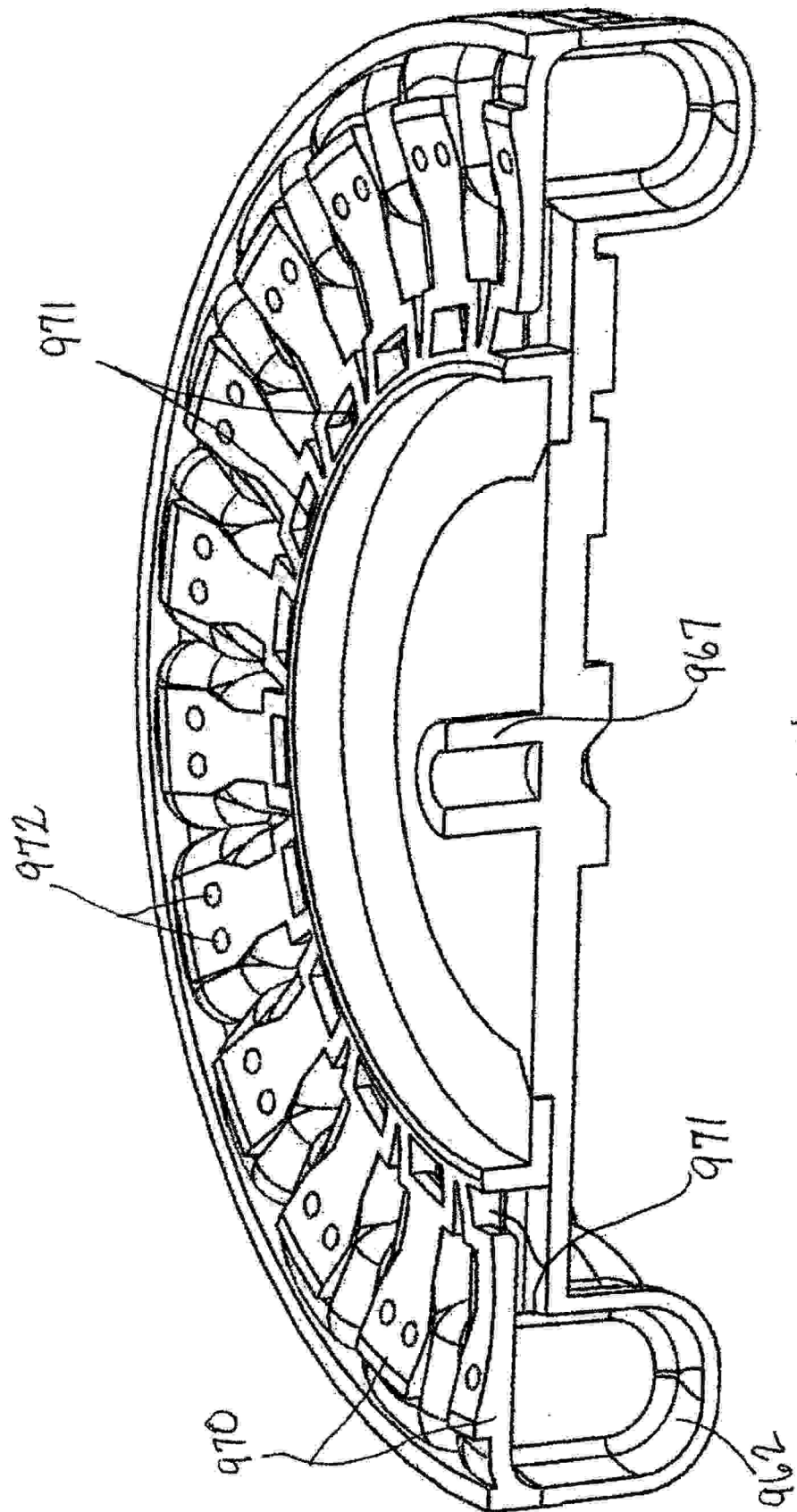


FIG. 64

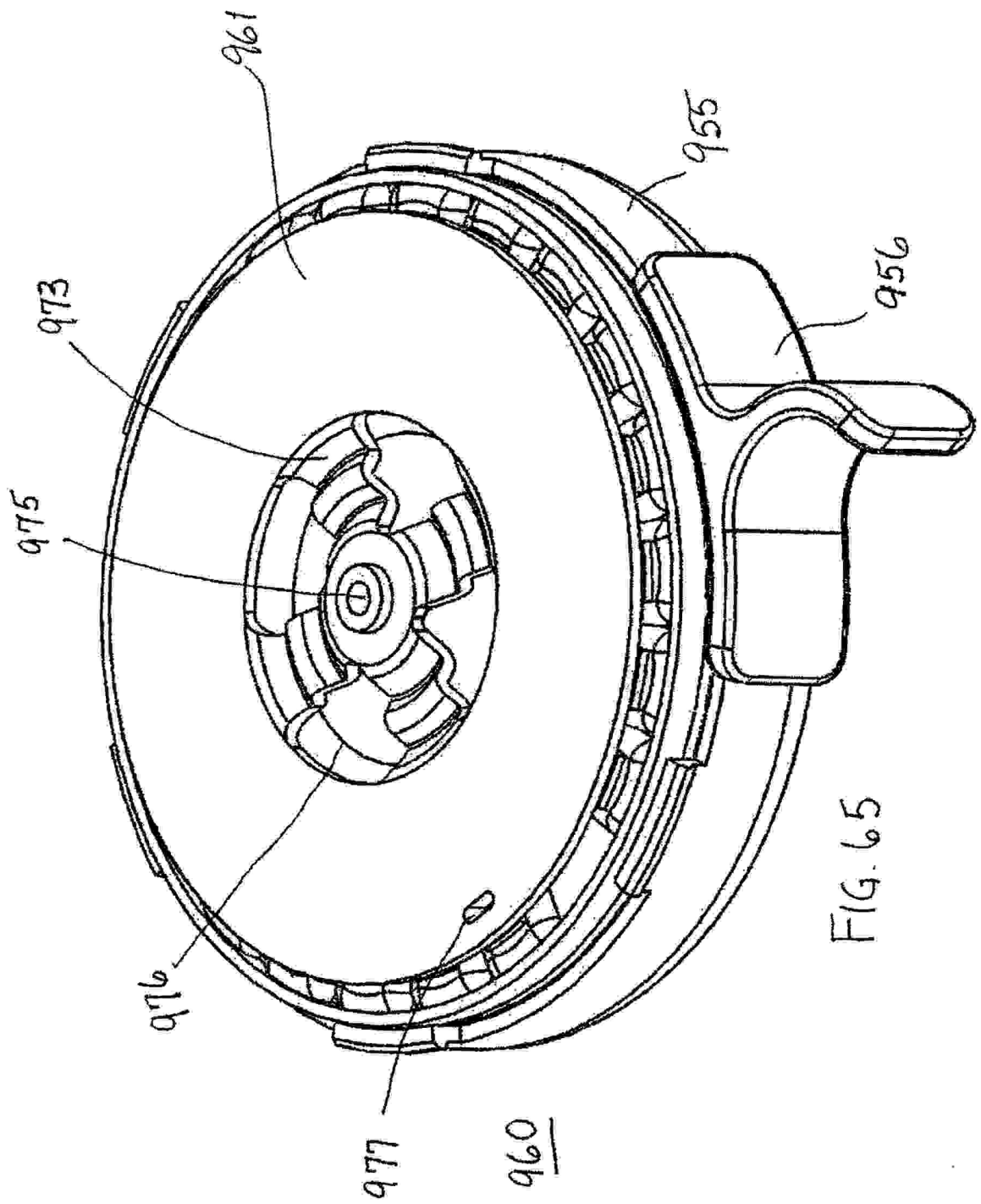


FIG. 65

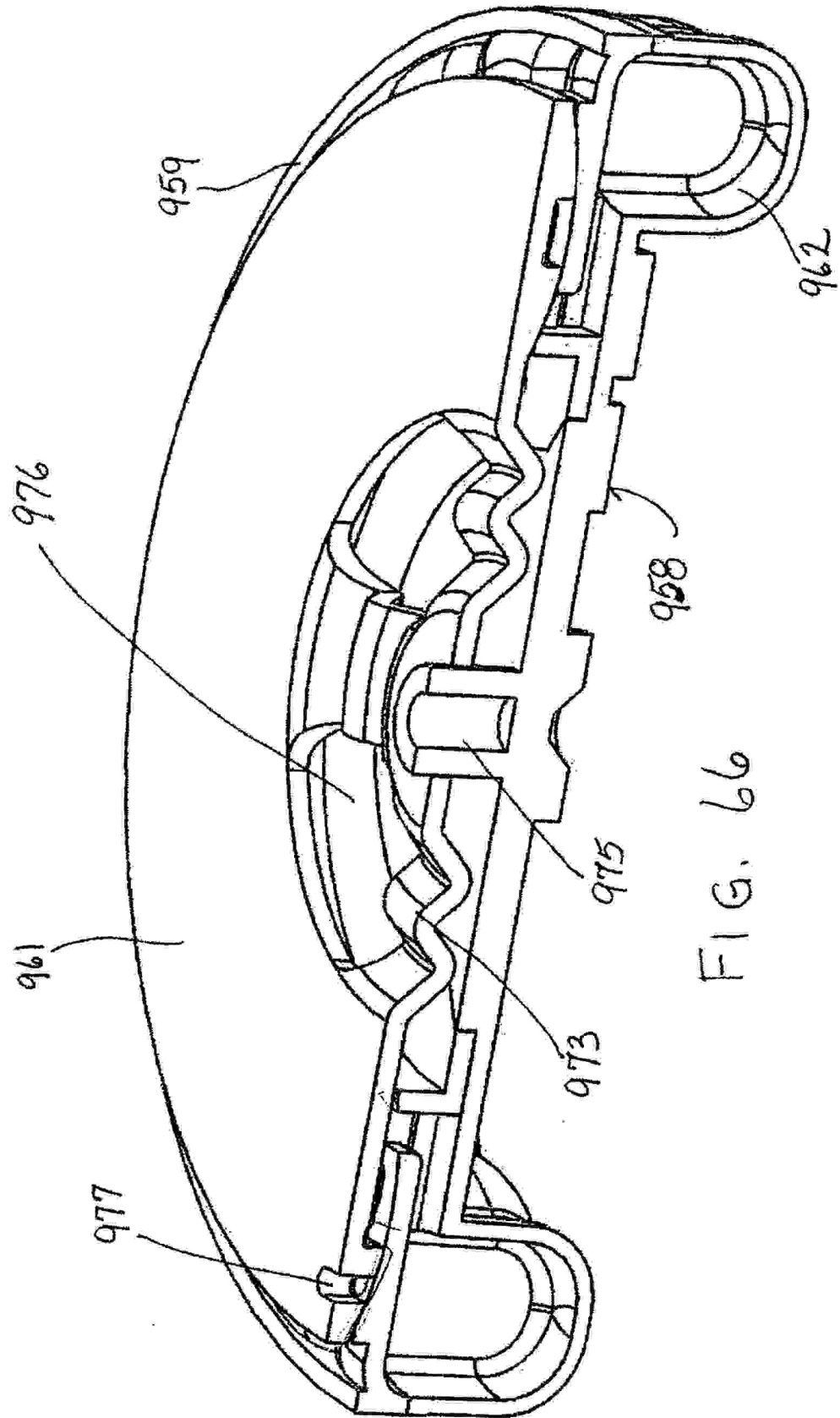


FIG. 66

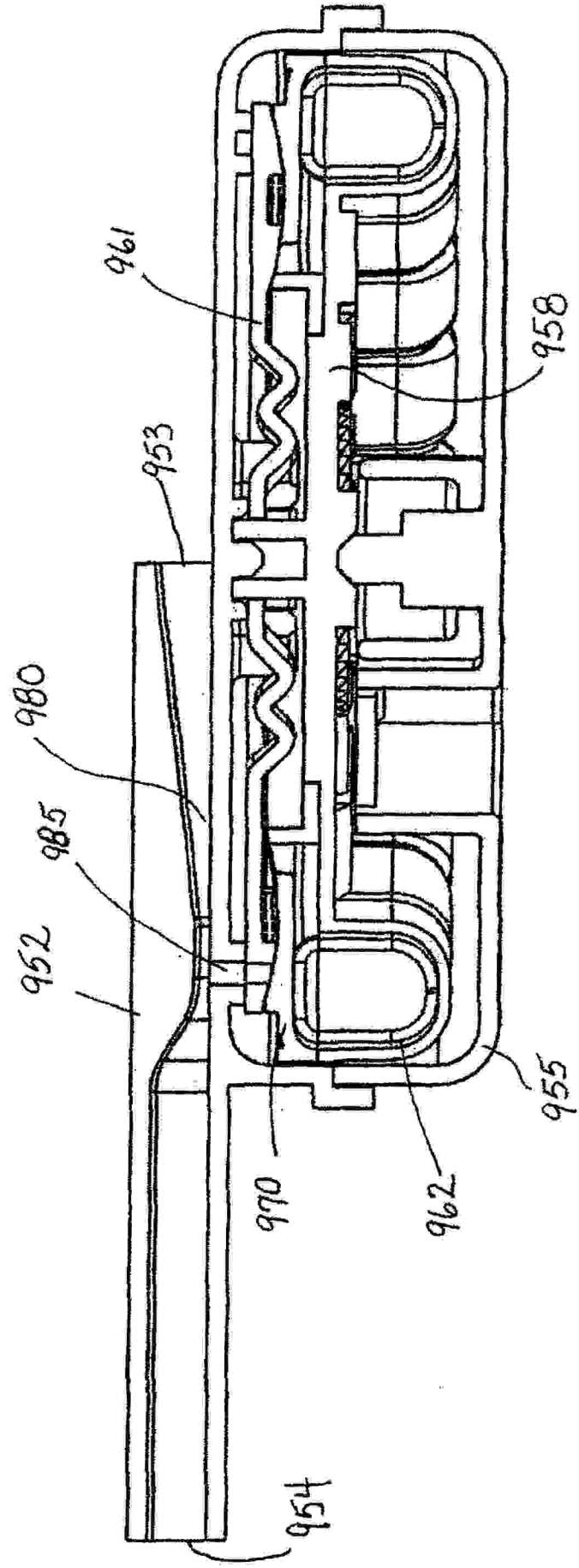


FIG. 67

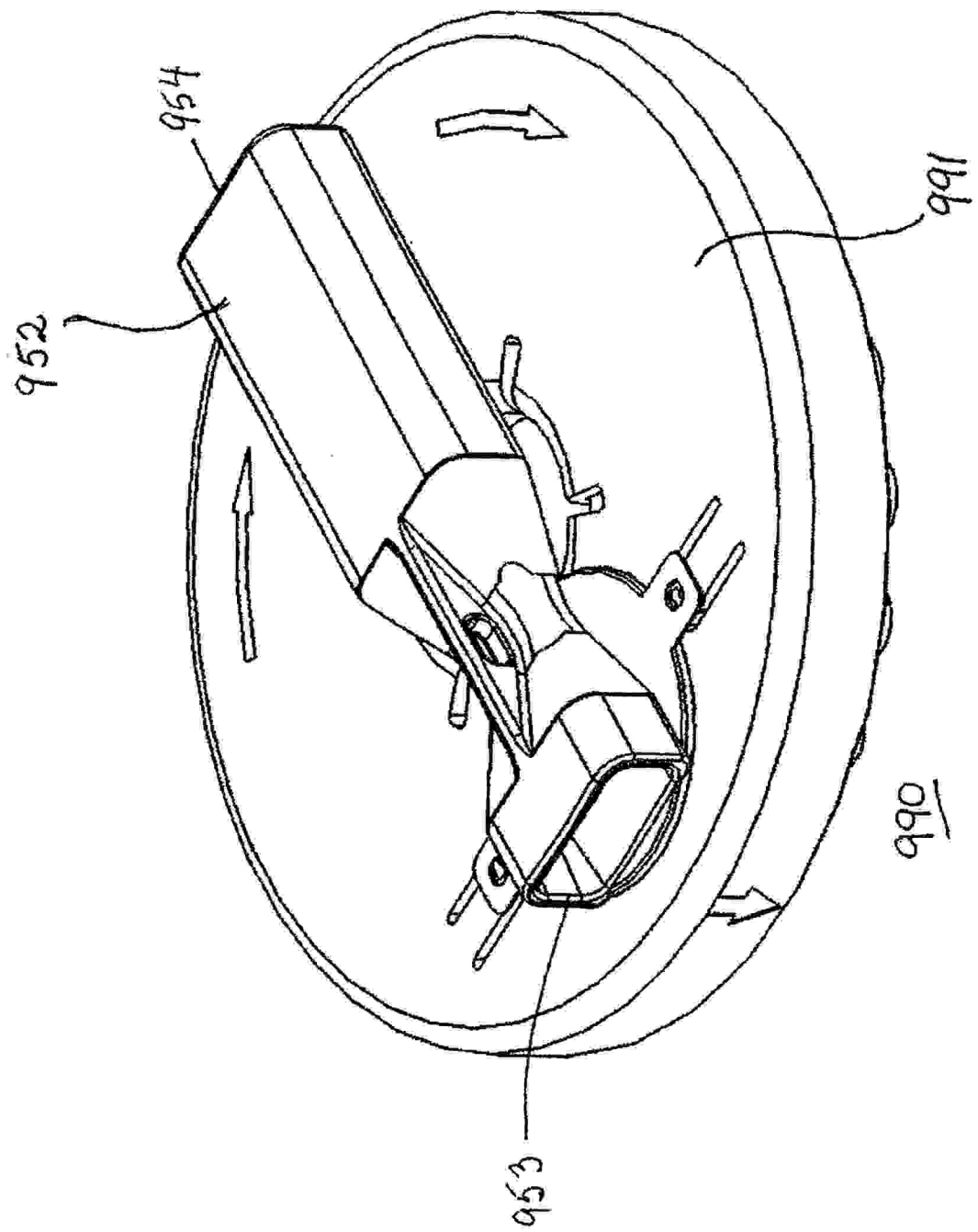


FIG. 68

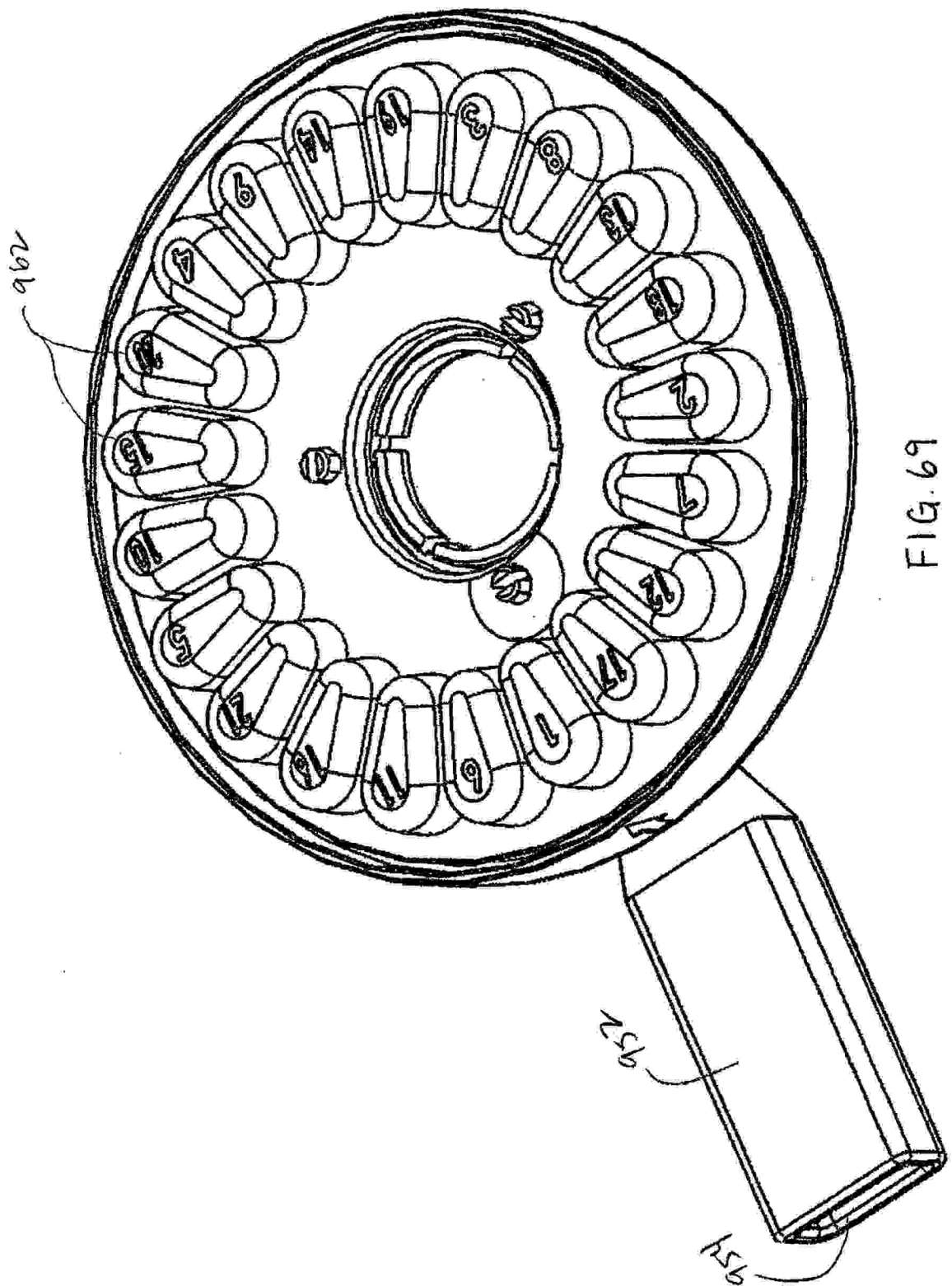
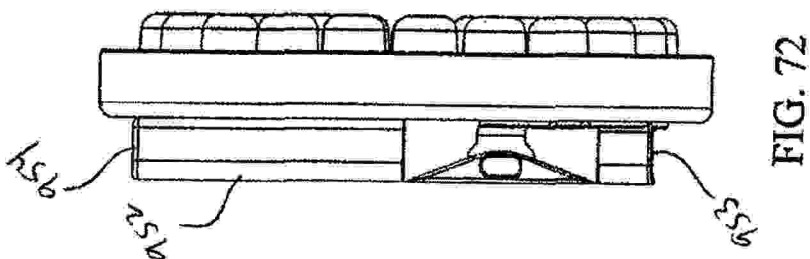
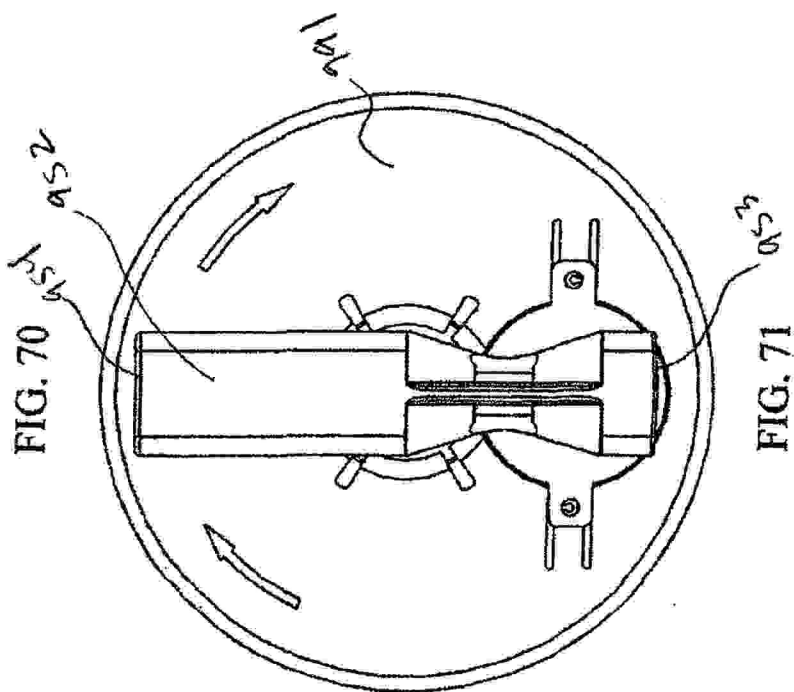
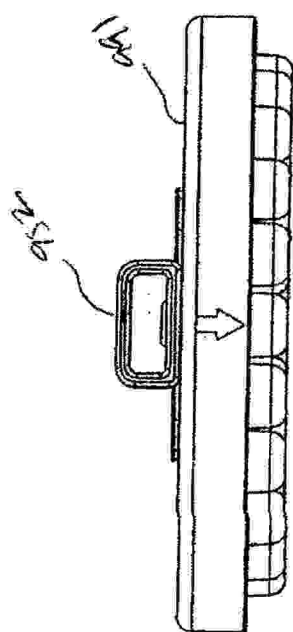
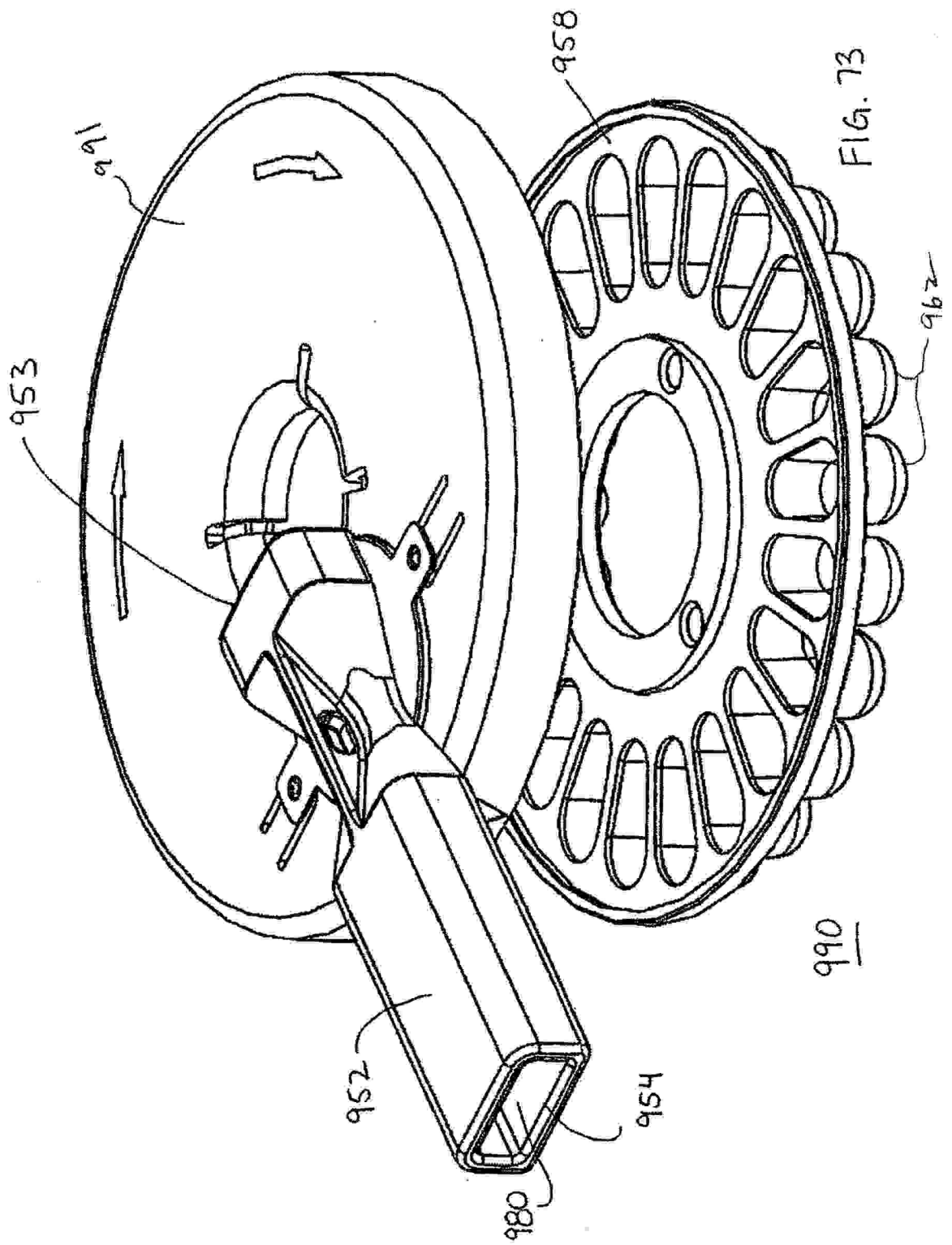


FIG. 69





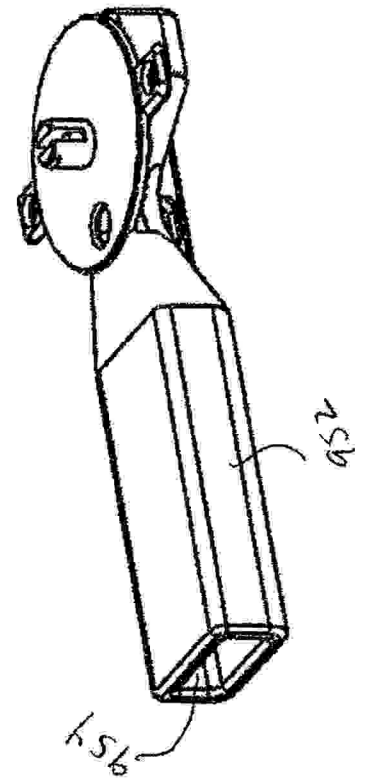
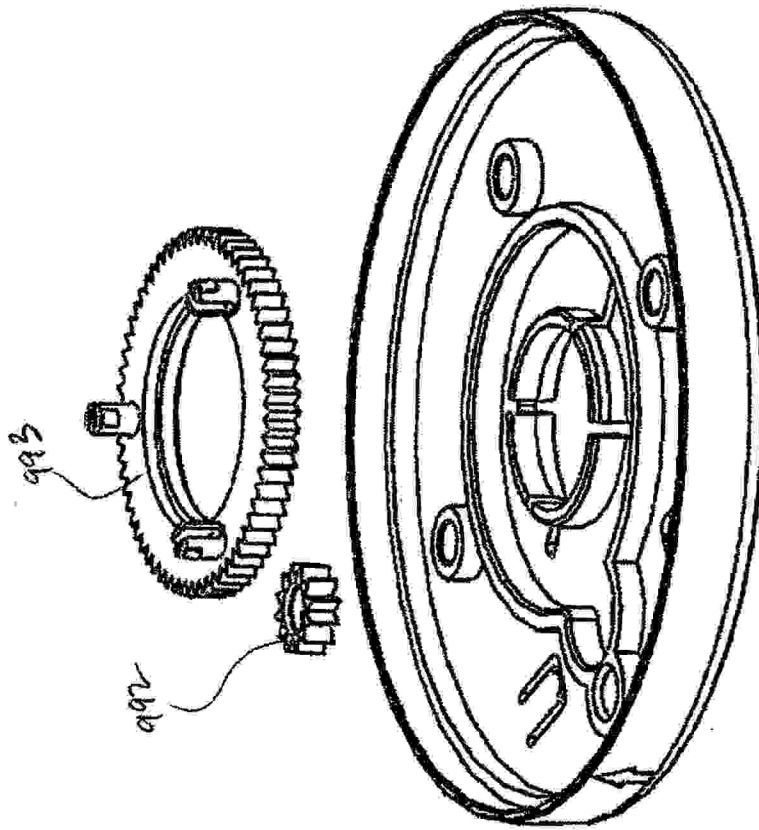
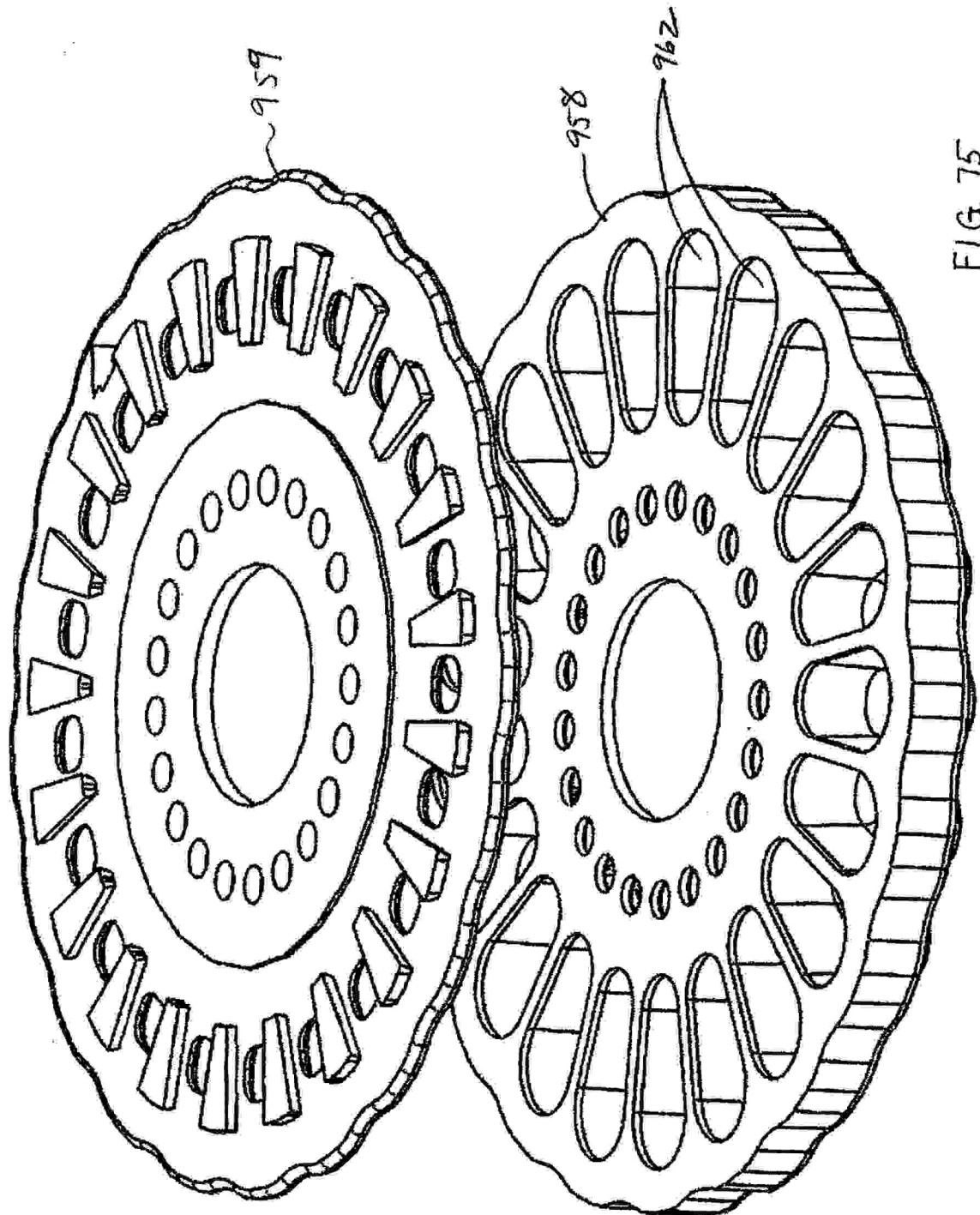


FIG. 74



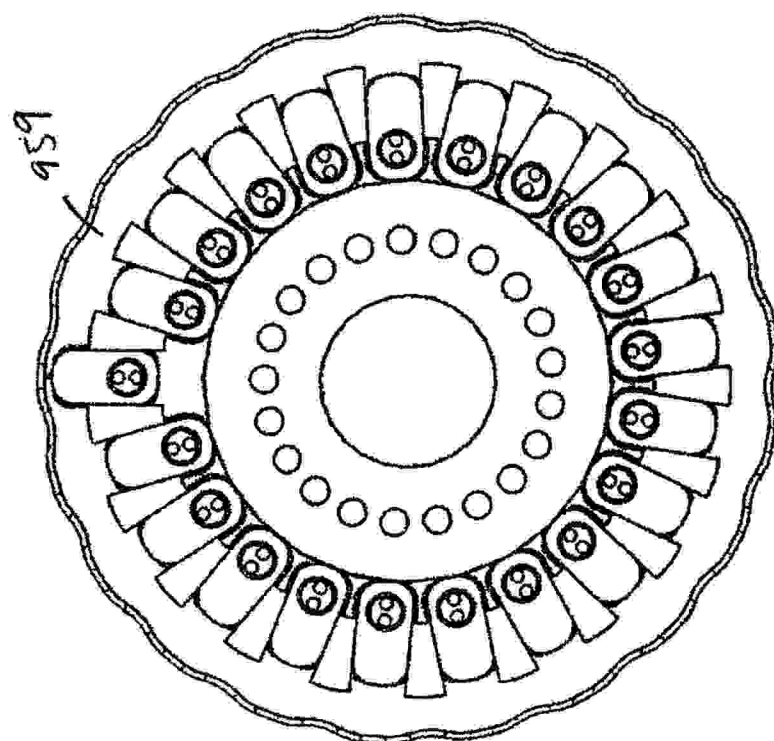


FIG. 77

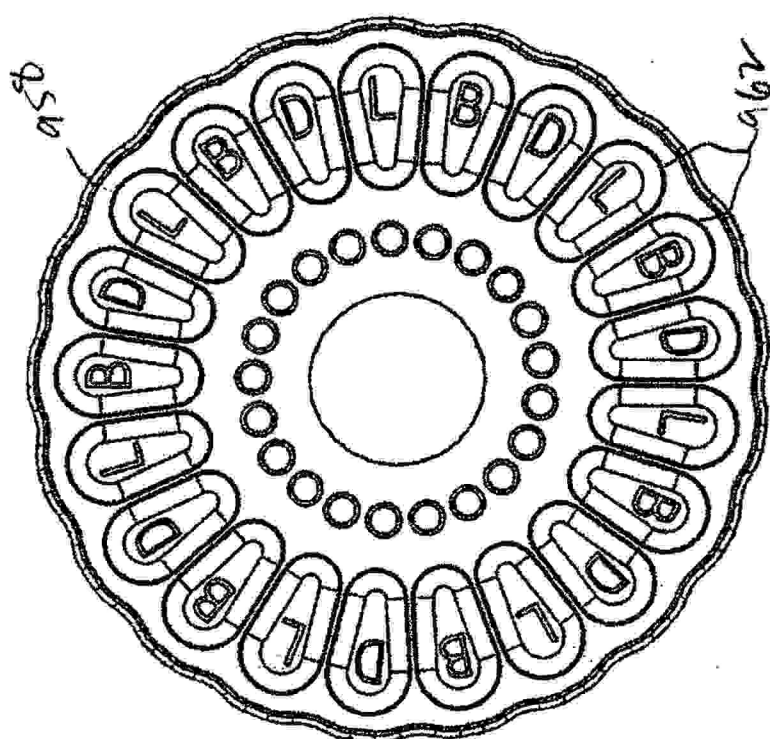


FIG. 76

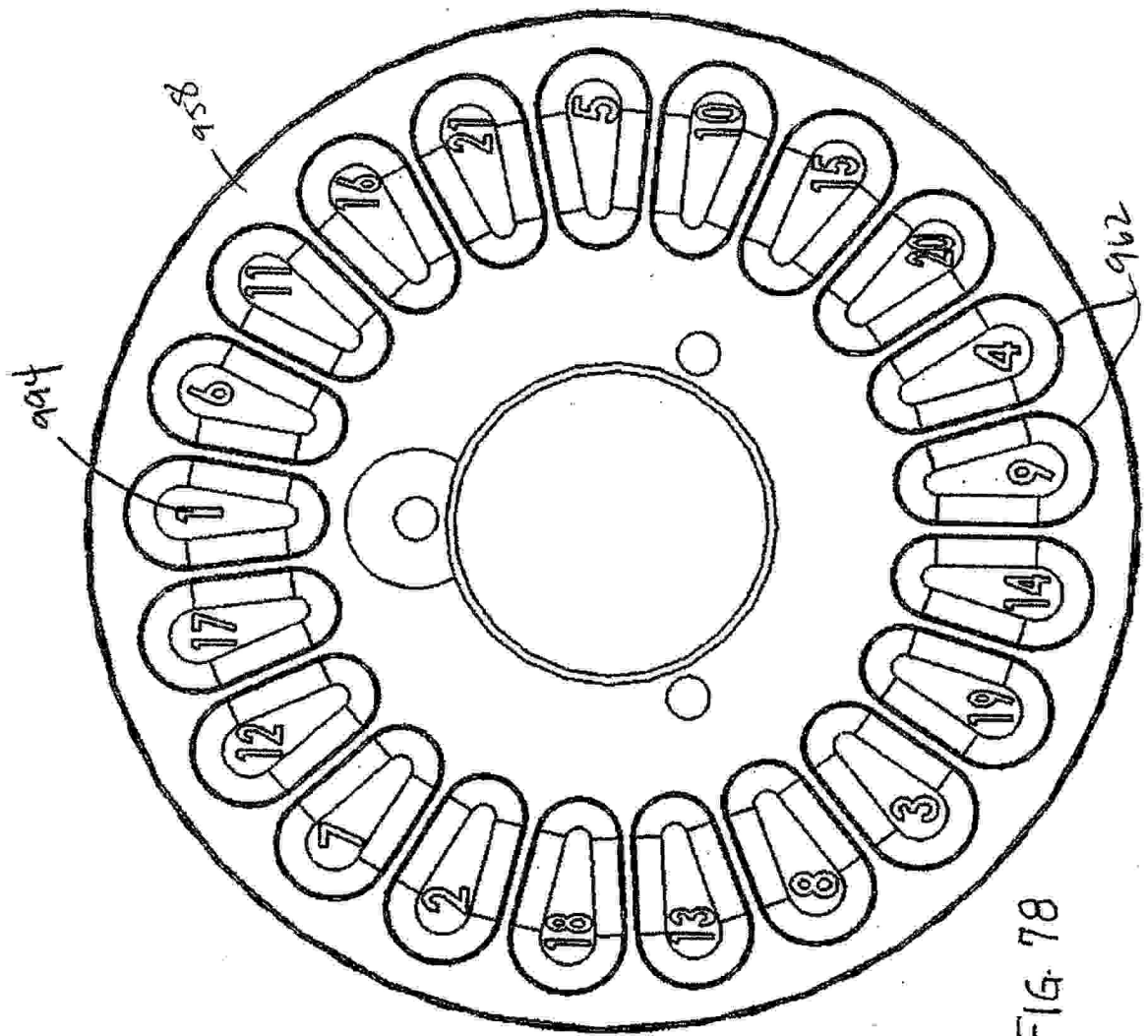


FIG. 78

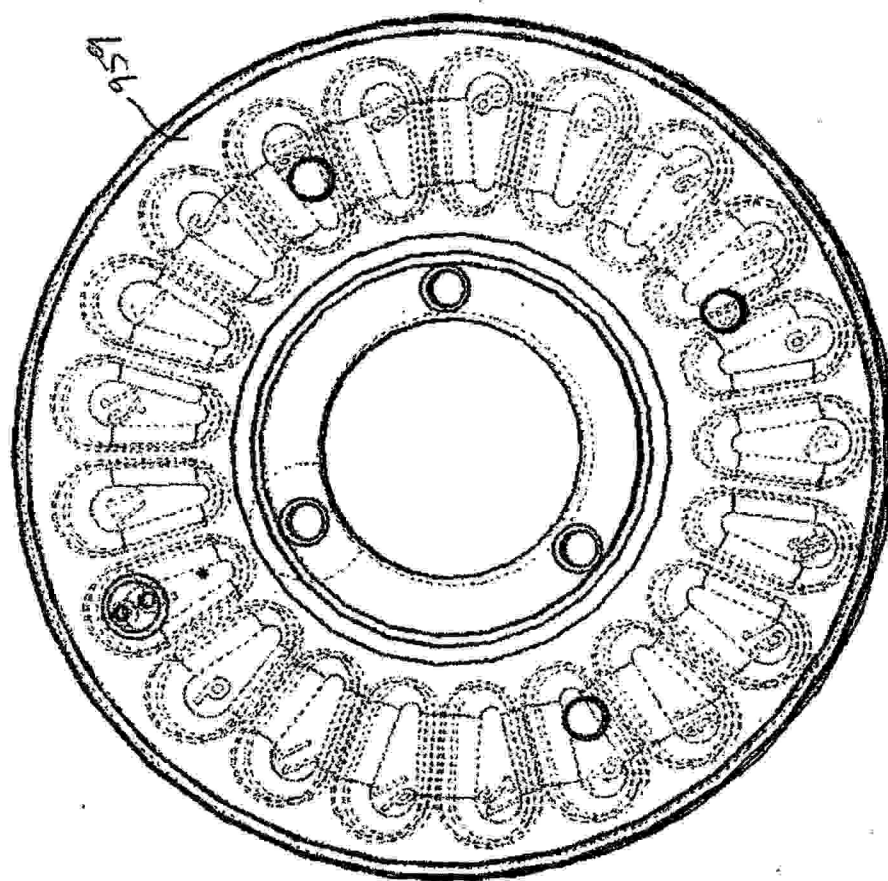


FIG. 79

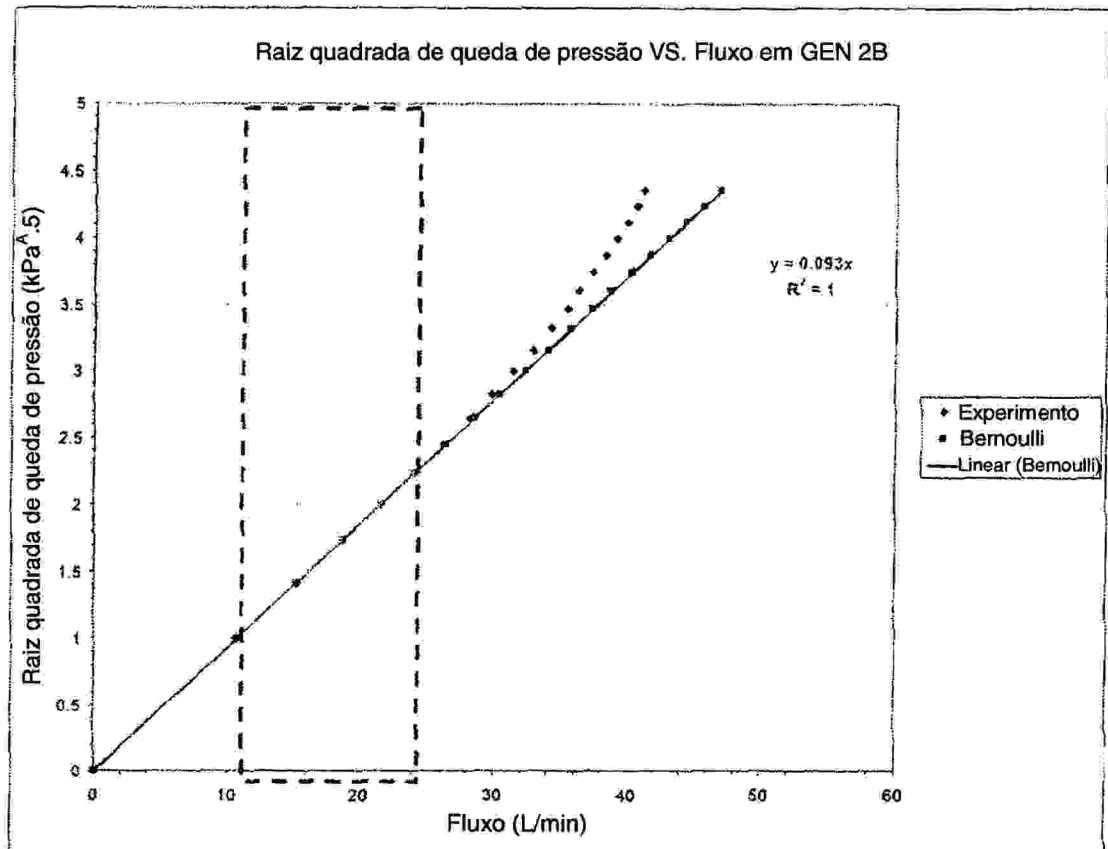


FIG. 80

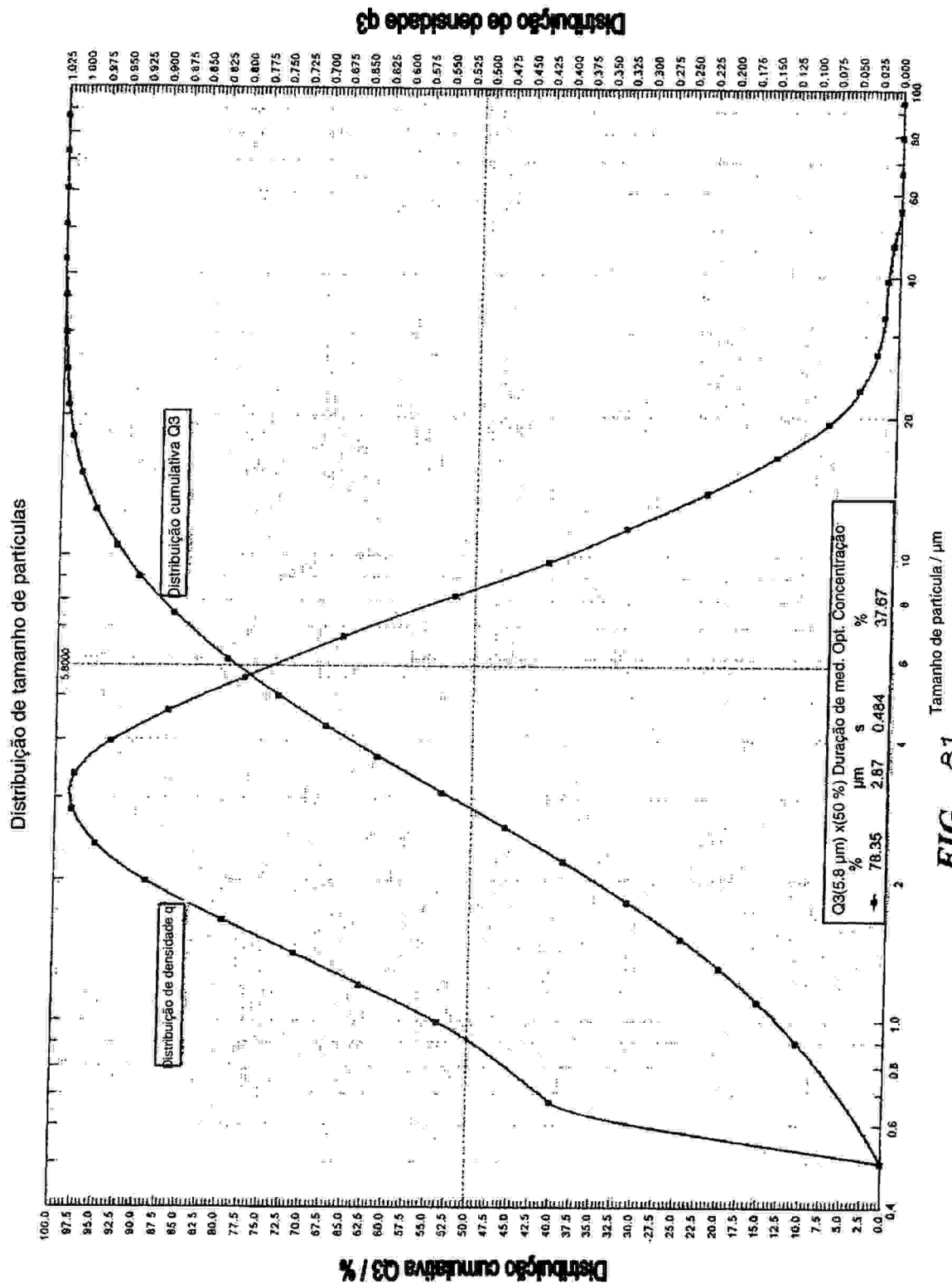


FIG. 81

RESUMO

“INALADOR DE PÓ SECO E SISTEMA PARA DISTRIBUIÇÃO DE DROGA”

Um inalador de pó seco, acionado por respiração, um cartucho e um sistema de distribuição de droga pulmonar são fornecidos. O inalador de pó seco pode ser dotado de ou sem um cartucho de dose unitária para uso com o inalador. O inalador e/ou cartucho podem ser dotados de uma formulação de distribuição de droga que compreende, por exemplo, uma dicetopiperazina e um ingrediente ativo, incluindo, peptídeos e proteínas como insulina e peptídeo semelhante a glucagon 1 para o tratamento de diabetes e/ou obesidade. O inalador de pó seco é compacto; pode ser fornecido em vários formatos e tamanhos, cores, e compreende um alojamento, um bocal, uma área de colocação de cartucho, e um mecanismo para abrir e fechar o cartucho de medicamento. O dispositivo é de fácil fabricação, provê uma dose unitária pré-dosagem, é relativamente fácil de usar e pode ser reutilizável ou descartável.