



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0614568-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/07/2006
(43) Data da Publicação: 27/11/2012
(RPI 2186)



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

(54) **Título:** DISPENSADOR DE MEDICAMENTO

(30) **Prioridade Unionista:** 28/07/2005 GB 0515584.1

(73) **Titular(es):** GLAXO GROUP LIMITED

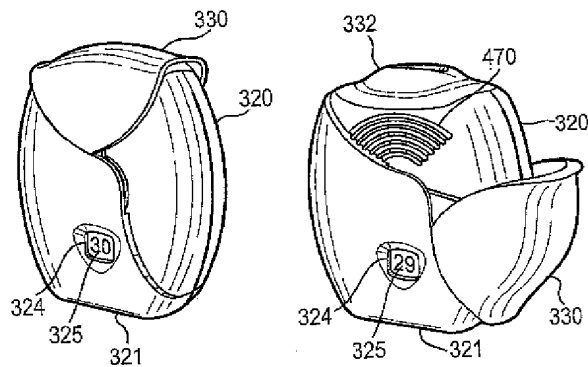
(72) **Inventor(es):** HUGH ALEXANDER CONNELL, ROBERT
WILLIAM TANSLEY, STEPHEN JAMES HARVEY

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2006002831 de
27/07/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/012871 de
01/02/2007

(57) **Resumo:** DISPENSADOR DE MEDICAMENTO. É provido um dispensador de medicamento para uso com pelo menos um portador de medicamento (100;300a,300b) levando porções de medicamento distintas múltiplas. O dispensador de medicamento compreende um mecanismo de dispensação (340,350a,350b) atuável para fornecer as porções de medicamento distintas levadas pelo citado pelo menos um portador de medicamento, um bocal (332), e uma cobertura (330) para o citado bocal. A cobertura é montada de forma móvel ao dispensador para movimento sequencial a partir de uma primeira posição, na qual o citado bocal está coberto, até uma segunda posição, na qual o citado bocal está pelo menos descoberto em parte, até uma terceira posição na qual o citado bocal está descoberto. A cobertura é adaptada para acoplar com o citado mecanismo de dispensação, de tal modo que o movimento da cobertura da segunda posição para a terceira posição, mas não da primeira posição para a segunda posição, resulta na atuação do mecanismo de dispensação.



“DISPENSADOR DE MEDICAMENTO”

Pedido Relacionado

O presente pedido reivindica prioridade a partir do pedido de patente UK No. 0 515 584.1 depositado em 28 de Julho de 2005, cujo inteiro
5 teor é deste modo aqui incorporado por referência.

Campo Técnico

A presente invenção relaciona-se a um dispensador de medicamento para fornecer medicamento. A invenção particularmente relaciona-se a um dispensador para uso na distribuição de medicamento na
10 forma de pó ou tablete.

Fundamentos para a invenção

O uso de dispositivos de inalação na administração de medicamentos, por exemplo, na terapia de broncodilatação, é bem conhecido. Tais dispositivos geralmente compreendem um corpo ou alojamento dentro
15 do qual um portador de medicamento está localizado. Dispositivos de inalação conhecidos incluem aqueles nos quais o portador de medicamento é uma tira de ampolas contendo um número discreto de doses de medicamento em pó. Tais dispositivos usualmente contêm um mecanismo para acessar estas doses, usualmente compreendendo meios de perfuração ou meios para
20 desprender uma folha de cobertura de uma folha base. O medicamento em pó pode então ser acessado e inalado. Tal mecanismo pode também ser usado para dispensar medicamento em forma de tablete onde desprender a folha de cobertura da folha base libera um tablete para remoção e subsequente consumo.

25 Com tais dispositivos, o acesso a cada dose é tipicamente habilitado em uma base em série, avançando a tira dentro do dispositivo para trazer sequencialmente cada dose discreta de medicamento levada pela tira até uma estação de abertura. Dispositivos conhecidos, incluindo aquele vendido sob marca registrada Diskus® da GlaxoSmithKlinePlic, compreendem

tipicamente um mecanismo de alavanca atuável pelo usuário, acoplado a um mecanismo de avanço de tira (por exemplo, através de uma cadeia de engrenagem). Então, o usuário atua a alavanca para avançar a tira, fazendo deste modo que a próxima dose discreta do medicamento seja tornada disponível na estação de abertura.

Tais dispositivos também compreendem tipicamente um bocal através do qual um usuário inala para permitir o fornecimento inalado da dose de medicamento discreta. É desejável que uma cobertura protetora seja provida para o bocal, para evitar contaminação por sujeira ou partículas de poeira. Em uso, a cobertura do bocal é removida pelo usuário para liberar o bocal antes de inalar através do mesmo. Certos dispositivos incluindo o dispositivo de inalação Diskus® da GlaxoSmithKlinePlic, possuem uma cobertura de bocal que é anexada a um alojamento do dispositivo e reversivelmente móveis (por exemplo, por movimento pivotado) a partir de uma posição, na qual o bocal é coberto, para uma na qual o bocal é descoberto.

O requerente verificou que é potencialmente desejável do ponto de vista de minimizar o número de etapas requeridas para preparar o dispositivo para ação, para acoplar movimento da cobertura do bocal para liberar o bocal com a atuação da alavanca, para avançar a tira dentro do dispositivo. O Requerente, entretanto, verificou um problema potencial pelo qual o usuário pode desejar abrir a cobertura para liberar o bocal para limpeza, etc., mas não deseja que aquela ação também resulte no avanço da dose. Como solução para este problema, o Requerente visualizou agora um dispositivo possuindo uma cobertura de bocal móvel que é seqüencialmente móvel a partir de uma primeira posição de “bocal coberto” para uma posição intermediária de “bocal descoberto”, mas então adicionalmente móvel para encaixar um mecanismo de avanço de tira para provocar o avanço da tira dentro do dispositivo.

Sumário da invenção

- De acordo com um aspecto da presente invenção, é provido um dispensador de medicamento para uso com pelo menos um portador de medicamento levando porções de medicamento distintas múltiplas, citado
- 5 dispensador de medicamento compreendendo
- (a) mecanismo de distribuição atuável para dispensar as porções distintas de medicamento levadas pelo citado pelo menos um portador de medicamento;
 - (b) bocal; e
 - 10 (c) cobertura para o citado bocal, citada cobertura sendo montada de forma móvel no dispensador, para movimento sequencial a partir de uma primeira posição, na qual o citado bocal está coberto, até uma segunda posição na qual o citado bocal está pelo menos parcialmente descoberto, até uma terceira posição na qual o citado bocal está descoberto;
 - 15 onde a citada cobertura é adaptada para acoplar com o citado dispositivo de distribuição, de tal modo que o movimento da cobertura a partir da segunda posição para a terceira posição, mas não da primeira posição para a segunda posição, resulta na atuação do mecanismo de distribuição.
- De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um
- 20 dispensador de medicamento para uso com um ou mais portadores de mecanismo de forma alongada, cada um tendo múltiplas porções de doses de medicamento distintas levadas por meio deste, citado dispensador de medicamento compreendendo
- (a) alojamento;
 - 25 (b) dentro do citado alojamento, um mecanismo de distribuição para dispensar as porções de doses de medicamento distintas levadas por cada um dos citado um ou mais portadores de medicamento, citado mecanismo de distribuição compreendendo
 - (i) estação receptora para receber cada um dos um ou mais

portadores de medicamento;

(ii) liberação para liberar uma porção de dose de medicamento distinta a partir de cada um ou mais portadores de medicamento na recepção deste pela citada estação de recepção;

5 (iii) tomada de saída, em comunicação com a citada porção de dose de medicamento distinta de cada um dentre um ou mais portadores de medicamento liberáveis pela citada liberação; e

(iv) indexador para indexar individualmente as porções de dose de medicamento distinta de cada um dentre um ou mais portadores de
10 medicamento;

(c) provido ao alojamento, um bocal capaz de comunicação com a citada tomada de saída; e

(d) em conexão móvel com o alojamento, uma cobertura para o citado bocal, citada cobertura sendo móvel a partir de uma primeira posição,
15 na qual o citado bocal está coberto, até uma segunda posição na qual o citado bocal é pelo menos em parte descoberto.

onde a citada cobertura é capaz de acoplar com o citado mecanismo de distribuição de tal modo que o movimento adicional da cobertura, da segunda posição para uma terceira posição, resulta na atuação
20 do mecanismo de dispersão.

O mecanismo dispensador da presente invenção é preferivelmente um dispensador portátil, operável manualmente.

O dispensador de medicamento da presente invenção é preferivelmente um inalador, em particular um inalador de pó seco (DPI).
25 Tipicamente, o DPI será do tipo atuado pela respiração, por exemplo, a inalação do paciente, no bocal, cria um fluxo de ar de inspiração em/através do DPI, o qual insere pó de medicamento a partir do(s) portador(es) de medicamento no trato respiratório do paciente.

Em uma primeira realização, o dispensador de medicamento é

projetado para receber um portador de medicamento único, de forma opcionalmente alongada.

Em uma segunda realização, o dispensador de medicamento é projetado para receber vários portadores de medicamento, de forma opcionalmente alongada. Preferivelmente, o dispensador de medicamento é projetado para receber dois a quatro de tais portadores de medicamento, mais preferivelmente dois de tais portadores. Adequadamente, no contexto desta segunda realização, as porções de doses de medicamento distintas liberáveis de cada um dos diversos portadores de medicamento em combinação, compreende uma dose definida do produto de combinação. Isto quer dizer, que quando combinados juntos (por exemplo, na liberação) as porções de doses de medicamento ativas formam uma única dose de tratamento de medicamento “multi ativo”.

Portadores de medicamento adequados para uso com o dispensador de medicamento aqui, possuem porções de doses distintas múltiplas levadas por meio destes. As porções de doses distintas são tipicamente arranjadas de modo espaçado, mais preferivelmente em arranjo progressivo (por exemplo, progressão em série) no portador, de tal modo que cada porção de dose é separadamente acessível.

O termo portador de medicamento aqui é usado para definir qualquer forma adequada de portador. Adequadamente, cada portador de medicamento de forma alongada está na forma de uma tira ou fita. Em um aspecto preferido, o portador tem a forma de uma embalagem de ampolas, mas poderia também, por exemplo, compreender um portador no qual o medicamento tenha sido aplicado por qualquer processo adequado incluindo impressão, pintura e oclusão a vácuo.

Em um aspecto, o portador de medicamento compreende uma embalagem de ampolas de forma laminada. Adequadamente, o laminado compreende material selecionado do grupo consistindo de folha metálica,

material polimérico orgânico e papel. Folhas de metal adequadas incluem folha de alumínio ou estanho, tendo uma espessura de 5 a 100µm, preferivelmente 10 a 50µm, tal como 20 a 30 µm. Materiais poliméricos orgânicos adequados incluem polietileno, polipropileno, cloreto de polivinila e polietileno tereftalato.

O acesso às porções de doses de medicamento compreendidas nos bolsos do portador em forma de tira alongada é por qualquer meio de acesso adequado incluindo rasgamento, perfuração ou desprendimento dos bolsos relevantes.

Um portador de medicamento em forma de embalagem de ampola adequado compreende uma tira de ampolas desprendível. Adequadamente, a tira de ampolas desprendíveis compreende uma folha base na qual as ampolas são formadas para definir bolsos nelas para conter porções de doses de medicamento distintas e uma folha de cobertura que é hermeticamente selada à folha base, exceto na região das ampolas, de tal maneira que a folha de cobertura e a folha base podem ser desprendidas. As folhas base e de cobertura são tipicamente seladas uma à outra ao longo de sua largura total, exceto as porções de extremidade dianteiras onde são tipicamente não seladas uma à outra, de todo. Então, porções de extremidade dianteiras de base e cobertura separadas são apresentadas na extremidade da tira. As respectivas folhas de base e cobertura são separáveis por desprendimento uma da outra (por exemplo, separadamente) para liberar o conteúdo de cada bolso.

Adequadamente a folha de cobertura compreende pelo menos as seguintes camadas sucessivas: (a) papel; adesivamente unidas a (b) poliéster; adesivamente unidas a (c) folha de alumínio; que é revestido de um laqueador de selo a quente para aderir à folha base. A espessura de cada camada pode ser selecionada de acordo com as propriedades desejadas, mas é da ordem tipicamente de 5 a 200 micron, particularmente de 10 a 50 micron.

Adequadamente, a folha base compreende pelo menos as seguintes camadas sucessivas: (a) poliamida orientada (OPA); adesivamente aderida a (b) folha de alumínio; adesivamente aderida a (c) uma terceira camada compreendendo um material polimérico (por exemplo, cloreto de polivinila).

Várias técnicas conhecidas podem ser empregadas para unir a folha de cobertura e base e daí selar as ampolas da tira de ampolas destacável. Tais métodos incluem ligação adesiva, ligação por metal aquecido, solda por metal aquecido, solda de rádio frequência, solda a laser, solda ultra-sônica e selagem por barra quente. A folha de cobertura e folha base da tira de ampolas destacável são particularmente seláveis por métodos de selagem de “forma fria”, que são conduzidas a temperaturas mais baixas que os métodos por selagem por calor convencionais. Tais métodos de selagem de “forma fria” são de particular utilidade onde o medicamento ou formulação de medicamento para ser contido dentro da ampola é sensível ao calor (por exemplo, degrada ou desnatura com o calor). Métodos de selagem de “forma fria” adequados são conduzidos a uma temperatura na faixa de 150-250°C, mais preferivelmente 210-240°C.

Em um aspecto particular, um primeiro portador de medicamento de forma alongada possui múltiplas porções de dose de medicamento mono ativo distintas levadas por meio deste e um segundo portador de medicamento de forma alongada possui múltiplas porções de dose ativas distintas pluri-ativas (particularmente porções de dose bi-ativas, isto é, compreendendo dois componentes ativos) de porções de dose de medicamento levadas por meio deste. Em combinação, os componentes de medicamento mono-ativos e pluri-ativos compreendem um produto de medicamento de combinação definida.

Adequadamente, as porções de dose distintas múltiplas são providas a cada portador de medicamento em série uniforme. Em particular, o

espaçamento (isto é, passo) entre cada porção de dose é uniforme através da série. Em outros aspectos, entretanto, o espaçamento (isto é, passo) pode variar através da série (isto é, ser não uniforme). Em exemplos específicos, o passo pode diminuir progressivamente ou aumentar progressivamente através da série.

Onde portadores de medicamento de forma alongada diversos são providos ao dispensador de medicamento, estes podem ser arranjados em qualquer configuração adequada. Uma configuração preferida é a configuração “lado a lado”, na qual, por exemplo, dois portadores (por exemplo, duas tiras de ampolas bobinadas) são arranjadas para permanecer em alinhamento lateral com cada outra no dispensador. Uma outra configuração preferida é a configuração de “dupla cobertura” na qual, por exemplo, dois portadores (por exemplo, duas tiras de ampolas bobinadas compartilhando o mesmo eixo de enrolamento) são arranjadas para permanecer uma sobre a outra no dispensador.

O alojamento pode tomar qualquer forma adequada ou se formar de modo a acomodar as outras características do dispensador de medicamento. Em um aspecto particular, o alojamento toma a forma de uma concha compreendendo duas metades de concha que são unidas para formar o alojamento em forma de concha, como um todo.

Adequadamente, onde o dispensador de medicamento é adequado para acomodar diversos portadores de medicamento, alguns ou todos os componente do mecanismo de distribuição são comuns a cada um dos portadores de medicamento. A vantagem de ter componente comuns é que o número de partes separadas no dispensador de medicamento pode ser minimizado.

Em outros aspectos, a ação daqueles componentes que não são comuns pode, em aspectos, ser adequadamente acoplada. O acoplamento é alcançado de qualquer modo adequado incluindo ligações mecânicas (por

exemplo, co-engrenagem ou através do uso de braços/hastes de acoplamento) ou controles de acoplamento eletro mecânicos. A vantagem do acoplamento é que a indexação/avanço de cada portador de medicamento pode ser alcançada de modo acoplado.

5 Em outros aspectos, a maioria ou quase todos os componentes do mecanismo de distribuição são distintos. Em um aspecto particular, o dispensador é arranjado de tal modo que cada um dentre um ou mais portadores de medicamento pode ser indexado/avançado separadamente, provendo deste modo a oportunidade de configurações de dosagem
10 complexas nas quais qualquer combinação ou realmente qualquer uma, das diversas tiras pode ser acessada.

Realizações são visualizadas, nas quais há uma única estação de recepção que é capaz de receber diversos portadores de medicamento e também aquelas nas quais cada portador de medicamento é recebido por uma
15 estação de recepção distinta (isto é, individual). No último caso, as estações de recepção individuais podem ser acopladas ou não.

A liberação pode ter qualquer forma adequada. Onde o portador de medicamento alongado está na forma de uma tira de ampola, a liberação pode, por exemplo, compreender meio para ruptura, perfuração,
20 rasgamento ou de outro modo acessar as ampolas. Em um aspecto preferido particular, onde o portador de medicamento está na forma de uma tira de ampolas destacável, a liberação compreende meio para destacar a tira de ampolas. Em um aspecto, cada tira de ampolas é destacada em relação a uma característica em forma de bico ou cunha definida do dispensador.

25 A tomada de saída pode ter qualquer forma adequada, mas em particular toma a forma de um coletor para guiar a dose de medicamento liberada ao bocal.

O termo “bocal” é usado aqui para significar um elemento através do qual o paciente pode inalar. Em um aspecto, aquela inalação é por

meio oral com o paciente colocando o bocal na boca. Em um aspecto alternativo, o bocal compreende um bico para inserção na cavidade nasal de um paciente.

A tomada de saída é preferivelmente uma tomada única, que se comunica com uma ou mais porções de medicamento distintas em sua liberação pela citada liberação. A comunicação é, por exemplo, via um meio de canalização de ar comum (por exemplo, formado como um tubo de ar ou coletor) que se comunica com o bocal. O paciente pode portanto, respirar através do bocal, e a respiração ser então transferida através do meio de canalização de ar comum para a(s) porção(ões) de medicamento liberado, habilitando deste modo a inalação do produto de medicamento.

A indexação pelo indexador ocorre tipicamente de modo seqüencial, por exemplo, acessando porções seqüencialmente arranjadas em série ao longo da extensão do portador alongado. Onde estão presentes diversos portadores de medicamento, a indexação de cada portador pode ser arranjada para ocorrer de modo acoplado, quer dizer cada um é indexado simultaneamente.

Em um aspecto preferido, o portador de medicamento compreende uma tira de ampolas destacáveis. Neste aspecto, a liberação compreende adequadamente um desprendedor para destacar uma folha base e folha de cobertura de cada tira destacável para abrir um bolso. Adequadamente, o desprendedor inclui acionador de cobertura para afastar uma folha de cobertura de uma folha base de um bolso que tenha sido recebido na estação de abertura.

Preferivelmente, é provido um dispensador de medicamento, para uso com um ou mais portadores de medicamento na forma de tira de ampolas, cada um tendo bolsos distintos múltiplos para conter porções de dose de medicamento, onde os citados bolsos são espaçados ao longo da extensão e definidos entre duas folhas destacáveis seguras uma à outra, onde

o mecanismo de distribuição compreende

- a) estação de abertura para receber um bolso de um ou mais portadores de medicamento;
- b) desprendedor posicionado para encaixar uma folha base e uma folha de cobertura de um bolso que tenha sido recebido na citada estação de abertura para destacar tal folha base e folha de cobertura, para abrir tal bolso;
- c) tomada de saída, posicionada para estar em comunicação com um bolso aberto através do qual um usuário pode acessar uma porção de dose de medicamento a partir de tal bolso aberto; e
- d) indexador para indexar individualmente os bolsos distintos de um ou mais portadores de medicamento.

Adequadamente, onde vários portadores de medicamento alongados são acomodados, uma estação de abertura comum é provida para receber um bolso de cada um dos diversos portadores de medicamento. Em outro aspecto, estações de abertura distintas são providas para receber um bolso de cada portador de medicamento. Adequadamente, as estações de abertura distintas estão ligadas por um trajeto de comunicação ou outro meio para habilitar a chegada dos medicamentos liberados separadamente, juntos.

Adequadamente, um ou mais portadores de medicamento em forma de tira destacável são atuados por um desprendedor (isto é, meio de destacamento). O desprendedor encaixa uma folha base e uma folha de cobertura de um bolso que tenha sido recebida na(s) estação(ões) de abertura para destacar a folha base e folha de cobertura para abrir um bolso. Em um aspecto, cada portador de medicamento em forma de tira destacável é atuado pelo desprendedor comum. Em outros aspectos, cada tira destacável é atuada por seu próprio desprendedor (isto é, separado).

Adequadamente, o desprendedor inclui um acionador de cobertura para puxar uma folha de cobertura e uma folha base de um bolso

que tenha sido recebido na estação de abertura.

Em um aspecto, o acionador de cobertura compreende uma roda na qual a folha de cobertura é enrolada, citada roda tendo uma superfície de enrolamento efetiva que permanece aproximadamente constante quando a tensão na folha de cobertura aumenta. Em um aspecto, isto é alcançável moldando o acionador de cobertura na forma de “roda desmontável” onde a roda se desmonta (isto é, o próprio diâmetro da roda diminui) à medida que a folha se torna enrolada em torno dela para dar um diâmetro de enrolamento efetivo total aproximadamente constante (conforme definido pelo diâmetro da roda e da tira enrolada em torno dela). Adequadamente, a citada “roda desmontável” compreende diversos braços resilientemente flexíveis, estendendo-se a partir dela a um ângulo com relação a um raio. A extremidade dianteira da folha de cobertura é enrolada sobre um dos citados braços resilientemente flexíveis, para fixar a folha de cobertura inicialmente à roda.

Alternativamente, o acionador de cobertura compreende uma roda na qual a folha de cobertura é enrolada, citada roda da folha de cobertura tendo uma superfície de enrolamento efetiva, cujo diâmetro efetivo aumenta após cada uso do dispensador, à medida que a folha de cobertura se enrola em torno da roda. Meios de compensação são então providos para compensar este aumento, o que conduziria de outro modo a uma variação na tensão experimentada pela folha de cobertura através de sua extensão e daí uma variação em sua indexação através do tempo.

Em um aspecto, o dispensador compreende meio de compensação posicionado entre a citada estação de abertura e a citada roda da folha de cobertura, para reduzir a extensão da citada folha de cobertura entre elas para compensar qualquer aumento no diâmetro da superfície de enrolamento efetiva da roda de folha de cobertura, durante o uso do dispensador.

Em um aspecto, o meio de compensação toma a forma de uma mola de torção montada no acionador de cobertura, a qual provê força torsional compensatória ao acionador de cobertura, de tal modo que a tensão provida na folha de cobertura permanece aproximadamente constante ao longo da extensão da tira de ampolas.

Adequadamente, o dispensador compreende um guia para guiar a folha de cobertura e folha base ao longo de trajetos separados na estação de abertura. A folha de cobertura é passada em torno da porção de guia sobre o acionador de cobertura. Em um aspecto, o guia compreende um mecanismo de rolagem. A folha de cobertura é alimentada sobre os roletes no acionador de cobertura.

Adequadamente, o indexador compreende uma roda de índice giratória possuindo recessos, citada roda de índice sendo encaixável com um portador de medicamento em uso com o citado dispensador de medicamento, de tal modo que os citados recessos recebem cada um, um respectivo bolso da folha base de uma tira de ampolas em uso com o citado dispensador de medicamento.

Adequadamente, o alojamento do dispensador de medicamento compreende adicionalmente uma primeira câmara na qual pelo menos um portador de medicamento é inicialmente abrigado e a partir da qual é fornecido, e uma segunda câmara para receber a porção usada da folha base, após esta ter sido indexada em torno da roda de índice e separada da folha de cobertura. Adequadamente, citada primeira câmara e citada segunda câmara são separáveis por uma parede. Em um aspecto, a citada parede é móvel para ajustar o tamanho da citada primeira e segunda câmaras. Em um outro aspecto, a parede é montável pivotadamente. Alternativamente, a parede é montável de forma deslizante.

Adequadamente, a cobertura é montada no alojamento, por uma montagem adequada tal como uma montagem de pivô. O movimento da

cobertura a partir de sua primeira posição para a sua segunda posição é reversível e habilita a cobertura reversível e pelo menos não cobertura de parte do bocal. Adicionalmente, tal movimento reversível da primeira para a segunda posição não resulta em qualquer atuação do mecanismo dispensador.

5 Ao mover a cobertura da segunda para a terceira posição, a cobertura acopla (por exemplo, encaixa diretamente ou indiretamente) o mecanismo de distribuição de modo a resultar na atuação deste.

10 Preferivelmente, o movimento da cobertura da primeira para a segunda para a terceira posições é por movimento ao longo de um trajeto definido. O trajeto pode por exemplo, ser linear ou em arco (por exemplo, em relação a um eixo de rotação). Adequadamente, a natureza e direção do trajeto é definida pela forma da montagem da cobertura para o alojamento. Em um aspecto, é definida uma trilha dentro do alojamento para receber um seguidor de trilha provido à cobertura, e em seguida à trilha, um trajeto adequado é

15 definido.

 Alternativamente, a cobertura é arranjada para movimento de rotação em relação a um eixo. Adequadamente, a cobertura interage com uma catraca que por sua vez interage com uma engrenagem de acionamento para acionar o mecanismo de distribuição. Adequadamente, na primeira posição a

20 catraca é espaçada da engrenagem de acionamento e na segunda posição a catraca se encaixa na engrenagem de acionamento de tal modo que um movimento adicional desta (por exemplo para a terceira posição) resulta no movimento da engrenagem de acionamento, e daí no avanço do mecanismo de distribuição.

25 Adequadamente, a catraca e/ou engrenagem de acionamento é provida de uma característica anti retorno para evitar retorno (isto é, reverso) de rotação desta.

 Opcionalmente, o dispensador de medicamento compreende aqui um contador de atuação ou dose para contar o número de atuações do

indexador ou liberações de dose da partir dōo dispensador de medicamento. O contador de dose pode contar o número de doses deixadas para serem tomadas ou o número de doses tomadas. O contador de dose pode ser de forma mecânica ou eletrônica.

5 Opcionalmente, o dispensador de medicamento compreende adicionalmente um sistema de gerenciamento de dados eletrônico. O sistema de gerenciamento de dados eletrônico tem capacidade de entrada/saída e compreende uma memória para armazenagem de dados; um microprocessador para executar operações no citados dados; e um transmissor para transmitir
10 um sinal relacionados aos dados ou a consequência de uma operação sobre os dados. Os sistema de gerenciamento de dados eletrônico pode ser integrado ao corpo do dispensador. Alternativamente, o sistema de gerenciamento de dados eletrônico faz parte de uma unidade base que é reversivelmente associável ao corpo.

15 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido o uso do dispensador para fornecer um produto de medicamento.

 Outro aspectos e características da invenção serão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada de realizações típicas e a partir dos desenhos que a acompanham.

20 Breve Descrição dos Desenhos

 A invenção será agora descrita com referência aos desenhos que a acompanham, nos quais:

 Figura 1 mostra uma vista em perspectiva de um portador de medicamento adequado para uso de acordo com o dispensador de
25 medicamento da presente invenção;

 Figuras 2a a 2e mostram em vista perspectiva etapas sequenciais para preparar um primeiro dispensador de medicamento para uso;

 Figuras 3a a 3c mostram em vista perspectiva etapas sequenciais para preparar um segundo dispensador de medicamento para uso;



Figuras 4a a 4c mostram em vista lateral, etapas sequenciais correspondentes para preparar o segundo dispensador de medicamento para uso, onde o dispensador é mostrado desprovido de seu alojamento externo;

5 Figura 5 mostra em vista em perspectiva explodida o mecanismo de engrenagem do segundo dispensador de medicamento;

Figuras 6a a 6c mostram em vista lateral detalhes do mecanismo de engrenagem quando preparado para uso em etapas sequenciais correspondentes a aquelas das Figuras 3a a 3c e 4a a 4c;

10 Figura 7 mostra em vista lateral um detalhe do mecanismo “anti retorno” de catraca do segundo dispensador de medicamento;

Figura 8 mostra em vista lateral o mecanismo de distribuição e portadores de medicamento do segundo dispensador de medicamento;

Figura 9 mostra uma vista explodida em parte do segundo dispensador de medicamento desprovido de seu bocal;

15 Figura 10 mostra uma vista em corte do segundo dispensador de medicamento;

Figura 11 mostra uma vista em corte do bocal e conjunto de coletor do segundo dispensador de medicamento;

20 Figura 12 mostra uma vista plana de um primeiro coletor para uso no bocal e conjunto de coletor; e

Figura 13 mostra uma vista plana de um segundo coletor para uso no bocal e conjunto de coletor.

Descrição Detalhada dos Desenhos

25 Figura 1 mostra um portador de medicamento 100 adequado para uso de acordo com a presente invenção, cujo portador de medicamento 100 é do tipo usado no inalador DISKUS® ADVAIR® da GlaxoSmithKline.

O portador de medicamento compreende uma tira flexível 102 definindo diversos bolsos 104, 106, 108, cada um dos quais contém uma porção de uma dose de um medicamento de uma forma adequada para

inalação e na forma de pó. De acordo com a presente invenção, várias de tais tiras 102 são tipicamente empregadas em um único dispensador de medicamento, onde cada tira provê as porções de dose de medicamento componente de uma combinação de produto de medicamento. Cada tira pode ser do mesmo tamanho e/ou conter a mesma quantidade de dose (por exemplo, volume ou massa) ou, em realizações alternativas, tiras de diferentes tamanhos e/ou conter quantidades de dose diferentes que podem ser empregadas em combinação.

A tira compreende uma folha base 110 na qual ampolas são formadas para definir os bolsos 104, 106 e 108 e uma folha de cobertura 112 que é hermeticamente selada à folha base, exceto na região das ampolas, de tal maneira que a folha de cobertura 112 e a folha base 110 podem ser destacadas. As folhas 110, 112 são seladas uma à outra ao longo de sua largura total, exceto para as porções de extremidade dianteira 114, 116, onde são preferivelmente não seladas de toda uma à outra.

A folha de cobertura 112 e folha base 110 são formadas cada uma de um laminado de plástico/alumínio e são adequadamente aderida uma à outra por selagem a quente. A folha de cobertura 112 compreende pelo menos as seguintes camadas sucessivas: (a) papel; adesivamente unidas a (b) poliéster; adesivamente unidas a (c) folha de alumínio; que é revestido de um laqueador de selo a quente para aderir à folha base. A folha base 110 compreende pelo menos as seguintes camadas sucessivas: (a) poliamida orientada (OPA); adesivamente aderida a (b) folha de alumínio; adesivamente aderida a (c) uma terceira camada compreendendo um material polimérico (por exemplo, cloreto de polivinila).

A tira 102 é mostrada como tendo bolsos alongados 104, 106, 108 que correm transversalmente com respeito à extensão da tira 102. Isto é conveniente por habilitar um grande número de bolsos 104, 106, 108 a ser provido em arranjo série ao longo de uma extensão de uma dada tira 102. A

tira 102 pode, por exemplo, ser provida de sessenta ou cem bolsos, mas será entendido que a tira 102 pode ter qualquer número adequados de bolsos.

Em uma realização preferida do primeiro e segundo dispensadores de medicamento de acordo com a presente invenção, a serem posteriormente descritos com referência às Figuras 2 a 13, os dispensadores contém duas tiras flexíveis idênticas 102, os bolsos 104, 106, 108 cujas tiras são da mesma forma e tamanho e igualmente espaçadas ao longo da extensão da tira. Os bolsos de cada tira contém o mesmo pó de medicamento, a quantidade (porção de dose) em cada bolso da tira sendo a mesma que em outros bolsos daquela tira. Entretanto, uma tira terá pelo menos um ingrediente ativo diferentes em seu pó de medicamento que a outra tira. Então, em uso, o paciente é capaz de inalar simultaneamente uma porção de dose de cada tira, as porções de doses combinadas constituindo uma terapia de dose física multi ativa.

Figuras 2a a 2e mostram etapas sequenciais para preparar um dispensador de medicamento portátil operável manualmente, para uso, o dispensador desta realização particular sendo um inalador de pó seco (DPI). Para simplicidade, somente partes referidas na descrição correspondente abaixo são rotuladas em cada Figura.

Figura 2a mostra o dispensador de medicamento compreendendo um alojamento 220 no qual a trilha 222 é definida para recepção do seguidor (não visível) provido à cobertura de bocal 230. Em uso, a cobertura de bocal 230 é móvel ao longo de um trajeto definido pela relação entre o seguidor e a trilha 222. Na Figura 2a, a cobertura de bocal 230 está em uma primeira posição na qual o bocal não está visível. Em outras palavras, o bocal é coberto e protegido pela cobertura de bocal 230. É também provida ao alojamento 220 a janela 224 através da qual um indicador de contagem de dose 225 é visível, nesta instância de "30".

Na Figura 2b, a cobertura de bocal 230 foi movida para uma

segunda posição, na qual o bocal 232 está não coberto. Também, é agora visível parte da trava de ajuste por encaixe 226, que interage com uma característica similar (não visível) na cobertura de bocal 230, para travar a cobertura de bocal 230 no lugar, quando na primeira posição da Figura 2a. O movimento da cobertura de bocal 230 da primeira posição para a segunda posição não atua um mecanismo de distribuição (não mostrado) no dispensador, nem a atuação do contador de dose (mecanismo não mostrado).

Na Figura 2c, a cobertura de bocal 230 foi movida adicionalmente ao longo da trilha 222, para uma terceira posição, na qual parte da cobertura de bocal 230 se estende além da base 221 do alojamento. Como um resultado do movimento adicional da segunda para a terceira posição, o dispensador de medicamento (não visível) é atuado no dispensador para tornar uma dose de medicamento disponível para inalação. Em outras palavras, o dispensador de medicamento está agora pronto para uso. O movimento também resultou na atuação do contador de dose do dispensador de medicamento, de modo a diminuir o indicador de contagem de dose 225 de uma unidade, aqui para uma nova leitura de "29".

Na Figura 2d, o dispensador de medicamento é apresentado ao paciente para inalação através do bocal 232.

Após o uso, a cobertura de bocal 230 é retornada à primeira posição (isto é, como na Figura 2a). Isto corresponde à posição de armazenagem ("bocal protegido") do dispensador.

Será portanto visto que o primeiro dispensador de medicamento provê o movimento da cobertura de bocal 230 para atuar o dispensador e também, nesta realização, atuação do contador de dose. O primeiro dispensador de medicamento também provê o movimento da cobertura de bocal 230 para uma posição de parte aberta (a primeira posição), sem causar atuação do dispensador nem, nesta realização, atuação do contador de dose. Isto permite que o paciente limpe o bocal 232 e reduza o potencial

para uso inadvertido ou acidental do dispensador, por exemplo, por um paciente brincando com a cobertura de bocal 230.

Figuras 3a a 3c e Figuras 4a a 4c mostram cada uma etapas sequenciais correspondentes para preparar um segundo dispensador de medicamento portátil, manualmente operável, para uso, o dispensador nesta realização particular sendo novamente um DPI. Para simplicidade, somente partes referidas na descrição abaixo são rotuladas em cada Figura.

O segundo dispensador de medicamento é do tipo descrito em US-A-2005/0154491 (Andersson e outros), cujo conteúdo inteiro é incorporado aqui por referência. Quer dizer, o segundo dispensador de medicamento é provido de dois portadores de medicamento (tiras de ampolas) conforme mostrado na Figura 1 (ver Figura 8, referências 300a, 300b). Uma primeira das tiras contém o mesmo pó de medicamento em cada um de seus bolsos, com a quantidade de ingrediente(s) ativo(s) também sendo a mesma em cada bolso daquela tira. A outra tira similarmente contém um pó de medicamento comum em cada um de seus bolsos, cada bolso novamente tendo a mesma quantidade de ingrediente(s) ativo(s) nele. O pó de medicamento em cada tira pode conter um único ingrediente ativo ou uma mistura de ingredientes ativos. Entretanto, o pó de medicamento em cada tira contém pelo menos um ingrediente ativo não existente na outra tira. A ser detalhado adicionalmente, na operação do segundo dispensador de medicamento, um bolso de cada tira de ampolas é destacado para expor os diferentes pós de medicamento. O paciente então inala no bocal (Figura 3c, referência 332) para inalar simultaneamente os pós nos bolsos abertos das tiras 300a, 300b. O paciente então recebe uma dos fixa medida de pó de medicamento cujos diferentes pós de medicamento em cada bolso compõem as respectivas porções de dose.

Figuras 3a e 4a mostram um dispensador de medicamento compreendendo um alojamento 320 provido de uma cobertura de bocal 330.

Como pode ser visto na Figura 4a, a cobertura de bocal 330 tem um braço 334 provido de uma abertura de montagem 336 para montar para interação com uma catraca 346 de um mecanismo de engrenagem complexo 340. Em uso, a cobertura de bocal 330 é rotativamente móvel em relação a um eixo definido pelo eixo de rotação da catraca 346. Nas Figuras 3a e 4a, a cobertura de bocal 330 está em uma primeira posição na qual o bocal é coberto. Também é provida ao alojamento 320 a janela 324 através da qual um indicador de contagem de dose 325 de um contador de dose (não mostrado) pode ser visualizado.

Na Figuras 3b e 4b, a cobertura de bocal 330 foi girada para uma segunda posição, na qual o bocal 332 é parcialmente descoberto, mas na qual o mecanismo de engrenagem 340 e um mecanismo de dispensação associado, conforme descrito em mais detalhe abaixo, não é atuado, e deste modo nenhuma dose de medicamento é tornada disponível para inalação. Adicionalmente, nenhuma atuação do contador de dose (não mostrado) teve lugar, e o indicador de contagem permanece o mesmo.

Na Figuras 3c e 4c, a cobertura de bocal 330 foi girada adicionalmente para uma terceira posição para descobrir plenamente ou abrir o bocal 332. Parte da cobertura de bocal 330 se estende quase até a base 321 do alojamento 320 nesta posição. Como resultado do movimento adicional da segunda para a terceira posição o mecanismo de engrenagem (descrito em mais detalhe com referência às Figuras 5 e 6a abaixo) e mecanismo de dispensação (descrito em mais detalhe com referência à Figura 8 abaixo) foram atuados no dispensador, para tornar uma dose de medicamento disponível para inalação. Em outras palavras, o dispensador de medicamento está agora pronto para uso. O movimento também resultou na atuação do contador de dose (mecanismo não visível) do dispensador de medicamento, de modo a diminuir o indicador de contagem de dose 325 de uma unidade para uma nova leitura de "29".

Após o uso, a cobertura de bocal 330 é retornada à primeira posição (isto é, como nas Figuras 3a e 4a). Isto corresponde à posição de armazenagem (“bocal protegido”) do dispensador.

Referindo-se agora à Figura 5, o alojamento 320 pode ser visto para ser provido com o bocal 332, que interage com um coletor 450 que é
5 arranjado, em uso, para direcionar pó de medicamento dos bolsos abertos de cada portador de medicamento 300a, 300b em uma estação de abertura 327 (ver Figura 8) para inalação por um paciente.

Figura 5 também mostra aspectos do mecanismo de
10 engrenagem 340 do segundo dispensador de medicamento. O alojamento 320 pode ser visto para ser provido de um chassi interno 328 para recepção externa das partes do mecanismo de engrenagem 340. Dentro do chassi interno 328, e como é melhor visto por referência à Figura 8, são providos mecanismos de imagem de espelho (esquerdo e direito) 350a, 350b para
15 fornecer medicamento. O mecanismo de engrenagem 340 pode ser considerado fazendo parte dos mecanismos de dispensação 350a, 350b.

Referindo-se à Figura 8 em mais detalhe, a primeira e segunda
tiras de ampolas contendo medicamentos 300a, 300b são posicionadas dentro das respectivas câmaras esquerda e direita 303a, 303b do chassi 328. Cada tira
20 de ampolas 300a, 300b se encaixa na respectiva roda índice multi bolso respectiva 360a, 360b, do tipo usado no inalador DISKUS® da GlaxoSmithKline, conforme descrito e mostrado em US-A-2005/0126528 (Davies e outros) - ver Figura 16, roda índice 416 - e nos dispositivos de inalação “tira gêmea” da US-A-2005/0154491 (Anderson e outros) e bolsos
25 sucessivos e deste modo guiadas na direção de uma estação de abertura central 327. Na estação de abertura central 327, a folha de cobertura 312a, 312b e folha base 314a, 314b, partes de cada tira 300a, 300b, são destacavelmente separáveis pelos bicos 309a, 309b. A folha base vazia resultante 314a, 314b é bobinada nas respectivas câmaras de compensação

base 315a, 315b. O eixo acionador de compensação base rotativo 313a, 313b ancora a extremidade de cada respectiva folha base 314a, 314b em sua câmara 315a, 315b. A rotação progressiva de cada respectivo eixo acionador de compensação base rotativo 313a, 313b resulta no “desgaste” da folha base 314a, 314b sendo enrolada em torno de uma bobina apertada. Tipicamente, a rotação de cada eixo acionador de compensação base rotativo 313a, 313b é acoplada à da respectiva roda índice 360a, 360b.

A folha de cobertura 312a, 312b usada é alimentada sobre seu respectivo bico 309a, 309b é bobinada em relação à respectiva roda de compensação de cobertura 317a, 317b, que também gira para enrolar a folha de cobertura 312a, 312b sobre ela. Cada roda de compensação de cobertura 317a, 317b compreende um cubo central, ao qual a folha de cobertura 312a, 312b é anexada e em relação à qual é enrolada, um eixo acionador central (não mostrado) em relação ao qual o cubo é rotativo e no qual é montada uma mola de torção (não visível). Isto é descrito em detalhe em WO-A-2006/018261 (Glaxo Group Limited) em particular a realização aqui descrita com referência às Figuras 1 a 4, cujo pedido internacional, juntamente com o pedido de patente US de fase nacional derivado deste, é aqui incorporado por referência. A função da mola de torção é assegurar uma tensão de acionamento aproximadamente constante, é provida a cada tira 300a, 300b por sua roda de compensação de cobertura 317a, 317b através do curso de extensão de cada tira inteira. Em particular, cada mola de torção atua para compensar a variação na tensão de acionamento associada ao aumento no diâmetro de enrolamento efetivo de cada roda de compensação de cobertura 317a, 317b, à medida que a folha de cobertura 312a, 312b usada torna-se gradualmente enrolada em torno. Então, a indexação uniforme de cada tira 300a, 300b pode ser mantida através da extensão de tira inteira.

Em uso, o dispensador está pronto conforme mostrado nas Figuras 3a a 3c e 4a a 4c, pelo movimento da cobertura 330 a partir da

segunda posição (conforme mostrado nas Figuras 3b e 4b) para a terceira posição (conforme mostrado nas Figuras 3c e 4c) para girar acionavelmente as rodas índice 360a, 360b e rodas de compensação de cobertura 317a, 317b para avançar cada tira de ampolas 300a, 300b, fazendo deste modo com que o bolso anterior desta seja destacado. Para acessar os conteúdos dos bolsos abertos, o paciente então respira através do bocal 332. Isto resulta em pressão negativa sendo transmitida através do coletor 450 para o bolso dianteiro aberto de cada tira de ampolas 300a, 300b na estação de abertura central 327. Esta, por sua vez, resulta no pó de medicamento contido em cada um dos bolsos ser simultaneamente acionado para fora através do coletor 450 comum para o bocal 332 e daí ao paciente como uma dose de medicamento em combinação inalada. Isto será descrito em mais detalhe posteriormente com referência às Figuras 9 a 13.

Referindo-se novamente à Figura 5, o mecanismo de engrenagem 340 pode ser visto compreendendo uma engrenagem de catraca 342 montada no eixo de acionamento 331. A engrenagem de catraca 342, como as outras engrenagens, é em forma de roda tendo faces oposta interna e externa 341, 343 (em relação ao exterior do dispensador) e uma superfície circunferencial externa 345a entre elas. Como será visto, as superfícies circunferenciais externa e interna 345a, 345b são providas de um perfil em degraus para dar as respectivas características de catraca externa e interna 344a, 344b para interação de catraca com uma catraca 346, cuja interação será descrita em mais detalhe com referência às Figuras 6a a 6c. As características de catraca 344a, 344b são dentes de catraca espaçados em ângulos iguais; nesta realização há 5 dentes em cada superfície circunferencial 345a, 345b. Os dentes 344a na superfície circunferencial externa 345a (os “dentes externos 344a”) são deslocados dos dentes 344b na superfície circunferencial interna 345b (os “dentes internos 344b”). Em outras palavras, nenhum dos dentes internos 344b permanece sobre o mesmo raio a partir do eixo de

rotação da engrenagem 342 que os dentes internos 344a.

Como será visto da Figura 6a, a superfície circunferencial interna 345b compreende segmentos de superfície 349 conectando cada par adjacente de dentes internos 344b. Cada segmento de superfície 349 consiste de primeira e segunda seções 349a, 349b que se estendem para dentro a partir de extremidades opostas do segmento 349, a primeira seção 349a estendendo-se para dentro para a segunda seção 349b a partir de um dente interno 344b e a segunda seção 349b estendendo-se para dentro para a primeira seção 349a a partir do próximo dente interno 344b adjacente. O raio de curvatura da primeira seção 349a é maior que a segunda seção 349b, onde a segunda seção 349b forma uma seção rampa com respeito à primeira seção 349a.

Referindo-se à Figura 5, será verificado que os eixos acionadores de compensação base rotativos 313a, 313b e os eixos acionadores (não mostrados) das rodas de compensação de cobertura 317a, 317b são respectivamente conectados às engrenagens de compensação de base 362a, 362b e engrenagens de compensação de cobertura 361a, 361b. As rodas índice 360a, 360b são também providas de engrenagens. A face interna 341 da engrenagem de catraca 342 é provida do dente de engrenagem de acionamento 347 para interação de controle (engrenagem) com (i) a engrenagem de uma primeira das rodas índice 360a e (ii) uma primeira engrenagem de roda intermediária 364. A engrenagem da primeira roda índice 360a se engrena com uma primeira das engrenagens de compensação de cobertura 361a e a engrenagem da segunda roda índice 361b, que por sua vez engrena com a segunda engrenagem de compensação de cobertura 361b. A primeira engrenagem de roda intermediária 364 engrena com uma primeira das engrenagens de compensação de base 362b e uma segunda engrenagem de roda intermediária 365, que por sua vez engrena com a segunda engrenagem de compensação de base 362a. Este arranjo de conjunto de engrenagens provê a indexação dos portadores de medicamento 300a, 300b e

enrolamento sobre as folhas base e cobertura 310a, b, 312a, b no movimento da cobertura de bocal 330 a partir de sua segunda posição para sua terceira posição.

Uma descrição mais detalhada de um mecanismo contador adequado para uso no dispensador é provido em WO-A-2005/079727 (Glaxo Group Limited) que, juntamente com o pedido de patente US de fase nacional derivado desta, é incorporado aqui por referência. O eixo acionador de compensação base rotativo 313b pode ser usado para acionar este mecanismo contador pelo encaixe com a roda de acionamento/roda de engrenagem elevadora desta.

Conforme mostrado nas Figuras 5 a 7, a catraca 346 compreende um cubo central 346a a partir da circunferência externa da qual dependem diversos quadrantes resiliantes 346b espaçadas de ângulos iguais, orientadas circunferencialmente. O cubo de catraca 346a compreende adicionalmente uma protuberância 346c que, conforme mostrado na Figura 4a, se ajusta na abertura de montagem 336 do braço de cobertura de bocal 334 para estabelecer uma conexão de acionamento direto entre a cobertura de bocal 330 e a catraca 346, por meio da qual o movimento rotativo da cobertura de bocal 330 entre sua primeira e terceira posições provoca o movimento rotativo da catraca 346 na engrenagem de catraca 342, como será descrito em mais detalhe brevemente posteriormente. Nesta realização particular, 5 quadrantes de catraca 346b dependem do cubo de catraca 346a. Em outras palavras, o número de quadrantes de catraca 346b é escolhido para coincidir com o número de dentes internos 344b da engrenagem de catraca 342.

A interação da engrenagem de catraca 342 com a catraca 346 pode ser melhor entendida com referência às Figuras 6a a 6c, que mostram movimento de partes do mecanismo de engrenagem 340 do segundo dispensador de medicamento quando preparado para uso em etapas

seqüenciais correspondentes a aquelas das Figuras 3a a 3c.

Na posição de repouso da Figura 6a (isto é, cobertura de bocal 330 fechada), a catraca 346 é angularmente disposta na engrenagem de catraca 342 de tal modo que os dentes internos 344b da engrenagem de catraca 342 são circunferencialmente espaçados das extremidades livres dos quadrantes de catraca 346b. Na segunda posição da Figuras 6b (isto é, cobertura de bocal 330 parcialmente aberta), a catraca 346 girou em torno da engrenagem de catraca 342 para deslizar os quadrantes de catraca 346b sobre os segmentos de superfície adjacente 349 da superfície circunferencial interna 345b para encaixar os dentes internos 344b. Será portanto, verificado que nesta segunda posição a engrenagem de catraca 342 está pronta para movimento, mas ainda não foi movida, e daí que o mecanismo de engrenagem 340 total e mecanismos de distribuição 350a, 350b não foram avançados. Na terceira posição da Figura 6c (isto é, cobertura de bocal 330 plenamente aberta) ambos catraca 346 e engrenagem de catraca 342 giram juntos (de 72° conforme mostrado) através de inter encaixe dos quadrantes de catraca 346b e dentes internos 344b de modo a avançar o mecanismo de engrenagem 340 total e mecanismos de distribuição 350a, 350b de modo a indexar e avançar cada portador de medicamento 300a, 300b para abrir um bolso de cada e deste modo tornar o pó de medicamento contido em cada bolso aberto disponível no coletor 450 na estação de abertura central 327 para inalação simultânea pelo paciente, através do bocal 332 aberto.

Referindo-se à Figura 7, o dispensador compreende adicionalmente uma placa de retenção interna 381 para cobrir o mecanismo de engrenagem 340. A placa de retenção interna 381 é provida de uma prateleira em arco 383 que permanece sobre a engrenagem de catraca 342 e catraca 346. Uma extremidade da prateleira em arco 383 é configurada como um retentor resiliente 384 que é provido de uma chanfradura 385. A catraca 346 inclui uma saliência 346d que se encaixa na chanfradura quando a catraca

(e daí a cobertura de bocal 330) está em sua primeira posição de repouso da Figura 6a, conforme mostrado na Figura 7. Este inter encaixe da saliência de catraca 346d e chanfradura de placa retentora 385 atua como uma espera para a cobertura de bocal 330 na posição de “bocal fechado” ou repouso das Figuras 3a, 4a, 6a e 7.

A placa de retenção interna 381 ainda compreende adicionalmente um quadrante de lingüeta resiliente 387 para interação com os dentes externos 344a da engrenagem de catraca 346 para formar uma característica “anti retorno” para a engrenagem de catraca 346. Quando a cobertura de bocal 330 é aberta, para causar rotação da catraca 346 e então a engrenagem de catraca 342 uma vez que os quadrantes de catraca 346b se encaixam nos dentes internos 344b, o quadrante de lingüeta resiliente 387 ultrapassa os dentes externos 344a devido a sua orientação e resiliência do quadrante de lingüeta resiliente 387. Entretanto, quando a cobertura de bocal 330 é retornada para sua posição fechada, girando por sua vez a catraca 346 para sua posição de repouso, a engrenagem de catraca 342 é mantida contra rotação de retorno pelo encaixe do quadrante de lingüeta resiliente 387 com um dos dentes externos 344a. Conseqüentemente, a rotação reversa da catraca 346 no fechamento da cobertura de bocal 330 não é transmitida ao mecanismo de engrenagem 340. Então, em cada ocasião, a cobertura de bocal 330 é plenamente aberta e fechada, a engrenagem de catraca 342 é incrementada somente em uma direção de rotação.

Quando a cobertura de bocal 330 é retornada a sua primeira posição de cobertura (Figura 3a) para girar a catraca 346 na engrenagem de catraca 342 de volta para sua posição de repouso (Figura 6a), os quadrantes de catraca 346b deslizam de volta sobre a superfície circunferencial interna 345b para serem espaçados atrás de diferentes dentes internos 344b prontos para a próxima abertura da cobertura de bocal 330.

Na Figura 6a, é mostrada uma vista aumentada de um dos

dentes de engrenagem da roda índice 360a mostrando o perfil deste. Os dentes de engrenagem de todas as engrenagens no mecanismo de engrenagem são providos com este perfil.

Uma descrição mais detalhada do coletor 450 do segundo dispensador de medicamento segue com referência às Figuras 9 a 13.

Figura 9 mostra o segundo dispensador de medicamento desprovido de seu bocal 332 e que o alojamento 320 compreende o casamento da primeira 420a e segunda 420b partes de cobertura em concha. O coletor 450 é recebido pela primeira parte de cobertura em concha 420a de tal modo que um bocal definindo uma tomada de entrada 453 para uma chaminé de coletor 452 é recebido dentro de uma parede interna 472 da primeira parte de cobertura em concha 420a, que define a grelha de entrada de ar 470. O coletor 450 é também recebido pela segunda parte de cobertura em concha 420b, de tal modo que um pedestal em saliência 455 do coletor 450 se apóia dentro de uma cavidade de recepção de coletor (não mostrada).

Conforme mostrado nas Figuras 3a-c, a grelha de entrada de ar 470 na primeira parte de cobertura em concha 420a é coberta pela cobertura de bocal 330 quando sua primeira posição ou posição fechada (Figura 3a) em parte descoberta quando a cobertura de bocal 330 está em sua segunda posição ou de parte aberta (Figura 3b) e plenamente revelada quando a cobertura de bocal 330 está em sua terceira posição ou posição aberta (Figura 3c).

Em uso, a grelha de entrada de ar 470 permite que o ar passe de fora do dispensador no coletor 450, via tomada de entrada de chaminé 453 para a chaminé de coletor 452, em resposta a inalação pelo paciente no bocal 332. Notadamente, a grelha de entrada de ar 470 provê ponto de entrada de ar de inalação único de fora do segundo dispensador de medicamento em seu coletor 450.

Como pode também ser visto por referência às Figuras 10 e



11, o coletor 450 tem uma estrutura interna particular na qual a chaminé de coletor 452 se localiza acima de uma câmara 460 e compartilha parcialmente com ela uma parede comum 459, cuja parede comum forma a parede do fundo (relativo à orientação ilustrada) da chaminé de coletor 452 e parte da
5 parede do topo (relativo à orientação ilustrada) da câmara 460.

A chaminé de coletor 452 tem uma entrada de chaminé 453 e um par de saídas de chaminé 454a, 454b. Em uso, a chaminé de coletor 452 direciona o fluxo de entrada (como exclusivamente recebido através da grelha de entrada de ar 470 ou inalação do paciente) da tomada de entrada de chaminé 453 para o par de saídas de chaminé 454a, 454b. A câmara 460 tem
10 um par de entradas de câmara 462a, 462b (somente uma visível) e uma saída de câmara 464. O par de saídas de chaminé 454a, 454b e o par de entradas de câmara 462a, 462b são ambos definidos por um par de orifícios circulares, nesta realização particular de diâmetro de cerca de 3mm, e cada orifício é
15 provido de um respectivo cruciforme 451, 461. Cada saída de chaminé 454a, 454b faz par com uma das entradas de câmara 462a, 462b, posicionando-as adjacentes uma à outra. O bocal 332 é provido à saída de câmara 464 e se monta por encaixe, via característica de montagem de encaixe 465.

Conforme detalhado acima, quando a cobertura de bocal 330
20 está plenamente aberta para sua terceira posição, os mecanismos de engrenagem e dispensador são atuados para fazer com que cada tira de ampolas 300a, 300b seja avançada e um único bolso de cada tira seja destacado aberto. O bolso de ampola destacado aberto (não mostrado) de cada tira de ampolas 300a, 300b permanece adjacente a um respectivo dos pares de
25 saídas de chaminé 454a, 454b e entradas de câmara 462a, 462b. Quando um paciente inala no bocal 332, um fluxo de ar flui do lado externo do dispensador no coletor 450, somente através das grelha de entrada de ar 470 na chaminé de coletor 452. As primeiras porções deste fluxo de ar no bolso de ampola aberto de cada tira de ampolas 300a, 300b via respectivas saídas de

chaminé 454a, 454b, levando consigo, deste modo, o pó de medicamento contido nos bolsos no fluxo de ar, e daí fora dos bolsos na câmara 460 via tomada de entradas de câmara 462a, 462b. O fluxo de ar com o pó de medicamento levado consigo, então flui para fora do bocal 332 no trato respiratório do paciente.

Conforme mostrado na Figura 12, por exemplo, um orifício de drenagem em forma de D 480 único é provido na parede 459 que separa a chaminé 450 da câmara 460. O orifício de drenagem em forma de D 480 se localiza adjacente a ambas saídas de chaminé 454a, 454b e as entradas de câmara 462a, 462b. Em uso, o orifício de drenagem em forma de D 480 atua de tal modo a direcionar uma segunda porção do fluxo de ar (a “porção de drenagem”) a partir da chaminé 452 na câmara 460 para impactar na ruptura das primeiras porções do fluxo de ar que transporta o pó de medicamento que é levado na câmara 460 e deste modo fracionar quaisquer componentes de aglomerado de pó deste.

Figura 13 mostra um segundo coletor 550 que é uma variação (e alternativa) do coletor 450 com orifício de drenagem em forma de D 480.

Será verificado que a forma global e forma deste segundo coletor 550 corresponde a aquela do coletor 550 de “orifício em D” de tal modo que um pode ser facilmente substituído pelo outro. O segundo coletor, entretanto, tem dois orifícios de drenagem em forma de fenda alongada 580a, 580b providos na parede 559, que separa a chaminé 552 da câmara (não visível).

Em mais detalhe, o segundo coletor 550 tem uma estrutura interna na qual a chaminé 552 se localiza acima da câmara (não visível) e compartilha parcialmente uma parede 559 com ela, cuja parede 559 forma a parede do fundo (conforme mostrado) da chaminé 552 e parte da parede superior da câmara (não visível).

A chaminé 552 tem uma entrada de chaminé 553 e saídas de

chaminé 554a, 554b. Em uso, a chaminé 552 direciona para dentro o fluxo de ar (conforme recebido exclusivamente através da grelha de entrada de ar 470) da entrada de chaminé 553 para as saídas de chaminé 554. A câmara possui entradas de câmara duais (não visíveis) e uma saída de câmara 564. As saídas de chaminé 554a, 554b e entradas de câmara são como no primeiro coletor 450.

Como com o primeiro coletor 450, as saídas de chaminé 554a, 554b e entradas de câmara são adjacentes uma a cada outra, para formar pares contra os quais um bolso de ampola aberto de cada tira de ampola destacável permanece de tal modo que, na inalação do paciente, um fluxo de ar flui exclusivamente na chaminé de coletor 552, via grelha de entrada de ar 470, com primeiras porções do fluxo de ar sendo direcionadas através dos bolsos abertos, via saídas de chaminé em pares 554a, 554b e entradas de câmara para levar consigo o pó de medicamento dos bolsos abertos na câmara.

Os orifícios de drenagem em forma de fenda alongada 580a, 580b são providos à parede 559, que separa a chaminé 552 da câmara (não visível). Os orifícios de drenagem em forma de fenda alongada 580a, 580b são localizados distalmente a partir de ambas saídas de chaminé 554a, 554b e entradas de câmara. Em uso, os orifícios de drenagem em forma de fenda alongada 580a, 580b atuam de modo a direcionar uma porção de drenagem do fluxo de ar a partir da chaminé 552 na câmara, para impactar destrutivamente o pó de medicamento levado na câmara, pelas primeiras porções de fluxo de ar e deste modo fracionar quaisquer componente aglomerados de pó deste.

O coletor 450, 550 pode ser totalmente ou parcialmente constituído de ou alternativamente revestido parcialmente ou totalmente com materiais que reduzem a tendência do medicamento aderir a ele. Tais materiais podem, por exemplo, aumentar a tensão superficial da superfície de coletor relevante. Materiais de fluoropolímero podem ser empregados. Polietileno de alta densidade (HDPE) e/ou materiais de acetal modificados

são também adequados. Será visto portanto, que o segundo dispensador de medicamento provê movimento da cobertura de bocal 330 para atuar o dispensador e também, nesta realização, atuação do contador de dose. O segundo módulo também provê o movimento da cobertura de bocal 330 para uma posição parcialmente aberta (a primeira posição), sem causar atuação do dispensador nem, nesta realização, atuação do contador de dose. Isto permite que o paciente limpe o bocal 332 e reduza o potencial de uso inadvertido ou acidental do dispensador, por exemplo, por um paciente brincando com a cobertura de bocal 330.

Embora o segundo dispensador de medicamento das Figuras 3 a 13 tenha sido descrito em relação a um dispensador compreendendo dois portadores de medicamento 300a, 300b, será verificado que o mesmo dispensador pode ser usado com um único portador de medicamento com um dos mecanismos de dispensação não atuando em qualquer portador de medicamento. Alternativamente, cada portador de medicamento poderia conter o mesmo pó de medicamento (isto é, o mesmo ingrediente ativo ou combinação de ingredientes ativos).

A pessoa especialista na técnica verificará que a maior parte dos componentes do dispensador de medicamento da invenção pode ser feita de materiais plásticos, por exemplo, como componentes plásticos moldados, tipicamente por moldagem por injeção. No segundo dispensador de medicamento das Figuras 3 a 13, todos os componentes diferentes da mola de torção (que pode ser feita de aço inoxidável) podem ser feitos (por exemplo, moldados por injeção) de um material plástico. Neste caso, todos os componentes plásticos podem ser de acetal (polioximetileno (POM)) diferente dos seguintes componentes plásticos:

Conchas de alojamento 420a, 420b	-	Acrilonitrila-butadieno-estireno (ABS)
Cobertura de bocal 330	-	ABS
Rodas de contagem (não mostradas)	-	ABS
Coletor 450; 550	-	polietileno de alta densidade (HDPE)
Janela de contador 324	-	policarbonato (PC)
Bocal 332	-	polipropileno (PP)

O dispensador de medicamento da presente invenção é adequado para dispensar produtos de medicamento, particularmente para o tratamento de desordens respiratórias tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite e infecções do peito.

5 Medicamentos apropriados podem então ser selecionados a partir de, por exemplo, analgésicos, por exemplo, codeína, diidromorfina, ergotamina, fentanil ou morfina; preparações anginais, por exemplo, diltiazem; antialérgicos, por exemplo, cromoglicato (por exemplo, como o sal de sódio), ketotifen ou nedocromil (por exemplo, como o sal de sódio);
 10 anti-infecciosos, por exemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclina e pentamidina; anti-histaminas, por exemplo, metapirileno; anti-inflamatórios, por exemplo, beclometasona (por exemplo, como o éster de dipropionato), fluticasona (por exemplo, como o éster de dipropionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona, (por
 15 exemplo, como o éster de furoato), ciclesonida, triamcinolona (por exemplo, como a acetona) ou éster *S*-(2-oxo-3-tetraidrofurano-3-il) de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico; antitussígenos, por exemplo, noscapina; broncodilatadores, por exemplo, albuterol (por exemplo, como base livre ou sulfato), salmeterol
 20 (por exemplo, como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por exemplo, como hidrobromida), formoterol (por exemplo, como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por exemplo, como acetato), reproterol (por exemplo, como hidrocloreto), rimiterol, terbutalina (por exemplo, como sulfato), isoetarina, tulobuterol ou 4-hidróxi-
 25 7-[2-[[2-[[3-(2-feniletóxi)propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona; antagonistas de adenosina 2a, por exemplo, 2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hidroximetil-2-fenil-etilamina)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetraidrofurano-3,4-diol (por exemplo, como maleato); inibidores de integrin α_4 , por exemplo ácido (2S)-3-[4-({[4-(aminocarbonil)-1-

piperidinil]carbonil}óxi)fenil]((2S)-4-metil-2-{[2-(2-metilfenóxi)aceti]amino} pentatoil)amino] propanoico (por exemplo, como ácido livre ou sal de potássio), diuréticos, por exemplo, amilorida; anticolinérgicos, por exemplo, ipratrópio (por exemplo, como brometo), tiotrópio, atropina ou oxitrópio; hormônios, por exemplo, cortisona, hidrocortisona ou prednisolona; xantinas, por exemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina ou teofilina; proteínas terapêuticas e peptídeos, por exemplo, insulina ou glucagon; vacinas, diagnósticos, e terapias de genes. Será claro para uma pessoa especialista na técnica que, onde apropriado, os medicamentos podem ser usados na forma de sais (por exemplo, como sais de metais alcalinos ou amino sais ou como sais com adição de ácido) ou como ésteres (por exemplo, ésteres de alquil mais baixo) ou como solvatos (por exemplo, hidratos) para otimizar a atividade e/ou estabilidade do medicamento.

O produto de medicamento formulado pode, em aspectos, ser um produto de mono-terapia (isto é, contendo medicamento ativo único) ou pode ser um produto de terapia de combinação (isto é, contendo diversos medicamentos ativos).

Medicamentos ou componentes de medicamentos adequados de um produto de terapia de combinação são tipicamente selecionados do grupo consistindo de agentes anti-inflamatórios (por exemplo, um corticosteróide ou NSAID), agentes anticolinérgicos (por exemplo, antagonista de receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 ou M_3), outros antagonistas de β_2 -adreno-receptor, agentes anti-infecciosos (por exemplo, um antibiótico ou antiviral) e anti-histaminas. Todas as combinações adequadas são visualizadas.

Agentes anti-inflamatórios adequados incluem corticosteróides e NSAID. Corticosteróides adequados são aqueles corticosteróides orais e inalados e suas pró-drogas que possuem atividade anti-inflamatória. Exemplos incluem metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de

fluticasona, éster *S*-fluormetil de ácido 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β carbotióico, éster *S*-(2-oxo-tetrahidrofurano-3*S*-il) de ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β carbotióico, ésteres de beclometasona (por exemplo, o éster 17-propionato ou o éster 17, 21 dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por exemplo, o éster de furoato), triamcinolona acetona, rofleponida, ciclesonida, butixocorti propionato, éster *S*-fluormetil de ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -[4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico e éster *S*-fluormetil de ácido 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico, mais preferivelmente éster *S*-fluormetil de ácido 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico.

NSAID adequados incluem cromoglicato de sódio, sódio nedocromil, inibidores de fosfodiesterase (PDE) (por exemplo, teofilina, inibidores de PDE4 ou inibidores de PDE3/PDE4 misturados), antagonistas de leucotrieno, inibidores de síntese de leucotrieno, inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase, antagonistas de beta-2 integrin e agonistas ou antagonistas de receptor de adenosina (por exemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquina (por exemplo, antagonistas de quemoquina) ou inibidores de síntese de citoquina. Outros agonistas de β_2 -adreno-receptor adequados incluem salmeterol (por exemplo, como o xinafoato), salbutamol (por exemplo, como o sulfato ou a base livre), formoterol (por exemplo, como o fumarato), fenoterol ou terbutalina e sais destes.

Inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4) adequados incluem compostos que são conhecidos para inibir a enzima PDE4 ou que são descobertos agindo como um inibidor de PDE4, e que são apenas inibidores de PDE4, não compostos que inibem outros elementos da família PDE, bem

como PDE4. Geralmente é preferido usar um inibidor de PDE4 que tenha uma relação IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior como IC_{50} para a forma catalítica de PDE4 que vincula rolipram com uma alta afinidade dividida pelo IC_{50} para a forma que vincula rolipram com uma baixa afinidade. Para as finalidades desta descrição, o sítio catalítico cAMP que vincula rolipram R e S com uma baixa afinidade é denominado sítio de vinculação de “baixa afinidade” (LPDE 4) e a outra forma deste sítio catalítico que vincula rolipram com uma alta afinidade é denominada sítio de vinculação de “alta afinidade” (HPDE 4). Este termo “HPDE4” não deveria ser confundido com o termo “hPDE4” que é usado para denotar PDE4 humano.

Um método para determinar relações IC_{50} é configurado na patente US 5.998.428, que é incorporada aqui por referência em sua totalidade como configurado aqui. Ver também o pedido PCT WO 00/51599 para uma outra descrição do citado ensaio.

Inibidores de PDE4 adequados incluem aqueles compostos que apresentam uma relação terapêutica salutar, isto é, compostos que preferencialmente inibem a atividade catalítica cAMP onde a enzima está na forma que vincula rolipram com uma baixa afinidade, reduzindo deste modo os efeitos colaterais que aparentemente são relacionados a inibir a forma que vincula rolipram com uma alta afinidade. Um outro meio de estabelecer isto é que os compostos preferidos terão uma relação IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior com vistas ao IC_{50} para a forma catalítica de PDE4 que vincula rolipram com uma alta afinidade dividida pelo IC_{50} para a forma que vincula rolipram com uma baixa afinidade.

Um refinamento adicional deste padrão é onde o inibidor PDE4 tem uma relação IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior; citada relação é a relação do valor de IC_{50} para competir com a vinculação de 1nM de [3H]R-rolipram para uma forma de PDE4 que vincula rolipram com uma alta afinidade sobre o valor de IC_{50} para inibir a atividade catalítica do PDE4 de

uma forma que vincula rolipram com uma baixa afinidade usando 1 μM [^3H]-cAMP como o substrato.

Mais adequados são aqueles inibidores de PDE4 que possuem uma relação IC_{50} maior que 0,5, e particularmente aqueles compostos possuindo uma relação maior que 1,0.

Compostos preferidos são: *ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-carboxílico*, *2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetóxi-fenil)ciclo-hexan-1-ona* e *cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetoxifenil)ciclo-hexan-1-ol]*; estes são exemplos de compostos que vinculam preferencialmente ao sítio de vinculação de baixa afinidade e que possuem uma relação IC_{50} de 0.1 ou maior.

Outros compostos de medicamento adequado incluem: *ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]ciclo-hexano-1-carboxílico* (também conhecido como cilomast) descrito na patente U.S. 5.552.438 e seus sais, ésteres, pró-drogas ou formas físicas; AWD-12-281 a partir de elbion (Hofgen, N. e outros 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 Setembro, Edimburgo) 1998, Abst P.98; CAS reference No 247584020-9); um derivado da 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 da Chiroscience and Schering-Plough; um inibidor de PDE4 benzodiazepina identificado como Cl-1018 (PD-168787) e atribuído a Pfizer; um derivado de benzodioxole descrito por Kyowa Hakko em WO99/16766; K-34 a partir de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. e outros, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS reference No 162401-32-3) e uma ftalazinona (WO99/447505, cuja descrição é aqui incorporada por referência) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p[(4aR*,10bS*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metóxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que é um inibidor misto de PDE3/PDE4 que foi preparado e publicado por Byk-

Gulden, agora Altana; arofilina sob desenvolvimento de Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. e outros J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1):162), e T2585.

5 Agentes anticolinérgicos adequados são aqueles compostos que atuam como antagonistas no receptor muscarínico, em particular aquele compostos que são antagonistas dos receptores M_1 e M_2 . Compostos típicos incluem os alcalóides das plantas da beladona, como ilustrados pelos mesmos da atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estes compostos são normalmente administrados como um sal, sendo aminas terciárias.

10 Anticolinérgicos particularmente adequados incluem ipratrópio (por exemplo, como brometo), vendido sob o nome *Atrovent*, oxitrópio (por exemplo, como brometo) e tiotrópio (por exemplo, como brometo) (CAS-139404-48-1). Também são de interesse: metantelina (CAS-53-46-3), brometo de propantelina (CAS-50-34-9), brometo de metil anisotropina ou *Valpin* 50 (CAS-80-50-2), brometo de clidínio (Quarzan, 15 CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), iodeto de isopropamida (CAS-71-81-8), brometo de mepenzolato (Patente U.S. 2.918.408), cloreto de tridihexetil (Pathilone, CAS-4310-35-4) e metilsulfato de hexocíclio (Tral, CAS-115-63-9). Ver também hidrocloreto de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida 20 (CAS-1508-75-4), hidrocloreto de tri-hexafenidil (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, ou metoctramina, e os compostos descritos em WO01/04118.

 Anti-histamínicos adequados (também referidos como antagonistas de receptor H_1) incluem qualquer um ou mais dos numerosos 25 antagonistas conhecidos que inibem receptores H_1 e são seguros para uso humano. Todos são inibidores competitivos, reversíveis, da interação da histamina com receptores H_1 . Exemplos incluem etanolaminas, etilenodiaminas, e alquilaminas. Em adição, outros anti-histamínicos de primeira geração, incluem aqueles que podem ser caracterizados como

baseados em piperizina e fenotiazinas. Antagonistas de segunda geração, que são não sedativos, possuem uma relação de estrutura de atividade similar em que retém o grupo etileno núcleo (as alquilaminas) ou imitam o grupo de amina terciária com piperizina ou piperidina. Antagonistas típicos são como segue:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, hidrocloreto de difenilhidramina, e dimenhidranato.

Etilenodiaminas: amleato de pirlamina, tripelenamina HCl, e citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clorfeniramina e seus sais, tais como o sal de maleato, e acrivastina.

Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl e cetirizina HCl.

Piperidinas: Astemizol, levocabastine HCl, loratadine ou seu análogo descarboetóxi, e terfenadina e hidrocloreto de fexofenadina ou um outro sal farmaceuticamente aceitável.

Hidrocloreto de azelastina é ainda um outro antagonista de receptor H_1 que pode ser usado em combinação com um inibidor de PDE4.

Anti-histamínicos particularmente adequados incluem metapirileno e loratadine.

Com relação a produtos de combinação, a compatibilidade de co-formulação é geralmente determinada em uma base experimental por métodos conhecidos e pode depender do tipo escolhido de ação do dispensador de medicamento.

Os componentes de medicamento de um produto de combinação são adequadamente selecionados a partir do grupo consistindo de agentes anti-inflamatórios (por exemplo, um corticosteróide ou um NSAID), agentes anticolinérgicos (por exemplo, uma antagonista de receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 ou M_3), outros agonistas de β_2 -adreno-receptor, agentes

anti-infecciosos (por exemplo, um antibiótico ou antiviral), e anti-histamínicos. Todas as combinações adequadas são visualizadas.

Adequadamente, a co-formulação de componentes compatíveis compreende um agonista de β_2 -adreno-receptor e um corticosteróide; e o componente incompatível de co-formulação compreende um inibidor de PDE4, um anticolinérgico ou uma mistura destes. Os agonistas de β_2 -adreno-receptor podem por exemplo, ser salbutamol (por exemplo, como a base livre ou o sal de sulfato) ou salmeterol (por exemplo, como o sal de xinafoato) ou formoterol (por exemplo, como o sal de fumarato). O corticosteróide pode, por exemplo, ser um éster de beclometazona (por exemplo, o dipropionato) ou um éster de fluticazona (por exemplo, o propionato) ou budesonida.

Em um exemplo, a co-formulação de componentes compatíveis compreende propionato de fluticazona e salmeterol, ou um sal destes (particularmente o sal de xinafoato) e a co-formulação de componente incompatível compreende um inibidor de PDE4, um anticolinérgico (por exemplo, brometo de ipratrópio ou brometo de tiotrópio) ou uma mistura destes.

Em um outro exemplo, a co-formulação de componentes compatíveis compreende budesonida e formoterol (por exemplo, como o sal de fumarato) e a co-formulação de componente incompatível compreende um inibidor de PDE4, um anticolinérgico (por exemplo, brometo de ipratrópio ou brometo de tiotrópio) ou uma mistura destes.

Geralmente, partículas de medicamento em pó adequadas para fornecimento à região bronquial ou alveolar do pulmão possuem um diâmetro aerodinâmico de menos de 10 micrometros, preferivelmente de 1-6 micrometros. Outras partículas dimensionadas podem ser usadas se o fornecimento a outras porções do trato respiratório é desejado, tal como a cavidade nasal, boca ou garganta. O medicamento pode ser fornecido como

droga pura, porém mais apropriadamente é preferido que os medicamentos sejam fornecidos juntamente com excipientes (portadores) que são adequados para inalação. Excipientes adequados incluem excipientes orgânicos tais como polissacarídeos (isto é, amido, celulose e similares), lactose, glicose, manitol, aminoácidos, maltodextrinas, e excipientes inorgânicos tais como carbonato de cálcio ou cloreto de sódio. Lactose é um excipiente preferido.

Partículas de medicamento em pó e/ou excipiente podem ser produzidas por técnicas convencionais, por exemplo, por micronização, moagem ou peneiramento. Adicionalmente, pós de medicamento e/ou excipientes podem ser projetados com densidades particulares, faixas de tamanho ou características. Partículas podem compreender agentes ativos, surfatantes, materiais formadores de parede, ou outros componentes considerados desejáveis pelos especialistas na técnica.

O excipiente pode ser incluído com o medicamento via métodos bem conhecidos, tais como mistura, co-precipitação e similar. Combinações de excipientes e drogas são tipicamente formuladas para permitir a medição precisa e dispersão da mistura em doses. Uma mistura padrão, por exemplo, contém 13000 microgramas de lactose misturados a 50 microgramas de droga, produzindo uma relação de excipiente para droga de 260:1. As combinações de dosagem com relações de excipiente para droga de 100:1 a 1:1 podem ser usadas. A relações muito baixas de excipiente para drogas, entretanto, a reprodutibilidade da dose de droga pode ser tornar mais variável.

O dispensador de medicamento da invenção é em um aspecto adequado para dispensar medicamento para o tratamento de desordens respiratórias tais como desordens dos pulmões e tratos bronquiais, incluindo asma e desordem pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Em um outro aspecto, o dispensador de medicamento da invenção é adequado para fornecer medicamento para o tratamento de uma condição requerendo tratamento pela

circulação sistêmica do medicamento, por exemplo, enxaqueca, diabetes, alívio de dor, por exemplo, morfina inalada.

Conseqüentemente, é provido o uso do dispensador de medicamento para o tratamento de uma desordem respiratória, tal como asma e COPD. Alternativamente, a presente invenção provê um método para tratar
5 uma desordem respiratória, tal como por exemplo, asma e COPD, que compreende a administração por inalação de uma quantidade efetiva de produto de medicamento conforme aqui descrito, a partir de um dispensador de medicamento.

10 A quantidade de qualquer composto de medicamento particular ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado deste fisiologicamente funcional que é requerido para obter um efeito terapêutico, naturalmente variará com o componente particular, a rota de administração, o assunto sob tratamento, e a desordem particular ou doença sendo tratada. Os
15 medicamentos para tratamento de desordens respiratórias podem aqui, por exemplo, ser administrados por inalação a uma dose de 0,0005 mg a 10 mg, preferivelmente 0,005 mg a 0,5 mg. A faixa de doses para humanos adultos é geralmente de 0,0005 mg a 100 mg por dia e preferivelmente 0,01 mg a 1 mg por dia.

20 Será entendido que a presente descrição é para a finalidade de ilustração apenas e a invenção se estende para modificações, variações e melhoramentos.

Todos os documentos referidos aqui são deste modo incorporados por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispensador de medicamento para uso com pelo menos um portador de medicamento, levando porções de medicamento distintas múltiplas, citado dispensador de medicamento caracterizado pelo fato de
5 compreender

(a) mecanismo de dispensação atuável para dispensar as porções de medicamento distintas levadas pelo citado pelo menos um portador de medicamento;

(b) bocal; e

10 (c) cobertura para o citado bocal, citada cobertura sendo montada de forma móvel ao dispensador para movimento seqüencial a partir de uma primeira posição, na qual o citado bocal é coberto, para uma segunda posição, na qual o citado bocal é pelo menos parcialmente descoberto, até uma terceira posição na qual o citado bocal está descoberto;

15 onde a citada cobertura é adaptada para acoplar com o citado mecanismo de dispensação, de tal modo que o movimento da cobertura da segunda posição para a terceira posição, porém não da primeira posição para a segunda posição, resulta na atuação do mecanismo de dispensação.

20 2. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de incluir diversos citados portadores de medicamento, cada um levando porções de dose de medicamento distintas múltiplas.

3. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que citado pelo menos um portador de
25 medicamento é um portador de medicamento de forma alongada.

4. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o citado mecanismo de dispensação compreende:

i) estação receptora para receber cada portador de

medicamento;

ii) liberação para liberar uma porção de medicamento distinta de cada portador de medicamento, na receptor deste pela citada estação de recepção;

5 (iii) tomada de saída, para comunicação com o bocal e com a citada porção de medicamento distinta de cada portador de medicamento liberável pela citada liberação; e

(iv) indexador para indexar individualmente as porções de medicamento distintas de cada portador de medicamento.

10 5. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a segunda posição do bocal é plenamente descoberta.

15 6. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a cobertura se acopla diretamente com o mecanismo de dispensação.

7. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a cobertura se acopla mecanicamente com o mecanismo de dispensação.

20 8. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o mecanismo de dispensação está dentro do alojamento e a cobertura está em conexão móvel com o alojamento.

25 9. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a cobertura é arranjada para movimento em um trajeto rotacional.

10. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a cobertura interage com uma catraca do mecanismo de dispensação, que por sua vez interage seletivamente com uma engrenagem de acionamento do mecanismo

de dispensação para acionamento do mecanismo de dispensação.

11. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de ser adaptado de tal modo que no movimento da cobertura da primeira posição até a segunda posição, a catraca é desengatada da engrenagem de acionamento e em movimento da segunda posição para a terceira posição a catraca está engatada com a engrenagem de acionamento.

12. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das duas reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo fato de o mecanismo de dispensação é provido de uma característica anti-retorno para evitar o movimento de retorno da engrenagem de acionamento no movimento de retorno da cobertura da terceira posição para a primeira posição.

13. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 4 ou qualquer das reivindicações 5 a 12, quando anexadas à reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que, para uso com um ou mais portadores de medicamento em forma de tiras de ampolas, cada um possuindo bolsos distintos múltiplos para conter porções de dose de medicamento, onde os citados bolsos são espaçados ao longo da extensão e definidos entre duas folhas destacáveis fixadas uma à outra, e onde a liberação compreende um desprendedor posicionado para encaixar uma folha base e uma folha de cobertura de um bolso que tenha sido recebido na citada estação de recepção, para destacar tal folha de base e folha de cobertura, para abrir tal bolso.

14. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um portador de medicamento leva porções de medicamento distintas na forma de pó.

15. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de compreender um único portador de medicamento onde cada porção de medicamento compreende ambos um

broncodilatador e um anti-inflamatório como componentes de medicamento ativo deste.

16. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 14, quando anexada à reivindicação 2, caracterizado pelo fato de compreender dois portadores de medicamento onde cada porção de dose de medicamento de um primeiro portador de medicamento compreende um broncodilatador como o componente de medicamento ativo e cada porção de dose de medicamento de um segundo portador de medicamento compreende um anti-inflamatório como o componente de medicamento ativo.

17. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer uma das duas reivindicações 15 ou 16, caracterizado pelo fato de o citado broncodilatador é um beta-agonista e o citado anti-inflamatório é um corticosteróide.

18. Dispensador de medicamento de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o acoplamento da cobertura com o mecanismo de dispensação é adaptado de tal modo que apenas o movimento da cobertura, da segunda posição para a terceira posição resulta em atuação do mecanismo de dispensação.

19. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o mecanismo de dispensação compreende uma primeira parte à qual a cobertura está conectada e que se move com a cobertura, uma segunda parte acionável pela primeira parte para operar sobre o pelo menos um portador de medicamento, para dispensar as porções de medicamento distintas, e uma interface entre a primeira e segunda partes, que é adaptada de tal modo que a primeira parte é somente capaz de controlar a segunda parte quando a cobertura se move da segunda posição para a terceira posição.

20. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a interface é formada por um

arranjo de catraca.

21. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o arranjo de catraca compreende uma catraca e uma engrenagem de acionamento.

5 22. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 10, qualquer das reivindicações 11 a 20 quando anexadas à reivindicação 10, ou a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a catraca e engrenagem de acionamento são respectivamente providas de pelo menos uma primeira e segunda característica de catraca para prover encaixe
10 de acionamento unidirecional da catraca e engrenagem de acionamento.

23. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o arranjo de catraca possui primeiro e segundo componentes respectivamente providos de pelo menos uma primeira e segunda característica de catraca para prover encaixe de
15 acionamento unidirecional entre o primeiro e segundo componentes.

24. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma primeira e segunda características de catraca são construídas e arranjadas de tal modo que estão desengatadas, exceto quando a cobertura está posicionada
20 da segunda posição para a terceira posição, após mover a cobertura na direção da terceira posição.

25. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 10, qualquer das reivindicações 11 a 20 quando anexadas à reivindicação 10, qualquer das duas reivindicações 21 e 22, ou reivindicação 24 quando anexada à reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a cobertura é conectada à catraca.

26. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 23 ou reivindicação 24 quando anexada à reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a cobertura é conectada ao primeiro

componente.

27. Dispensador de medicamento de acordo com a reivindicação 2 ou qualquer reivindicação anexada à reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o dispensador é um dispositivo de inalação, as porções de dose de medicamento de cada portador estão em forma de pó e o dispensador é adaptado de tal modo a habilitar um usuário a inalar no bocal, para inalação simultânea pelo usuário, de porções de dose de medicamento distribuídas a partir dos portadores de medicamento pelo mecanismo de dispensação, na atuação deste pelo movimento da cobertura, da segunda posição para a terceira posição.

28. Dispensador de medicamento, caracterizado pelo fato de ser substancialmente conforme aqui descrito com referência e conforme ilustrado pelas Figuras 1 a 2 ou Figuras 1 e 3 a 13.

FIG. 1

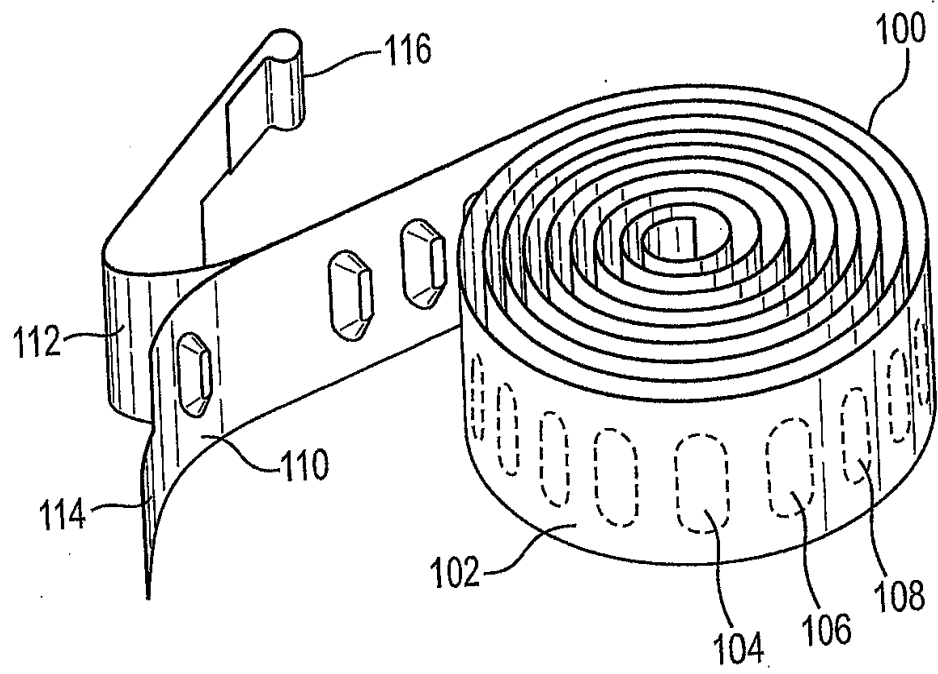


FIG. 2a

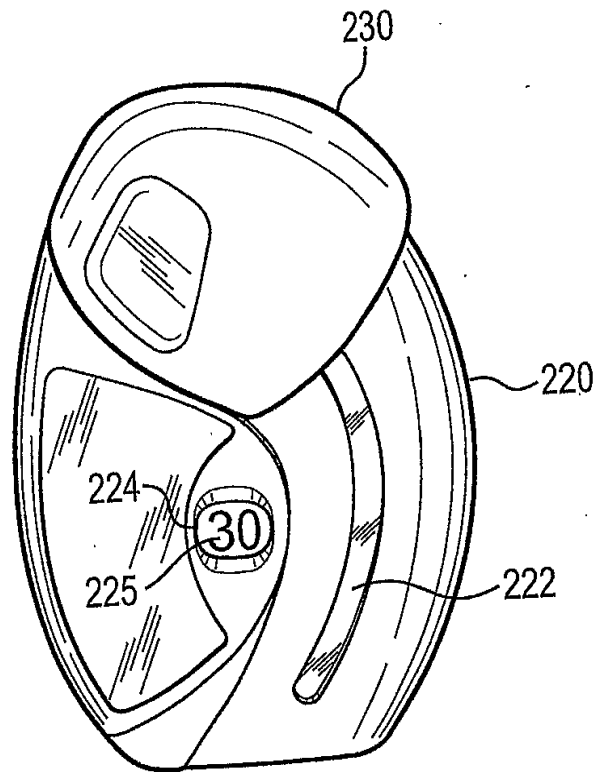


FIG. 2b

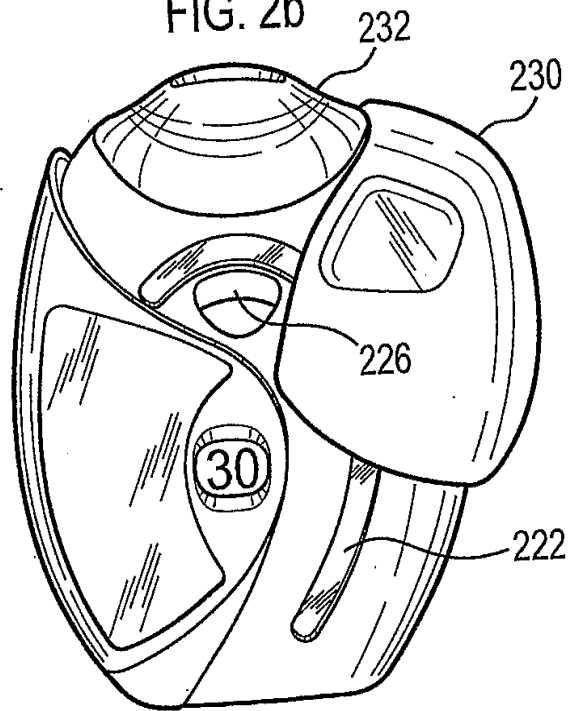


FIG. 2c

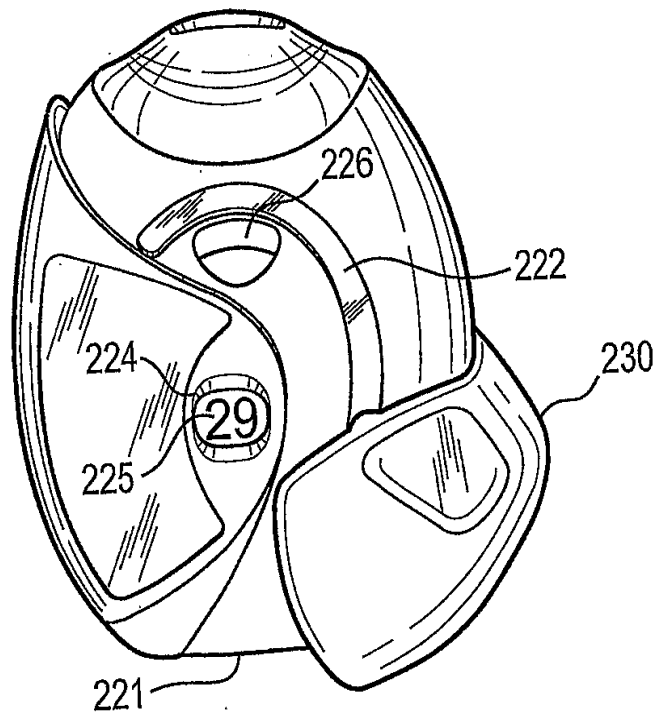


FIG. 2d

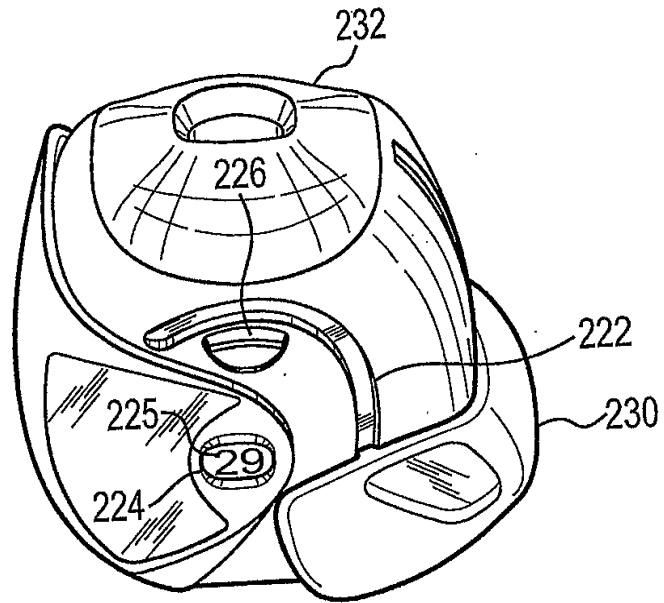
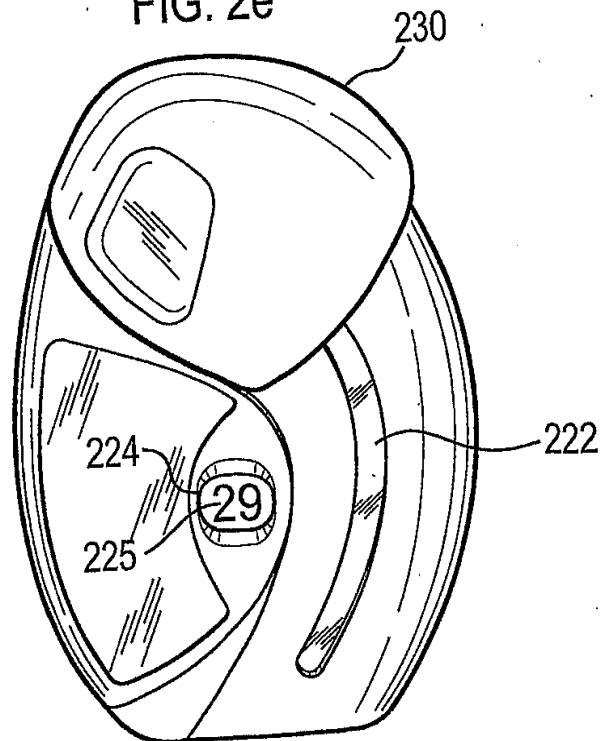


FIG. 2e



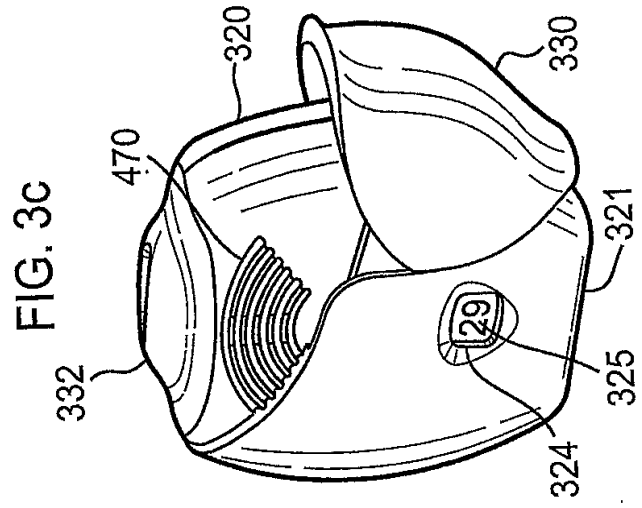
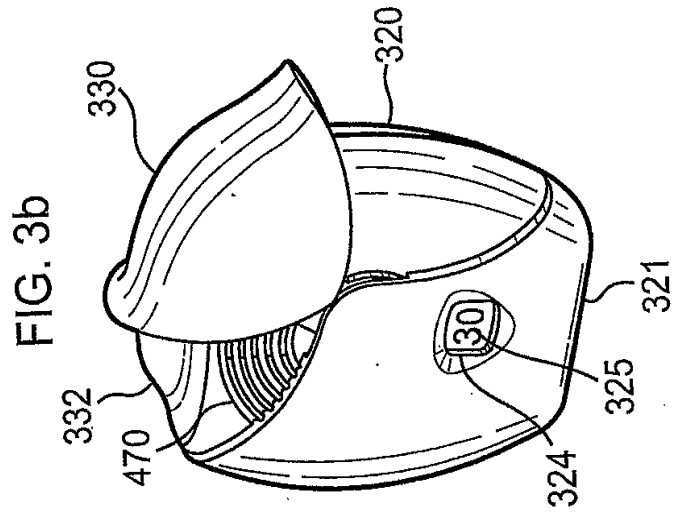
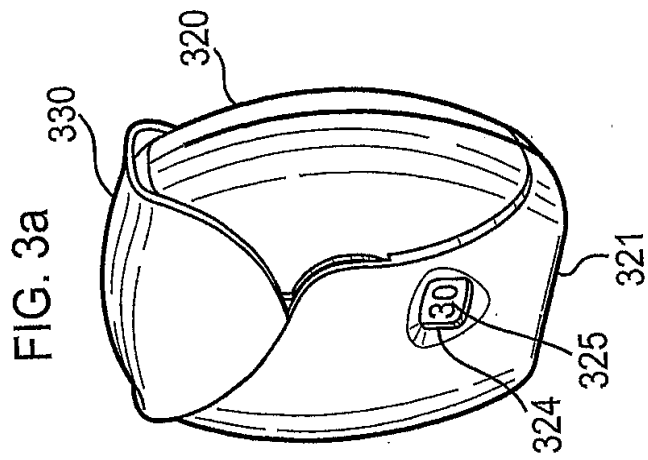


FIG. 4a

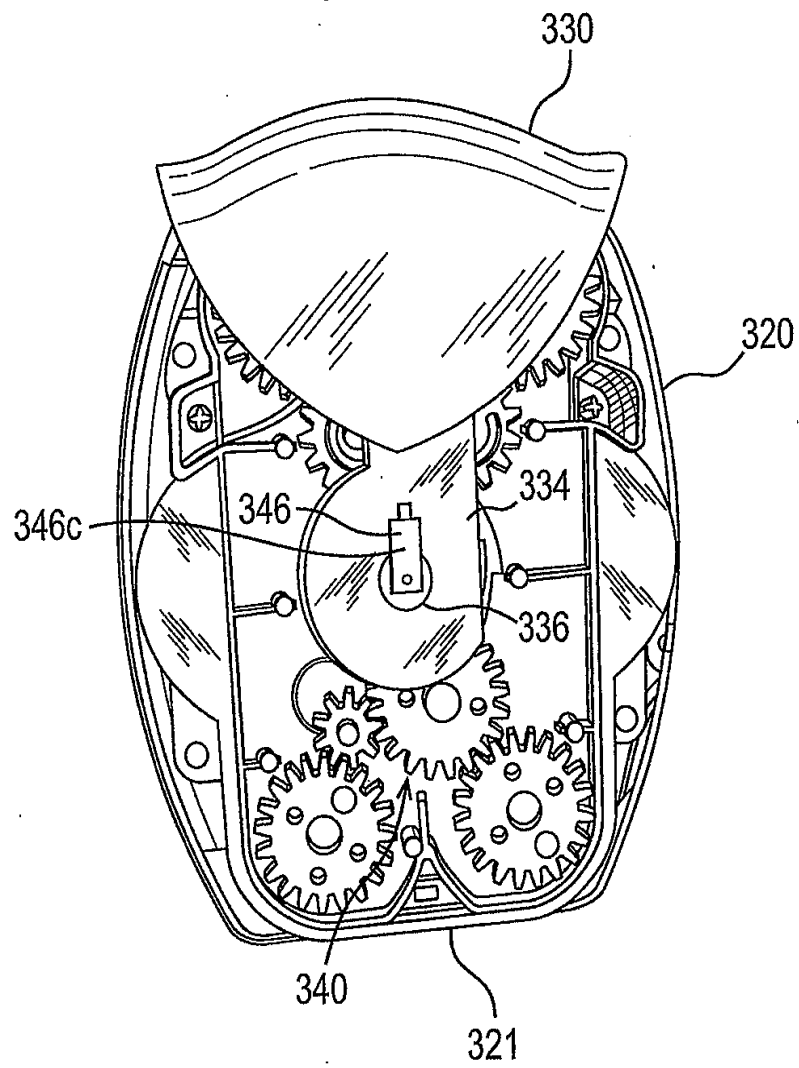


FIG. 4b

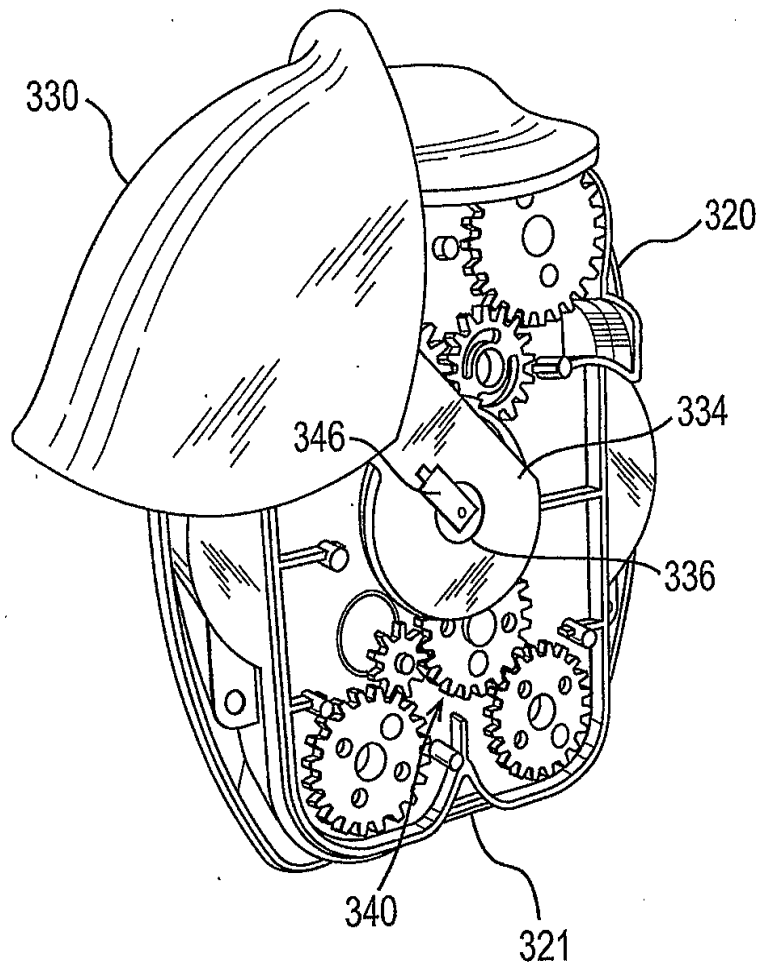


FIG. 4c

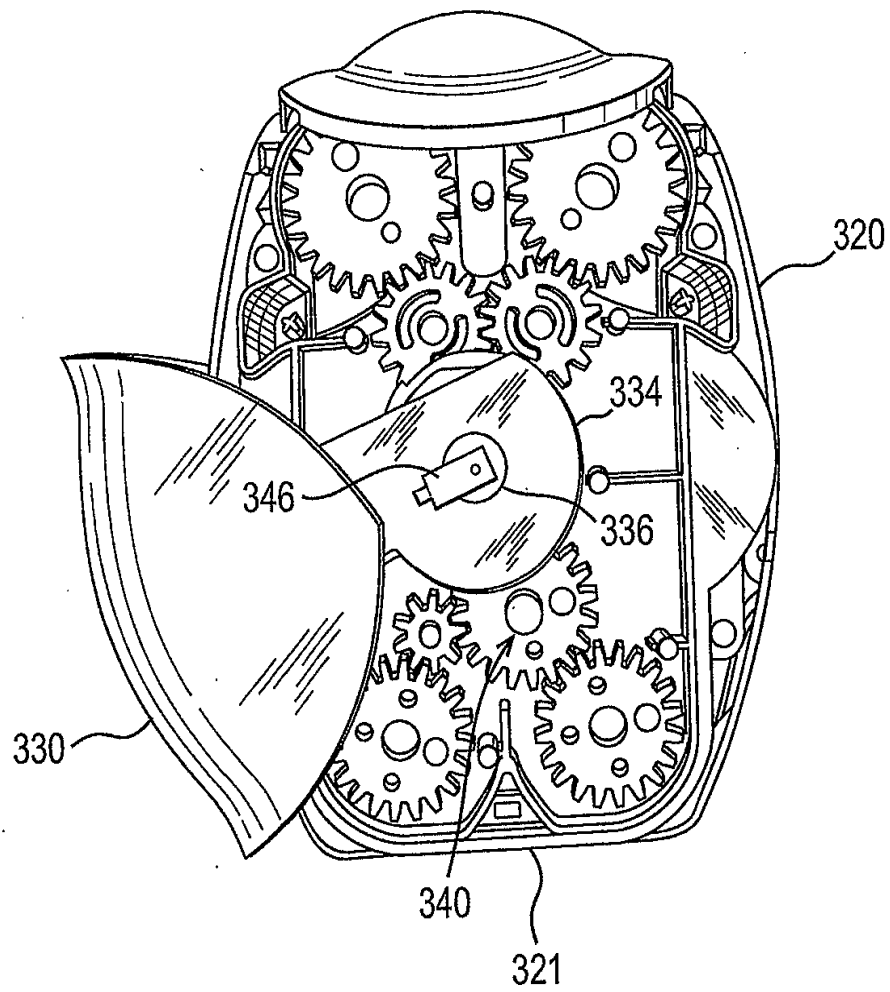
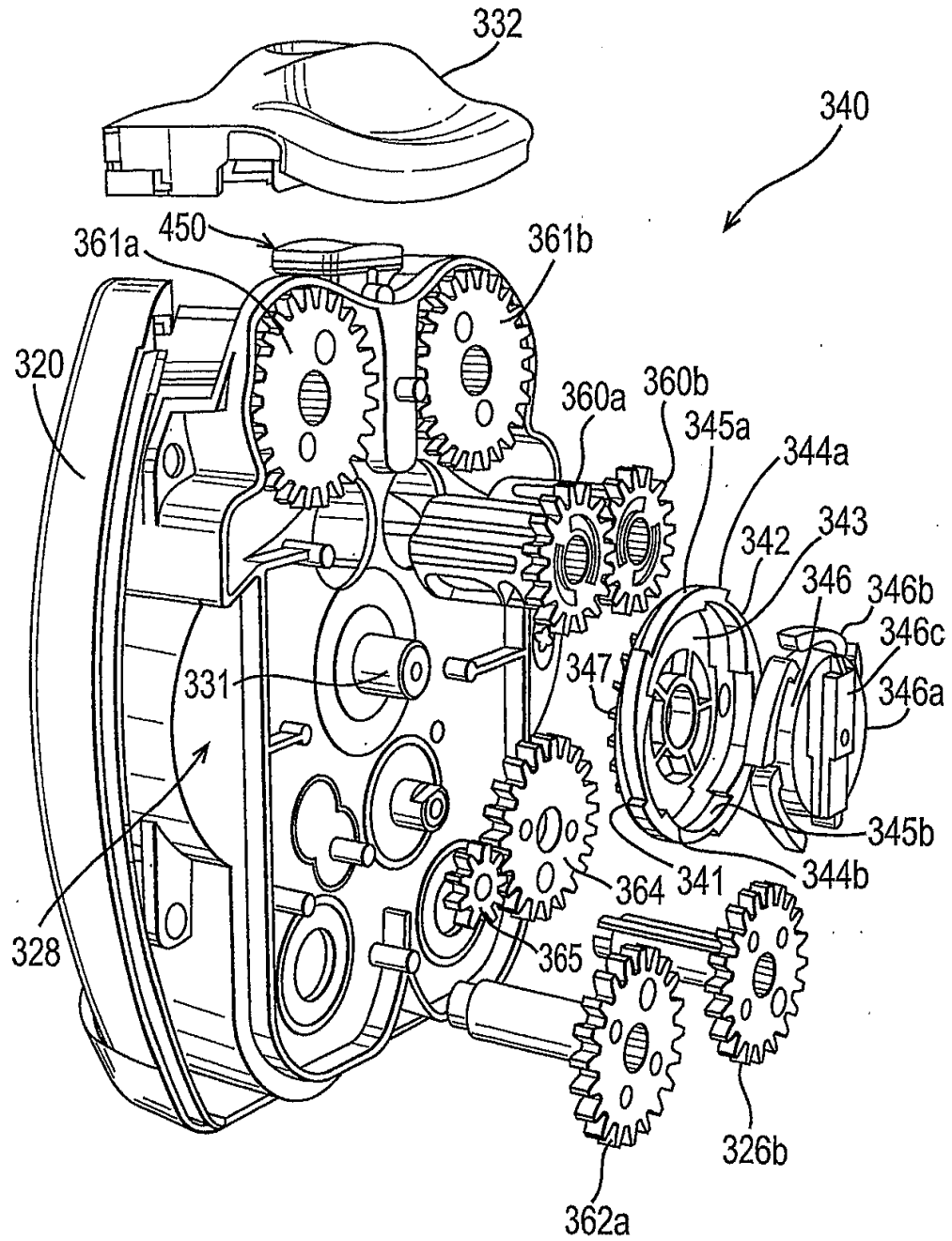


FIG. 5



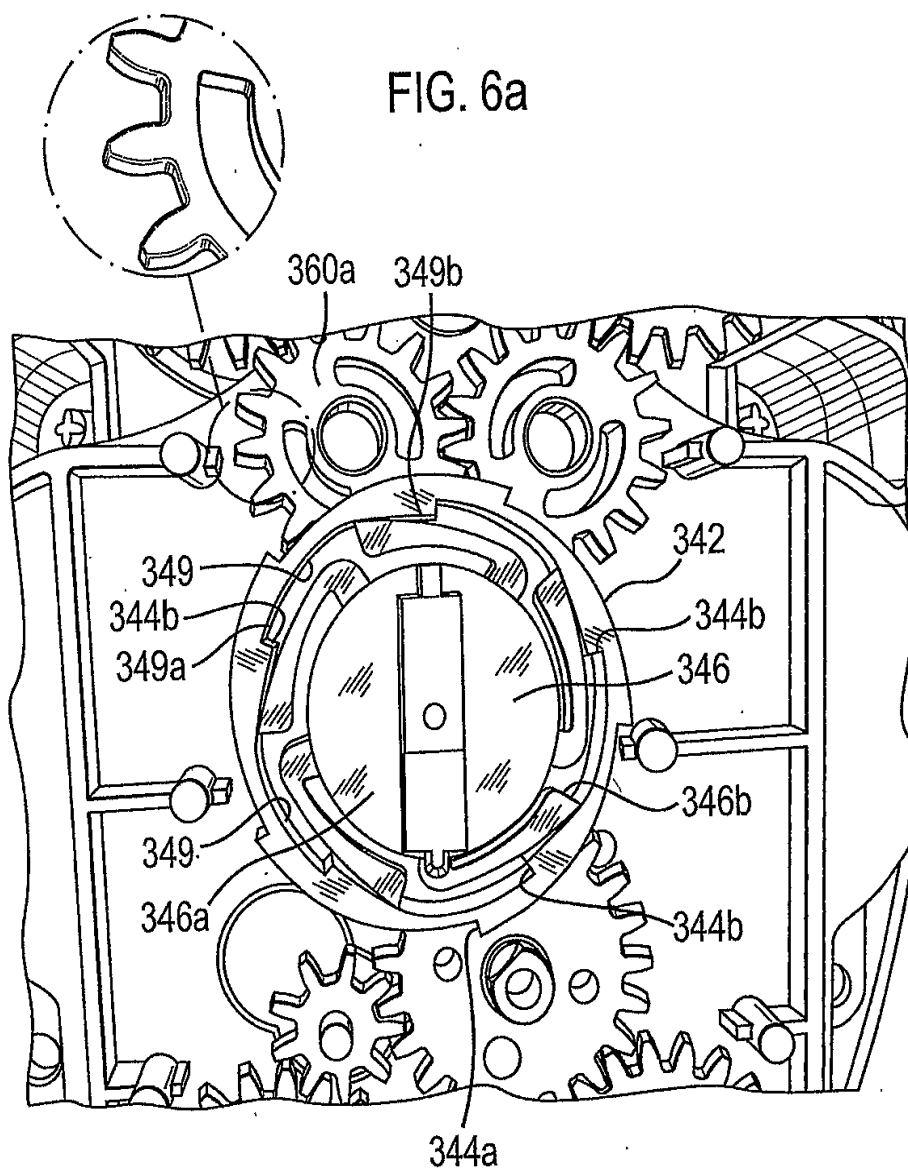


FIG. 6b

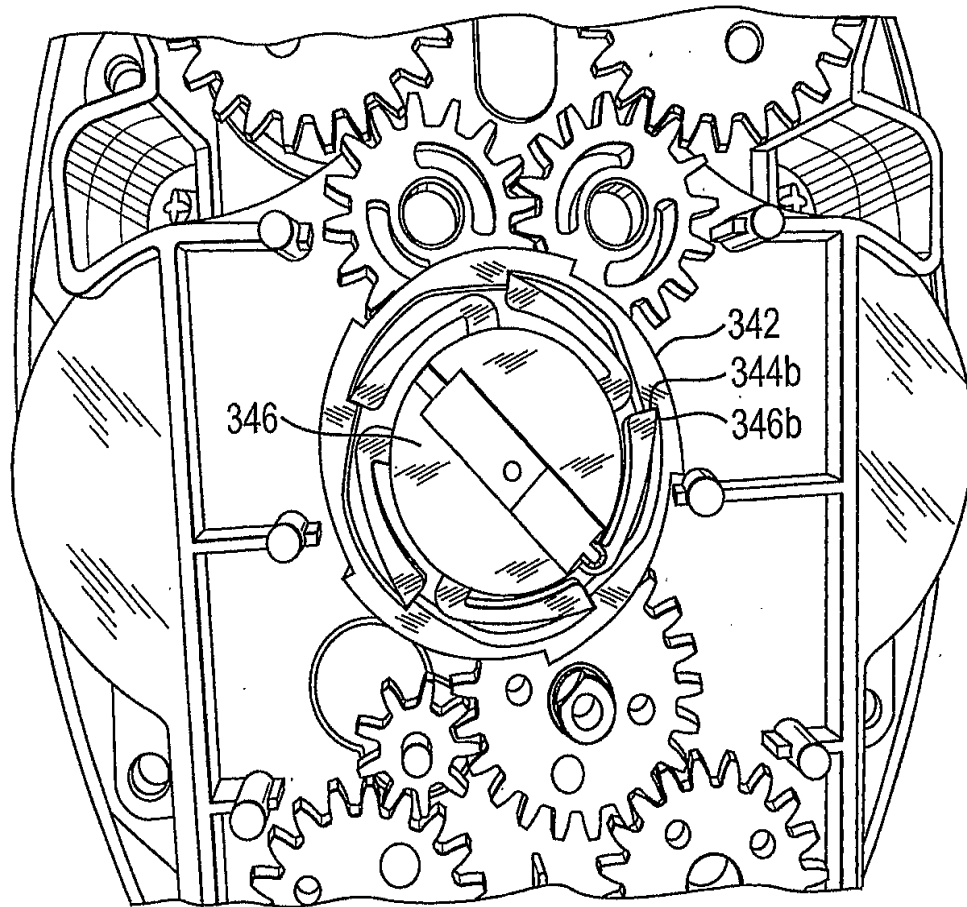


FIG. 6c

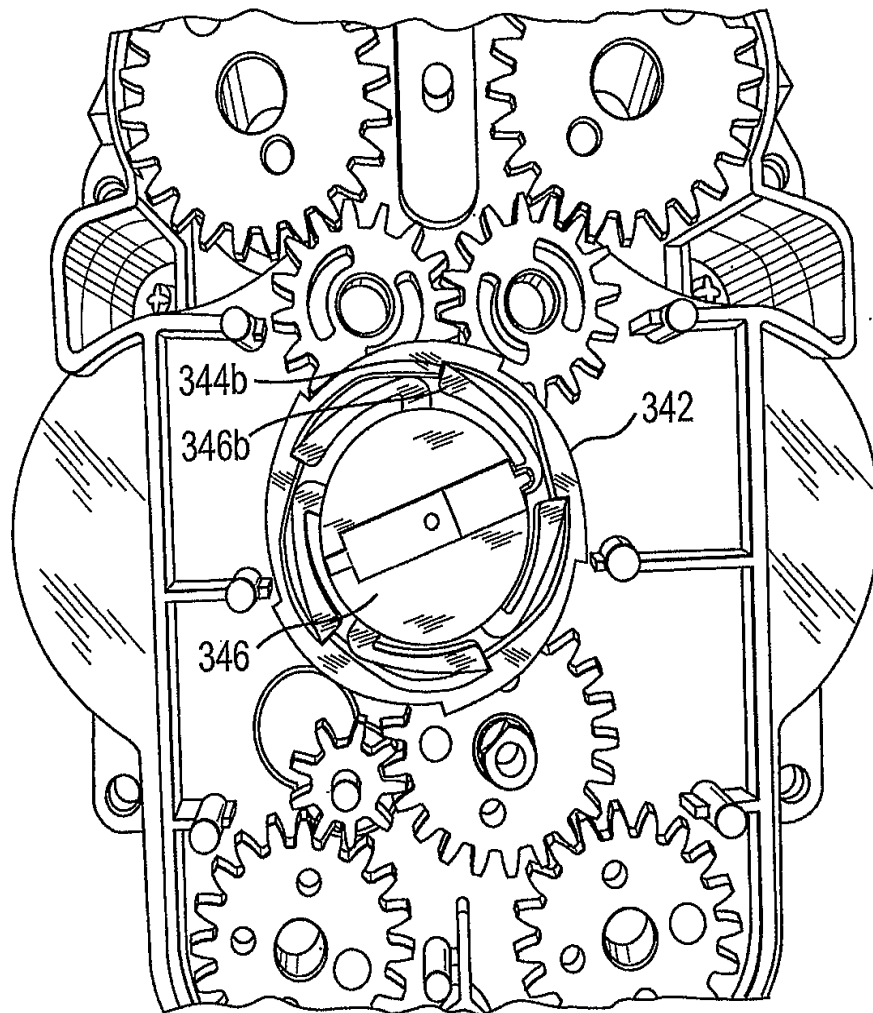


FIG. 7

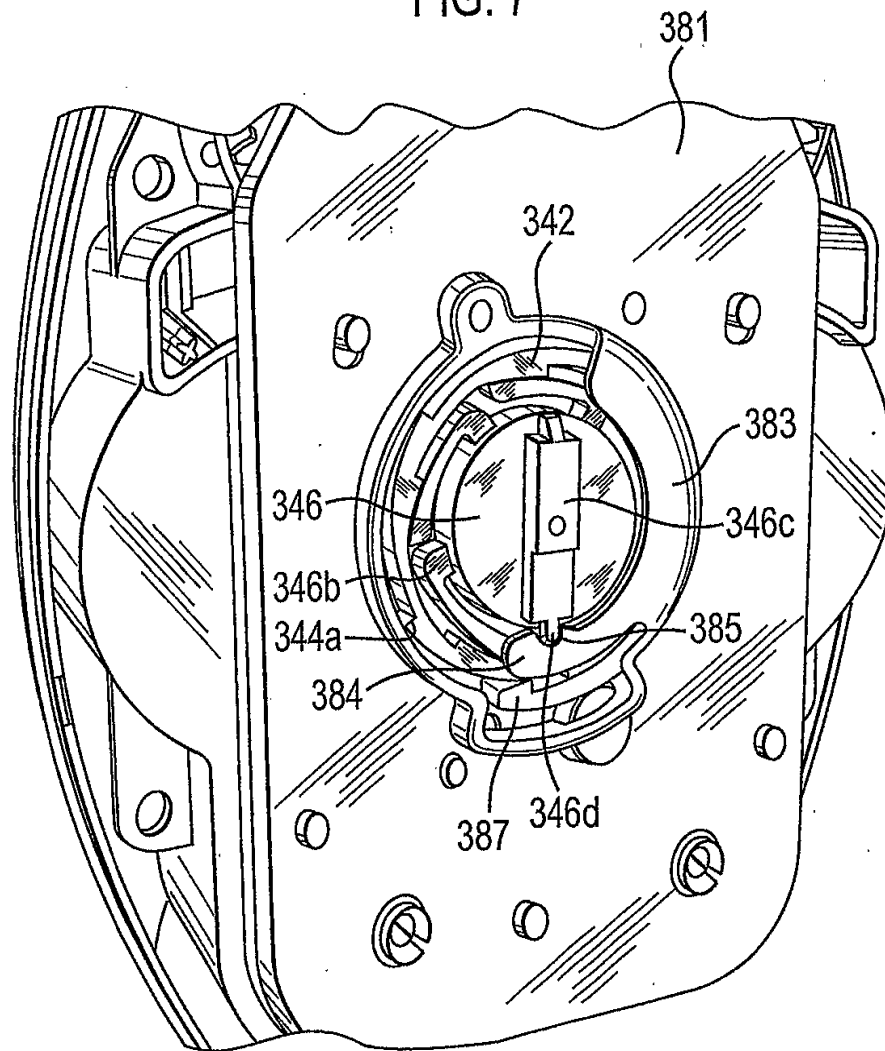


FIG. 8

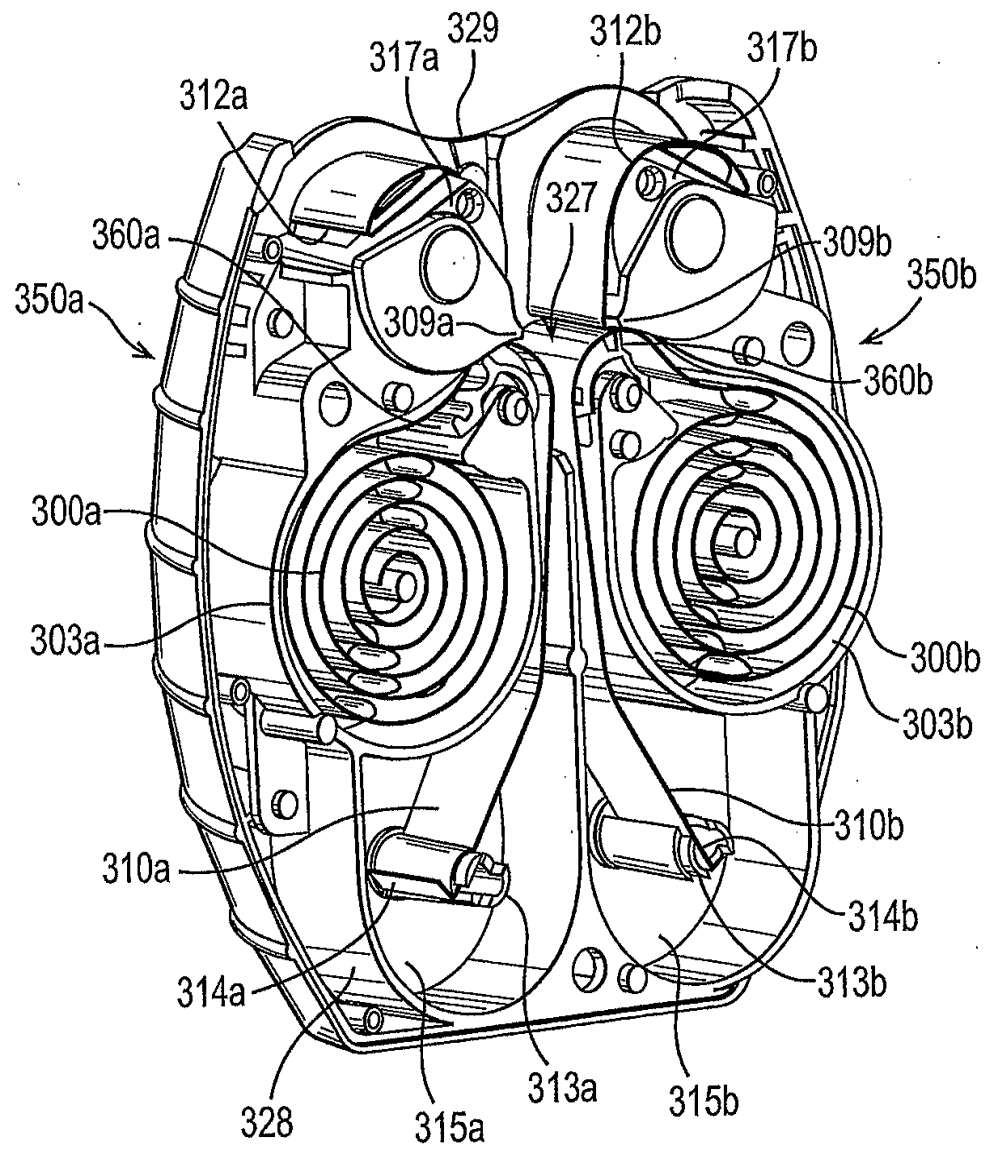


FIG. 9

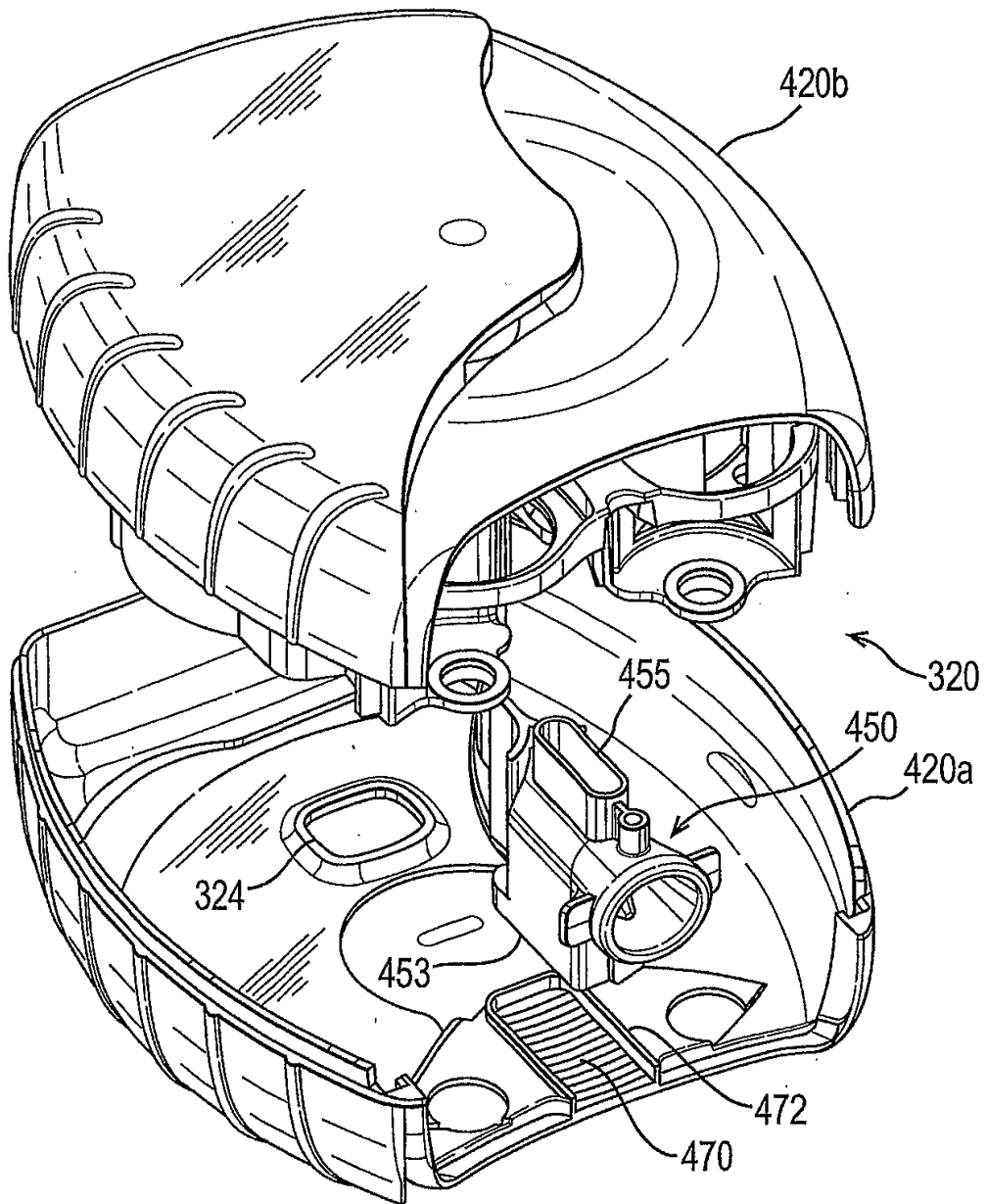


FIG. 10

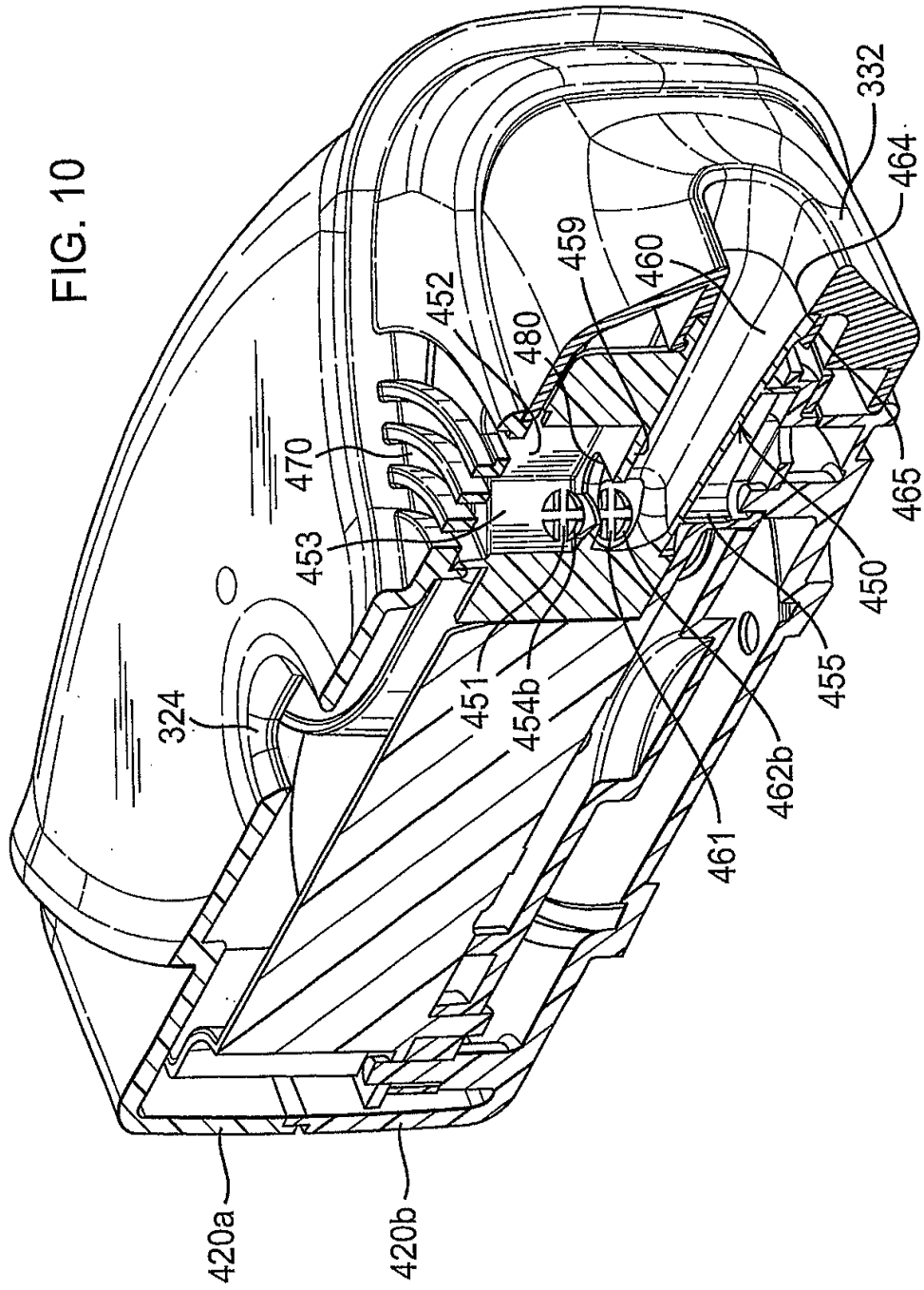


FIG. 11

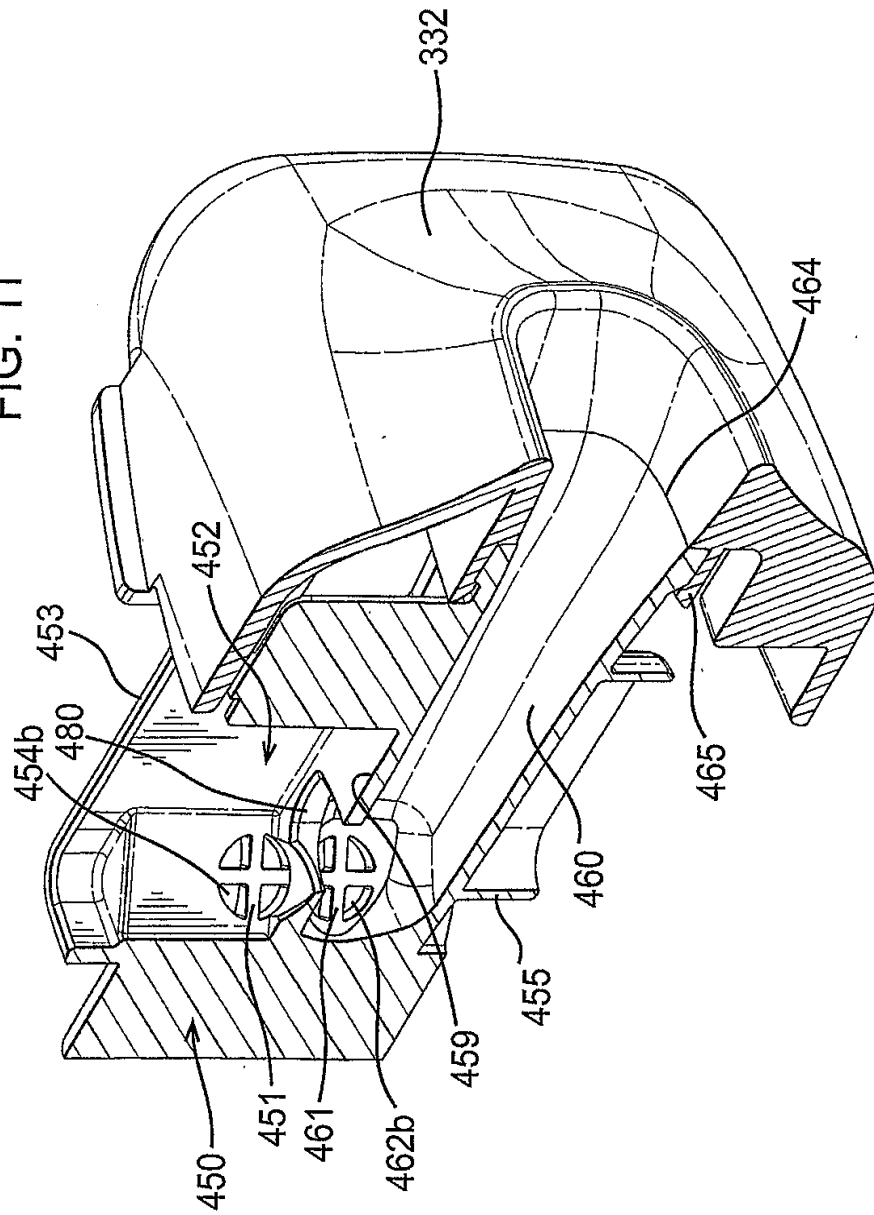


FIG. 12

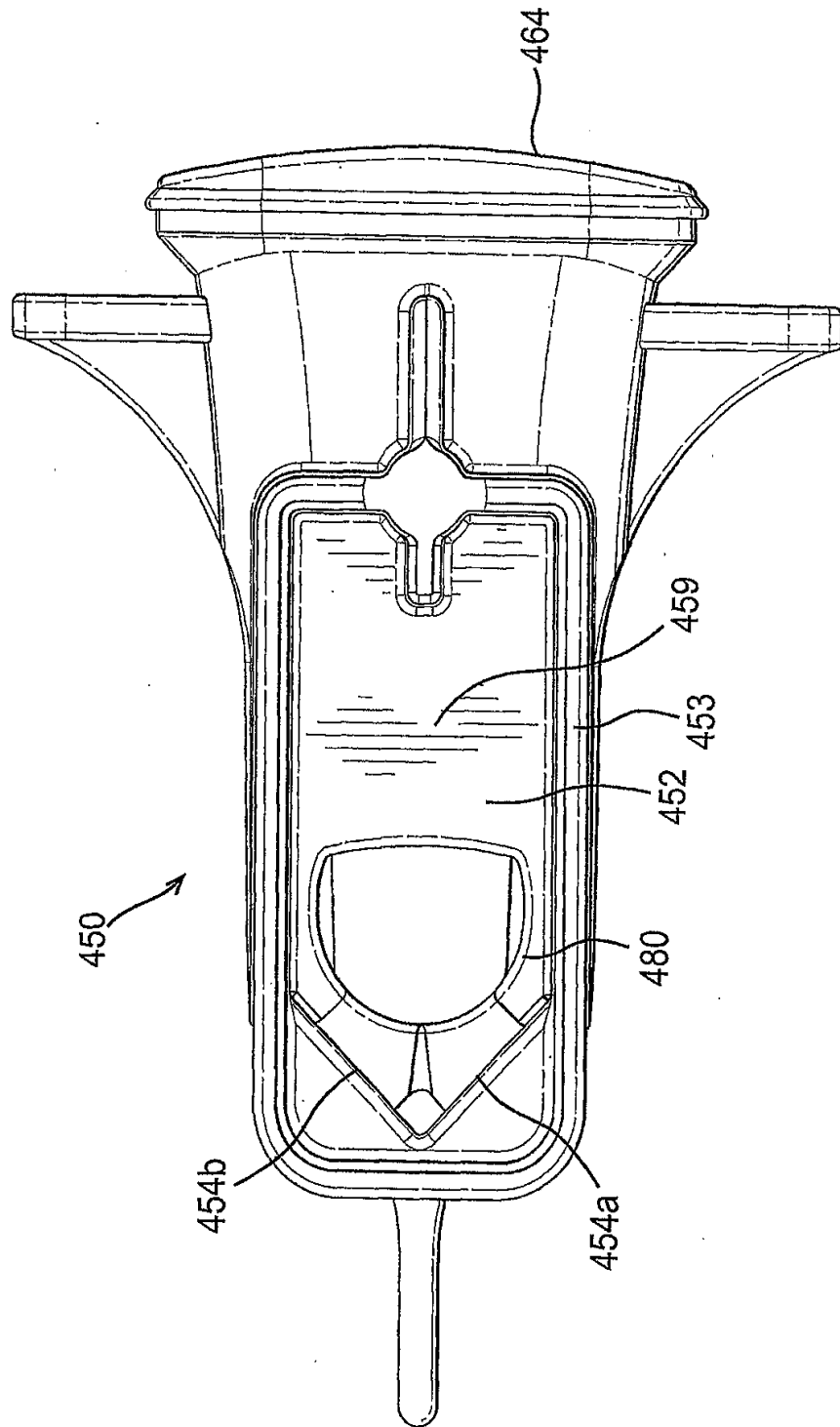
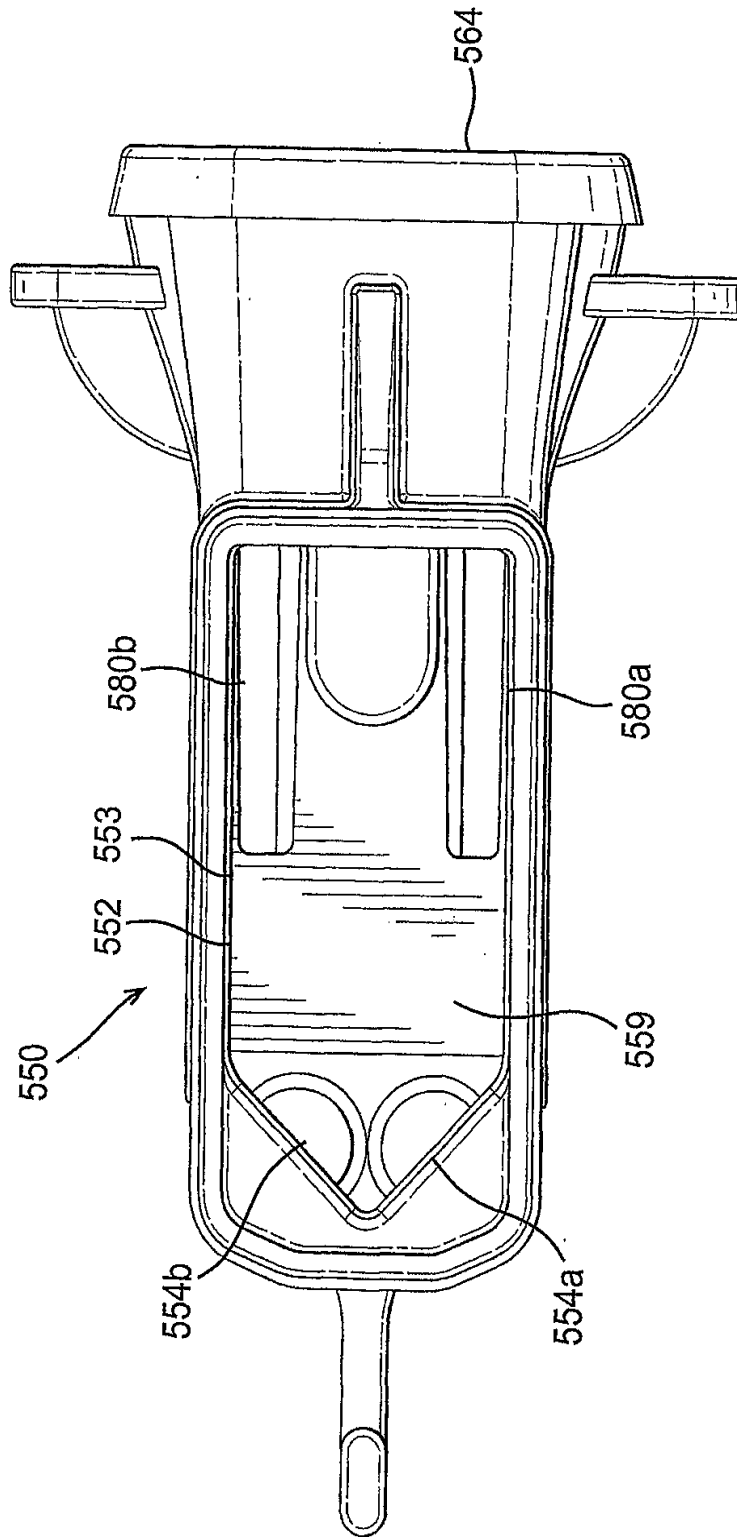


FIG. 13



RESUMO

“DISPENSADOR DE MEDICAMENTO”

É provido um dispensador de medicamento para uso com pelo menos um portador de medicamento (100; 300a, 300b) levando porções de medicamento distintas múltiplas. O dispensador de medicamento compreende um mecanismo de dispensação (340, 350a, 350b) atuável para fornecer as porções de medicamento distintas levadas pelo citado pelo menos um portador de medicamento, um bocal (332), e uma cobertura (330) para o citado bocal. A cobertura é montada de forma móvel ao dispensador para movimento seqüencial a partir de uma primeira posição, na qual o citado bocal está coberto, até uma segunda posição, na qual o citado bocal está pelo menos descoberto em parte, até uma terceira posição na qual o citado bocal está descoberto. A cobertura é adaptada para acoplar com o citado mecanismo de dispensação, de tal modo que o movimento da cobertura da segunda posição para a terceira posição, mas não da primeira posição para a segunda posição, resulta na atuação do mecanismo de dispensação.