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

(11) BR 112016030952-9 B1

(22) Data do Depósito: 30/06/2015

(45) Data de Concessão: 22/02/2022

(54) Título: INALADOR

(51) Int.Cl.: A61M 11/04; A61K 9/00; A61M 15/00; G06F 19/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/12/2014 US 62/085,772; 02/12/2014 US 62/086,208; 11/08/2014 US 62/035,588; 21/05/2015 US 62/164,710; 30/06/2014 US 62/019,225.

(73) Titular(es): SYQE MEDICAL LTD..

(72) Inventor(es): PERRY DAVIDSON; SHLOMO ALMOG; SETH KINDLER.

(86) Pedido PCT: PCT IL2015050675 de 30/06/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/001923 de 07/01/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/12/2016

(57) Resumo: SISTEMAS PARA ADMINISTRAÇÃO VIA PULMONAR DE AGENTES ATIVOS, fornece no presente documento um sistema que inclui um dispositivo inalador de dosagem medida para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal, caracterizado pela vaporização ser efetuada através do aquecimento controlado do material vegetal, de modo a vaporizar uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente; o sistema inclui, ainda, um controlador em comunicação com o dispositivo inalador configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada com base em dados indicativos de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo.

"INALADOR"

PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] O presente pedido de patente de invenção reivindica a prioridade dos Pedidos Provisórios de Patentes Norte-Americanas nº 62/019.225 (Registro do Procurador nº 59426), depositado em 30 de junho de 2014, 62/035.588 (Registro do Procurador nº 59871), depositado em 11 de agosto de 2014, 62/085.772 (Registro do Procurador nº 59424), depositado em 1º de dezembro de 2014, 62/086.208 (Registro do Procurador nº 61145), depositado em 2 de dezembro de 2014 e 62/164.710 (Registro do Procurador nº 60652), depositado em 21 de maio de 2015, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento em sua totalidade, como se totalmente estabelecidos no presente documento.

CAMPO DE APLICAÇÃO E HISTÓRICO

[0002] O presente pedido de patente de invenção, em algumas aplicações respectivas, refere-se à farmacologia e, mais particularmente, mas não exclusivamente, aos métodos, dispositivos e sistemas para administração via pulmonar controlada de agentes ativos.

[0003] Substâncias naturais, tais como materiais vegetais, oferecem uma gama de agentes farmaceuticamente ativos que podem fornecer uma ampla variedade de efeitos benéficos e terapêuticos; no entanto, o uso destas substâncias para fins farmacológicos diretos foi limitado por razões técnicas e culturais, primariamente porque médicos e farmacologistas, cientes dos efeitos benéficos destas substâncias, relutam em prescrever uma substância natural, uma vez que os agentes ativos contidos

nestas substâncias são difíceis de quantificar e, logo, difíceis de administrar de fora controlada.

[0004] Uma das substâncias naturais mais utilizadas e estudadas é a cannabis, que demonstrou efeitos benéficos no tratamento de náuseas e vômitos, esclerose múltipla e outras condições neurológicas, perda de apetite e peso corporal em casos de câncer e AIDS, dor neurológica, insônia, ansiedade e depressão, epilepsia e outras convulsões, asma, abstinência de opioides, inibição de crescimento de tumor primário, além de eficácia em aplicações antipiréticas, anti-inflamatórias, anti-helmínticas, ocitócicas e de combate a enxaquecas.

[0005] Não obstante, a cannabis como farmacêutico "popular" tem sido alvo de polêmicas há anos, devido às dificuldades em sua administração, de acordo com o modelo médico padrão de prescrição de medicamentos.

[0006] A falta de capacidades de dosagem precisas e minuciosas é um dos maiores obstáculos para adição da cannabis como componente importante do arsenal de medicamentos disponíveis para, por exemplo, controle de dores. Além disso, a falta de um método tradicionalmente farmacêutico para administração de cannabis dificulta a prescrição e o monitoramento do tratamento por parte dos médicos, tornando ainda mais nebulosa a linha que separa o uso médico do uso recreativo. Por conseguinte, autoridades em muitos países se abstêm de aprovar a cannabis para uso médico. De fato, até hoje, a cannabis não é considerada uma substância segura pelo público e é amplamente tratada como substância ilícita em muitos países ao redor do mundo.

[0007] Para que substâncias naturais, tais

como a cannabis, sejam utilizadas como produtos farmacêuticos “populares”, estas substâncias naturais devem ser disponibilizadas, de modo que o uso de seus agentes ativos possa seguir padrões e práticas farmacêuticas estabelecidas, referentes à dosagem e regime de tratamento.

[0008] Os problemas associados ao uso de cannabis como substância natural pode ser exemplificado por uma pesquisa recente nos padrões e prevalência do uso medicinal de cannabis, concluída com 953 participantes de 31 países. A pesquisa mostrou que a administração via pulmonar da cannabis é a rota preferencial de administração utilizada por 86,6% (62,9% para fumo e 23,7% para vaporização) dos participantes. O modo de administração via oral da cannabis em comestíveis foi utilizado por 10,3% dos participantes, enquanto apenas 2,3% dos participantes utilizaram extratos de cannabis administrados por via sublingual (Sativex®) ou canabinoides sintéticos (Marinol® e Nabilone®) administrados oralmente em forma de comprimido. Isto pode ser parcialmente atribuído à absorção lenta e irregular dos canabinoides por administração oral, que causa um retardo no início dos efeitos e magnitude de analgesia geralmente insatisfatória. Um estudo aleatorizado, controlado, duplo-cego e de dupla simulação sobre a administração via sublingual da cannabis revelou um padrão farmacocinético similar ao do uso oral.

[0009] O fumo dos produtos da planta cannabis mostrou-se um método rápido e eficiente de administração de canabinoides. Durante o fumo dos produtos da cannabis, os níveis de plasma de THC aumentam rapidamente, enquanto os picos de concentração ocorrem tipicamente em 1 a 3 minutos, resultando no primeiro início dos efeitos após

aproximadamente 7 minutos. No entanto, a variabilidade na profundidade da inalação, duração da tragada e tempo de apneia, e o fato de que aproximadamente 30% da dose de THC é presumidamente destruída pela pirólise durante o fumo, levam a uma biodisponibilidade heterogênea após a via de administração pelo fumo, que varia entre 2 e 56%. Além da biodisponibilidade variável, os subprodutos pirolíticos relativos ao fumo, que podem causar diversas doenças, tornam o fumo uma metodologia de administração indesejável dos canabinoides.

[0010] Houve avanço no desenvolvimento de técnicas de vaporização de cannabis que buscam a administração de canabinoides inalados ao mesmo tempo em que evitam os riscos respiratórios do fumo. Embora a temperatura do centro de um cigarro em brasa seja de 750 a 800°C, a vaporização da cannabis pode ser realizada entre 170 e 190°C. Nesta faixa de temperatura, os canabinoides ativos, assim como os vapores dos flavonoides e terpenoides, são formados abaixo do ponto de combustão (230–235°C), no qual os compostos pirolíticos tóxicos são gerados. Demonstrou-se que uma técnica de vaporização reduz a formação de monóxido de carbono e de compostos altamente carcinogênicos, tais como hidrocarbonetos aromáticos polinucleares [PAHs|polynuclear aromatic hydrocarbons), benzeno e alcatrão.

[0011] Ensaios clínicos recentes, realizados com uma população de pacientes que sofria de dor neuropática crônica de várias etiologias, indicaram que baixas doses de Δ^9–THC possuem uma razão risco–benefício favorável. Ware et al. [em Canadian Medical Association CMAJ. 2010; 182(14):E694–701] relataram que, comparado ao placebo, uma

única inalação de fumo de 25 ± 1 mg de cannabis, contendo 9,4% de Δ^9-THC (uma dose estimada de 2,35 mg com base no total de Δ^9-THC disponível), três vezes ao dia por 5 dias foi associada à elevação média de C_{max} de 45 ng/ml e diminuição de 11,4% na intensidade média diária de dor. Em outro ensaio clínico, Wilsey et al. [em J. Pain. 2013; 14(2):136-48] relataram que a inalação de um total de 10,3 mg de Δ^9-THC disponível, dividido em duas sessões separadas por um intervalo de duas horas, é associada a índices de 31% e 25% de redução de intensidade de dor, em 3 e 5 horas, respectivamente. O aumento da dose de THC para 28,2 mg produziu uma resposta equianalgésica que permaneceu estável nestes pontos de tempo. Em um segundo ensaio clínico, Wilsey et al. [em J. Pain, 2008; 9(6):506-21] relataram que níveis idênticos de analgesia foram produzidos a cada nível de dosagem cumulativa pelo fumo de 19 mg (dose intermediária) ou 34 mg do total de Δ^9-THC disponível (dose alta), divididos em 3 doses, alcançando um patamar ou "efeito teto" de 45% de redução de dor neuropática.

[0012] Entretanto, nenhum dos dispositivos de vaporização sem fumaça atualmente conhecidos pode ser utilizado para administração de cannabis, de acordo com os padrões e práticas farmacêuticas comuns. A administração via pulmonar de canabinoides na fase de vapor varia dentro das doses e entre elas, devido à estimativa visual subjetiva da quantidade de dosagem carregada pelo usuário, inalações assíncronas repetidas da mesma dose carregada, dinâmica de inalação inconsistente e condensação de vapores dependente de tempo sobre as superfícies internas do dispositivo. Posteriormente, vaporizadores utilizados hoje em dia não

proporcionam dosagem farmacêutica adequada e monitoração de regime que sejam realistas ou práticas.

[0013] Além da habilidade de controlar a quantidade vaporizada de agentes farmaceuticamente ativos de uma substância vegetal natural em termos de precisão e consistência, o problema da dosagem e do regime em associação com os métodos atuais para administração via pulmonar destes agentes é tipicamente resolvido através de tentativa e erro, com base na percepção subjetiva do usuário, uma vez que a medição dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos permanece fora do alcance da maioria dos usuários.

[0014] O WO 2012/085919, pelos presentes titulares, divulga um dispositivo de inalação para extração/vaporização de agentes ativos de material vegetal através de aplicação de calor, caracterizado pelo material vegetal ser organizado como um cartucho e o dispositivo ser configurado para vaporizar uma quantidade precisa de um agente de maneira altamente reprodutível. O inalador compreende porções de material vegetal pré-carregadas e pré-pesadas, cada uma delas associada a um elemento dedicado de aquecimento projetado para aplicar calor ao material vegetal para, em seguida, vaporizar um ou mais substâncias ativas do material vegetal. A Fig. 1 do histórico da técnica apresenta uma fotografia de um exemplo para este dispositivo.

[0015] Históricos adicionais da técnica incluem a publicação do Pedido de Patente Norte-Americana Nº 2005/0268911, que divulga dispositivos e métodos para incorporação de uma substância a um fluxo de ar, e a publicação do Pedido de Patente Norte-Americana Nº 2011/0192399, que divulga um vaporizador para vaporização de

uma substância, assim como as publicações dos Pedidos de Patente Norte-Americanas Nº 20050087189 e 20070240712 e as Patentes Norte-Americanas Nº 6.622.723, 6.830.046, 8.204.729, 8.333.197 e 8.474.453.

SUMÁRIO

[0016] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método de administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal, o referido método compreendendo a administração via pulmonar do agente ao indivíduo utilizando um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal, caracterizado por, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente ser selecionada de modo a alcançar, pelo menos, um efeito farmacocinético (PK|pharmacokinetic) pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico (PD | pharmacodynamic) pré-determinado induzido pelo agente no indivíduo.

[0017] De acordo com algumas aplicações, a quantidade vaporizada pré-determinada é determinada com base em, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD relativos a uma população.

[0018] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, o ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada para alcançar o efeito PK pré-determinado e/ou o efeito PD pré-determinado com base nos dados indicativos de, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido pelo agente no indivíduo.

[0019] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, a geração de dados através do monitoramento de, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido pelo agente no indivíduo.

[0020] De acordo com algumas aplicações, o método inclui a administração via pulmonar de, pelo menos, duas quantidades vaporizadas pré-determinadas de acordo com um regime pré-definido.

[0021] De acordo com algumas aplicações, o método inclui o ajuste do regime para alcançar o efeito PK pré-determinado e/ou o efeito PD pré-determinado com base em, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido pelo agente no indivíduo.

[0022] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, a geração de dados através do monitoramento de, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido pelo agente no indivíduo.

[0023] De acordo com algumas aplicações, o monitoramento de um efeito PK e/ou de um efeito PD inclui receber dados indicativos de, pelo menos, um efeito PD no indivíduo a partir de, pelo menos, um sensor em comunicação com um controlador associado ao dispositivo inalador.

[0024] De acordo com algumas aplicações, o ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada e/ou do regime baseia-se nos dados recebidos através de um dispositivo de interface de usuário.

[0025] De acordo com algumas aplicações, o ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada e/ou do regime é realizado em tempo real.

[0026] De acordo com algumas aplicações, o

monitoramento de um efeito PK e/ou de um efeito PD induzido pelo agente no indivíduo é efetuado a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar.

[0027] De acordo com algumas aplicações, o efeito PK inclui uma concentração do agente em um determinado volume de um fluido corporal e uma concentração do agente em uma determinada massa de um tecido corporal.

[0028] De acordo com algumas aplicações, o efeito PD inclui um efeito desejado, um efeito indesejado, um efeito terapêutico, um efeito adverso e um nível de um biomarcador.

[0029] De acordo com algumas aplicações, o método inclui o ajuste de, pelo menos, um dos efeitos PK pré-determinados e/ou dos efeitos PD pré-determinados com base nos dados recebidos através de um dispositivo de interface de usuário.

[0030] De acordo com algumas aplicações, o efeito PD pré-determinado pertence a um perfil PD pré-determinado que varia entre um nível mínimo do efeito desejado e um nível de um efeito indesejado.

[0031] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, o perfil PD pré-determinado varia entre um nível mínimo do efeito desejado a um nível mínimo do efeito indesejado.

[0032] De acordo com algumas aplicações, o perfil PD pré-determinado varia entre um nível mínimo do efeito desejado a um nível maior que um nível mínimo do efeito indesejado.

[0033] De acordo com algumas aplicações, a

definição de, pelo menos, um efeito desejado e/ou efeito indesejado compreende o recebimento de instruções do indivíduo.

[0034] De acordo com algumas aplicações, o biomarcador inclui um biomarcador detectado de forma invasiva e um biomarcador detectado de forma não invasiva.

[0035] De acordo com algumas aplicações, biomarcadores detectados de forma não invasiva incluem frequência cardíaca, nível de oxigenação (SpO2), pressão arterial, frequência respiratória, temperatura corporal, volume de inalação, expressão facial, estremeção muscular, cãibras, espasmos, sudorese, coordenação óculo-manual, expansão vascular dos olhos, vermelhidão da conjuntiva e/ou esclera, variação em pressão intraocular, habilidade motora, ataxia, taquicardia sinusal, tremor, arritmias cardíacas, nível de condutância/impedância da pele, convulsão, eletromiografia (EMG|electromyography), eletrocardiograma (ECG|electrocardiogram), fotopletismograma (PPG|photo-plethysmogram), resposta galvânica da pele (GSR|galvanic skin response), inibição visual azul-marrom, inibição visual por máscara, Inibição Latente auditiva, Inibição latente visual, Teste de Stroop de Cores e Palavras, Reação simples (tarefas conflitantes), Flexibilidade cognitiva, Raciocínio lógico, Tempo de tomada de decisões, Processamento rápido de informações, Labirinto perceptivo, Direção simulada, Busca visual, Estimativa de tempo, Percepção de tempo, Busca visual, Busca intermitente, Cópia de símbolos, Cancelamento de letras, Remoção alfabética, Cancelamento D2, Brickenkamp D2, Teste de cópia dígito por dígito (DDCT|digit-digit copying test), teste de substituição de símbolos por dígitos (SDST|

symbol-digit substitution test), teste de substituição de dígitos por símbolos (DSST|digit-symbol substitution test), Vigilância de dígitos, Vigilância, Teste de vigilância Auditiva, tarefa de vigilância de Wesnes/Warburton, Processamento rápido de informações, CRT+Rastreamento de atenção Dividida, Atenção seletiva, Tarefa de Atenção Concentrada, Tarefa de Atenção Emocional, fusão de vibração auditiva, fusão de sinal luminoso, Teste de frequência crítica de fusão de estímulos intermitentes (CFF|critical flicker fusion), Atenção contínua, Aprendizagem com Par Associado, Aprendizagem de Lista de Palavras, Teste das 15 palavras, Condicionamento introdutório, Recordação retardada de palavra, Reconhecimento retardado de palavra, Reconhecimento retardado de figura, Apresentação de palavras, Reconhecimento de palavras, Memória de trabalho numérica, Memória numérica, Leitura de memória, Teste Auditivo Brown/Peterson, Teste Visual Brown/Peterson, Memória visual espacial, Teste de figura fragmentada, Teste de Pauli, Teste dos blocos de Corsi, Teste de memória de trabalho com dígitos, Teste de memória de trabalho com dígitos (normal), Teste de memória de trabalho com dígitos (reverso), teste de vocabulário WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale|Escala de Inteligência Wechsler para Adultos), teste de similaridade WAIS, Fluência vocabular, Fluência verbal, Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de palavras), Tempo de desempenho (Memória de trabalho numérica), Tempo de desempenho (teste de vigilância de dígitos), Tempo de desempenho (Processamento rápido de informações), Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de figura), Tempo de desempenho (Processamento de informações visuais), Teste CRT de Tempo de Reação Simples, Teste Complexo

de Tempo de Reação, Teste visual de tempo de reação por escolha, VRT, Teste de Velocidade de resposta visual, ART, Teste de tempo de reação acústica, Teste do labirinto, teste da Espiral de Arquimedes, Teste de Rastreio Crítico, Teste de avaliação por linha traçada, Teste Complexo de Rastreio, teste de rastreio Wiener-Geraet, Flexibilidade de fechamento, Teste WAIS de Montagem de blocos, Teste WAIS de comparação de figuras, Teste de cópia de dígitos, Teste de manipulação motora, Feinmotorik, Análise Grafológica, teste de taxa de toque, Teste de coordenação de alcance lateral de mãos e braços, Teste de alcance aleatório visual de membros superiores, Teste de controle e coordenação motora e Teste de comportamento motor.

[0036] De acordo com algumas aplicações, o efeito desejado corresponde a um sintoma que pode incluir dor, enxaqueca, depressão, déficit de função cognitiva, déficit de atenção, hiperatividade, transtornos de ansiedade, diarreia, náusea, vômito, insônia, delírio, variações de apetite, disfunção sexual, espasticidade, aumento de pressão intraocular, disfunção da bexiga, tiques, sintomas de Tourette, sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (PTSD | post-traumatic stress disorder), sintomas de doença inflamatória intestinal (IBD|inflammatory bowel disease), sintomas de síndrome do intestino irritado (IBS|irritable bowel syndrome), hipertensão, sintomas hemorrágicos, choque séptico e cardiogênico, dependência e avidez por drogas, sintomas de abstinência, tremores e distúrbios de movimento.

[0037] De acordo com algumas aplicações, o efeito PD é um efeito psicotrópico e/ou um efeito somático.

[0038] De acordo com algumas aplicações, o

efeito psicotrópico corresponde a um sintoma que pode incluir paranoia, ansiedade, ataques de pânico, euforia, pseudoalucinante, ataxia, sedação, variação de percepção consciente, jovialidade, metacognição e introspecção, recordação aumentada (memória episódica), amnésia, variação de sensualidade, variação de consciência de sensação e variação de libido, tontura, ataxia, euforia, alterações perceptivas, distorção temporal, intensificação de experiências sensoriais comuns, memória e atenção de curto prazo, reação prejudicada, atividade de habilidade, fluência verbal, dependência e depressão.

[0039] De acordo com algumas aplicações, o efeito somático corresponde a um sintoma que inclui náusea, estremeções musculares, cãibras de relaxamento muscular, espasmos, sudorese, ataxia, variação de atividade motora, boca seca e sensação de mãos e pés frios ou quentes, aumento de frequência cardíaca, fluxo sanguíneo cerebral aumentado, dilatação de passagens bronquiais, dilatação de vasos sanguíneos, vermelhidão dos olhos e dilatação das pupilas, boca seca, sede, fome ou ânsia por comida.

[0040] De acordo com algumas aplicações, o método apresentado neste documento trata de administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, pelo menos, um dos referidos agentes sendo contido em, pelo menos, um material vegetal; o referido método compreendendo a administração independente dos agentes ao indivíduo utilizando o dispositivo configurado para vaporizar, pelo menos, uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e de, pelo

menos, uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente, caracterizado pelo aquecimento ser efetuado, de modo que a primeira quantidade vaporizada pré-determinada seja administrada ao indivíduo de forma sucessiva, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposta à referida segunda quantidade vaporizada pré-determinada.

[0041] De acordo com algumas aplicações, a planta inclui Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis, Acacia spp., Amanita muscaria, Yage, Atropa belladonna, Areca catechu, Brugmansia spp., Brunfelsia latifolia, Desmanthus illinoensis, Banisteriopsis caapi, Trichocereus spp., Theobroma cacao, Capsicum spp., Cestrum spp., Erythroxylum coca, Solenostemon scutellarioides, Arundo donax, Coffea arabica, Datura spp., Desfontainia spp., Diplopterys cabrerana, Ephedra sinica, Claviceps purpurea, Paullinia cupana, Argyreia nervosa, Hyoscyamus niger, Tabernanthe iboga, Lagochilus inebriens, Justicia pectoralis, Sceletium tortuosum, Piper methysticum, Catha edulis, Mitragyna speciosa, Leonotis leonurus, Nymphaea spp., Nelumbo spp., Sophora secundiflora, Mucuna pruriens, Mandragora officinarum, Mimosa tenuiflora, Ipomoea violacea, Psilocybe spp., Panaeolus spp., Myristica fragrans, Turbina corymbosa, Passiflora incarnata, Lophophora williamsii, Phalaris spp., Duboisia hopwoodii, Papaver somniferum, Psychotria viridis, spp., Salvia divinorum, Combretum quadrangulare, Trichocereus pachanoi, Heimia salicifolia, Stipa robusta, Solandra spp., Hypericum perforatum, Tabernaemontana spp., Camellia sinensis, Nicotiana tabacum, Nicotiana rustica, Virola theidora, Voacanga africana, Lactuca virosa, Artemisia absinthium, Ilex paraguariensis, Anadenanthera spp.,

Corynanthe yohimbe, Calea zacatechichi, Coffea spp. (Rubiaceae), Sapindaceae spp., Camellia spp., Malvaceae spp., Aquifoliaceae spp., Hoodia spp. Chamomilla recutita, Passiflora incarnate, Camellia sinensis, Mentha piperita, Mentha spicata, Rubus idaeus, Eucalyptus globulus, Lavandula officinalis, Thymus vulgaris, Melissa officinalis, Tabaco, Aloe Vera, Angélica, Anis, Ayahuasca (Banisteriopsis caapi), Bérberis, Marroio negro, Lótus Azul, Bardana, Camomila, Cominho, Unha-de-gato, Cravo, Confrei, Seda de milho, Grama-francesa, Damiana, Dente-de-leão, Éfedra, Eucalipto, Onagra, Erva-doce, Matricária, Jasmim-da-Virgínia, Alho, Gengibre, Ginkgo, Ginseng, Solidago, Gotu Kola/Centela, Chá Verde, Guaraná, Espinheiro branco, Lúpulo, Cavalinha, Erva-sagrada, Noz-de-cola, Kratom, Lavanda, Erva-cidreira, Alcaçuz, Rabo-de-leão (dagga selvagem), Raiz de maca, Marshmallow, Ulmária, Cardo mariano, Agripalma, Passiflora, Hortelã-pimenta, Cardo-santo, Beldroega, Folha de framboesa, Papoula-vermelha, Sálvia, Saw Palmetto, Sida cordifolia, Erva-da-vida (abre-sol), Hortelã, Cálamo-aromático, Arruda síria (Peganum harmala), Tomilho, Açafrão, Valeriana, Inhame Silvestre, Absinto, Aquiléia, Erva-mate, Ioimbina e qualquer parte e qualquer combinação respectiva.

[0042] De acordo com algumas aplicações, a planta inclui Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderalis.

[0043] De acordo com algumas aplicações, o agente farmacologicamente ativo inclui Δ9-tetraidrocanabinol (THC|Δ9-tetrahydrocannabinol), canabidiol (CBD| cannabidiol), canabigerois (CBG|cannabigerols), canabicromeno (CBC|cannabichromenes), canabinol (CBN|

cannabinol), canabinodiol (CBDL|cannabinodiol), canabiciclol (CBL|cannabicyclol), canabielsoína (CBE|cannabielsoin), canabidivarina (CBDV | cannabidivarin), tetraidrocanabivarina (THCV|tetrahydrocannabivarin) e canabitriol (CBT| cannabitriol).

[0044] De acordo com algumas aplicações, o agente farmacologicamente ativo inclui Δ9-tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD).

[0045] De acordo com um aspecto das aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal, que inclui:

- um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal; e
- um controlador em comunicação com o dispositivo inalador configurado para selecionar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente, de modo a alcançar, pelo menos, um efeito PK pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito PD pré-determinado induzido pelo agente no indivíduo.

[0046] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método de administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, pelo menos, um dos referidos agentes sendo contido em, pelo menos, um material vegetal, o referido método inclui a administração independente dos

agentes ao indivíduo utilizando um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar, pelo menos, uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e, pelo menos, uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente mediante aquecimento controlado do material vegetal, caracterizado pelo aquecimento ser efetuado, de modo que a primeira quantidade vaporizada pré-determinada seja administrada ao indivíduo de forma sucessiva, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposta à segunda quantidade vaporizada pré-determinada e em que cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes induz no indivíduo, de forma independente, pelo menos, um efeito farmacocinético (PK) e/ou um efeito farmacodinâmico (PD).

[0047] De acordo com algumas aplicações, um intervalo de tempo entre a administração do primeiro agente e a administração do segundo agente varia entre zero e 30 minutos.

[0048] De acordo com algumas aplicações, o efeito PD inclui um efeito desejado, um efeito indesejado, um efeito terapêutico, um efeito adverso e um nível de um biomarcador.

[0049] De acordo com algumas aplicações, a quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente afeta um nível do efeito PD induzido pelo segundo agente.

[0050] De acordo com algumas aplicações, a quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente aumenta um nível do efeito desejado induzido pelo segundo agente.

[0051] De acordo com algumas aplicações, a

quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente aumenta um nível do efeito indesejado induzido pelo segundo agente.

[0052] De acordo com algumas aplicações, o primeiro agente e o segundo agente induzem um efeito desejado de modo sinérgico.

[0053] De acordo com algumas aplicações, cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes é selecionada de modo a alcançar, pelo menos, um efeito PK pré-determinado e/ou um efeito PD pré-determinado induzido de forma independente por cada um dos agentes ao indivíduo.

[0054] De acordo com algumas aplicações, cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes é determinada com base em, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD relativos a uma população.

[0055] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, o ajuste de, pelo menos, uma da primeira quantidade vaporizada pré-determinada e da segunda quantidade vaporizada pré-determinada de modo a alcançar o efeito PK pré-determinado e/ou o efeito PD pré-determinado com base nos dados indicativos de, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido pelo agente no indivíduo.

[0056] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, a geração dos dados através do monitoramento de, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido por, pelo menos, um do primeiro agente e do segundo agente no indivíduo.

[0057] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, a administração via pulmonar de, pelo

menos, duas quantidades vaporizadas pré-determinadas de, pelo menos, um do primeiro agente e do segundo agente de acordo com um regime pré-definido.

[0058] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, o ajuste do regime de modo a alcançar o efeito PK pré-determinado e/ou o efeito PD pré-determinado com base em, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido por, pelo menos, um do primeiro agente e do segundo agente no indivíduo.

[0059] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda, a geração dos dados através do monitoramento de, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD induzido por, pelo menos, um do primeiro agente e do segundo agente no indivíduo;

[0060] De acordo com algumas aplicações, o monitoramento de um efeito PK e/ou de um efeito PD é efetuado a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar.

[0061] De acordo com algumas aplicações, o monitoramento inclui receber dados indicativos de, pelo menos, um efeito PD no indivíduo a partir de, pelo menos, um sensor em comunicação com um controlador associado ao dispositivo inalador.

[0062] De acordo com algumas aplicações, o ajuste baseia-se nos dados recebidos através de um dispositivo de interface de usuário.

[0063] De acordo com algumas aplicações, o ajuste é efetuado em tempo real.

[0064] De acordo com algumas aplicações, o monitoramento de um efeito PK e/ou de um efeito PD induzido

por, pelo menos, um do agente e do segundo agente no indivíduo é efetuado a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar.

[0065] De acordo com algumas aplicações, o efeito PK inclui uma concentração de cada um dos agentes em um determinado volume de um fluido corporal e uma concentração de cada um dos agentes em uma determinada massa de um tecido corporal.

[0066] De acordo com algumas aplicações, o efeito PD pertence a um perfil PD pré-determinado, que varia entre um nível mínimo do efeito desejado e um nível de um efeito indesejado.

[0067] De acordo com algumas aplicações, o perfil PD pré-determinado varia entre um nível mínimo do efeito desejado a um nível mínimo do efeito indesejado.

[0068] De acordo com algumas aplicações, o perfil PD pré-determinado varia entre um nível mínimo do efeito desejado a um nível maior que um nível mínimo do efeito indesejado.

[0069] De acordo com algumas aplicações, a definição de, pelo menos, um efeito desejado e/ou efeito indesejado inclui o recebimento de instruções do indivíduo.

[0070] De acordo com algumas aplicações, o biomarcador inclui um biomarcador detectado de forma invasiva e um biomarcador detectado de forma não invasiva.

[0071] De acordo com algumas aplicações, o biomarcador detectado de forma não invasiva inclui frequência cardíaca, nível de oxigenação (SpO2), pressão arterial, frequência respiratória, temperatura corporal, volume de inalação, expressão facial, estremeção muscular, cãibras,

espasmos, sudorese, coordenação óculo-manual, expansão vascular dos olhos, vermelhidão da conjuntiva e/ou esclera, variação em pressão intraocular, habilidade motora, ataxia, taquicardia sinusal, tremor, arritmias cardíacas, nível de condutância/impedância da pele, convulsão, eletromiografia (EMG), eletrocardiograma (ECG), fotopletismograma (PPG), resposta galvânica da pele (GSR), inibição visual azul-marrom, inibição visual por máscara, Inibição Latente auditiva, Inibição latente visual, Teste de Stroop de Cores e Palavras, Reação simples (tarefas conflitantes), Flexibilidade cognitiva, Raciocínio lógico, Tempo de tomada de decisões, Processamento rápido de informações, Labirinto perceptivo, Direção simulada, Busca visual, Estimativa de tempo, Percepção de tempo, Busca visual, Busca intermitente, Cópia de símbolos, Cancelamento de letras, Remoção alfabética, Cancelamento D2, Brickenkamp D2, Teste de cópia dígito por dígito (DDCT), teste de substituição de símbolos por dígitos (SDST), teste de substituição de dígitos por símbolos (DSST), Vigilância de dígitos, Vigilância, Teste de vigilância Auditiva, tarefa de vigilância de Wesnes/Warburton, Processamento rápido de informações, CRT+Rastreamento de atenção Dividida, Atenção seletiva, Tarefa de Atenção Concentrada, Tarefa de Atenção Emocional, fusão de vibração auditiva, fusão de sinal luminoso, Teste de frequência crítica de fusão de estímulos intermitentes (CFF), Atenção contínua, Aprendizagem com Par Associado, Aprendizagem de Lista de Palavras, Teste das 15 palavras, Condicionamento introdutório, Recordação retardada de palavra, Reconhecimento retardado de palavra, Reconhecimento retardado de figura, Apresentação de palavras, Reconhecimento

de palavras, Memória de trabalho numérica, Memória numérica, Leitura de memória, Teste Auditivo Brown/Peterson, Teste Visual Brown/Peterson, Memória visual espacial, Teste de figura fragmentada, Teste de Pauli, Teste dos blocos de Corsi, Teste de memória de trabalho com dígitos, Teste de memória de trabalho com dígitos (normal), Teste de memória de trabalho com dígitos (reverso), teste de vocabulário WAIS, teste de similaridade WAIS, Fluência vocabular, Fluência verbal, Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de palavras), Tempo de desempenho (Memória de trabalho numérica), Tempo de desempenho (teste de vigilância de dígitos), Tempo de desempenho (Processamento rápido de informações), Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de figura), Tempo de desempenho (Processamento de informações visuais), Teste CRT de Tempo de Reação Simples, Teste Complexo de Tempo de Reação, Teste visual de tempo de reação por escolha, VRT, Teste de Velocidade de resposta visual, ART, Teste de tempo de reação acústica, Teste do labirinto, teste da Espiral de Arquimedes, Teste de Rastreio Crítico, Teste de avaliação por linha traçada, Teste Complexo de Rastreio, teste de rastreio Wiener-Geraet, Flexibilidade de fechamento, Teste WAIS de Montagem de blocos, Teste WAIS de comparação de figuras, Teste de cópia de dígitos, Teste de manipulação motora, Feinmotorik, Análise Grafológica, teste de taxa de toque, Teste de coordenação de alcance lateral de mãos e braços, Teste de alcance aleatório visual de membros superiores, Teste de controle e coordenação motora e Teste de comportamento motor.

[0072] De acordo com algumas aplicações, o efeito desejado corresponde a um sintoma que pode incluir dor, enxaqueca, depressão, déficit de função cognitiva, déficit de

atenção, hiperatividade, transtornos de ansiedade, diarreia, náusea, vômito, insônia, delírio, variações de apetite, disfunção sexual, espasticidade, aumento de pressão intraocular, disfunção da bexiga, tiques, sintomas de Tourette, sintomas de transtorno de estresse pós traumático (PTSD), sintomas de doença inflamatória intestinal (IBD), sintomas de síndrome do intestino irritado (IBS), hipertensão, sintomas hemorrágicos, choque séptico e cardiogênico, dependência e ânsia por drogas, sintomas de abstinência, tremores e outros distúrbios de movimento.

[0073] De acordo com algumas aplicações, o efeito PD é um efeito psicotrópico e/ou um efeito somático.

[0074] De acordo com algumas aplicações, o efeito psicotrópico corresponde a um sintoma, que pode incluir paranoia, ansiedade, ataques de pânico, euforia, pseudoalucinante, ataxia, sedação, variação de percepção consciente, jovialidade, metacognição e introspecção, recordação aumentada (memória episódica), amnésia, variação de sensualidade, variação de consciência de sensação e variação de libido, tontura, ataxia, euforia, alterações perceptivas, distorção temporal, intensificação de experiências sensoriais comuns, memória e atenção de curto prazo, reação prejudicada, atividade de habilidade, fluência verbal, dependência e depressão.

[0075] De acordo com algumas aplicações, o efeito somático corresponde a um sintoma, que inclui náusea, estremeções musculares, cãibras de relaxamento muscular, espasmos, sudorese, ataxia, variação de atividade motora, boca seca e sensação de mãos e pés frios ou quentes, aumento de frequência cardíaca, aumento de fluxo sanguíneo cerebral,

dilatação de passagens bronquiais, dilatação de vasos sanguíneos, vermelhidão dos olhos e dilatação das pupilas, boca seca, sede, fome ou ânsia por comida.

[0076] De acordo com algumas aplicações, a referida pelo menos uma planta inclui Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis, Acacia spp., Amanita muscaria, Yage, Atropa belladonna, Areca catechu, Brugmansia spp., Brunfelsia latifolia, Desmanthus illinoensis, Banisteriopsis caapi, Trichocereus spp., Theobroma cacao, Capsicum spp., Cestrum spp., Erythroxylum coca, Solenostemon scutellarioides, Arundo donax, Coffea arabica, Datura spp., Desfontainia spp., Diplopterys cabrerana, Ephedra sinica, Claviceps purpurea, Paullinia cupana, Argyreia nervosa, Hyoscyamus niger, Tabernanthe iboga, Lagochilus inebriens, Justicia pectoralis, Sceletium tortuosum, Piper methysticum, Catha edulis, Mitragyna speciosa, Leonotis leonurus, Nymphaea spp., Nelumbo spp., Sophora secundiflora, Mucuna pruriens, Mandragora officinarum, Mimosa tenuiflora, Ipomoea violacea, Psilocybe spp., Panaeolus spp., Myristica fragrans, Turbina corymbosa, Passiflora incarnata, Lophophora williamsii, Phalaris spp., Duboisia hopwoodii, Papaver somniferum, Psychotria viridis, spp., Salvia divinorum, Combretum quadrangulare, Trichocereus pachanoi, Heimia salicifolia, Stipa robusta, Solandra spp., Hypericum perforatum, Tabernaemontana spp., Camellia sinensis, Nicotiana tabacum, Nicotiana rustica, Virola theidora, Voacanga africana, Lactuca virosa, Artemisia absinthium, Ilex paraguariensis, Anadenanthera spp., Corynanthe yohimbe, Calea zacatechichi, Coffea spp. (Rubiaceae), Sapindaceae spp., Camellia spp., Malvaceae spp., Aquifoliaceae spp., Hoodia spp. Chamomilla

recutita, Passiflora incarnate, Camellia sinensis, Mentha piperita, Mentha spicata, Rubus idaeus, Eucalyptus globulus, Lavandula officinalis, Thymus vulgaris, Melissa officinalis, Tabaco, Aloe Vera, Angélica, Anis, Ayahuasca (Banisteriopsis caapi), Bérberis, Marroio negro, Lótus Azul, Bardana, Camomila, Cominho, Unha-de-gato, Cravo, Confrei, Seda de milho, Grama-francesa, Damiana, Dente-de-leão, Éfedra, Eucalipto, Onagra, Erva-doce, Matricária, Jasmim-da-Virgínia, Alho, Gengibre, Ginkgo, Ginseng, Solidago, Gotu Kola/Centela, Chá Verde, Guaraná, Espinheiro branco, Lúpulo, Cavalinha, Erva-sagrada, Noz-de-cola, Kratom, Lavanda, Erva-cidreira, Alcaçuz, Rabo-de-leão (dagga selvagem), Raiz de maca, Marshmallow, Ulmária, Cardo mariano, Agripalma, Passiflora, Hortelã-pimenta, Cardo-santo, Beldroega, Folha de framboesa, Papoula-vermelha, Sálvia, Saw Palmetto, Sida cordifolia, Erva-da-vida (abre-sol), Hortelã, Cálamo-aromático, Arruda síria (Peganum harmala), Tomilho, Açafrão, Valeriana, Inhame Silvestre, Absinto, Aquiléia, Erva-mate, Ioimbina e qualquer parte e qualquer combinação respectiva.

[0077] De acordo com algumas aplicações, a referida pelo menos uma planta inclui Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderalis.

[0078] De acordo com algumas aplicações, pelo menos um do primeiro agente farmacologicamente ativo e do segundo agente farmacologicamente ativo inclui Δ9-tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerois (CBG), canabicromeno (CBC), canabinol (CBN), canabinodiol (CBDL), canabiciclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV) e canabitriol (CBT).

[0079] De acordo com algumas aplicações, pelo menos um do primeiro agente farmacologicamente ativo e do segundo agente farmacologicamente ativo inclui Δ9-tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD).

[0080] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, pelo menos, um dos referidos agentes sendo contidos no material vegetal, e o referido sistema inclui:

- um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para administração de forma independente dos agentes ao indivíduo através do aquecimento de, pelo menos, um material vegetal para vaporizar, pelo menos, uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e, pelo menos, uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente; e
- um controlador em comunicação com o dispositivo inalador, configurado para efetuar o aquecimento da primeira quantidade vaporizada pré-determinada de forma sucessiva, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposta com a segunda quantidade vaporizada pré-determinada,
- caracterizado por cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes ser selecionada para induzir no indivíduo, de forma independente, pelo menos, um efeito PK e/ou, pelo menos, um efeito PD.

[0081] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema que inclui:

- um dispositivo inalador de dosagem medida para administração

via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em material vegetal através de aquecimento controlado do referido material vegetal, de modo a vaporizar a pelo menos uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente; e

- um controlador em comunicação com o dispositivo inalador, configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada com base nos dados indicativos de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo.

[0082] De acordo com algumas aplicações, os dados podem ser obtidos através de, pelo menos, um sensor configurado para monitoramento do efeito farmacodinâmico e/ou de um dispositivo de interface de usuário configurado para inserir dados obtidos de, pelo menos, um sensor para monitoramento do referido efeito farmacodinâmico.

[0083] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para receber dados de definição de operação a respeito da quantidade vaporizada pré-determinada a partir de um dispositivo de controle remoto.

[0084] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para receber os dados a partir do sensor e/ou do dispositivo de interface de usuário.

[0085] De acordo com algumas aplicações, o controlador está em comunicação direta e/ou indireta com o sensor e/ou com o dispositivo de interface.

[0086] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada através do controle de, pelo menos, um dentre fluxo de ar, temperatura de aquecimento, taxa

de aquecimento, padrão de aquecimento, duração de aquecimento e qualquer combinação respectiva.

[0087] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada através do controle do tempo de administração via pulmonar.

[0088] De acordo com algumas aplicações, o controle é efetuado em tempo real.

[0089] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada de modo a alcançar um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou um efeito farmacodinâmico pré-determinado com base no efeito farmacodinâmico.

[0090] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para efetuar o ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada em tempo real.

[0091] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para efetuar um regime pré-definido que inclui a administração de, pelo menos, duas quantidades vaporizadas pré-determinadas.

[0092] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para ajuste do regime de modo a alcançar um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou um efeito farmacodinâmico pré-determinado com base no efeito farmacodinâmico.

[0093] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para efetuar o ajuste do regime em tempo real.

[0094] De acordo com algumas aplicações, o

sistema inclui pelo menos um sensor configurado para monitoramento do efeito farmacodinâmico.

[0095] De acordo com algumas aplicações, o sistema inclui um dispositivo de interface de usuário.

[0096] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo de interface de usuário inclui um dispositivo de saída para fornecimento de informações a, pelo menos, um referido indivíduo, um profissional de saúde, uma unidade de memória e um dispositivo remoto.

[0097] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo de interface de usuário inclui um dispositivo smartphone.

[0098] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para monitoramento de, pelo menos, um dentre, pelo menos, um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pré-determinado, com base nos dados recebidos do dispositivo de interface de usuário.

[0099] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para efetuar o ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada em tempo real.

[0100] De acordo com algumas aplicações, o sensor inclui uma tela de toque, um acelerômetro, um sensor de proximidade, um sensor infravermelho, uma câmera, um magnetômetro, um sensor de direcionamento e localização de usuário, um giroscópio, uma bússola, um microfone, um termômetro, um sensor de umidade, um sensor de frequência cardíaca, um sensor de pressão arterial, um sensor de condutância/impedância de pele, um nível de oxigenação sanguínea (SpO2), um sensor de volume de inalação e um sensor

de fluxo de ar.

[0101] De acordo com algumas aplicações, o sistema inclui pelo menos uma unidade de dosagem, a referida unidade de dosagem inclui o material vegetal.

[0102] De acordo com algumas aplicações, o sistema inclui uma pluralidade das unidades de dosagem, e o dispositivo inalador é configurado para utilizar pelo menos uma das unidades de dosagem.

[0103] De acordo com algumas aplicações, cada uma das unidades de dosagem inclui um material vegetal com composição diferente que o pelo menos um agente farmacologicamente ativo.

[0104] De acordo com algumas aplicações, o controlador é configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada através da seleção de, pelo menos, uma das unidades de dosagem de acordo com a composição do pelo menos um agente farmacologicamente ativo.

[0105] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador é configurado pelo controlador para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, pelo menos, um dos referidos agentes sendo contido em, pelo menos, um material vegetal; o referido dispositivo é configurado para vaporizar, pelo menos, uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e, pelo menos, uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente, caracterizado pelo aquecimento ser efetuado, de modo que a primeira quantidade vaporizada pré-determinada seja administrada ao indivíduo de forma sucessiva, concomitante e/ou, pelo menos,

parcialmente sobreposta à referida segunda quantidade vaporizada pré-determinada.

[0106] De acordo com algumas aplicações, a planta inclui Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis, Acacia spp., Amanita muscaria, Yage, Atropa belladonna, Areca catechu, Brugmansia spp., Brunfelsia latifolia, Desmanthus illinoensis, Banisteriopsis caapi, Trichocereus spp., Theobroma cacao, Capsicum spp., Cestrum spp., Erythroxylum coca, Solenostemon scutellarioides, Arundo donax, Coffea arabica, Datura spp., Desfontainia spp., Diplopterys cabrerana, Ephedra sinica, Claviceps purpurea, Paullinia cupana, Argyreia nervosa, Hyoscyamus niger, Tabernanthe iboga, Lagochilus inebriens, Justicia pectoralis, Sceletium tortuosum, Piper methysticum, Catha edulis, Mitragyna speciosa, Leonotis leonurus, Nymphaea spp., Nelumbo spp., Sophora secundiflora, Mucuna pruriens, Mandragora officinarum, Mimosa tenuiflora, Ipomoea violacea, Psilocybe spp., Panaeolus spp., Myristica fragrans, Turbina corymbosa, Passiflora incarnata, Lophophora williamsii, Phalaris spp., Duboisia hopwoodii, Papaver somniferum, Psychotria viridis, spp., Salvia divinorum, Combretum quadrangulare, Trichocereus pachanoi, Heimia salicifolia, Stipa robusta, Solandra spp., Hypericum perforatum, Tabernaemontana spp., Camellia sinensis, Nicotiana tabacum, Nicotiana rustica, Virola theidora, Voacanga africana, Lactuca virosa, Artemisia absinthium, Ilex paraguariensis, Anadenanthera spp., Corynanthe yohimbe, Calea zacatechichi, Coffea spp. (Rubiaceae), Sapindaceae spp., Camellia spp., Malvaceae spp., Aquifoliaceae spp., Hoodia spp. Chamomilla recutita, Passiflora incarnate, Camellia sinensis, Mentha piperita,

Mentha spicata, Rubus idaeus, Eucalyptus globulus, Lavandula officinalis, Thymus vulgaris, Melissa officinalis, Tabaco, Aloe Vera, Angélica, Anis, Ayahuasca (Banisteriopsis caapi), Bérberis, Marroio negro, Lótus Azul, Bardana, Camomila, Cominho, Unha-de-gato, Cravo, Confrei, Seda de milho, Grama-francesa, Damiana, Dente-de-leão, Éfedra, Eucalipto, Onagra, Erva-doce, Matricária, Jasmim-da-Virgínia, Alho, Gengibre, Ginkgo, Ginseng, Solidago, Gotu Kola/Centela, Chá Verde, Guaraná, Espinheiro branco, Lúpulo, Cavalinha, Erva-sagrada, Noz-de-cola, Kratom, Lavanda, Erva-cidreira, Alcaçuz, Rabo-de-leão (dagga selvagem), Raiz de maca, Marshmallow, Ulmária, Cardo mariano, Agripalma, Passiflora, Hortelã-pimenta, Cardo-santo, Beldroega, Folha de framboesa, Papoula-vermelha, Sálvia, Saw Palmetto, Sida cordifolia, Erva-da-vida (abre-sol), Hortelã, Cálamo-aromático, Arruda síria (Peganum harmala), Tomilho, Açafrão, Valeriana, Inhame Silvestre, Absinto, Aquiléia, Erva-mate, Ioimbina e qualquer parte e qualquer combinação respectiva.

[0107] De acordo com algumas aplicações, a planta inclui Cannabis sativa, Cannabis indica, e Cannabis ruderalis.

[0108] De acordo com algumas aplicações, o agente farmacologicamente ativo inclui Δ9-tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerois (CBG), canabicromeno (CBC), canabinol (CBN), canabinodiol (CBDL), canabiciclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV) e canabitriol (CBT).

[0109] De acordo com algumas aplicações, o agente farmacologicamente ativo inclui Δ9-tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD).

[0110] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal, o referido método inclui:

- administração via pulmonar do agente ao indivíduo a partir de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal;
- monitoramento de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo;
- ajuste de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de modo a alcançar, pelo menos, um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pré-determinado com base nos dados gerados através do monitoramento.

[0111] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método para registro de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pela administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal; o referido método inclui:

- administração via pulmonar de uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente ao indivíduo a partir de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar a quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal;

- opcionalmente, a determinação de, pelo menos, um efeito farmacocinético no indivíduo a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar;
- determinação de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico no indivíduo a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar;
- caracterizado pelo efeito farmacodinâmico incluir um efeito desejado, um efeito indesejado, um efeito terapêutico, um efeito adverso e um nível de um biomarcador.

[0112] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método de administração via pulmonar de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo a um paciente (também referido neste documento, de forma intercambiável, como usuário ou indivíduo), o método compreendendo a administração via pulmonar do agente ao paciente a partir de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para liberar pelo menos uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado de uma forma sólida de uma substância que compreende o agente, caracterizado por, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente ser selecionada de modo a exibir pelo menos um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou, pelo menos, um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente.

[0113] De acordo com algumas aplicações, o método compreende, ainda:
- determinação de, pelo menos, um parâmetro farmacocinético e/ou, pelo menos, uma variável farmacocinética e/ou, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico induzido pela

administração via pulmonar do agente no paciente a partir do dispositivo;

- com base no parâmetro farmacocinético e/ou na variável farmacocinética e/ou do parâmetro farmacodinâmico, a determinação da quantidade vaporizada pré-determinada que exibe o perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou o perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente; e

- configuração do dispositivo para administração de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente.

[0114] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, cada um do parâmetro farmacocinético e/ou variável farmacocinética e/ou parâmetro farmacodinâmico é(são) determinado(a)(s) para um paciente individual, de maneira que a quantidade vaporizada pré-determinada seja determinada pessoalmente para o paciente.

[0115] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a administração via pulmonar compreende:

- determinação de, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico e/ou, pelo menos, um parâmetro farmacocinético em um paciente individual, de modo a determinar se a administração via pulmonar de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada exibe o perfil farmacodinâmico pré-selecionado e/ou o perfil farmacocinético pré-selecionado no referido paciente individual;

- se a administração via pulmonar de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente não exibir o perfil farmacodinâmico pré-selecionado e/ou o perfil farmacocinético pré-selecionado no referido paciente individual, a determinação de uma quantidade vaporizada

ajustada do agente que exibe o perfil farmacodinâmico pré-selecionado e/ou perfil farmacocinético no referido paciente individual; e

- reconfiguração do dispositivo para administração da quantidade vaporizada ajustada,

- pela qual, após a reconfiguração, a quantidade vaporizada ajustada é a quantidade vaporizada pré-determinada.

[0116] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o parâmetro farmacodinâmico pessoal é selecionado a partir do grupo consistindo em um efeito terapêutico pessoalmente percebido, um efeito adverso pessoalmente percebido e (presença ou nível de) um biomarcador.

[0117] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o biomarcador é selecionado a partir do grupo consistindo em um biomarcador detectado de forma invasiva e um biomarcador detectado de forma não invasiva.

[0118] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o biomarcador detectado de forma não invasiva é selecionado a partir do grupo consistindo em frequência cardíaca, nível de oxigenação (SpO2), pressão arterial, frequência respiratória, temperatura corporal, volume de inalação, expressão facial, estremeção muscular, cãibras, espasmos, sudorese, coordenação óculo-manual, expansão vascular dos olhos, vermelhidão da conjuntiva e/ou esclera, variação em pressão intraocular, habilidade motora, ataxia, taquicardia sinusal, tremor, arritmias cardíacas, nível de condutância/impedância da pele, convulsão, eletromiografia (EMG), eletrocardiograma (ECG),

fotopletismograma (PPG), resposta galvânica da pele (GSR), inibição visual azul-marrom, inibição visual por máscara, Inibição Latente auditiva, Inibição latente visual, Teste de Stroop de Cores e Palavras, Reação simples (tarefas conflitantes), Flexibilidade cognitiva, Raciocínio lógico, Tempo de tomada de decisões, Processamento rápido de informações, Labirinto perceptivo, Direção simulada, Busca visual, Estimativa de tempo, Percepção de tempo, Busca visual, Busca intermitente, Cópia de símbolos, Cancelamento de letras, Remoção alfabética, Cancelamento D2, Brickenkamp D2, Teste de cópia dígito por dígito (DDCT), teste de substituição de símbolos por dígitos (SDST), teste de substituição de dígitos por símbolos (DSST), Vigilância de dígitos, Vigilância, Teste de vigilância Auditiva, tarefa de vigilância de Wesnes/Warburton, Processamento rápido de informações, CRT+Rastreamento de atenção Dividida, Atenção seletiva, Tarefa de Atenção Concentrada, Tarefa de Atenção Emocional, fusão de vibração auditiva, fusão de sinal luminoso, Teste de frequência crítica de fusão de estímulos intermitentes (CFF), Atenção contínua, Aprendizagem com Par Associado, Aprendizagem de Lista de Palavras, Teste das 15 palavras, Condicionamento introdutório, Recordação retardada de palavra, Reconhecimento retardado de palavra, Reconhecimento retardado de figura, Apresentação de palavras, Reconhecimento de palavras, Memória de trabalho numérica, Memória numérica, Leitura de memória, Teste Auditivo Brown/Peterson, Teste Visual Brown/Peterson, Memória visual espacial, Teste de figura fragmentada, Teste de Pauli, Teste dos blocos de Corsi, Teste de memória de trabalho com dígitos, Teste de memória de trabalho com dígitos (normal), Teste de

memória de trabalho com dígitos (reverso), teste de vocabulário WAIS, teste de similaridade WAIS, Fluência vocabular, Fluência verbal, Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de palavras), Tempo de desempenho (Memória de trabalho numérica), Tempo de desempenho (teste de vigilância de dígitos), Tempo de desempenho (Processamento rápido de informações), Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de figura), Tempo de desempenho (Processamento de informações visuais), Teste CRT de Tempo de Reação Simples, Teste Complexo de Tempo de Reação, Teste visual de tempo de reação por escolha, VRT, Teste de Velocidade de resposta visual, ART, Teste de tempo de reação acústica, Teste do labirinto, teste da Espiral de Arquimedes, Teste de Rastreio Crítico, Teste de avaliação por linha traçada, Teste Complexo de Rastreio, teste de rastreio Wiener-Geraet, Flexibilidade de fechamento, Teste WAIS de Montagem de blocos, Teste WAIS de comparação de figuras, Teste de cópia de dígitos, Teste de manipulação motora, Feinmotorik, Análise Grafológica, teste de taxa de toque, Teste de coordenação de alcance lateral de mãos e braços, Teste de alcance aleatório visual de membros superiores, Teste de controle e coordenação motora e Teste de comportamento motor.

[0119] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o efeito terapêutico pessoalmente percebido corresponde a um sintoma, que é selecionado a partir do grupo consistindo em dor, enxaqueca, depressão, déficit de função cognitiva, déficit de atenção, hiperatividade, transtornos de ansiedade, diarreia, náusea, vômito, insônia, delírio, variações de apetite, disfunção sexual, espasticidade, aumento de pressão intraocular,

disfunção da bexiga, tiques, sintomas de Tourette, sintomas de transtorno de estresse pós traumático (PTSD), sintomas de doença inflamatória intestinal (IBD), sintomas de síndrome do intestino irritado (IBS), hipertensão, sintomas hemorrágicos, choque séptico e cardiogênico, dependência e ânsia por drogas, sintomas de abstinência, tremores e outros distúrbios de movimento.

[0120] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o efeito adverso pessoalmente percebido é um efeito adverso psicotrópico e/ou um efeito adverso somático.

[0121] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o efeito adverso psicotrópico corresponde a um sintoma, que é selecionado a partir de um grupo consistindo em paranoia, ansiedade, ataques de pânico, euforia, pseudoalucinante, ataxia, sedação, variação de percepção consciente, jovialidade, metacognição e introspecção, recordação aumentada (memória episódica), amnésia, variação de sensualidade, variação de consciência de sensação e variação de libido, tontura, ataxia, euforia, alterações perceptivas, distorção temporal, intensificação de experiências sensoriais comuns, memória e atenção de curto prazo, reação prejudicada, atividade de habilidade, fluência verbal, dependência e depressão.

[0122] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o efeito adverso somático corresponde a um sintoma, que é selecionado a partir de um grupo consistindo em náusea, estremeções musculares, cãibras de relaxamento muscular, espasmos, sudorese, ataxia, variação de atividade motora, boca seca e sensação de mãos e pés

frios ou quentes, aumento de frequência cardíaca, aumento de fluxo sanguíneo cerebral, dilatação de passagens bronquiais, dilatação de vasos sanguíneos, vermelhidão dos olhos e dilatação das pupilas, boca seca, sede, fome ou ânsia por comida.

[0123] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a administração via pulmonar compreende, ainda:

- configuração do dispositivo para administrar uma quantidade vaporizada ajustada do agente, a quantidade vaporizada sendo ajustada selecionada, de modo a exibir um perfil farmacodinâmico novamente selecionado do agente no paciente;
- pela qual, após a configuração, a quantidade vaporizada ajustada é a quantidade vaporizada pré-determinada e o perfil farmacodinâmico novamente selecionado é o perfil farmacodinâmico quantidade vaporizada pré-selecionado.

[0124] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo é configurado para administrar a quantidade vaporizada pré-determinada, de modo que um desvio de uma quantidade vaporizada real do agente, a partir da quantidade vaporizada pré-determinada do agente, seja de menos de 20% da quantidade vaporizada pré-determinada.

[0125] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, um desvio de um perfil farmacocinético real a partir de um perfil farmacocinético pré-selecionado seja menor que 40% do perfil farmacocinético pré-selecionado.

[0126] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, um desvio de um perfil farmacodinâmico percebido a partir do perfil farmacodinâmico

pré-selecionado em, pelo menos, um ponto de tempo seja menos de 25% do perfil farmacodinâmico pré-selecionado.

[0127] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o perfil farmacodinâmico pré-selecionado é selecionado a partir do grupo consistindo em:

- um perfil farmacodinâmico em um nível mais baixo que um nível mínimo de um efeito terapêutico,
- um perfil farmacodinâmico que varia entre um nível mínimo do efeito terapêutico e um nível máximo do efeito terapêutico no qual um efeito adverso não seja exibido ou perceptível, e
- um perfil farmacodinâmico em um nível mais alto que um nível mínimo de um efeito adverso.

[0128] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o perfil farmacodinâmico varia entre um nível mínimo do efeito terapêutico e um nível máximo do efeito terapêutico em que um efeito adverso não seja exibido ou perceptível (dentro de uma janela terapêutica).

[0129] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, um desvio de um perfil farmacodinâmico percebido a partir do perfil farmacodinâmico pré-selecionado em, pelo menos, um ponto de tempo seja menos de 25% abaixo do perfil farmacodinâmico pré-selecionado.

[0130] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a variável farmacocinética é selecionada a partir do grupo consistindo em peso corporal, sexo, idade, índice de massa corporal e massa magra.

[0131] De acordo com algumas de quaisquer das

aplicações descritas neste documento, o parâmetro farmacocinético é selecionado a partir do grupo consistindo em concentração máxima plasmática (C_{max}), tempo para alcançar uma concentração máxima plasmática (T_{max}) e exposição total ao longo do tempo ($AUC_{0\rightarrow\infty}$).

[0132] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o parâmetro farmacocinético e/ou o parâmetro farmacodinâmico são determinados durante o monitoramento de, pelo menos, um parâmetro adicional selecionado a partir do grupo consistindo em:

- um sinal vital selecionado a partir do grupo consistindo em frequência cardíaca, nível de oxigenação (SpO2), pressão sanguínea, frequência respiratória e temperatura corporal;
- uma função pulmonar selecionada a partir do grupo consistindo em volume expiratório forçado (FEV1|forced expiratory volume), fluxo máximo mesoexpiratório (MMEF| maximum mid-expiratory flow), capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (DLCO | diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), capacidade vital forçada (FVC| forced vital capacity), capacidade total do pulmão (TLC| total lung capacity) e volume residual (RV | Residual Volume);
- um marcador hematológico selecionado a partir de um grupo consistindo em nível de hemoglobina, índice de hematócitos, contagem de células sanguíneas vermelhas, contagem de células sanguíneas brancas, diferencial de células sanguíneas brancas e contagem de plaquetas;
- um parâmetro de coagulação selecionado a partir do grupo consistindo em tempo de protrombina (PT|prothrombin time), índice de protrombina (PR|prothrombin ratio) e índice normalizado internacional (INR|international normalized

ratio);
- um marcador de função renal selecionado a partir do grupo consistindo em depuração de creatinina (CCr | creatinine clearance), nível de nitrogênio ureico no sangue (BUN | blood urea nitrogen) e taxa de filtração glomerular (GFR | glomerular filtration rate); e
- um marcador de função hepática selecionado a partir do grupo consistindo em nível de aspartato aminotransferase (AST | aspartate aminotransferase), nível de soro de transaminase glutâmico-oxalacética (SGOT|serum glutamic oxaloacetic transaminase), nível de fosfatase alcalina e nível de gama-glutamil-transferase (GGT|gamma-glutamyl-transferase).

[0133] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o método, conforme descrito neste documento, destina-se à administração via pulmonar de, pelo menos, dois agentes farmacologicamente ativos ao paciente, caracterizado pelo dispositivo ser configurado para administração, de forma independente, de uma quantidade vaporizada pré-determinada de cada um de, pelo menos, dois agentes farmacologicamente ativos.

[0134] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o método destina-se à administração de, pelo menos, dois agentes farmacologicamente ativos em um intervalo de tempo pré-determinado.

[0135] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o método destina-se à administração de cada um de, pelo menos, dois agentes farmacologicamente ativos, de forma independente, em uma quantidade vaporizada pré-determinada, caracterizado pela substância compreender os pelo menos dois referidos agentes

farmacologicamente ativos.

[0136] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o método destina-se à administração de uma pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas do agente farmacologicamente ativo, sendo a pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas iguais ou diferentes entre si.

[0137] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas é administrada a partir do dispositivo em intervalos de tempo pré-determinado, sendo os intervalos de tempo iguais ou diferentes entre si.

[0138] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo está em comunicação com um circuito de interface do paciente.

[0139] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para administração via pulmonar de uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo a um paciente, mediante aquecimento controlado de uma forma sólida de uma substância que compreende o agente, caracterizado pela:

- quantidade vaporizada pré-determinada destinar-se à exibição de um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente; e
- quantidade vaporizada pré-determinada do agente ser determinada através da determinação de, pelo menos, um parâmetro farmacocinético e/ou, pelo menos, uma variável farmacocinética e/ou, pelo menos, um parâmetro

farmacodinâmico induzido pela administração via pulmonar do agente no paciente a partir do dispositivo.

[0140] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo é configurado para utilização na comunicação com um circuito de interface do paciente.

[0141] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo é capaz de liberar a quantidade vaporizada pré-determinada, de modo que um desvio de uma quantidade vaporizada real do agente, a partir da quantidade vaporizada pré-determinada do agente, seja de menos de 20% da quantidade vaporizada pré-determinada.

[0142] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo é capaz de liberar a quantidade vaporizada pré-determinada, de modo que um desvio de um perfil farmacocinético real a partir de um perfil farmacocinético pré-selecionado seja menor que 40% do perfil farmacocinético pré-selecionado.

[0143] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo é capaz de liberar a quantidade vaporizada pré-determinada, de modo que um desvio de um perfil farmacodinâmico percebido a partir do perfil farmacodinâmico pré-selecionado em, pelo menos, um ponto de tempo seja menos de 25% do perfil farmacodinâmico pré-selecionado.

[0144] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a administração via pulmonar, o agente, a quantidade vaporizada pré-determinada, o perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou o perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente, pelo

menos, um parâmetro farmacocinético e/ou, pelo menos, uma variável farmacocinética e/ou, pelo menos, o parâmetro farmacodinâmico, o perfil farmacodinâmico novamente selecionado, a quantidade vaporizada ajustada e a determinação de quaisquer das informações anteriores são conforme descritos em qualquer uma das respectivas aplicações.

[0145] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um circuito de interface do paciente utilizado com um dispositivo inalador de dosagem medida, o referido dispositivo configurado para administração via pulmonar de uma pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo a um paciente, o circuito da interface do paciente compreendendo:

- um controlador;
- uma entrada;
- um módulo de comunicação;
- caracterizado: pela pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas ser administrada a partir do dispositivo em intervalos de tempo pré-determinado, as quantidades e/ou intervalos de tempo sendo iguais ou diferentes entre si;
- pela pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas e os intervalos de tempo pré-determinados compreenderem uma dose, uma dosagem e/ou um regime e a entrada ser configurada para receber a dosagem e/ou regime;
- pela entrada ser configurada para interagir com o paciente em tempo real durante a administração via pulmonar do agente, de modo a obter um retorno do paciente;
- pelo controlador ser configurado para modificar, de forma iterativa, de acordo com o retorno, a dosagem e/ou regime

para, a partir daí, derivar uma dosagem e/ou regime ajustado que compreende uma quantidade vaporizada pré-determinada ajustada e intervalos de tempo ajustados; e

- pelo módulo de comunicação ser configurado para comunicar a dose ajustada, a dosagem ajustada e/ou o regime ajustado ao dispositivo MDI.

[0146] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a dosagem e/ou regime é(são) selecionada(o)(s) para exibir, pelo menos, um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou, pelo menos, um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente.

[0147] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o circuito de interface do paciente é configurado em um dispositivo pessoal portátil, um dispositivo de mão, um dispositivo móvel utilizável, um dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado.

[0148] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo pessoal portátil é selecionado a partir de um grupo consistindo em um smartphone, um dispositivo de mão, um dispositivo móvel utilizável, um dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado.

[0149] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o circuito de interface do paciente compreende uma memória na comunicação com o controlador, sendo a memória configurada para armazenar a dosagem e/ou regime e dados de uso do paciente.

[0150] De acordo com alguns de quaisquer aplicações descritas neste documento, o controlador é configurado para modificar a dosagem e/ou regime em resposta

aos dados de uso.

[0151] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o circuito de interface do paciente é configurado para fornecer um conjunto de ferramentas para obtenção de, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico pessoal e/ou, pelo menos, um parâmetro farmacocinético pessoal no paciente.

[0152] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o parâmetro farmacodinâmico pessoal é selecionado a partir de um grupo consistindo em um efeito terapêutico pessoalmente percebido, um efeito adverso pessoalmente percebido e um biomarcador.

[0153] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o conjunto de ferramentas compreende, pelo menos, um aplicativo interativo para auxiliar o paciente na articulação de um nível de, pelo menos, um efeito terapêutico pessoalmente percebido e/ou um nível do efeito adverso pessoalmente percebido e/ou um nível do biomarcador.

[0154] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o aplicativo interativo é um jogo instalado em um smartphone no qual a interface do paciente está configurada.

[0155] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema compreendendo:

- um dispositivo inalador de dosagem medida para administração via pulmonar de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo a um paciente; e

– um circuito de interface do paciente em comunicação com o dispositivo;

– caracterizado por, pelo menos, um circuito de interface do paciente e o dispositivo serem configurados para modificar uma configuração de operação de acordo com pelo menos uma entrada direta e indireta recebida em tempo real do paciente utilizando o dispositivo, a referida configuração de operação compreendendo uma dosagem e/ou regime para administração via pulmonar do agente para o paciente.

[0156] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o sistema é configurado para ajustar a configuração da operação, mantendo simultaneamente a dosagem e/ou regime dentro de um intervalo de segurança personalizado definido conforme o paciente, a fim de evitar lesões ao paciente.

[0157] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a configuração de operação compreende, ainda, um ou mais protocolos para temporização da transferência da dosagem e/ou regime e/ou dos dados de uso entre os componentes do sistema.

[0158] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a configuração de operação define um cronograma para que o circuito de interface do paciente lembre o paciente de utilizar o dispositivo.

[0159] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o sistema compreende, pelo menos, um sensor para medição de, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico no paciente.

[0160] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a interface do paciente

é configurada em um smartphone pessoal e o sensor é um componente padrão do smartphone.

[0161] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o sensor é selecionado a partir de um grupo consistindo em uma tela de toque, uma câmera, um acelerômetro e um microfone.

[0162] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o sensor é um sensor de fluxo compreendido no interior do dispositivo, sendo o referido sensor configurado para detectar um volume de inalação do paciente para estimativa de, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico pessoal do paciente, com base em uma correlação entre o volume de inalação e o parâmetro farmacodinâmico pessoal.

[0163] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o parâmetro farmacodinâmico correlacionado ao volume de inalação é um nível de dor.

[0164] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a entrada direta compreende uma indicação intencional fornecida pelo paciente utilizando o circuito de interface do paciente.

[0165] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a entrada indireta compreende um efeito terapêutico pessoalmente percebido e/ou um efeito adverso pessoalmente percebido obtido pelo circuito de interface do paciente diretamente do paciente.

[0166] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o sistema compreende, ainda, uma interface do médico em comunicação com o circuito

de interface do paciente e o dispositivo, sendo a interface do médico configurada para selecionar as configurações de operação por um médico.

[0167] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o sistema compreende, ainda, um servidor de banco de dados em comunicação com, pelo menos, um referido dispositivo, interface do médico e circuito de interface do paciente.

[0168] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a interface do médico é configurada para comunicação com o servidor de banco de dados para geração da dosagem e/ou do regime para o paciente, e caracterizado pela configuração de operação incluir a dosagem e/ou o regime.

[0169] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a configuração de operação é modificada de acordo com os dados de utilização do paciente.

[0170] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o dispositivo compreende um distribuidor de substância configurado para fornecer o agente, e um controlador para ativar o distribuidor para administração via pulmonar do agente vaporizado ao paciente.

[0171] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método de operação de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para administração via pulmonar de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo a um paciente, o método compreendendo:

– a seleção de uma dosagem e/ou regime para administração via pulmonar do agente ao paciente utilizando o dispositivo;
– obtenção, em tempo real, durante a administração via pulmonar do agente, de uma indicação relacionada a, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pessoal e/ou, pelo menos, um efeito farmacocinético pessoal no paciente; ajuste automático da dose e/ou regime de acordo com a indicação. De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o parâmetro farmacodinâmico pessoal é selecionado a partir do grupo consistindo em um efeito terapêutico pessoalmente percebido, um efeito adverso pessoalmente percebido e (presença ou nível de) um biomarcador.

[0172] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, o efeito terapêutico pessoalmente percebido é uma redução em um nível de um sintoma e o efeito adverso pessoalmente percebido é um efeito adverso psicotrópico e/ou um efeito adverso somático.

[0173] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, a dosagem e/ou regime é pré-selecionado para exibir um acúmulo inicial do agente no paciente, e/ou para manter um perfil farmacocinético e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente por um período de tempo, pelo menos, igual ao da administração via pulmonar do agente.

[0174] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento (para o método, dispositivo, circuito ou sistema), o dispositivo é configurado para administrar pelo menos uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlável de uma forma sólida de uma substância que

compreende o agente.

[0175] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento (para o método, dispositivo, circuito ou sistema) a substância é um material vegetal.

[0176] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento (para o método, dispositivo, circuito ou sistema) a planta é selecionada a partir do grupo consistindo em Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis, Acacia spp., Amanita muscaria, Yage, Atropa belladonna, Areca catechu, Brugmansia spp., Brunfelsia latifolia, Desmanthus illinoensis, Banisteriopsis caapi, Trichocereus spp., Theobroma cacao, Capsicum spp., Cestrum spp., Erythroxylum coca, Solenostemon scutellarioides, Arundo donax, Coffea arabica, Datura spp., Desfontainia spp., Diplopterys cabrerana, Ephedra sinica, Claviceps purpurea, Paullinia cupana, Argyreia nervosa, Hyoscyamus niger, Tabernanthe iboga, Lagochilus inebriens, Justicia pectoralis, Sceletium tortuosum, Piper methysticum, Catha edulis, Mitragyna speciosa, Leonotis leonurus, Nymphaea spp., Nelumbo spp., Sophora secundiflora, Mucuna pruriens, Mandragora officinarum, Mimosa tenuiflora, Ipomoea violacea, Psilocybe spp., Panaeolus spp., Myristica fragrans, Turbina corymbosa, Passiflora incarnata, Lophophora williamsii, Phalaris spp., Duboisia hopwoodii, Papaver somniferum, Psychotria viridis, spp., Salvia divinorum, Combretum quadrangulare, Trichocereus pachanoi, Heimia salicifolia, Stipa robusta, Solandra spp., Hypericum perforatum, Tabernaemontana spp., Camellia sinensis, Nicotiana tabacum, Nicotiana rustica, Virola theidora, Voacanga africana,

Lactuca virosa, Artemisia absinthium, Ilex paraguariensis, Anadenanthera spp., Corynanthe yohimbe, Calea zacatechichi, Coffea spp. (Rubiaceae), Sapindaceae spp., Camellia spp., Malvaceae spp., Aquifoliaceae spp., Hoodia spp. Chamomilla recutita, Passiflora incarnate, Camellia sinensis, Mentha piperita, Mentha spicata, Rubus idaeus, Eucalyptus globulus, Lavandula officinalis, Thymus vulgaris, Melissa officinalis, Tabaco, Aloe Vera, Angélica, Anis, Ayahuasca (Banisteriopsis caapi), Bérberis, Marroio negro, Lótus Azul, Bardana, Camomila, Cominho, Unha-de-gato, Cravo, Confrei, Seda de milho, Grama-francesa, Damiana, Dente-de-leão, Éfedra, Eucalipto, Onagra, Erva-doce, Matricária, Jasmim-da-Virgínia, Alho, Gengibre, Ginkgo, Ginseng, Solidago, Gotu Kola/Centela, Chá Verde, Guaraná, Espinheiro branco, Lúpulo, Cavalinha, Erva-sagrada, Noz-de-cola, Kratom, Lavanda, Erva-cidreira, Alcaçuz, Rabo-de-leão (dagga selvagem), Raiz de maca, Marshmallow, Ulmária, Cardo mariano, Agripalma, Passiflora, Hortelã-pimenta, Cardo-santo, Beldroega, Folha de framboesa, Papoula-vermelha, Sálvia, Saw Palmetto, Sida cordifolia, Erva-da-vida (abre-sol), Hortelã, Cálamo-aromático, Arruda síria (Peganum harmala), Tomilho, Açafrão, Valeriana, Inhame Silvestre, Absinto, Aquiléia, Erva-mate, Ioimbina e qualquer parte e qualquer combinação respectiva.

[0177] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento (para o método, dispositivo, circuito ou sistema) a planta é selecionada a partir do grupo consistindo em Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderalis.

[0178] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento (para o método,

dispositivo, circuito ou sistema) o agente farmacologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em Δ9-tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerois (CBG), canabicromeno (CBC), canabinol (CBN), canabinodiol (CBDL), canabiciclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV) e canabitriol (CBT).

[0179] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento (para o método, dispositivo, circuito ou sistema) o agente farmacologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em Δ9-tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD).

[0180] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento, qualquer um dentre o método, dispositivo, circuito ou sistema descrito neste documento destina-se ao uso no tratamento de condição médica em um indivíduo em necessidade respectiva.

[0181] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações descritas neste documento (para o método, dispositivo, circuito ou sistema), a condição médica ou um sintoma associado à respectiva condição é aliviado através da administração via pulmonar de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo.

[0182] Salvo disposição em contrário, todos os termos técnicos e/ou científicos utilizados neste documento possuem o mesmo significado que o normalmente compreendido por alguém com habilidade comum na técnica a qual o presente pedido de patente de invenção pertence. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos neste documento possam ser utilizados na prática ou em testes das

aplicações do presente pedido de patente de invenção, alguns métodos e/ou materiais serão descritos abaixo. Em caso de conflito, o relatório descritivo da patente, incluindo as definições, prevalecerá. Adicionalmente, os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não deverão ser necessariamente limitantes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS DIVERSAS VISUALIZAÇÕES DOS DESENHOS.

[0183] O arquivo de patente ou pedido contém, pelo menos, um desenho executado em cores.

[0184] Algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção são descritas neste documento, apenas para fins exemplares, com referência aos desenhos anexos. Agora, com referência específica aos desenhos em detalhes, salienta-se que as especificidades mostradas são apenas exemplares e para fins de discussão ilustrativas das aplicações do presente pedido de patente de invenção. Neste sentido, a descrição tomada junto com os desenhos torna aparente àqueles especialistas na técnica como as aplicações do presente pedido de patente de invenção podem ser praticadas.

Nos desenhos:

[0185] A figura 1 (Histórico da Técnica) é uma fotografia de um dispositivo inalador de dose medida (Syqe Inhaler Exo™), de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0186] A figura 2 apresenta gráficos comparativos que mostram os níveis de plasma Δ^9-THC após a inalação de dose única de 15,1 ± 0,1 mg de cannabis flos moído, contendo 3,08 ± 0,02 g Δ^9-THC, utilizando um dispositivo inalador de dose medida, de acordo com algumas

aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0187] A figura 3 apresenta um gráfico que mostra a escala analógica visual (VAS | visual analog scale) da intensidade da dor após a inalação de dose única de 15,1±0,1 mg de cannabis flos moído, contendo 3,08±0,02 mg de Δ^9-THC.

[0188] A figura 4 apresenta um gráfico que mostra a pressão arterial e a frequência cardíaca após a inalação de dose única de 15,1±0,1 mg de cannabis flos moído, contendo 3,08 ± 0,02 mg de Δ^9-THC.

[0189] A figura 5 apresenta um gráfico que mostra o escore de satisfação para inalação de cannabis flos moído comparado ao fumo de Cannabis flos.

[0190] A figura 6 é um gráfico de barras que apresenta médias e limites de confiança de 95% de níveis C_{max} de plasma por mg de Δ^9-THC administrado por via intravenosa, por vaporização e fumo (Histórico da Técnica, consulte o Exemplo 2 abaixo), comparado ao C_{max} de plasma de Δ^9-THC obtido através da inalação utilizando um dispositivo, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção. Os números entre parênteses representam as referências relacionadas conforme indicadas no Exemplo 2 abaixo.

[0191] A figura 7 é um gráfico de barras que apresenta a variabilidade interindividual (coeficiente de variação, CV (%)) de C_{max} de plasma Δ^9-THC obtido através de métodos de administração por vaporização, fumo, oral e sublingual (Histórico da Técnica, consulte o Exemplo 2 abaixo), comparado ao C_{max} de plasma Δ^9-THC obtido através de inalação utilizando um dispositivo de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção. Os

números entre parênteses representam as referências relacionadas, conforme indicadas no Exemplo 2 abaixo.

[0192] A figura 8 apresenta um exemplo representativo de administração via pulmonar de três quantidades vaporizadas pré-determinadas (dosagem calculada) por um período de tempo de 3 horas, conforme determinado para o Paciente X.

[0193] A figura 9 é um diagrama esquemático de um sistema, compreendendo um dispositivo inalador, uma interface do médico e/ou uma interface do paciente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0194] A figura 10 é um fluxograma de um método para prescrição de um regime personalizado a um paciente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0195] As figuras 11A, 11B, 11C e 11D são um diagrama esquemático (FIG. 11A) e capturas de tela (FIGs. 11B, 11C e 11D) de uma interface do médico para seleção e prescrição de um regime a um paciente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0196] A figura 12 é um fluxograma de um método para obtenção de um parâmetro farmacodinâmico (PD) pessoal de um paciente e modificação respectiva de um regime, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0197] As figuras 13A, 13B, 13C, 13D e 13E são capturas de tela de uma interface do paciente (FIGs. 13A, 13C, 13E) e representações gráficas de um perfil farmacodinâmico e um perfil farmacocinético do paciente antes e depois da

obtenção de um efeito PD pessoal (FIGs. 13B e 13D, respectivamente), de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0198] A figura 14 é um fluxograma de um método para obtenção de um ou mais biomarcadores utilizando um dispositivo portátil pessoal e/ou utilizando o dispositivo inalador, e opcionalmente modificando a dose e/ou o regime adequadamente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0199] As figuras 15A, 15B e 15C são capturas de tela de uma interface do paciente, compreendendo várias aplicações para obtenção de biomarcadores e/ou para auxiliar um paciente na determinação de um efeito adverso e/ou terapêutico percebido, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0200] A figura 16 é um diagrama esquemático de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para fornecer administração via pulmonar automatizada e controlada de um ou mais agentes ativos, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0201] As figuras 17A-D são diagramas esquemáticos de um dispositivo inalador (FIG. 17A) e um cartucho, também referido neste documento, de forma intercambiável, como "unidade de dosagem" ou "cartucho de dosagem", de um dispositivo inalador, compreendendo, opcionalmente, dosagens distintas (FIG. 17B) e outras características opcionais (FIG. 17C-D), de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0202] A figura 18 é um fluxograma de um método de tratamento de um paciente individual utilizando um sistema

de acordo com a Figura 9, mantendo o paciente dentro de uma janela terapêutica personalizada, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0203] A figura 19 apresenta um fluxograma de um procedimento para determinação e administração de dosagem pessoal e/ou regime para tratamento de dor neurológica em indivíduo humano.

[0204] A figura 20 é uma representação gráfica de um regime para tratamento de dor e insônia através de administração via pulmonar de um agente ativo, caracterizado pela linha vermelha representar o nível de dor, e a linha verde representar o nível sanguíneo do agente ativo, em que o agente ativo é simultaneamente analgésico e sedativo.

[0205] A figura 21 é uma representação gráfica de um regime para tratamento de dor através de administração via pulmonar de uma combinação de dois agentes ativos, THC e CBD, caracterizado pela linha tracejada representar o nível do efeito adverso (psicotrópico), e a linha sólida representar o nível de dor, e em que o THC é inalado através da utilização de uma unidade de dosagem de 0,5 mg (triângulo vazio), 1,2 mg (triângulo cinza) e 2,4 mg (triângulo preto) e o CBD é inalado através da utilização de uma unidade de dosagem de 25 mg (losango vazio).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0206] O presente pedido de patente de invenção, em algumas aplicações respectivas, refere-se à farmacologia e, mais particularmente, mas não exclusivamente, aos métodos, dispositivos e sistemas para administração pulmonar controlada de agentes ativos.

[0207] Antes de explicar detalhadamente, pelo

menos, uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, deve-se entender que o presente pedido de patente de invenção, não é necessariamente limitado em sua aplicação aos detalhes estabelecidos na descrição a seguir ou demonstrados pelos Exemplos.

[0208] Conforme discutido acima neste documento, as dificuldades associadas à administração controlada de agentes farmaceuticamente ativos oriundos de substâncias naturais, de acordo com práticas farmacológicas reconhecidas, limitam o uso medicinal de algumas substâncias naturais clinicamente avaliadas, tais como as substâncias ativas encontradas em plantas e ervas, sendo a cannabis o exemplo mais proeminente. A falta de capacidade de determinação e controle preciso e correto de dosagens é um dos maiores obstáculos para adição das substâncias naturais como grandes elementos no arsenal de substâncias farmacêuticas disponível para tratamento de várias condições médicas. Além disso, a falta de um método para administração de agentes ativos a partir de substâncias naturais, de acordo com protocolos e regulamentos farmacêuticos padronizados e reconhecidos, impede que os profissionais da saúde prescrevam tratamentos à base destas substâncias.

[0209] Regulamentos farmacológicos tradicionais ditam que um tratamento para uma condição médica que utilize um agente farmaceuticamente ativo deve basear-se em uma dose com eficácia terapêutica, administrada de acordo com um regime com eficiência terapêutica, enquanto são tomadas todas as medidas para manter equilíbrio entre os efeitos terapêuticos e os efeitos adversos.

[0210] Conforme discutido de forma mais

detalhada acima, um dispositivo inalador de dosagem medida (MDI | metered dose inhaler), capaz de administrar agentes ativos derivados de plantas, tais como canabinoides a partir da cannabis, de forma consistente e precisa, foi divulgado no WO 2012/085919. A figura 1 apresenta um exemplo representativo deste dispositivo inalador. Durante a idealização do presente pedido de patente de invenção, foi postulado que este dispositivo MDI pode preencher a lacuna entre a utilização de substâncias naturais contendo agentes farmaceuticamente ativos de efeitos promissores, e regulamentos farmacológicos tradicionais, porém restritivos, para uso de qualquer agente farmacologicamente ativo no tratamento de qualquer condição médica.

[0211] Ao reduzir o presente pedido de patente de invenção à prática, os presentes inventores conduziram um estudo farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) (estudo PK/PD) de administração via pulmonar (inalação) de um canabinoide a partir da cannabis a um indivíduo humano, conduzido de acordo com protocolos farmacologicamente aceitos, e que demonstrou que um dispositivo MDI preciso pode ser utilizado para administrar pelo menos um canabinoide a partir da cannabis. Este estudo também demonstrou que o dispositivo MDI utilizado é muito mais eficiente e eficaz na liberação de dosagens precisas e reprodutíveis de agente(s) ativo(s) vaporizado(s) a partir da cannabis comparado a outros métodos e dispositivos conhecidos na técnica. Conforme utilizado neste documento, os termos "farmacocinético/farmacodinâmico" e "PD/PD" significam farmacocinético e/ou farmacodinâmico.

[0212] Os resultados do estudo abrem caminho

para a administração via pulmonar de uma ampla gama de materiais vegetais naturais, de acordo com práticas e regulamentos farmacêuticos amplamente reconhecidos, utilizando o referido dispositivo MDI preciso. Estes tipos de administração por via pulmonar podem ser utilizados no tratamento de uma ampla variedade de condições médicas, nas quais agentes vaporizados nos referidos materiais vegetais naturais são benéficos para tratamento da condição médica e/ou alívio de um sintoma da condição.

[0213] Este estudo PK/PD demonstrou uma capacidade de fornecimento de meios analíticos para determinação e personalização de uma dosagem e/ou regime com eficácia terapêutica para tratamento de dor neurológica em um indivíduo humano. Esta dosagem e/ou regime é capaz de manter o tratamento dentro dos limites da janela terapêutica do THC no indivíduo humano, em particular, a dosagem e/ou regime pode proporcionar um perfil farmacocinético preciso e/ou reprodutível que fornece um perfil farmacodinâmico pré-determinado de THC no indivíduo necessitado.

[0214] Conforme utilizados neste documento, os termos "janela terapêutica" e "janela farmacêutica" são intercambiáveis e referem-se à gama de efeitos farmacodinâmicos induzidos por uma variedade de doses de um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s), fornecendo um equilíbrio entre um ou mais efeitos (positivos) desejados e um ou mais efeitos adversos (negativos). De acordo com algumas aplicações, a janela terapêutica/farmacêutica é referida como um perfil farmacodinâmico. A janela pode referir-se a um determinado ponto no tempo ou pode compreender um período de tempo de qualquer extensão, incluindo, por exemplo, minutos,

horas, dias ou períodos maiores, menores ou qualquer outro período intermediário. A conveniência e inconveniência de um efeito pode ser definida com base em uma variedade de critérios, e incluem, sem limitação, práticas, regras e regulamentos médicos, normas culturais e demográficas, fatores genéticos e preferências e tolerâncias pessoais. Por exemplo, a conveniência e inconveniência de um efeito podem ser definidas com base na finalidade do tratamento, e com base em valores geralmente aceitáveis e podem, opcionalmente, considerar outros parâmetros como preferência do paciente, capacidade e atividade. Convém notar que um determinado efeito pode ser considerado desejado em alguns casos, mas indesejado em outros, e vice-versa.

[0215] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, os métodos, dispositivos e sistemas fornecidos neste documento são capazes de vaporizar uma quantidade vaporizada pré-determinada de um agente ativo que induziu um ou mais efeitos farmacodinâmicos pré-determinados em um determinado indivíduo ou uma população de indivíduos, caracterizado pelo efeito farmacodinâmico pré-determinado pertencer a um perfil farmacodinâmico pré-determinado que pode variar entre um nível mínimo de um efeito desejado e qualquer nível de um efeito indesejado.

[0216] Em algumas aplicações, uma janela farmacêutica compreende efeitos farmacodinâmicos que variam entre o nível mais baixo de um tratamento eficaz de uma condição médica (efeito terapêutico; p.ex., alívio de dor) até o nível mais alto de efeitos adversos toleráveis (p.ex., efeito psicotrópico tolerável, conforme descrito neste

documento). Opcionalmente, a janela terapêutica pode ser correlacionada a um equilíbrio selecionado entre efeitos terapêuticos e efeitos adversos. Por exemplo, os efeitos indesejados são suficientemente toleráveis ou mesmo minimizados, enquanto os efeitos desejados alcançam, pelo menos, um nível mínimo aceitável ou um nível mínimo obrigatório (p.ex., preservação de vida ou preservação de função de um órgão ou sistema do usuário). Opcionalmente, um efeito adverso pode ser limitado de acordo com uma probabilidade de dados graves ou irreversíveis ao gosto ou bem-estar do indivíduo. No entanto, diversos equilíbrios alternativos podem ser obtidos e um deles pode escolher entre as janelas terapêuticas opcionais com base nas preferências do usuário.

[0217] Por todo o presente documento, o termo "paciente" é utilizado de forma intercambiável com os termos "indivíduo", "usuário" e "pessoa em necessidade respectiva" para referir-se à entidade que utiliza quaisquer dispositivos e sistemas ora fornecidos e é o indivíduo alvo de qualquer um dos métodos fornecidos neste documento.

[0218] Uma janela terapêutica pode ser correlacionada, através de perfil farmacocinético, a uma gama de quantidades de um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s). Por exemplo, uma janela terapêutica pode ser definida como uma variedade de quantidades de um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s) que varia(m) entre uma quantidade que confere um efeito desejado (um efeito terapêutico, em que a quantidade é uma quantidade com eficácia terapêutica ou dose terapêutica) e uma quantidade que causa mais que um nível aceitável ou tolerável de efeitos

indesejados (p.ex., efeitos adversos). Logo, por exemplo, um agente farmaceuticamente ativo com uma janela terapêutica pequena deve ser administrado com grande cuidado e controle, de modo a permanecer entre a quantidade com eficácia terapêutica e a quantidade que causa um efeito adverso.

[0219] Um índice terapêutico pode ser expressado através de uma razão terapêutica (TR | therapeutic ratio), que é a razão entre a dosagem tóxica (TD | toxic dose) ou dosagem letal (LD | lethal dose) e a dosagem eficaz (ED | effective dose). Quanto maior a TR, mais seguro é o medicamento. Por exemplo, tetraidrocanabinol (THC) possui um índice terapêutico de 1000 e é, portanto, considerada um agente ativo seguro, enquanto a digoxina, um glicosídeo cardíaco, possui índice terapêutico de aproximadamente 2:1, o que significa que é um medicamento que requer altos níveis de monitoramento medicamentoso. Por conseguinte, uma janela terapêutica é afetada, em algumas aplicações, pelo índice terapêutico de um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s) e suas combinações respectivas.

[0220] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método de administração via pulmonar de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo a um paciente, realizado através da administração via pulmonar do agente ao paciente utilizando um dispositivo inalador de dosagem medida, caracterizado pelo dispositivo ser configurado para liberar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado de uma substância que contenha o agente, em que a quantidade é definida de modo a alcançar, pelo menos, um efeito pré-

determinado em um indivíduo, tal como um efeito farmacodinâmico pré-determinado.

[0221] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido, neste documento, um método de vaporização de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal e adequado para administração via pulmonar a um paciente, realizada através da utilização de um dispositivo inalador de dosagem medida, caracterizado pelo dispositivo ser configurado para liberar pelo menos uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal, em que a quantidade é definida de modo a alcançar, pelo menos, um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pré-determinado induzido pelo referido agente no indivíduo mediante administração via pulmonar do agente ao paciente.

[0222] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido, neste documento, uma utilização do inalador de dosagem medida para vaporização de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal, adequado para administração via pulmonar a um paciente, caracterizado pelo referido dispositivo ser configurado para liberar pelo menos uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal, em que a quantidade é definida de modo a alcançar, pelo menos, um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pré-determinado induzido pelo referido agente no indivíduo, mediante

administração via pulmonar do agente ao paciente.

[0223] Deve-se entender que o agente farmaceuticamente ativo pode estar em forma sólida ou líquida, e deve-se também notar que o agente está contido na forma sólida de uma substância descrita neste documento. De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, o agente farmaceuticamente ativo pode ser vaporizado através do calor, logo, pode ser liberado da substância através da vaporização induzida pelo calor.

[0224] De acordo com algumas aplicações, a substância que contém, pelo menos, um agente ativo vaporizável é, por exemplo, um material vegetal. Em algumas aplicações, o agente ativo é um agente de ocorrência natural, nomeadamente, o agente ocorre (é produzido) naturalmente dentro da planta. Alternativamente, a substância é um material orgânico que contém, ou consiste em, por exemplo, um ou mais material(is) vegetal(is) natural(is), ou um material sintético que pode compreender, pelo menos, um agente ativo vaporizável. Em algumas aplicações, a forma sólida de uma substância compreende uma pluralidade de agentes ativos vaporizáveis, são extraídos ou derivados de fontes naturais ou orgânicas, tais como plantas, fungos, bactérias e similares.

[0225] Em algumas aplicações, a substância é uma matéria vegetal natural. Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, a matéria vegetal é processada sem causar danos ao agente ativo vaporizável na matéria vegetal. Opcionalmente, a matéria vegetal conserva uma estrutura vegetal macroscópica.

[0226] A quantidade da substância utilizada no

dispositivo MDI pode ser determinada com base no conteúdo do agente vaporizável respectivamente contido e na quantidade vaporizada pré-determinada necessária para liberação respectiva. A quantidade da substância utilizada no dispositivo MDI pode variar de 20 a 500 mg, 10 a 200 mg, 9 a 150 mg, 8 a 100 mg, 7 a 50 mg, 5 a 20 mg, 1 a 10 mg, 10 a 70 mg, 10 a 60 mg, 12 a 50 mg, 12 a 40 mg, 15 a 40 mg, 12 a 30 mg ou 12 a 25 mg.

[0227] Os termos "agente farmaceuticamente ativo", "agente biologicamente ativo", "agente ativo" e "agente" são utilizados neste documento de forma intercambiável e referem-se a um composto, um polímero, conjugado ou complexo ou qualquer combinação respectiva que exerça efeito fisiológico ou psicológico quando administrado a um indivíduo. Tipicamente, o agente farmaceuticamente ativo ou substância biologicamente ativa exerce um efeito fisiológico ou psicológico mediante administração via pulmonar respectiva por meio de um caminho sistêmico (p.ex., sangue, linfa) a um órgão alvo. O agente pode ser de origem natural ou sintética. Exemplos não limitantes de agentes ativos incluem agentes ativos CNS, agentes quimioterápicos, agentes sedativos ou analgésicos e um agente psicotrópico. No contexto das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o agente farmaceuticamente ativo é um agente de ocorrência natural encontrado em uma substância de ocorrência natural (p.ex., uma substância vegetal natural, conforme descrito neste documento), ou um metabólito respectivo. Estes termos também incluem, exceto indicado em contrário, dois ou mais agentes.

[0228] De acordo com algumas aplicações do

presente pedido de patente de invenção, o método é realizado utilizando um MDI capaz de administrar, de forma reprodutível e precisa, uma quantidade de, pelo menos, um agente vaporizável através de aquecimento da forma sólida de uma substância. Estes requisitos de MDI são atendidos, em um exemplo não limitante, de um MDI conforme divulgado no Pedido de Patente Norte-Americana nº 13/997.302 ou WO 2012/085919, ambos incorporados neste documento como referência, na íntegra, como se inteiramente fornecidos neste documento.

[0229] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo MDI é um dispositivo, conforme descrito pelo WO 2012/085919, incluindo qualquer uma das aplicações descritas no referido documento, e qualquer combinação respectiva.

[0230] O termo "quantidade vaporizada", conforme utilizado neste documento, refere-se à quantidade de um agente em forma de vapor, considerando que a forma/quantidade de vapor é obtida através de elementos de aquecimento no dispositivo MDI. Deve-se notar aqui que, em algumas aplicações, a quantidade de agente vaporizado, no contexto do presente pedido de patente de invenção, não é uma quantidade estimada, mas representa a quantidade vaporizada real mediante o referido aquecimento.

[0231] O termo "quantidade vaporizada pré-determinada" refere-se a uma quantidade liberada, de forma proposital ou consciente, a partir do dispositivo MDI, sendo a magnitude da referida quantidade determinada pela escolha ou concepção de uma dosagem e/ou protocolo de regime, conforme descrito neste documento. No contexto de algumas aplicações, o termo "dosagem" representa uma quantidade vaporizada pré-

determinada. Deve-se notar que uma quantidade vaporizada pré-determinada é correlacionada a uma quantidade disponível presente no dispositivo e que se pode pré-medir a quantidade disponível presente no dispositivo, ou medir a quantidade disponível presente no dispositivo em conjunto com o evento de administração e, a partir daí, pré-configurar, reiniciar, ajustar e/ou reajustar a quantidade vaporizada pré-determinada adequadamente.

DETERMINAÇÃO DE DOSAGEM INICIAL E CALIBRAGEM DO DISPOSITIVO:

[0232] De acordo com algumas aplicações, o método é realizado tal que a quantidade vaporizada pré-determinada seja selecionada/controlada para exibir um perfil farmacocinético pré-selecionado (também referido, neste documento, como pré-determinado) e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado ou pré-determinado do agente no paciente.

[0233] Em algumas aplicações, a quantidade vaporizada pré-determinada é selecionada/determinada de modo arbitrário, enquanto o dispositivo MDI é configurado para vaporizar e administrar esta quantidade de modo consistente e preciso, por qualquer número de usos e inalações, utilizando qualquer fonte do agente ativo (substância; material vegetal; combinação de material vegetal com outro material, etc.) De acordo com algumas aplicações, uma quantidade vaporizada pré-determinada de um agente pode ser determinada com base na medição da quantidade do agente por massa unitária da substancia da qual o agente será vaporizado. Esta medição pode ser realizada por procedimentos tradicionais; desta forma, vários lotes e fontes da substância podem ser padronizadas de acordo com a quantidade relativa do agente por unidade de

massa da substância.

[0234] Deve-se notar aqui que, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, exibir um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado significa que a quantidade vaporizada do agente foi pré-determinada com base nos estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) conduzidos em, pelo menos, um indivíduo, através de administração via pulmonar do agente utilizando um dispositivo MDI configurado para liberação consistente e precisa de uma quantidade vaporizada do agente mediante aquecimento de uma substância sólida que compreende o respectivo agente. Deve-se também notar, neste documento, que de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, ao exibir um perfil farmacocinético pré-selecionado, significa que, pelo menos, um perfil farmacocinético desejado foi identificado, e, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente demonstrou o perfil farmacocinético desejado em um indivíduo. Nota-se também, neste documento, que de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, ao exibir um perfil farmacodinâmico pré-selecionado, significa que, pelo menos, um perfil farmacodinâmico desejado foi identificado, e, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente demonstrou o perfil farmacodinâmico desejado em um indivíduo.

[0235] Em algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, os termos “pré-selecionado” e “pré-determinado” referem-se, ou são utilizados de forma intercambiável, aos termos “destinado”, “desejado” ou “desejável”, ou aos termos “eficaz”, “necessário” e “terapêutico”.

[0236] Nota-se também, neste documento, que a identificação de um perfil farmacocinético desejado e/ou um perfil farmacodinâmico desejado é tipicamente proporcionada através da condução de estudos PK/PD para um agente farmaceuticamente ativo em um indivíduo de um grupo respectivo. Nota-se também, neste documento, que a habilidade de conduzir estudos PK/PD amplamente reconhecidos em um indivíduo particular ou em um grupo respectivo para um agente farmaceuticamente ativo, administrado através de inalação (administração via pulmonar), mediante liberação controlada e reprodutível de uma quantidade vaporizada do agente através de aquecimento de uma amostra sólida de uma substância, é possibilitada (permitida), por exemplo, por um dispositivo MDI tal como o divulgado no WO 2012/085919, que pode utilizar um material vegetal como fonte do(s) agente(s) ativo(s).

[0237] Em algumas aplicações, o termo "quantidade vaporizada pré-determinada" é também utilizado, neste documento, para descrever a quantidade do agente determinado com base nos dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), em particular, uma quantidade vaporizada que foi determinada pela definição de efeitos PK/PD (parâmetros) para o agente em um ou mais pacientes.

[0238] Em algumas aplicações, a configuração do dispositivo MDI para liberar uma quantidade pré-determinada conforme definido neste documento significa, em algumas aplicações, calibrar o dispositivo para exibir um perfil PK pré-selecionado e/ou um perfil PD pré-selecionado.

[0239] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método

é realizado pelo ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada, de modo a alcançar um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou um efeito farmacodinâmico pré-determinado com base nos dados indicativos de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo.

[0240] Em algumas aplicações, o método inclui, ainda, a geração dos dados indicativos para monitoramento de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo.

[0241] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método é realizado pelo monitoramento e/ou determinação de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, uma variável farmacocinética e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico, sendo estes termos definidos neste documento, induzido por administração via pulmonar do agente farmaceuticamente ativo a um paciente utilizando o dispositivo MDI.

[0242] Com base no efeito farmacocinético e/ou na variável farmacocinética e/ou no parâmetro farmacodinâmico, a determinação da quantidade vaporizada pré-determinada que exibe o perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou o perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente; e

– ajuste do dispositivo MDI para administração da quantidade vaporizada pré-determinada do agente.

[0243] Conforme utilizado neste documento, a expressão "perfil farmacocinético" refere-se a uma concentração corporal de um agente farmaceuticamente ativo,

ou um metabólito respectivo (p.ex., um metabólito ativo), em particular, uma concentração do agente ou de um metabólito respectivo em um sistema fisiológico de um organismo (corpo inteiro, sangue, plasma, linfa, tecido, órgão ou similares) ao qual o composto foi administrado, em função do tempo. Tipicamente, um perfil farmacocinético (PK) é considerado a partir de um ponto no tempo de administração do composto até um ponto no tempo em que o composto não é mais detectável no organismo, ou até qualquer período intermediário de tempo compreendido entre a administração do composto e um tempo em que o referido composto não é mais detectável no organismo (p.ex., devido à excreção); logo, um perfil PK descreve a concentração corporal em um sistema fisiológico específico de um composto específico entre a administração e a dissipação, conforme afetado pelos mecanismos de liberação, distribuição, metabolismo e excreção/secreção do composto. Uma vez que cada organismo, e cada organismo individual dentro de um genus de um organismo, reage de modo diferente à administração do agente, um perfil PK pode ser diferente e, em alguns casos, altamente variável de indivíduo para indivíduo, e pode ser diferente dentro de um indivíduo particular com base em um estado fisiológico atual, condição médica, condições ambientais e até hora do dia.

[0244] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, um perfil farmacocinético é alcançado através do fornecimento de um indivíduo com um ou mais dentre as informações a seguir:

Uma dosagem – uma única quantidade de um composto ou agente a ser administrado; e/ou

Um regime – uma pluralidade de dosagens pré-determinadas

que podem ser distintas em quantidade ou similar, dadas em diversos intervalos de tempo, que podem ser iguais ou diferentes em termos de duração. Em algumas aplicações, um regime também compreende um tempo de um período de administração (p.ex., período de administração do agente, ou período de tratamento).

[0245] Alternativamente, um regime é uma pluralidade de uma pluralidade pré-determinada de quantidades vaporizadas pré-determinado dadas em intervalos de tempo pré-determinados.

[0246] Deve-se notar que o perfil PK pode ser determinado de acordo com uma mudança de um efeito PK (parâmetro) em função do tempo, ou de uma combinação de efeitos PK em função do tempo.

[0247] Um perfil PK é tipicamente avaliado em uma concentração em uma escala de tempo, utilizando efeitos PK medidos diretamente e/ou indiretamente. Por exemplo, um perfil PK pode ser uma concentração de plasma de um determinado agente farmaceuticamente ativo em um indivíduo em função do tempo.

[0248] O termo "perfil farmacocinético pré-selecionado", conforme utilizado neste documento, refere-se a um perfil PK que foi selecionado como desejável.

[0249] Um perfil PK pré-selecionado pode ser selecionado desde que seja constatado como eficaz na realização de um efeito farmacodinâmico desejado em um indivíduo, conforme descrito em qualquer uma das respectivas aplicações (p.ex., para manter um indivíduo dentro de uma janela terapêutica, conforme descrito neste documento).

[0250] Os termos "parâmetro farmacocinético",

"efeito farmacocinético", conforme utilizados de forma intercambiável neste documento, referem-se a um efeito fisiológico mensurável e quantificável em um indivíduo, que diz respeito à presença de um agente farmaceuticamente ativo em um indivíduo. Efeitos PK são expressões diretas ou indiretas de um grupo de processos fisiológicos que incluem absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de um agente farmaceuticamente ativo em um indivíduo.

[0251] Efeitos PK tipicamente incluem, sem limitação:

- C_t, que é a concentração de um agente, conforme determinada, medida ou avaliada em um sistema fisiológico específico (p.ex., no plasma), após sua administração (administração, p.ex., administração via pulmonar) de uma dosagem ou regime a um indivíduo;
- C_{max}, que é o pico de concentração de um agente, conforme determinado, medido ou avaliado em um sistema fisiológico específico (tipicamente no plasma), após sua administração ao indivíduo;
- T_{max}, que é o tempo decorrido entre a administração e a chegada até C_{max};
- A área sob a curva ($AUC_{0\rightarrow\infty}$; zero a infinito), que é a integral da curva de concentração em função do tempo, tipicamente após uma única dose ou em estado constante;
- C_{min}, que é a concentração mais baixa do agente no organismo antes da administração da próxima dose;
- T_{min}, que é o tempo decorrido até que C_{min} seja detectado, ou até a administração da próxima dose;
- C_{last}, que é a última concentração quantificável observada;
- λ_z, que é a constante da taxa da fase terminal;

– Meia-vida de eliminação ($t_{½}$), que é o tempo necessário para que a concentração do agente alcance metade de qualquer valor selecionado;
– Constante de taxa de eliminação (k_E), que é a taxa na qual um agente é removido do organismo;
– Taxa de administração (k_{in}), que é a taxa de administração necessária para equilibrar a eliminação;
– Liberação, que é o volume de plasma livre do agente por unidade de tempo;
– Biodisponibilidade, que é a fração sistematicamente disponível de um agente; e
– Flutuação, que é a flutuação entre máximo e mínimo dentro de uma dosagem, ou um intervalo de regime, em estado constante.

[0252] Como ferramenta para avaliação do perfil PK em um membro de uma população (um sujeito) de indivíduos particulares similares (similares no sentido biológico, como em um grupo de humanos), as variáveis PK, constatadas como correlacionadas a um perfil PK em um subconjunto da população, podem ser utilizadas para generalizar (extrapolar) o perfil PK para cada um dos indivíduos que compreendem toda a população.

[0253] O termo “variável farmacocinética”, conforme utilizado neste documento, refere-se a uma propriedade de um indivíduo que não é necessariamente dependente de um agente farmaceuticamente ativo, ou um método de administração de um agente farmaceuticamente ativo a um indivíduo, e que fornece informações referentes a fatores que afetam os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos do agente ativo no indivíduo.

[0254] As variáveis farmacocinéticas tipicamente incluem, sem limitação, peso corporal, estatura, índice de massa corporal (BMI|body mass index), relação cintura – quadris, índice de massa magra (LBM|lean body mass), idade e gênero, raça, histórico de doenças, histórico do paciente (p.ex., exposição prévia ao agente ou outros agentes) e medicação simultânea. Deve-se entender que as variáveis PK dependem de composição genética e epigenética de cada indivíduo particular e, portanto, podem ser utilizadas para prever perfis PK/PD em um indivíduo particular com certo grau de precisão. No entanto, a personalização/individualização de um tratamento com base na administração de um agente farmaceuticamente ativo é tipicamente baseada na aquisição de dados pessoais de efeitos/parâmetros PK/PD, utilizados para determinar a dosagem e o regime para um indivíduo particular. Em geral, o desvio de parâmetros individuais a partir de parâmetros médios definidos para uma ampla população é notadamente pequeno.

[0255] No contexto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, o termo "tratamento" refere-se a qualquer um dentre: uma administração via pulmonar única de um agente em uma determinada dosagem, uma série fixa e limitada de administrações via pulmonar de um agente em dosagens iguais ou diferentes em intervalos de dosagem iguais ou diferentes (regime), um tratamento crônico administrado conforme a série limitada, mas sem término planejado para o tratamento (tratamento contínuo) e/ou qualquer combinação respectiva. Tipicamente, uma série de dosagens pré-determinadas em intervalos pré-determinados, é referida neste documento como um regime de tratamento ou apenas regime.

[0256] De acordo com algumas aplicações do método apresentado neste documento, a administração via pulmonar do agente compreende uma única dosagem administrada como uma quantidade vaporizada pré-determinada liberada pelo dispositivo MDI em uma única sessão de inalação, ou a dosagem pode ser administrada a um paciente na forma de várias inalações concomitantes. Alternativamente, uma série de dosagens, cada uma delas administrada em uma ou mais quantidade(s) vaporizada(s) pré-determinada(s) e em intervalos de tempo pré-determinados, é referida neste documento como um regime. Um regime é, portanto, definido por uma ou mais dosagens, administradas em um ou mais quantidades vaporizadas pré-determinadas, a intervalos de tempo pré-determinados, caracterizado por cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas, as dosagens e os intervalos de tempo serem iguais ou diferentes.

[0257] No contexto das aplicações do presente pedido de patente de invenção, um perfil PK de um determinado agente farmaceuticamente ativo é resultado da dosagem e/ou regime pelo qual um agente é administrado a um paciente, ou, alternativamente, de acordo com algumas aplicações, o perfil PK é um meio para proporcionar um perfil farmacodinâmico particular, pré-selecionado ou, de outra forma, desejado, do agente no paciente.

[0258] Conforme utilizado neste documento, o termo "perfil farmacodinâmico" refere-se ao efeito de um agente farmaceuticamente ativo em um indivíduo, em função do tempo. Da mesma forma, o termo "perfil farmacodinâmico" refere-se a uma soma de todas as expressões e respostas biológicas de um organismo em função do tempo, mediante

administração de um agente farmaceuticamente ativo. Um perfil farmacodinâmico é, tipicamente, um resultado direto ou indireto do(s) efeito(s) farmacocinético(s) em qualquer ponto no tempo ou de um perfil farmacocinético do agente no paciente por qualquer período de tempo.

[0259] Um perfil farmacodinâmico representa uma mudança/variação do(s) efeito(s) farmacodinâmico(s) determinado(s) diretamente e/ou indiretamente em função do tempo.

[0260] Os termos "parâmetro farmacodinâmico" e "efeito farmacodinâmico", conforme utilizados de forma intercambiável neste documento, referem-se a um grupo de efeitos pertencentes a um indivíduo e um agente farmaceuticamente ativo, manifestados no indivíduo mediante administração do agente no indivíduo. Tipicamente, parâmetros farmacodinâmicos dependem das variáveis PK do indivíduo, e dos efeitos PK no indivíduo.

[0261] Parâmetros farmacodinâmicos podem, tipicamente, ser determinados, sem limitação, por um efeito terapêutico (desejável) (p.ex., efeito terapêutico pessoalmente percebido), um efeito adverso (indesejável) (p.ex., um efeito adverso pessoalmente percebido) e pela determinação de um nível de um biomarcador (que é indicativo de um efeito terapêutico e/ou um efeito adverso), conforme descritos abaixo, neste documento. Um perfil farmacodinâmico que pode ser um perfil farmacodinâmico pré-selecionado (desejado), de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é definido pela janela terapêutica de um determinado agente em um determinado indivíduo, como este termo é definido neste documento.

[0262] Um perfil farmacodinâmico (PD) é, tipicamente, uma avaliação e/ou medição dependente de tempo, em uma escala que varia de nenhuma resposta, passando pelo surgimento de um efeito terapêutico desejado (abaixo de um limite de efeito terapêutico), pela janela terapêutica, através do surgimento de um efeito adverso (acima de um limite de efeito adverso), e culminando em um efeito tóxico.

[0263] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, a administração via pulmonar e/ou o estudo PK/PD (medição de quaisquer parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos) podem, opcionalmente, ser conduzidos durante o monitoramento de, pelo menos, um parâmetro fisiológico selecionado a partir do grupo que consiste em:

- um sinal vital selecionado a partir do grupo consistindo em frequência cardíaca, nível de oxigenação (SpO2), pressão sanguínea, frequência respiratória e temperatura corporal;
-uma função pulmonar selecionada a partir do grupo consistindo em volume expiratório forçado (FEV1), fluxo máximo meso-expiratório (MMEF), capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (DLCO), capacidade vital forçada (FVC), capacidade total do pulmão (TLC) e volume residual (RV);
- um marcador hematológico selecionado a partir de um grupo consistindo em nível de hemoglobina, índice de hematócitos, contagem de células sanguíneas vermelhas, contagem de células sanguíneas brancas, diferencial de células sanguíneas brancas e contagem de plaquetas;
- um parâmetro de coagulação selecionado a partir do grupo consistindo em tempo de protrombina (PT), índice de protrombina (PR) e índice normalizado internacional (INR);

– um marcador de função renal selecionado a partir do grupo consistindo em depuração de creatinina (CCr), nível de nitrogênio ureico no sangue (BUN) e taxa de filtração glomerular (GFR); e
– um marcador de função hepática selecionado a partir do grupo consistindo em nível de aspartato aminotransferase (AST), nível de soro de transaminase glutâmico-oxalacética (SGOT), nível de fosfatase alcalina e nível de gama-glutamil-transferase (GGT).

[0264] Os resultados deste estudo PK/PD, conduzido para um ou mais indivíduos, podem, portanto, ser utilizados para determinar uma quantidade vaporizada pré-determinada inicial de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo que, após administração por um dispositivo MDI configurado para administração via pulmonar respectiva, iniciaria um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente em um paciente em particular, e podem, ainda, ser utilizados para calibrar e predefinir dispositivos MDI similares, de modo a administrar uma quantidade vaporizada pré-determinada inicial para alcançar resultados iniciais consistentes e similares.

[0265] Os efeitos e perfis PD podem também ser determinados ou estimados com base em dados estatísticos referentes a uma população, já que este termo é referido acima neste documento no contexto dos efeitos PK, com base na aproximação quando um ou mais critérios e variáveis determinados são considerados de forma opcional, tais como idade, peso, etc., induzida pelo efeito PD por um determinado agente ativo em um indivíduo, pode-se inferir o efeito PD do

agente em outro indivíduo.

[0266] Conforme apresentado neste documento, a precisão e a consistência do dispositivo inalador na vaporização e administração de, pelo menos, um agente ativo como uma quantidade vaporizada pré-determinada, permite que o referido dispositivo seja utilizado para condução de estudos PK/PD em um ou mais indivíduos. Estes estudos baseiam-se na habilidade de registro de efeitos PK/PD de forma precisa e consistente.

[0267] Da mesma forma, é fornecido um método para registro de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico, induzido pela administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal; o referido método é efetuado por:

- administração via pulmonar de uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente ao indivíduo a partir de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar a quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal;
- opcionalmente, a determinação de, pelo menos, um efeito farmacocinético no indivíduo a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar;
- determinação de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico no indivíduo a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar;
- caracterizado pelo efeito farmacodinâmico ser selecionado de um grupo que consiste em um efeito desejado, um efeito indesejado, um efeito terapêutico, um efeito adverso e um

nível de um biomarcador.

PERSONALIZAÇÃO:

[0268] Conforme discutido acima, alguns estudos PK/PD ou algumas partes respectivas baseiam-se em parâmetros de população e em coortes, resultando em dados de dosagem e/ou regime médios ou padronizados, enquanto na realidade, um perfil PK/PD pode variar de paciente para paciente, e mesmo em um paciente individual, dependendo das condições fisiológicas, estado mental, condição médica e condições ambientais atuais. Portanto, uma quantidade vaporizada pré-determinada de um agente (dosagem e/ou regime pré-definido) pode ser considerada inadequada para um indivíduo em particular, a qualquer momento, por qualquer razão individual. Logo, para fornecer um tratamento ideal para um determinado indivíduo, em qualquer dos métodos apresentados neste documento, cada um dos parâmetros e/ou variáveis farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas podem, ainda, ser determinados para um paciente individual, de modo que a quantidade vaporizada pré-determinada seja derivada individualmente para o paciente.

[0269] Deve-se notar que, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, ainda que um paciente possa iniciar a administração via pulmonar utilizando uma quantidade vaporizada pré-determinada inicial que não tenha sido determinada com base nas variáveis e parâmetros individuais/pessoais do paciente, o método inclui uma etapa opcional na qual os parâmetros e variáveis pessoais do paciente são consideradas na determinação da quantidade vaporizada pré-determinada. Portanto, de acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de

patente de invenção, o método pode incluir a personalização da quantidade vaporizada pré-determinada que proporciona o perfil PK/PD pré-selecionado. A etapa de personalização apresentada abaixo pode substituir uma pré-calibragem do dispositivo MDI; ou permanecer como etapa complementar após calibragem do dispositivo MDI.

[0270] Da mesma forma, o(s) efeito(s) farmacocinético(s) e/ou as variável(is) farmacocinética(s) e/ou o(s) efeito(s) farmacodinâmico(s) é(são) determinado(s) de maneira independente para um paciente individual, de modo que a quantidade vaporizada pré-determinada é determinada pessoalmente para aquele paciente. Nota-se, neste documento, que um parâmetro farmacocinético pessoal pode ser obtido diretamente pela condução de um estudo PK no paciente, através da monitoração da concentração do agente no paciente (p.ex., utilizando amostras sanguíneas e/ou outros meios), ou pela aplicação de um cálculo com base nas variáveis PK pessoais e outras variáveis pessoais que possam ter algum efeito sobre os perfis PK/PD do referido paciente.

[0271] Alternativamente, de acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método pode incluir a coleta, observação ou outro tipo de monitoração e determinação de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico e/ou efeito farmacocinético em um indivíduo particular, de modo a determinar se a administração via pulmonar da quantidade vaporizada pré-determinada inicial do agente exibe o perfil farmacodinâmico e/ou farmacocinético (desejado) pré-selecionado:

- se a administração via pulmonar da quantidade vaporizada pré-determinada do agente não exibir o perfil farmacodinâmico

e/ou o perfil farmacocinético pré-selecionado/determinado, determina-se uma quantidade vaporizada ajustada do agente que exibe o perfil farmacodinâmico e/ou perfil farmacocinético pré-selecionado; e

- o ajuste, reinício, recalibragem ou outro tipo de reconfiguração do dispositivo para administração de uma quantidade vaporizada ajustada, por meio da qual, mediante reconfiguração do dispositivo MDI, a quantidade vaporizada ajustada passa a ser a quantidade vaporizada pré-determinada.

[0272] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, a personalização da administração via pulmonar e/ou do estudo PK/PD pode, opcionalmente, ser conduzida durante o monitoramento de, pelo menos, um parâmetro fisiológico adicional, conforme descrito neste documento. Opcionalmente, o monitoramento de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo, é realizado a intervalos de tempo pré-determinados antes, durante e/ou depois da administração via pulmonar.

[0273] De acordo com algumas aplicações, o monitoramento de um efeito farmacocinético e/ou efeito farmacodinâmico é realizado pelo recebimento de dados indicativos destes efeitos no indivíduo a partir de, pelo menos, um sensor em comunicação com um controlador, como são discutidos estes termos abaixo neste documento, associado ao dispositivo inalador apresentado neste documento.

[0274] Deve-se notar que um parâmetro farmacodinâmico pessoal pode ser um efeito terapêutico pessoalmente percebido, um efeito adverso pessoalmente percebido e um (nível de presença de um) biomarcador obtido

e/ou medido no paciente individual. De acordo com algumas aplicações, a aquisição/determinação do efeito terapêutico pessoalmente percebido, do efeito adverso pessoalmente percebido e/ou do biomarcador pode ser conduzida voluntariamente pelo paciente, ou involuntariamente por meios automáticos. O método, de acordo com algumas aplicações respectivas, é efetuado em seguida pela determinação de uma quantidade vaporizada ajustada do agente com base no parâmetro farmacodinâmico pessoal, e a configuração do dispositivo para administrar a quantidade vaporizada ajustada; por meio do qual a quantidade vaporizada ajustada é a quantidade vaporizada pré-determinada. Em outras palavras, a quantidade vaporizada ajustada é a quantidade vaporizada pré-determinada personalizada, que se baseia nos parâmetros farmacodinâmicos pessoais obtidos para um paciente individual, após administração de uma quantidade vaporizada pré-determinada determinada para uma população geral e utilizando variáveis PK de população. Alternativamente, uma resposta esperada pode ser utilizada como parâmetro para confirmação da identidade de um usuário. Por exemplo, se um usuário é orientado a realizar uma tarefa em um dado momento antes e/ou depois da administração, e o valor medido é comparado a um valor comparável esperado que tenha sido registrado para o mesmo usuário, opcionalmente, sob circunstâncias similares.

EFEITO PESSOALMENTE PERCEBIDO:

[0275] Um "efeito pessoalmente percebido" é uma avaliação subjetiva de um paciente a respeito de um efeito de um determinado agente ou tratamento no corpo do paciente. O efeito pessoalmente percebido pode incluir um ou mais de um efeito terapêutico pessoalmente percebido ou um efeito

adverso pessoalmente percebido.

[0276] Um efeito psicotrópico corresponde, opcionalmente, a um sintoma que pode ser percebido pelo paciente. Deve-se notar que, em alguns casos, um efeito psicotrópico pode não ser percebido de forma precisa pelo paciente. Exemplos de sintomas psicotrópicos incluem, sem limitação, paranoia, ansiedade, ataques de pânico, euforia, pseudoalucinante, ataxia, sedação, variação de percepção consciente, jovialidade, metacognição e introspecção, recordação aumentada (memória episódica), amnésia, variação de sensualidade, variação de consciência de sensação e variação de libido, tontura, ataxia, euforia, alterações perceptivas, distorção temporal, intensificação de experiências sensoriais comuns, memória e atenção de curto prazo, reação prejudicada, atividade de habilidade, fluência verbal, dependência e depressão.

[0277] Um efeito somático corresponde, algumas vezes, a um sintoma que pode ser percebido pelo paciente ou respectivamente medido. Exemplos de sintomas somáticos incluem, sem limitação, dor, enxaqueca, náusea, boca seca e sensação de mãos e pés frios ou quentes, aumento de frequência cardíaca, aumento de fluxo sanguíneo no cérebro (p.ex., sintomas de enxaqueca, "pressão craniana"), dilatação de passagens bronquiais (p.ex., tosse e dificuldades para respirar), dilatação de vasos sanguíneos (p.ex., tremores, vermelhidão da pele, ruborização), vermelhidão nos olhos e dilatação de pupilas, boca seca, sede, fome ou ânsia por comida.

EFEITOS DESEJADOS - EFEITOS TERAPÊUTICOS:

[0278] Um "efeito terapêutico pessoalmente

percebido" é uma avaliação subjetiva de um paciente a respeito de um efeito benéfico (desejado) de um determinado agente ou tratamento no corpo do paciente. Em algumas aplicações, um efeito desejado inclui alívio de um sintoma e/ou atenuação da causa de uma condição médica. Por exemplo, se o efeito terapêutico desejado é definido como alívio de dor, o paciente pode comunicar um nível de dor através de um protocolo de avaliação de escala de dor. Um protocolo de escala de dor mede a intensidade da dor de um paciente e/ou outras características. No contexto das aplicações do presente pedido de patente de invenção, um protocolo de escala de dor baseia-se no autorrelatório (subjetivo), dados observacionais e/ou comportamentais fornecidos pelo paciente, enquanto os dados fisiológicos caem na definição de biomarcadores, especificamente, dados objetivos. Em geral, todas as avaliações pessoalmente percebidas (subjetivas) por um paciente podem ser utilizadas como resposta para autotitulação e personalização de um tratamento.

[0279] Um efeito terapêutico pessoalmente percebido pode ser associado ou corresponder, direta ou indiretamente, a um sintoma de condição médica para o qual o paciente esteja recebendo tratamento. Em alguns casos, um paciente pode perceber uma mudança no nível percebido do sintoma e quando o sintoma da condição médica é atenuado (diminuição no nível do sintoma), a pessoa percebe esta mudança como um efeito terapêutico do agente administrado durante o tratamento. Com isso, de acordo com aplicações, um efeito terapêutico pessoalmente percebido corresponde a uma redução em um nível de um sintoma como, mas não limitado a, dor, enxaqueca, depressão, déficit de função cognitiva,

déficit de atenção, hiperatividade, transtornos de ansiedade, diarreia, náusea, vômito, insônia, delírio, variações de apetite, disfunção sexual, espasticidade, aumento de pressão intraocular, disfunção da bexiga, tiques, sintomas de Tourette, sintomas de transtorno de estresse pós traumático (PTSD), sintomas de doença inflamatória intestinal (IBD), sintomas de síndrome do intestino irritado (IBS), hipertensão, sintomas hemorrágicos, choque séptico e cardiogênico, dependência e ânsia por drogas, sintomas de abstinência, tremores e outros distúrbios de movimento.

[0280] Em algumas aplicações, um efeito terapêutico pessoalmente percebido pode incluir um efeito que não é associado ou corresponde, direta ou indiretamente, a um sintoma da condição médica para a qual o paciente recebe tratamento, mas, de qualquer forma, é benéfico para o paciente que sofre do referido sintoma. Por exemplo, quando um sintoma inclui uma forma de desconforto (por exemplo, náusea ou dor), um paciente pode beneficiar-se de um estado psicoativo em que o desconforto seja menos pronunciado ou mais tolerável. Um exemplo deste efeito desejado é a ocorrência de estupor moderado temporário durante a dor. Em algumas aplicações, o mesmo efeito pode ser terapêutico ou adverso, dependendo de um grau respectivo e/ou tempo e/ou outras circunstâncias.

EFEITOS INDESEJADOS – EFEITOS ADVERSOS:

[0281] Um "efeito adverso pessoalmente percebido" é associado a uma emergência e/ou um aumento no nível de um sintoma indesejado que não é necessariamente associado a uma condição médica em tratamento, já que é causado, direta ou indiretamente, por um parâmetro farmacocinético do agente farmaceuticamente ativo

administrado ao paciente.

[0282] De acordo com algumas aplicações, um efeito indesejado pessoalmente percebido pode ser um efeito mental, um efeito psicotrópico e/ou um efeito somático, caracterizado pelo efeito mental e/ou psicotrópico ser principalmente relacionado a uma atividade CNS que compreende percepção, consciência, cognição e efeitos comportamentais, e o efeito somático refere-se a outros sistemas corporais, e inclui, sem limitação, efeitos gastrointestinais, neuromusculares, cardiovasculares, convulsivos, endócrinos e similares.

[0283] Um efeito adverso pessoalmente percebido é uma avaliação subjetiva do paciente referente ao efeito adverso de um determinado agente no corpo do paciente. Em geral, todas as avaliações de efeito adverso pessoalmente percebidas (subjetivas) por um paciente podem ser utilizadas como resposta para personalização do tratamento e autotitulação.

BIOMARCADORES:

[0284] Enquanto a percepção de um efeito é uma avaliação subjetiva do efeito, e tipicamente complicada de quantificar, um biomarcador é uma avaliação quantitativa mais objetiva e normalmente mensurável de um efeito. Logo, o termo "biomarcador", conforme utilizado neste documento, é um indicador mensurável do perfil PD em um determinado ponto no tempo, e tipicamente consiste em uma manifestação somática, biológica e/ou química direta e/ou indireta do efeito terapêutico e/ou efeito adverso. Em outras palavras, um biomarcador é qualquer quantidade objetivamente mensurável que possa ser utilizada como um indicador do estado de uma

condição médica, do efeito de um agente particular no estado de uma condição médica, ou outro estado fisiológico de um organismo. Deve-se notar que alguns dos efeitos terapêuticos/adversos podem apenas ser avaliados de forma qualitativa, e alguns podem ser avaliados indiretamente, por exemplo, por medição de uma reação prejudicada pela aplicação de um teste de desempenho.

[0285] No contexto das aplicações do presente pedido de patente de invenção, os biomarcadores são divididos em um grupo de biomarcadores detectados de forma invasiva e em um grupo de biomarcadores detectados de forma não invasiva. Em geral, todos os dados de biomarcadores (objetivos) coletados no paciente por quaisquer meios, medição de observação, medição de sensor e similares, podem ser usados como resposta para personalização do tratamento e autotitulação. Deve-se notar que alguns biomarcadores detectados de forma invasiva podem ser detectados e medidos de forma não invasiva e vice-versa.

[0286] Exemplos de biomarcadores detectados de forma não invasiva incluem, sem limitação, frequência cardíaca, nível de oxigenação (SpO2), pressão arterial, frequência respiratória, temperatura corporal, volume de inalação, expressão facial, estremeção muscular, cãibras, espasmos, sudorese, coordenação óculo-manual, expansão vascular dos olhos, vermelhidão da conjuntiva e/ou esclera, variação em pressão intraocular, habilidade motora, ataxia, taquicardia sinusal, tremor, arritmias cardíacas, nível de condutância/impedância da pele, convulsão, eletromiografia (EMG), eletrocardiograma (ECG), fotopletismograma (PPG), resposta galvânica da pele (GSR), inibição visual azul-

marrom, inibição visual por máscara, Inibição Latente auditiva, Inibição latente visual, Teste de Stroop de Cores e Palavras, Reação simples (tarefas conflitantes), Flexibilidade cognitiva, Raciocínio lógico, Tempo de tomada de decisões, Processamento rápido de informações, Labirinto perceptivo, Direção simulada, Busca visual, Estimativa de tempo, Percepção de tempo, Busca visual, Busca intermitente, Cópia de símbolos, Cancelamento de letras, Remoção alfabética, Cancelamento D2, Brickenkamp D2, Teste de cópia dígito por dígito (DDCT), teste de substituição de símbolos por dígitos (SDST), teste de substituição de dígitos por símbolos (DSST), Vigilância de dígitos, Vigilância, Teste de vigilância Auditiva, tarefa de vigilância de Wesnes/Warburton, Processamento rápido de informações, CRT+Rastreamento de atenção Dividida, Atenção seletiva, Tarefa de Atenção Concentrada, Tarefa de Atenção Emocional, fusão de vibração auditiva, fusão de sinal luminoso, Teste de frequência crítica de fusão de estímulos intermitentes (CFF), Atenção contínua, Aprendizagem com Par Associado, Aprendizagem de Lista de Palavras, Teste das 15 palavras, Condicionamento introdutório, Recordação retardada de palavra, Reconhecimento retardado de palavra, Reconhecimento retardado de figura, Apresentação de palavras, Reconhecimento de palavras, Memória de trabalho numérica, Memória numérica, Leitura de memória, Teste Auditivo Brown/Peterson, Teste Visual Brown/Peterson, Memória visual espacial, Teste de figura fragmentada, Teste de Pauli, Teste dos blocos de Corsi, Teste de memória de trabalho com dígitos, Teste de memória de trabalho com dígitos (normal), Teste de memória de trabalho com dígitos (reverso), teste de vocabulário WAIS, teste de

similaridade WAIS, Fluência vocabular, Fluência verbal, Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de palavras), Tempo de desempenho (Memória de trabalho numérica), Tempo de desempenho (teste de vigilância de dígitos), Tempo de desempenho (Processamento rápido de informações), Tempo de desempenho (reconhecimento retardado de figura), Tempo de desempenho (Processamento de informações visuais), Teste CRT de Tempo de Reação Simples, Teste Complexo de Tempo de Reação, Teste visual de tempo de reação por escolha, VRT, Teste de Velocidade de resposta visual, ART, Teste de tempo de reação acústica, Teste do labirinto, teste da Espiral de Arquimedes, Teste de Rastreio Crítico, Teste de avaliação por linha traçada, Teste Complexo de Rastreio, teste de rastreio Wiener-Geraet, Flexibilidade de fechamento, Teste WAIS de Montagem de blocos, Teste WAIS de comparação de figuras, Teste de cópia de dígitos, Teste de manipulação motora, Feinmotorik, Análise Grafológica, teste de taxa de toque, Teste de coordenação de alcance lateral de mãos e braços, Teste de alcance aleatório visual de membros superiores, Teste de controle e coordenação motora e Teste de comportamento motor.

[0287] Descrições abrangentes de biomarcadores detectados de forma não invasiva, no contexto de agentes farmaceuticamente ativos derivados da cannabis, incluem, sem limitação, um estudo de Zuurman, L. et al. [British Journal of Clinical Pharmacology, 2009, 67(1), pp. 5-21], incorporado a este documento como referência como se fornecido na íntegra neste documento.

[0288] No contexto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, a avaliação, observação ou recordação de um efeito terapêutico/desejado

pessoalmente percebido e/ou um efeito adverso/indesejado pessoalmente percebido pode ser utilizada a qualquer momento, incluindo quando um biomarcador não invasivo não estiver disponível ao paciente ou ao profissional de saúde, para conduzir o monitoramento de efeitos PD para definição de uma quantidade vaporizada pré-determinada durante calibragem inicial, e/ou para ajuste da quantidade durante autotitulação ou personalização do dispositivo utilizado no tratamento. Alternativamente, um usuário ou um profissional de saúde pode optar por não utilizar um biomarcador não invasivo, por qualquer razão. Opcionalmente, um dispositivo de medição de biomarcador invasivo pode ser utilizado para monitoramento da quantidade de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no paciente, especialmente se já instalado no paciente, que pode ser acessado e fornecer a informação necessária. Em algumas aplicações, pelo menos, dois dentre um efeito percebido, um biomarcador não invasivo e um biomarcador invasivo são utilizados para medir e/ou estimar os mesmos ou diferentes efeitos PD induzidos em um usuário por um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s). Deve-se notar que os sensores para monitoramento de efeitos PD podem ser utilizados como parte de um processo de resposta automática e/ou manual para determinação e/ou ajuste de uma quantidade vaporizada pré-determinada de um agente em tempo real ou off-line.

[0289] Conforme utilizado neste documento, o termo “tempo real” diz respeito a uma referência (recordação, detecção, medição, relatório, representação, reação, etc.) a um evento ou a uma série de eventos, caracterizado pela referência ocorrer, essencialmente, ao mesmo tempo e/ou na

mesma taxa que o(s) evento(s). Por "essencialmente ao mesmo tempo e/ou na mesma taxa que o(s) evento(s)", entenda-se um único evento e sua referência correspondente são temporalmente separados por um tempo de resposta que varia entre zero e 30 minutos (0-30 minutos), 0-20 minutos, 0-10 minutos, 0-5 minutos, 0-1 minuto, 0-45 segundos, 0-30 segundos, 0-20 segundos, 0-10 segundos, 0-5 segundos, 0-1 segundo, 0-750 milissegundos, 0-500 milissegundos, 0-250 milissegundos, 0-100 milissegundos, 0-50 milissegundos, 0-10 milissegundos ou 0-1 milissegundo.

[0290] Opcionalmente, "tempo real" diz respeito a uma referência (recordação, detecção, medição, relatório, representação, reação, etc.) a um evento ou a uma série de eventos, caracterizado pela referência ocorrer, essencialmente, entre a administração de um agente ativo e a dissipação de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido no indivíduo pelo agente administrado. Em algumas aplicações, "tempo real" diz respeito a uma referência a um evento ou série de eventos, que ocorre entre dois eventos de administração medicamentosa por inalação programados para ocorrer entre a administração do agente ativo e a dissipação de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido no indivíduo pelo agente administrado. Opcionalmente, o evento ou série de eventos em "tempo real" inclui o ajuste do tempo e/ou quantidade do evento de administração medicamentosa por inalação posterior, de acordo com os dados indicativos de um ou mais efeitos do evento de administração medicamentosa por inalação anterior. Em algumas aplicações, tais meios de dissipação significam que o efeito alcança um grau abaixo da detecção para um determinado sensor e/ou para ser percebido

pelo usuário, conforme o caso.

[0291] No contexto das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o termo "medição em tempo real" diz respeito a uma referência feita por um sensor em resposta a um evento que ocorre em um indivíduo em comunicação com o sensor. Em algumas aplicações, uma medição em tempo real é um monitoramento, relatório, recordação, análise, processamento, apresentação, exibição e transmissão contínua, regular ou sistemática de um efeito farmacodinâmico por um sensor designado que está em comunicação com um indivíduo.

[0292] Embora alguns efeitos PD sejam essencialmente subjetivos, tais como o nível autodeclarado de um sintoma, a determinação de alguns efeitos PD foi padronizada, de modo a conferir objetividade ou, pelo menos, proporcionar uma escala comparativa que pode ser generalizada por toda uma população de indivíduos, como no caso de escalas de dor, caracterizado por uma mudança nos níveis de dor ser considerada como um efeito PD.

[0293] Os protocolos de escala de dor possuem diversas formas e estão disponíveis para neonatos, bebês, crianças, adolescentes, adultos, idosos e pessoas com dificuldades de comunicação. Exemplos de protocolos de escala de dor incluem, sem limitação, a Escala Alder Hey de Triagem de Dor, Escala Comportamental da Dor (BPS|behavioral pain scale), Inventário Reduzido da Dor (BPI|brief pain inventory), Lista de Verificação de Indicadores Não Verbais de Dor (CNPI|checklist of nonverbal pain indicators), Ferramenta de Observação de Dor em Cuidados Intensivos (CPOT |critical-care pain observation tool), escala COMFORT, Questionário Dallas de Dor, Escala Diferencial Descritora

(DDS|descriptor differential scale), Índice de Dor por Dolorímetro (DPI|dolorimeter pain index), Sistema Edmonton de Avaliação de Sintomas, Escala de Faces para Dor – Revisada (FPS-R|faces pain scale – revised), escala FLACC para crianças (face legs activity cry consolability), índice algofuncional de Lequesne, Questionário de Dor de McGill (MPQ | McGill pain questionnaire), Escala de Deficiência e Dor no Pescoço (NPAD |neck pain and disability scale), Escala de 11 pontos numéricos [BS-11|Numerical 11 point box), Escala de Avaliação Numérica (NRS-11|numeric rating scale), Índice Oswestry de deficiência (ODI|oswestry disability index), Escala de Resultados de Tratamento Paliativo (PCOS| palliative care outcome scale), Questionário Roland-Morris de Deficiência e Dor Cervical (RMDQ|roland-morris back pain disability questionnaire), Cronograma de Avaliação de Equipe de Apoio (STAS | support team assessment schedule), Escala de Faces para Avaliação de Dor Wong-Baker, Escala Visual Analógica (VAS |visual analog scale), Escala de Dor Específica por Doença (DSPI|disease-specific pain scale), Questionário Pediátrico de Dor (PPQ|pediatric pain questionnaire), Escala de Dor do Recém-Nascido Prematuro (PIPP|premature infant pain profile), Índice Schmidt de Dor, Escala Starr de dor, Questionário de Autoeficácia de Dor (PSEQ|pain self-efficacy questionnaire), Escala Funcional Específica por Paciente (PSFS | patient-specific functional scale), Escala Colorado Numérico-Comportamental de Dor (para pacientes sedados), AUSCAN: Específico por Doença, para avaliação de resultados de artrite óssea no joelho, Iniciativa de Medidas de Resultados de Testes Clínicos para Artrite Reumática da Sociedade Internacional de Pesquisa em Artrite Óssea (OARSI-OMERACT | osteoarthritis

research society international-outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials initiative) e similares.

[0294] Para um exemplo não limitante, a Escala de Avaliação Numérica (NRS-11) é uma escala de 11 pontos para autorrelato de dor do paciente para adultos e crianças de 10 anos de idade ou mais, que fornece um Nível de Dor numérico: 0 indica Sem Dor; 1-3 indica Dor Leve (irritante, incômoda, interfere pouco com atividades cotidianas; 4-6 indica Dor Moderada (interfere de forma significativa com Atividades Cotidianas ou ADLs) e 7-10 indica Dor Intensa (incapacitante; incapaz de realizar ADLs).

[0295] Para mais um exemplo não limitante, a escala visual analógica (VAS) é uma escala de resposta psicométrica, que pode ser utilizada em questionários ou interfaces interativas de paciente; é um instrumento de medição para características subjetivas ou atitudes que não podem ser medidas de forma mecânica, química ou física. Ao responder a uma pergunta do VAS, os questionados devem especificar seu nível de concordância com uma frase, indicando uma posição ao longo de uma linha contínua entre dois pontos extremos. Este aspecto contínuo (ou "analógico") da escala é um diferencial em relação a escalas discretas, como a escala Likert. Há evidência que mostra que as escalas visuais analógicas possuem características métricas superiores que as escalas discretas, logo, uma maior gama de métodos estatísticos pode ser aplicada às medições. A VAS pode ser comparada e correlacionada a outras escalas lineares, tais como a escala Likert ou a escala Borg, enquanto a sensibilidade e a reprodutibilidade dos resultados são amplamente muito similares, embora a VAS seja mais prática e

útil que as outras escalas em alguns casos.

[0296] Uma tecnologia que permite que a dor seja medida de forma objetiva, e que combina diversos dos biomarcadores mencionados acima, é fornecida no WO 2009/063463 e no WO 2010/134068, que são incorporados neste documento como referência, como se disponibilizados na íntegra neste documento. Esta tecnologia é projetada para classificação da dor e monitoramento de indivíduos atentos, acordados, semiacordados ou sedados.

[0297] Outras tecnologias de determinação de níveis de biomarcadores não invasivos, tais como sistemas automáticos de reconhecimento de expressões faciais para estimação de níveis de dor [Ashraf, A.B. et al., Image and Vision Computing, 2009, 27(12), p. 1788–1796; Hu, Y. et al., Conference: IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition – FGR, 2008, p. 1–6] e sistemas de medição sem fio em ultraminiatura de PEM [Yamaguchi, T. et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2007 104(5), p. e22–7], para estimativa de dor e outros biomarcadores, podem ser integradas aos métodos apresentados neste documento através de interfaces e sistemas conforme apresentados acima neste documento.

[0298] Biomarcadores detectados de forma invasiva incluem qualquer indicador que necessite da colocação de um sensor dentro do corpo do paciente, incluindo penetração na pele, ou necessitem de uma amostra retirada do corpo do paciente para quantificação do indicador. Por exemplo, a extração de sangue da veia de um paciente utilizando uma agulha, ou através de perfuração da pele, para medição da concentração de qualquer indicador ou fator

(biomarcador), é considerada uma medição invasiva, e, sendo assim, estes biomarcadores são considerados biomarcadores detectados de forma invasiva.

AUTOTITULAÇÃO:

[0299] Em casos onde um paciente sente, por qualquer razão, a inadequação de uma dosagem e/ou regime pré-definido, independentemente da quantidade vaporizada pré-determinada do agente (dosagem e/ou regime pré-definido) ter sido derivada individualmente para aquele paciente ou não, este paciente pode querer ajustar a quantidade vaporizada pré-determinada do agente (dosagem e/ou regime) de acordo com uma condição fisiológico atual, condição mental, ou por qualquer outra razão. Esta opção é considerada como autotitulação do agente, e é parte de um processo de retorno manual para determinação de uma quantidade vaporizada pré-determinada de um agente.

[0300] Logo, quando o perfil PD requer a resseleção, a administração via pulmonar do agente ativo a partir do dispositivo MDI inclui, ainda, etapas que permitem que o paciente realize a autotitulação da quantidade vaporizada pré-determinada, ou que um profissional de saúde altere e reajuste a quantidade vaporizada pré-determinada do agente conforme necessário.

[0301] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, a administração via pulmonar do agente farmaceuticamente ativo inclui, ainda, a configuração do dispositivo para administrar uma quantidade vaporizada ajustada do agente, enquanto a quantidade vaporizada ajustada é selecionada de modo a exibir um perfil farmacodinâmico novamente selecionado do agente no

paciente, por meio do qual, mediante a configuração, a quantidade vaporizada ajustada torna-se a quantidade vaporizada pré-determinada e o perfil farmacodinâmico novamente selecionado é considerado um perfil farmacodinâmico pré-selecionado.

[0302] Em algumas aplicações, o reajuste é realizado sem a redeterminação de um efeito PK e/ou PD no paciente.

RESPOSTA AUTOMÁTICA:

[0303] De acordo com algumas aplicações, o ajuste ou reajuste da quantidade vaporizada pré-determinada de um agente (dosagem e regime respectivos) inclui um processo de resposta automática com base nos dados de parâmetros farmacodinâmicos.

[0304] Dados de parâmetros farmacodinâmicos pessoais incluem, opcionalmente, pelo menos, um efeito terapêutico pessoalmente percebido e, pelo menos, um efeito adverso pessoalmente percebido e pode incluir, ainda, pelo menos, um dado de nível de biomarcador.

[0305] Conforme discutido anteriormente, o nível de um biomarcador obtido automaticamente pode ser um biomarcador detectado de forma invasiva e um biomarcador detectado de forma não invasiva. De acordo com aplicações do presente pedido de patente de invenção, o nível de um biomarcador obtido automaticamente é o de um biomarcador detectado de forma não invasiva.

[0306] Desta forma, em algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método inclui, ainda:

- medição, aquisição ou outro tipo de determinação automática

de, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico pessoal no paciente, na forma de um efeito adverso e/ou terapêutico percebido e/ou um nível de, pelo menos, um biomarcador, coletivamente referido, neste documento, como dados ou informações de retorno farmacodinâmicas pessoais;

– nova determinação automática de uma quantidade vaporizada ajustada do agente com base nos dados de retorno farmacodinâmicos pessoais adquiridos, ou ajustar, de modo geral, a dosagem e o regime de acordo com os dados de retorno farmacodinâmico pessoais adquiridos;

– configuração automática do dispositivo para administrar a quantidade vaporizada ajustada para, a partir daí, exibir um perfil PK e/ou PD pré-selecionado ou novamente selecionado no paciente;

– pelo qual, para aquele indivíduo em particular, a quantidade vaporizada ajustada torna-se a quantidade vaporizada pré-determinada do agente farmaceuticamente ativo e o perfil PK e/ou PD novamente selecionado torna-se o perfil PK e/ou PD pré-selecionado.

[0307] Deve-se notar aqui que a determinação automática de qualquer efeito PD, ou a determinação automática da quantidade vaporizada do agente farmaceuticamente ativo, pode ser total ou parcialmente aplicada em qualquer uma das aplicações do presente pedido de patente de invenção, incluindo a calibragem inicial do dispositivo MDI, a reconfiguração do dispositivo durante o processo de personalização e/ou do processo de autotitulação.

COADMINISTRAÇÃO:

[0308] Deve-se notar aqui que o método e/ou dispositivo, de acordo com algumas de quaisquer das aplicações

do presente pedido de patente de invenção, é adequado para administração via pulmonar de mais de um agente farmacologicamente ativo a um paciente, caracterizado pelo dispositivo ser configurado para administração independente de uma quantidade vaporizada pré-determinada de cada um dos agentes de forma controlada, precisa e reprodutível.

[0309] De acordo com algumas aplicações, a coadministração de mais de um agente ativo é realizada de modo a alcançar um equilíbrio desejado entre efeitos terapêuticos (desejados, positivos, convenientes) e efeitos adversos (indesejados, negativos, inconvenientes). Este equilíbrio pode ser alcançado, por exemplo, quando um agente ativo, embora tendo algum ou nenhum efeito terapêutico direto, é capaz de diminuir um efeito adverso causado pelo outro agente ativo coadministrado. Em outro exemplo, diferentes agentes ativos induzem efeitos desejados similares e cumulativos e efeitos indesejados não cumulativos; neste caso, os referidos dois agentes podem ser coadministrados para induzir um efeito desejado cumulativo (p.ex., dobrado), ao mesmo tempo que induz um efeito indesejado substancialmente menor (p.ex., único), comparado a uma dose dupla de cada um individualmente. Opcionalmente, o segundo agente possui um efeito que reduz e/ou altera a natureza de um efeito adverso do primeiro agente. Nestes casos, a quantidade do primeiro agente (e do efeito desejado em si) pode ser aumentada, sem aumentar, e opcionalmente, sem reduzir, os respectivos efeitos indesejados. Esta abordagem permite uma dosagem mais alta para alcançar um efeito desejado em um tratamento, simultaneamente mantendo baixos níveis de efeitos adversos.

[0310] De acordo com algumas aplicações, estes

dois ou mais agentes podem estar presentes na mesma substância ou em mais de uma substância. Em algumas aplicações, pelo menos um dos agentes está presente em pelo menos um material vegetal. Logo, de acordo com algumas aplicações, o dispositivo e o método apresentados neste documento são configurados para administração de cada um de, pelo menos, dois agentes farmacologicamente ativos de forma independente, em uma quantidade vaporizada pré-determinada, caracterizado pela substância aquecida no dispositivo compreender ambos os agentes farmacologicamente ativos. Alternativamente, o dispositivo compreende mais de uma substância, que compreende os agentes farmacologicamente ativos.

[0311] Em algumas aplicações, é fornecido um método de administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, caracterizado por, pelo menos, um dos referidos agentes estar contido em pelo menos um material vegetal; o referido método é realizado pela administração independente dos agentes ao indivíduo utilizando um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar pelo menos uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e pelo menos uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente mediante aquecimento controlado do material vegetal, em que o aquecimento é efetuado de modo que a primeira quantidade vaporizada pré-determinada seja administrada ao indivíduo de forma sucessiva, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposta à segunda quantidade vaporizada pré-determinada, e em que cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes induza no indivíduo,

de forma independente, pelo menos um efeito farmacocinético e/ou um efeito farmacodinâmico.

[0312] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, sendo pelo menos um dos referidos agentes contidos no material vegetal, e o referido método é realizado por:

- administração de forma independente dos agentes ao indivíduo, utilizando um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar, pelo menos, uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e pelo menos uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente mediante aquecimento controlado de, pelo menos, um material vegetal;
- caracterizado pelo aquecimento ser realizado, de modo que a primeira quantidade vaporizada pré-determinada seja administrada ao indivíduo de forma sucessiva, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposta à segunda quantidade vaporizada pré-determinada, e em que cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes induz no indivíduo, de forma independente, pelo menos um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico.

[0313] Uma administração via pulmonar de mais de um agente ativo a um indivíduo (um paciente) é geralmente conhecida na técnica como coadministração. O termo "coadministração", conforme utilizado neste documento,

refere-se a uma administração concomitante de mais de um agente ativo a um indivíduo, enquanto no contexto das aplicações apresentadas neste documento, o termo "concomitante" significa que os agentes ativos coadministrados estão presentes no indivíduo (PK), ou induzem, de outra forma, um efeito (PD) em períodos de tempo similares, idênticos ou parcialmente sobrepostos. Em algumas aplicações, o intervalo de tempo entre a administração de, pelo menos, um agente (primeiro) e a administração de, pelo menos, um outro agente (segundo) varia entre zero e 30 minutos.

[0314] No contexto da coadministração de mais de um agente ativo, os termos "substancialmente simultâneos" e "rápida sucessão" correspondem ao termo "concomitante" e "parcialmente sobrepostos", conforme utilizados neste documento, significando, especificamente, que o período de tempo entre uma inalação de um primeiro agente e uma inalação de um segundo agente é suficientemente pequeno para que ambas as inalações sejam consideradas como uma única inalação. Opcionalmente, ocorre uma quantidade de inalações entre 5 e 30 minutos. Opcionalmente, cada inalação na referida "rápida sucessão" administra ao usuário uma quantidade ou composição diferente de um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s). Opcionalmente, duas ou mais inalações fornecem a mesma composição e quantidade de um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s). Em algumas aplicações, uma inalação de um segundo agente é realizada durante um período em que um primeiro agente ativo, inalado anteriormente, ainda induza, pelo menos, um efeito PD no indivíduo. Em algumas aplicações, a coadministração de mais de um agente ativo pela

administração respectiva em rápida sucessão significa que os agentes inalados possuem, essencialmente, o mesmo efeito que teriam caso fossem inalados em uma única inalação.

[0315] De acordo com algumas aplicações, um intervalo de tempo entre a administração do primeiro agente e a administração do segundo agente varia entre zero e 30 minutos.

[0316] De acordo com algumas aplicações, cada um destes agentes pode ser administrado em uma quantidade vaporizada pré-determinada. Logo, o dispositivo e o método apresentados neste documento são capacitados e projetados para administração da pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas, caracterizado pelas quantidades vaporizadas serem iguais ou diferentes.

[0317] De acordo com algumas aplicações, cada um destes agentes pode ser administrado em um intervalo de tempo pré-determinado. Logo, o dispositivo e o método apresentados neste documento são capacitados e projetados para administração da pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas, a intervalos de tempo pré-determinados, caracterizado pelos referidos intervalos de tempo serem iguais ou diferentes.

[0318] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo e o método apresentados neste documento são capacitados e projetados para administração de uma pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes farmacologicamente ativos, caracterizado pelas quantidades vaporizadas pré-determinadas e os intervalos de tempo pré-determinados serem, cada um, iguais ou diferentes entre si.

[0319] Em algumas aplicações, a coadministração se baseia nas interdependências entre um ou mais efeitos PD induzidos por agentes individuais, especificamente, um efeito PD de um agente influencia o nível de um efeito PD induzido pelo outro agente. Por exemplo, em algumas aplicações, a quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente afeta um nível do efeito farmacodinâmico induzido pelo segundo agente. Opcionalmente, a quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente aumenta um nível do efeito desejado induzido pelo segundo agente (potenciação). Opcionalmente, a quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente reduz um nível do efeito indesejado induzido pelo segundo agente. Opcionalmente, o primeiro agente e o segundo agente induzem um efeito desejado de modo sinérgico.

[0320] Em algumas aplicações, o método de administração via pulmonar de mais de um agente ativo, conforme apresentado anteriormente neste documento, inclui, ainda:

- ajuste de, pelo menos, uma da primeira quantidade vaporizada pré-determinada e da segunda quantidade vaporizada pré-determinada, de modo a alcançar um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou um efeito farmacodinâmico pré-determinado com base nos dados indicativos de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo.

[0321] Em algumas aplicações, o método inclui, ainda, a geração de dados indicativos pelo monitoramento de, pelo menos, um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido no indivíduo por, pelo menos,

um dentre o primeiro agente e o segundo agente.

[0322] Como exemplo não limitante, uma coadministração de THC e CBD pode ser realizada utilizando o dispositivo e os métodos fornecidos neste documento. Neste exemplo, é efetuado um regime de controle de dor através de inalação de THC em dosagens de quantidades vaporizadas pré-determinadas de 5 mg, seis vezes ao dia. Isto é combinado com três inalações por dia de 300 mg de CBD para tratamento de inflamação. Os dois agentes farmacologicamente ativos podem ser administrados de forma simultânea ou sequencial, especificamente, em 6 a 9 sessões de inalação.

[0323] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método de vaporização de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, estando pelo menos um deles contido em, pelo menos, um material vegetal, e adequado para administração via pulmonar a um paciente, realizada utilizando um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar, pelo menos, uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e, pelo menos, uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente, mediante aquecimento controlado do material vegetal, caracterizado pelo aquecimento ser realizado, mediante administração via pulmonar dos agentes ao indivíduo, de modo que a quantidade vaporizada pré-determinada seja administrada ao indivíduo de modo sucessivo, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposto à segunda quantidade vaporizada pré-determinada, e em que, mediante administração via pulmonar dos agentes ao indivíduo,

cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes induza no indivíduo, de forma independente, pelo menos um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico.

[0324] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecida neste documento a utilização de um dispositivo inalador de dosagem medida para vaporização de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, estando pelo menos um deles contido em, pelo menos, um material vegetal, e adequado para administração via pulmonar a um paciente, realizada utilizando um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para vaporizar, pelo menos, uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e, pelo menos, uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente, mediante aquecimento controlado do material vegetal, caracterizado pelo aquecimento ser realizado, mediante administração via pulmonar dos agentes ao indivíduo, de modo que a quantidade vaporizada pré-determinada seja administrada ao indivíduo de modo sucessivo, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposto à segunda quantidade vaporizada pré-determinada, e em que, mediante administração via pulmonar dos agentes ao indivíduo, cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes induza no indivíduo, de forma independente, pelo menos um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico.

MÉTODO DE TRATAMENTO:

[0325] De acordo com um aspecto de algumas

aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método para tratamento de um paciente afetado por uma condição médica tratável por administração via pulmonar de um agente farmaceuticamente ativo. O método, de acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, é realizado pela administração via pulmonar do agente ao paciente a partir de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para liberar pelo menos uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente, mediante aquecimento controlado de uma forma sólida de uma substância que contenha o agente. De acordo com algumas aplicações, a quantidade vaporizada pré-determinada do agente é selecionada para exibir pelo menos um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou, pelo menos, um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente.

[0326] Condições médicas representativas e não limitantes, tratáveis pela administração via pulmonar de um agente farmaceuticamente ativo vaporizável, incluem dor neuropática, dor fantasma, dor nociceptiva, dor psicogênica (psicoalgia ou dor somatoforme), asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doença de Crohn, esclerose múltipla, epilepsia generalizada com convulsões febris (GEFS+), espasticidade, Síndrome de Dravet, convulsões, epilepsia, transtornos psiquiátricos, transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós traumático (PTSD), insônia, delírio, aumento de pressão intraocular, disfunção da bexiga, tiques, sintomas de Tourette, variações de apetite, disfunção sexual, doença inflamatória intestinal (IBD), síndrome do intestino irritado (IBS), hipertensão, choque séptico e cardiogênico, dependência química e ânsia, tremores

e outros transtornos de movimento.

[0327] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método é realizado pelo uso de um dispositivo MDI configurado para liberar uma quantidade vaporizada pré-determinada, de modo que um desvio de uma quantidade vaporizada real do agente, a partir da quantidade vaporizada pré-determinada do agente, seja de 20% ou menos, 15% ou menos, 10% ou menos, ou 5% ou menos da quantidade vaporizada pré-determinada.

[0328] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método é realizado tal que um desvio de um perfil farmacocinético real a partir do perfil farmacocinético pré-selecionado é menor que 40% do perfil farmacocinético pré-selecionado. Alternativamente, o desvio é de 35% ou menos, 30% ou menos, 25% ou menos ou 20% ou menos. Deve-se notar que o desvio pode ocorrer no perfil farmacocinético ou em um ou mais parâmetro(s) farmacocinético(s) que compõe(m) o perfil, p.ex., C_t ou C_{max}. Espera-se que estes desvios sejam baixos, devido à baixa intervariabilidade de efeitos PK obtidos durante o uso de um dispositivo MDI preciso, consistente e exato.

[0329] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método é realizado tal que um desvio entre o perfil PD percebido a partir do perfil PD pré-selecionado em qualquer ponto no tempo é de 25% ou menos, 20% ou menos, 15% ou menos, 10% ou menos ou 5% ou menos. O desvio entre o perfil PD percebido a partir do perfil PD pré-selecionado em qualquer ponto no tempo possa ser avaliado pela determinação de um efeito PD, conforme

discutido anteriormente. Espera-se que o desvio seja baixo, também, devido à baixa intervariabilidade dos efeitos PK discutidos anteriormente neste documento.

[0330] Uma vez que o dispositivo pode ser configurado para administrar consistentemente uma quantidade precisa, de modo a exibir um efeito PD pré-selecionado ou pré-determinado no paciente, o dispositivo e o método apresentados neste documento podem efetuar um perfil PD pré-selecionado ou pré-determinado que pode ser minuciosamente controlado para:
- estar dentro de um nível mais baixo que um nível mínimo de um efeito desejado (por exemplo, abaixo da janela terapêutica; consulte a Figura 8, área abaixo da linha tracejada horizontal inferior);
- variar entre um nível mínimo do referido efeito desejado até um nível máximo do referido efeito desejado, no qual um efeito indesejado seja tolerável e/ou aceitável, especificamente, consideravelmente baixo ou não exibido ou não percebido (por exemplo, dentro da janela terapêutica; consulte a Figura 8, área entre as linhas tracejadas horizontais inferior e superior); e
- estar dentro de um nível mais alto que um nível mínimo de um efeito indesejado (por exemplo, acima da janela terapêutica; consulte a Figura 8, área acima da linha tracejada horizontal inferior).

[0331] Em algumas aplicações, um nível mínimo de um efeito adverso está correlacionado a um nível máximo de um efeito terapêutico, em que um efeito adverso não é detectado ou percebido.

[0332] Em algumas aplicações, o nível do perfil farmacodinâmico que é maior que o nível mínimo de um

efeito adverso é caracterizado pelo nível mais alto do efeito adverso ser um nível aceitável do efeito adverso. Qualquer fator pessoal, medicinal e legal pode determinar a aceitação do nível do efeito adverso, como por exemplo, hábitos e resistência, considerações farmacêuticas, profissionais e de segurança, assim como considerações legais e sociais.

[0333] Em algumas aplicações, um "nível mínimo de um efeito terapêutico" significa um efeito terapêutico mínimo detectável. Opcionalmente, este nível mínimo é, pelo menos, suficiente para justificar o tratamento de uma pessoa utilizando uma determinada dosagem e/ou regime com uma ou mais substâncias. Esta justificativa pode basear-se, por exemplo, no tipo e gravidade dos efeitos adversos, e no efeito que o tratamento pode ter a respeito do nível mínimo do bem-estar do paciente. Opcionalmente, o efeito terapêutico mínimo significa um efeito mínimo percebido pelo indivíduo tratado. Opcionalmente, a justificativa para administração de uma dosagem e/ou regime destinado a alcançar efeitos PK/PD, abaixo da janela terapêutica, pode ser de alcançar um tratamento profilático ou reduzir as consequências da dor aguda (dor irruptiva) e/ou para evitar o surgimento da tolerância ao tratamento.

[0334] Conforme discutido anteriormente, de acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o perfil PD pré-selecionado corresponde à janela terapêutica do agente no paciente, especificamente variando entre um nível mínimo do efeito terapêutico e um nível máximo do efeito terapêutico em que um efeito adverso é aceitável.

[0335] Em qualquer perfil PD pré-selecionado,

o método e dispositivo proporcionam alta precisão e reprodutibilidade; logo, de acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o desvio do perfil farmacodinâmico percebido a partir do perfil farmacodinâmico pré-selecionado, em qualquer ponto no tempo, é de 25% ou menos, 20% ou menos, 10% ou menos ou 5% ou menos, abaixo do perfil PD pré-selecionado, e/ou 25% ou menos, 20% ou menos, 10% ou menos, ou 5% ou menos acima do referido perfil PD pré-selecionado.

[0336] Um exemplo não limitante de condição médica tratável através da administração via pulmonar de um agente farmaceuticamente ativo vaporizável é a dor, que pode ser tratada pelo THC vaporizado a partir da cannabis.

DISPOSITIVO INALADOR DE DOSAGEM MEDIDA (MDI):

[0337] De acordo com outro aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um dispositivo inalador de dosagem medida (MDI) configurado para administração via pulmonar de uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo a um paciente, caracterizado pelo(a):

- dispositivo ser configurado para administrar a referida quantidade vaporizada pré-determinada do referido agente mediante aquecimento controlado de uma forma sólida de uma substância que compreende o referido agente;
- quantidade vaporizada pré-determinada ser selecionada de modo a proporcionar um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente; e
- quantidade vaporizada pré-determinada do agente ser

derivada pela medição de, pelo menos, um parâmetro farmacocinético e/ou, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico induzido pela administração via pulmonar do agente no paciente a partir do dispositivo MDI (estudos PK/PD).

[0338] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método para controle de um inalador de dosagem medida, o método sendo efetuado por:

- aquecimento do material vegetal, de modo a vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido no material vegetal; e
- controle da quantidade vaporizada pré-determinada com base nos dados indicativos de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo.

[0339] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um método para operação de um MDI para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal, o método sendo efetuado por:

- seleção de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente, de modo a alcançar, pelo menos, um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pré-determinado induzido pelo agente no indivíduo; e
- vaporização de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente utilizando o dispositivo inalador de dosagem medida, para aquecimento controlado do material

vegetal.

[0340] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo MDI é configurado, ainda, para comunicação com um circuito de interface do paciente e para integração com um sistema projetado para permitir a aquisição e inclusão de dados PK/PD, armazenamento de registros de pacientes, calibragem manual ou automática, ajuste, reinício e redeterminação da pré-configuração inicial do dispositivo pelo paciente e/ou por um profissional de saúde, conforme será descrito em maior detalhe abaixo, neste documento.

[0341] Conforme discutido anteriormente e demonstrado no estudo PK/PD apresentado na seção Exemplos abaixo, a intervariabilidade de PK/PD por todo o coorte do estudo foi particularmente baixa, e proporcionada pela utilização do dispositivo MDI preciso e consistente, de acordo com as aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0342] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o método e dispositivo apresentados neste documento são, também, caracterizados por alta precisão, consistência, exatidão e reprodutibilidade, expressadas por um desvio mínimo entre a quantidade vaporizada real do agente inalado pelo paciente, e a quantidade vaporizada pré-determinada do agente.

[0343] De acordo com algumas de quaisquer das aplicações do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo MDI para vaporização controlada de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo a partir de, pelo menos, um tipo de substância pela aplicação de calor, compreende:

- pelo menos, um cartucho (também referido, neste documento,

como “unidade de dosagem”), contendo uma substância que compreende, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo;
– um elemento de aquecimento adaptado para aplicação de calor a uma substância para vaporizar o agente farmaceuticamente ativo; e
– um mecanismo adaptado para deslocar o cartucho referente a um controlador para energizar o elemento de aquecimento.

[0344] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, uma substância organizada como uma pluralidade de cartuchos dispostos em uma fita, uma ligação em cascata ou um depósito, em que a referida substância compreende o agente farmaceuticamente ativo em estado ativado. Opcionalmente, o agente farmaceuticamente ativo em estado ativado é um agente farmaceuticamente ativo restrito. Opcionalmente, ou adicionalmente, o agente farmaceuticamente ativo em estado ativado é selecionado do grupo que consiste em: tetraidrocanabinol (THC), salvinorina A, benzoilmetilecgonina, dimetiltriptamina, psilocibina. Opcionalmente, ou adicionalmente, a substância é organizada com uma quantidade pré-determinada do agente farmaceuticamente ativo em estado ativado por área de unidade de cada cartucho na fita, ligação em cascata ou depósito. Opcionalmente, ou adicionalmente, uma espessura do cartucho pode variar entre 0,2 mm e 2,0 mm. Opcionalmente, ou adicionalmente, a fita, ligação em cascata ou depósito compreende, aproximadamente, de 5 gramas a aproximadamente 100 gramas da substância. Opcionalmente, ou adicionalmente, a fita, ligação em cascata ou depósito compreende uma quantidade suficiente do agente farmaceuticamente ativo em

estado ativado para, pelo menos, dois tratamentos. Opcionalmente, ou adicionalmente, o cartucho compreende uma primeira camada de material em conjunto com a substância, a primeira camada compreendendo aberturas suficientemente amplas para permitir que o gás possa escapar, mas pequenas o bastante para conter o resíduo da substância aquecida. Opcionalmente, ou adicionalmente, um diâmetro das aberturas varia entre 25 µm e 500 µm. Opcionalmente, ou adicionalmente, o cartucho compreende uma segunda camada de material em conjunto com a substância, sendo a segunda camada adaptada para transmitir calor à substância sem distribuir, de forma substancial, o calor por toda a segunda camada. Opcionalmente, ou adicionalmente, o elemento de aquecimento e a substância são mantidos entre a primeira e a segunda camada.

[0345] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, uma unidade inaladora, que compreende um bocal para inalação do agente farmaceuticamente ativo, o referido bocal estabelece comunicação de fluido com uma câmara de vapor do dispositivo, a referida câmara de vapor compreende o agente farmaceuticamente ativo em estado ativado.

[0346] Opcionalmente, o bocal compreende uma válvula unidirecional para controlar o fluxo do fluido para fora da câmara de vapor. Opcionalmente, ou adicionalmente, o dispositivo compreende, ainda, um sensor em comunicação de fluido com o bocal, sendo o referido sensor adaptado para estimar uma taxa de fluxo de ar e enviar um sinal ao controlador, sendo o referido controlador adaptado para vaporização do agente farmaceuticamente ativo, de acordo com a taxa de fluxo de ar.

[0347] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, um controlador configurado para sincronizar a aplicação de calor com o movimento de um cartucho e/ou com a taxa de fluxo de ar efetuada pela inalação.

[0348] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, circuitos para controle (controlador) da ativação do elemento de aquecimento.

[0349] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, uma interface de comunicação para comunicação com um ou mais computador(es) e/ou sistema(s) e/ou interface(s) de paciente/médico externa(s).

[0350] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, um medidor de exibição de dosagem para informação visual da vaporização do agente farmaceuticamente ativo.

[0351] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo é portátil e pesa não mais de 300 gramas.

[0352] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, uma memória adaptada para armazenar, pelo menos, um dentre dados de prescrição e dados de utilização, sendo a memória acoplada ao controlador, e o controlador adaptado para controlar, pelo menos, um dentre o elemento de aquecimento e o mecanismo, de acordo com os dados de dosagem e/ou regime.

[0353] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, uma

identificação única adaptada para rastrear o uso do dispositivo por um paciente associado.

[0354] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o dispositivo compreende, ainda, um sensor adaptado para detectar uma violação física do dispositivo.

[0355] É fornecido, de acordo com uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, um método para vaporização controlada de um agente farmaceuticamente ativo em estado ativado a partir de uma substância, a referida substância sendo organizada como um cartucho, o método compreendendo aplicação de calor a uma área do cartucho para vaporizar uma quantidade pré-determinada do agente farmaceuticamente ativo em estado ativado e; deslocar o cartucho referente a uma fonte de calor.

[0356] Alternativamente, o elemento de aquecimento é incluído dentro do cartucho, e o cartucho é deslocado em relação aos contatos elétricos para energizar o elemento de aquecimento.

[0357] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o método compreende, ainda, o ajuste de, pelo menos, um dentre tempo e velocidade da movimentação até a vaporização do agente farmaceuticamente ativo em estado ativado, de acordo com um perfil de administração. Opcionalmente, a substância compreende uma estrutura de planta macroscópica.

[0358] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, a vaporização compreende a vaporização durante a administração via pulmonar.

[0359] Em uma aplicação do presente pedido de

patente de invenção, a aplicação de calor compreende a aplicação de calor para alcançar uma temperatura alvo em menos de 500 milissegundos após um sinal de início.

[0360] É fornecido, de acordo com uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, um método para vaporização controlada de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo em estado ativado a partir de, pelo menos, um tipo de substância através da aplicação de calor, o método compreendendo:

– aquecimento de múltiplas áreas da substância organizada como um ou mais cartuchos com um gatilho de usuário, para liberar, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo em estado ativado.

[0361] Opcionalmente, as áreas compreendem diferentes agentes farmaceuticamente ativos em estado ativado.

[0362] É fornecido, de acordo com uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, um método para fabricação de um cartucho de substância, compreendendo um agente farmaceuticamente ativo em estado ativado, sendo o cartucho adaptado para utilização com um dispositivo para aplicação automática de calor localizado, para vaporização do agente farmaceuticamente ativo, o método compreendendo:

– moagem da substância sem danos físicos substanciais ao agente farmaceuticamente ativo;

– peneiramento da substância moída para isolamento de pequenas partículas;

– medição da concentração de agentes farmaceuticamente ativos em estado ativado nas pequenas partículas; e

– prensagem das pequenas partículas no cartucho.

[0363] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o peneiramento é realizado uma pluralidade de vezes para isolar as partículas de diferentes tamanhos.

[0364] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, um tamanho de partícula varia entre 100 µm e aproximadamente 700 µm.

[0365] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, a prensagem é realizada sobre um material com aberturas com tamanho menor que o tamanho das partículas pequenas.

[0366] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, o método compreende, ainda, a marcação do cartucho com a concentração do agente farmaceuticamente ativo em estado ativado.

[0367] É fornecido, de acordo com uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, um cartucho para administração medicamentosa terapêutica, compreendendo um agente farmaceuticamente ativo em estado ativado, sendo a referida substância organizada com uma quantidade pré-determinada do agente farmaceuticamente ativo em estado ativado por área de unidade da referida fita (cartucho), e compreendendo, respectivamente, um elemento de aquecimento.

[0368] Em uma aplicação do presente pedido de patente de invenção, uma pluralidade de cartuchos é organizada como um rolo de fita, ligação em cascata ou um depósito.

APLICAÇÃO ILUSTRATIVA:

[0369] De acordo com algumas aplicações e aspectos do presente pedido de patente de invenção, todo e

qualquer método, interface, sistema ou subsistema apresentado neste documento pode ser utilizado para tratamento de uma condição médica, tratável por um agente farmacologicamente ativo, que seja vaporizável a partir de uma substância sólida. Em algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, a substância é um material vegetal.

[0370] Algumas plantas podem ser utilizadas no contexto do presente pedido de patente de invenção, incluindo, sem limitação, Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis, Acacia spp., Amanita muscaria, Yage, Atropa belladonna, Areca catechu, Brugmansia spp., Brunfelsia latifolia, Desmanthus illinoensis, Banisteriopsis caapi, Trichocereus spp., Theobroma cacao, Capsicum spp., Cestrum spp., Erythroxylum coca, Solenostemon scutellarioides, Arundo donax, Coffea arabica, Datura spp., Desfontainia spp., Diplopterys cabrerana, Ephedra sinica, Claviceps purpurea, Paullinia cupana, Argyreia nervosa, Hyoscyamus niger, Tabernanthe iboga, Lagochilus inebriens, Justicia pectoralis, Sceletium tortuosum, Piper methysticum, Catha edulis, Mitragyna speciosa, Leonotis leonurus, Nymphaea spp., Nelumbo spp., Sophora secundiflora, Mucuna pruriens, Mandragora officinarum, Mimosa tenuiflora, Ipomoea violacea, Psilocybe spp., Panaeolus spp., Myristica fragrans, Turbina corymbosa, Passiflora incarnata, Lophophora williamsii, Phalaris spp., Duboisia hopwoodii, Papaver somniferum, Psychotria viridis, spp., Salvia divinorum, Combretum quadrangulare, Trichocereus pachanoi, Heimia salicifolia, Stipa robusta, Solandra spp., Hypericum perforatum, Tabernaemontana spp., Camellia sinensis, Nicotiana tabacum, Nicotiana rustica, Virola theidora, Voacanga africana, Lactuca virosa, Artemisia

absinthium, Ilex paraguariensis, Anadenanthera spp., Corynanthe yohimbe, Calea zacatechichi, Coffea spp. (Rubiaceae), Sapindaceae spp., Camellia spp., Malvaceae spp., Aquifoliaceae spp., Hoodia spp. Chamomilla recutita, Passiflora incarnate, Camellia sinensis, Mentha piperita, Mentha spicata, Rubus idaeus, Eucalyptus globulus, Lavandula officinalis, Thymus vulgaris, Melissa officinalis e qualquer parte e qualquer combinação respectiva.

[0371] Outras plantas e materiais vegetais que podem ser utilizados de forma benéfica para vaporizar, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo no contexto das aplicações do presente pedido de patente de invenção incluem, sem limitação, Tabaco, Aloe Vera, Angélica, Anis, Ayahuasca (Banisteriopsis caapi), Bérberis, Marroio negro, Lótus Azul, Bardana, Camomila, Cominho, Unha-de-gato, Cravo, Confrei, Seda de milho, Grama-francesa, Damiana, Dente-de-leão, Éfedra, Eucalipto, Onagra, Erva-doce, Matricária, Jasmim-da-Virgínia, Alho, Gengibre, Ginkgo, Ginseng, Solidago, Gotu Kola/Centela, Chá Verde, Guaraná, Espinheiro branco, Lúpulo, Cavalinha, Erva-sagrada, Noz-de-cola, Kratom, Lavanda, Erva-cidreira, Alcaçuz, Rabo-de-leão (dagga selvagem), Raiz de maca, Marshmallow, Ulmária, Cardo mariano, Agripalma, Passiflora, Hortelã-pimenta, Cardo-santo, Beldroega, Folha de framboesa, Papoula-vermelha, Sálvia, Saw Palmetto, Sida cordifolia, Erva-da-vida (abre-sol), Hortelã, Cálamo-aromático, Arruda síria (Peganum harmala), Tomilho, Açafrão, Valeriana, Inhame Silvestre, Absinto, Aquiléia, Erva-mate, Ioimbina e qualquer parte e qualquer combinação respectiva.

[0372] Em algumas aplicações, o agente ativo é um terpenoide, alcaloide ou canabinoide. Por exemplo, em

algumas aplicações, o agente ativo é um diterpenoide, tal como, de forma não limitada, salvinorina A, derivada da sálvia. Em outras aplicações, o agente ativo é um alcaloide, tais como, de forma não limitada, benzoilmetilecgonina, derivada da planta de coca, ou o agente ativo é uma triptamina, como a psilocibina, derivada dos cogumelos. Em aplicações alternativas, a substância ativa é a dimetiltriptamina (DMT | dimethyltryptamine) derivada de uma variedade de plantas. Em outras aplicações, a substância ativa é a nicotina do tabaco. Em outras aplicações, a substância ativa é um terpenoide, por exemplo, limoneno, α-pineno, β-mirceno, linalol, β-cariofileno, cariofileno, nerolidol ou fitol, presentes em várias formas vegetais.

[0373] De acordo com algumas aplicações, o material vegetal é selecionado de um grupo que consiste em Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderalis e, de acordo com algumas aplicações, a planta é a Cannabis sativa.

[0374] Cannabis é uma fonte natural de canabinoides vaporizáveis que constituem uma classe de diversos compostos químicos que agem em receptores de canabinoide encontrados nas células dos seres humanos e outros animais. Os canabinoides, que incluem endocanabinoides (produzidos em animais), fitocanabinoides (encontrados na cannabis e em algumas outras plantas) e canabinoides sintéticos (fabricados quimicamente) são conhecidos por se ligarem a proteínas receptoras naturais, e reprimir a liberação de neurotransmissores no cérebro. O composto psicoativo primário da cannabis é o fitocanabinoide Δ9-tetraidrocanabinol (THC).

[0375] O canabidiol (CBD) é outro constituinte

principal da planta que representa até 40% dos extratos da resina da planta. Existem, pelo menos, 85 canabinoides diferentes isolados da cannabis que demonstram efeitos variados, incluindo canabigerois (CBG), canabicromeno (CBC), canabinol (CBN), canabinodiol (CBDL), canabiciclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabitriol (CBT), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV) e outros tipos variados.

[0376] O tetraidrocanabinol (Delta-9-tetraidrocanabinol; Δ^9-THC; THC) é o componente psicoativo primário da planta Cannabis. Δ^9-THC e Δ^8-THC emulam a ação da anandamida, um neurotransmissor produzido naturalmente em mamíferos. Estes dois THCs produzem os efeitos psicoativos associados à cannabis pela ligação aos receptores canabinoides CB1 e CB2 no cérebro; constatou-se a exibição de afinidade aproximadamente igual para os receptores CB1 e CB2. O THC aparentemente diminui dores moderadas (analgésico) e é neuroprotetor, enquanto estudos também indicam que o THC reduz neuroinflamação e estimula a neurogênese.

[0377] O canabidiol (CBD) não é considerado psicoativo, e não havia confirmação de que afetasse a psicoatividade do THC. No entanto, evidências recentes mostraram que fumantes de cannabis com índices mais altos de CBD/THC eram menos suscetíveis a sentirem sintomas similares a esquizofrenia. Isto é corroborado por testes psicológicos, nos quais os participantes passam por efeitos similares à psicose menos intensos quando o THC intravenoso foi coadministrado com o CBD.

[0378] O canabidiol possui uma afinidade diferente para receptores CB1 e CB2 em comparação com o THC (o CBD possui maior afinidade para o receptor CB2 que para o

receptor CB1), mas age como um antagonista indireto dos agonistas canabinoides. Recentemente descobriu-se ser um antagonista no suposto novo receptor canabinoide, GPR55, um GPCR expressado no núcleo caudal e no putâmen. O canabidiol também demonstrou agir como um agonista do receptor 5-HT1A, uma ação relacionada a seus efeitos neuroprotetores, ansiolíticos e antidepressivos. O CBD também demonstra aliviar convulsão, inflamação, ansiedade e náusea.

[0379] O CBD é conhecido por auxiliar na prevenção de perda de memória de curto prazo associado ao THC nos mamíferos. O CBD foi sugerido como agente terapêutico no tratamento de esquizofrenia. Pesquisadores descobriram a habilidade do CBD de "desligar" a atividade do ID1, gene responsável pela metástase de câncer de mama e outros tipos, incluindo o particularmente agressivo câncer de mama triplo negativo.

[0380] Logo, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, o agente farmacologicamente ativo é um canabinoide selecionado do grupo que consiste em Δ9-tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerois (CBG), canabicromeno (CBC), canabinol (CBN), canabinodiol (CBDL), canabiciclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV) e canabitriol (CBT) e, de acordo com algumas aplicações, o agente farmacologicamente ativo é selecionado do grupo que consiste em Δ9-tetraidrocanabinol (THC e canabidiol (CBD).

[0381] Conforme mencionado acima, a administração via pulmonar de canabinoides a partir da cannabis pelo fumo é a rota mais prevalente utilizada pela maioria dos pacientes com prescrição de cannabis. O modo oral

e/ou a rota sublingual substancialmente mais baixos de administração de cannabis ou extratos respectivos são parcialmente atribuídos à absorção lenta e errática dos canabinoides pela administração oral, o que causa um atraso no surgimento dos efeitos e geralmente um índice de analgesia insatisfatoriamente baixo. No entanto, ainda que o fumo seja um método rápido, eficiente e comprovado de administração de canabinoide que resulta no primeiro surgimento de efeitos após aproximadamente 7 minutos, a biodisponibilidade do tetraidrocanabinol (THC) é heterogêneo e varia entre 2 e 56%, principalmente devido à profundidade de inalação, duração da tragada, tempo de apneia, e o fato de que aproximadamente 30% da dosagem de THC é presumidamente destruída pela pirólise durante o fumo.

[0382] Conforme discutido anteriormente, para melhorar a eficiência, precisão e consistência da administração de canabinoides através da inalação, enquanto evita os riscos de doenças relacionadas ao fumo causadas por subprodutos pirolíticos tóxicos, algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção são baseadas na utilização de um dispositivo MDI sem combustão e sem fumaça, como sugerido no WO/2012/085919, que demonstrou ser o mais adequado para administração via pulmonar de canabinoides a partir da cannabis.

[0383] Em algumas aplicações, o método de administração via pulmonar descrito neste documento utiliza THC ou, mais especificamente, Δ^9-THC como o agente farmaceuticamente ativo. Em algumas aplicações, a dosagem de THC (quantidade vaporizada pré-determinada) é de aproximadamente 0,1-10 mg, que demonstrou ser um tipo de

analgésico salutar para uma variedade heterogênea de condições de dor neuropática. Esta dosagem baixa de THC pode ser vaporizada de forma precisa e consistente para a cannabis natural em uma quantidade que varia entre 5 e 50 mg, 6 a 50 mg, 7 a 40 mg, 8 a 40 mg, 8 a 30 mg, 9 a 40 mg, 9 a 35 mg, 10 a 35 mg, 11 a 30 mg, 12 a 30 mg, 12 a 27 mg, ou 12 a 25 mg, dependendo da quantidade total de Δ^9-THC disponível na cannabis. Em algumas aplicações preferidas, a cannabis contém, aproximadamente, 20% de Δ^9-THC, e a quantidade de cannabis utilizada no inalador para cada dosagem varia entre 15,0 e 25,0 mg.

[0384] Em algumas aplicações, uma única dosagem de 3,08 ± 0,02 mg do total disponível de Δ^9-THC em uma amostra de cannabis que contém aproximadamente 20% de Δ^9-THC, administrada em uma única inalação, elevou o nível de plasma C_{max} de Δ^9-THC em um paciente para 38 ± 10 ng/ml e proporcionou uma redução de 45% de intensidade de dor que foi revertida dentro de 90 minutos.

[0385] Conforme demonstrado pelo estudo PK/PD apresentado na seção Exemplo abaixo, o carregamento de MDI com alíquotas de aproximadamente 15 mg de cannabis e aquecimento de cada um até, aproximadamente 190°C por menos de 3 segundos, resultou em aproximadamente 52% do total de Δ^9-THC disponível para inalação no material vegetal. Este rendimento alto de Δ^9-THC é excepcional quando comparado com o rendimento de Δ^9-THC medido em diferentes tipos de procedimentos de fumo conhecidos na técnica. Por exemplo, foi demonstrado que os níveis de plasma de Δ^9-THC proporcionados pelo fumo variam amplamente e foram estimados apenas em aproximadamente 20-37% do total de Δ^9-THC disponível para

inalação do material vegetal, caracterizado pelo restante ser perdido através da combustão (23–30%) e fumaça de fluxo lateral (40–50%). Além disso, mesmo pela aplicação de vaporizadores e técnicas de vaporização comumente utilizadas, tais como o Volcano®, aquecer uma dosagem de 200 mg de coberturas de flores brutas de cannabis, contendo 18% de THC, a 200°C, resulta em uma administração de THC de apenas 22%. Esta diferença na eficiência de extração entre os diversos vaporizadores conhecidos na técnica, e o dispositivo MDI e os métodos descritos neste documento se baseia, inter alia, em vários atributos mecânicos do MDI, que permite a precisão e consistência necessárias para calibragem PK/PD respectiva.

[0386] Dentre outras propriedades vantajosas dos métodos e dispositivos presentes neste documento, que envolvem, de acordo com algumas aplicações respectivas, a vaporização dos canabinoides a partir da cannabis a temperaturas entre 155 e 218°C, demonstrou-se que os hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, assim como o monóxido de carbono, benzeno, tolueno e níveis particulares de alcatrão foram substancialmente reduzidos na fase de vapor da cannabis. Esta descoberta contrasta de forma acentuada com os produtos produzidos no fumo de cannabis. Enquanto produtos de combustão não foram monitorados, espera-se que a ingestão tóxica do dispositivo MDI utilizado de acordo com o presente pedido de patente de invenção seja muito pequena, se houver, com base nas seguintes observações: (1) cada dose consiste em uma pequena quantidade (aproximadamente 15 mg) de alta concentração de THC (aprox. 20%) de cannabis; (2) diferentemente da cannabis queimada, que se transforma em cinzas, o material residual, após evaporação, obteve uma

aparência consistente cor de âmbar; (3) nenhuma sensação de queimação no trato respiratório superior foi comunicada pelos pacientes; (4) não houve indício de aumento de canabinol (produto da oxidação do THC) nos resíduos; e (5) não foi detectada transformação de Δ^9- para Δ^8-THC nos resíduos.

[0387] Os presentes inventores demonstraram um perfil PK/PD de Δ^9-THC similar ao relatado anteriormente na técnica, utilizando Δ^9-THC purificado e, logo, quantificado. Conforme demonstrado na seção Exemplos a seguir, o método de inalação empregado pelos presentes inventores obteve a administração via pulmonar de THC com sucesso, que foi caracterizada pela rápida absorção, seguida do declínio bifásico na concentração de plasma pelo tempo: uma fase de rápido declínio correspondente à distribuição de THC nos tecidos e armazenamento prolongado, seguido de uma fase de liberação prolongada do tecido adiposo para o sangue e eliminação.

[0388] Os presentes inventores compararam o pico de concentração de plasma (C_{max}) de Δ^9-THC obtido através da inalação sem fumaça, de acordo com o método descrito neste documento aos níveis C_{max} conhecidos na técnica para diversas rotas de cannabis. Conforme discutido na seção Exemplos a seguir neste documento, o método de inalação descrito neste documento resultou no maior aumento de C_{max} por mg de THC disponível no material canabinoide utilizado – média de 12,3 ng/ml/mg de THC comparado a 6,1-9,0 para o vaporizador Volcano e 0,6-4,6 para cigarros fumados regularmente. Adicionalmente, a variabilidade interindividual nos picos de concentração de THC obtida pelo método descrito neste documento foi consideravelmente mais baixa em comparação com a

variabilidade interindividual obtida na técnica: 25,3% versus 47-85% para o vaporizador, 32-115% para cigarros fumados, 42-115% para administração oral e 59-67% para rota sublingual de administração.

[0389] Logo, em algumas aplicações, uma alta resolução na determinação e controle da quantidade de um agente farmaceuticamente ativo é fornecida pelo método de administração via pulmonar descrito neste documento. Em algumas aplicações, as quantidades individuais vaporizadas pré-selecionadas (dosagens) de, por exemplo, THC, são liberadas eletronicamente (pelo aquecimento de uma porção pré-pesada de cannabis), em incrementos de 0,1 mg, variando de 0,1 a 6,0 mg, 0,3 a 1,7 mg, 0,1 a 2,0 mg, de 0,2 a 1,9 mg, de 0,2 a 1,8 mg, 0,3 a 1,8 mg, 0,3 a 1,6 mg, 0,4 a 1,6 mg, 0,5 a 2,0 mg, 0,6 a 2,0 mg ou de 0,3 a 0,9 mg, incluindo quaisquer subintervalos e quaisquer valores intermediários respectivos.

[0390] De acordo com aplicações do método fornecido neste documento, protocolos de predição de PK/PD são desenvolvidos para canabinoides vaporizados, com base em dados clínicos, acumulados individualmente para cada paciente, assim como um coorte de pacientes, que explicam a dosagem e o regime administrado, com base em parâmetros individuais e populacionais, como descrito anteriormente neste documento. Estes protocolos simulam, de forma precisa, o perfil PK de um paciente após administração de uma dose pré-determinada, ou regime pré-determinado, e, paralelamente, predizem o perfil PD composto de níveis de alívio de sintoma (efeito terapêutico) e níveis psicoativos (efeitos adversos). Quando um nível subterapêutico, e o nível psicoativo adverso

estiverem relacionados com parâmetros de PK e paciente, uma janela terapêutica relativamente estreita é derivada, na qual o dispositivo MDI pode manter um paciente, de forma precisa, automatizando quantidades específicas vaporizadas pré-selecionadas (doses e/ou regime).

[0391] Ao inserir os dados do paciente, o protocolo calcula a dosagem recomendada e o regime para aquele paciente específico, a fim de permanecer dentro da janela terapêutica por uma duração específica.

[0392] Em uma aplicação, a dosagem e o regime calculados para permanecer dentro da janela terapêutica por 3 horas em um paciente de 35 anos do sexo masculino com IMC de 22 é de 1,2 mg para t = 0; 1,0 mg para t = 10 minutos; e 0,5 mg para t = 60 minutos (vide Fig. 8).

[0393] De acordo com estas aplicações, o dispositivo administra de forma selecionada as diferentes dosagens, a diferentes intervalos de tempo, de modo a evitar efeitos adversos enquanto ainda alivia os sintomas.

SISTEMA PARA ADMINISTRAÇÃO VIA PULMONAR:

[0394] Conforme discutido anteriormente, o método e dispositivo apresentados neste documento são altamente adequados para personalização, autotitulação, mecanização e automatização de um modo de administração e tratamento, inicialmente complexo e desafiador, para uma variedade de condições médicas; embora qualquer protocolo de tratamento personalizado apresenta desafios, um tratamento com base na administração via pulmonar dos agentes ativos vaporizados pelo calor a partir de substâncias naturais é uma tarefa que ainda não foi alcançada até agora.

[0395] Assim que o problema de precisão,

consistência e reprodutibilidade for resolvido pelo uso de um dispositivo MDI divulgado neste documento; e assim que a necessidade de calibragem e pré-configuração do dispositivo para manter uma janela terapêutica, com base em parâmetros experimentais PK/PD amplamente aceitos for atendida, conforme divulgado neste documento, os presentes inventores idealizaram um sistema integrado que pode controlar o dispositivo utilizando informações coletadas de uma variedade de fontes, de modo a fornecer um tratamento altamente personalizado e eficaz para qualquer paciente, também em tempo real.

[0396] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema que inclui:

- um dispositivo inalador de dosagem medida para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em material vegetal através de aquecimento controlado do referido material vegetal, de modo a vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente a partir da planta; e
- um controlador associado ao dispositivo inalador e configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada.

[0397] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, agente farmacologicamente ativo contido em um material vegetal; o sistema incluindo:

- um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para

vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente mediante aquecimento controlado do material vegetal; e

- um controlador configurado para seleção de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente, de modo a alcançar, pelo menos, um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pré-determinado induzido pelo agente no indivíduo.

[0398] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, um primeiro agente farmacologicamente ativo e um segundo agente farmacologicamente ativo, sendo pelo menos um dos referidos agentes contidos no material vegetal, o sistema incluindo:

- um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para administração de forma independente dos agentes ao indivíduo através do aquecimento de, pelo menos, um material vegetal para vaporizar pelo menos uma primeira quantidade vaporizada pré-determinada do primeiro agente e pelo menos uma segunda quantidade vaporizada pré-determinada do segundo agente; e

- um controlador configurado para efetuar o aquecimento da primeira quantidade vaporizada pré-determinada de forma sucessiva, concomitante e/ou, pelo menos, parcialmente sobreposta com a segunda quantidade vaporizada pré-determinada;

- caracterizado por cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas de cada um dos agentes ser selecionada para induzir no indivíduo, de forma independente, pelo menos um efeito farmacocinético e/ou, pelo menos, um efeito

farmacodinâmico.

[0399] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema que inclui:

- um dispositivo inalador de dosagem medida para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em material vegetal através de aquecimento controlado do referido material vegetal, de modo a vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente a partir da planta; e
- um controlador associado ao dispositivo inalador e configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada;
- caracterizado pelo referido controlador ser configurado para receber dados de definição de operação a respeito da referida quantidade vaporizada pré-determinada a partir de um dispositivo de controle remoto. Em algumas aplicações, o dispositivo de controle remoto é configurado para receber dados indicativos de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo, e configurado, ainda, para determinar e transmitir os dados de configuração de operação a respeito da quantidade vaporizada pré-determinada.

[0400] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema que inclui:

- um dispositivo inalador de dosagem medida para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em material vegetal através

de aquecimento controlado do referido material vegetal, de modo a vaporizar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente a partir da planta; e

- um controlador associado ao dispositivo inalador e configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada com base nos dados indicativos de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente no indivíduo.

[0401] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema que inclui um dispositivo inalador de dosagem medida para administração via pulmonar de, pelo menos, uma quantidade pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo a um indivíduo. O sistema inclui, ainda, pelo menos, um sensor para monitoramento de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico no indivíduo induzido pelo agente, p.ex., um efeito psicoativo; e uma unidade de processamento associada ao dispositivo inalador e com, pelo menos, um referido sensor. Em algumas aplicações, a unidade de processamento é configurada para determinar a quantidade pré-determinada com base nos dados recebidos do sensor. A quantidade, determinada e controlada, pode ser uma única dosagem ou regime.

[0402] Os dados indicativos podem ser obtidos de uma variedade de fontes, tais como dados estatísticos de um efeito farmacodinâmico induzido pelo agente em uma população, um histórico, preferências e hábitos de usuário, uma prescrição médica ou similares. Em algumas aplicações, os dados indicativos podem ser obtidos por, pelo menos, um sensor configurado para monitoramento de efeitos farmacodinâmicos em uma interface de usuário e/ou por um dispositivo de interface

de usuário configurado para inserir dados que podem ser obtidos dos referidos sensores. Em algumas aplicações, o controlador é configurado para receber dados indicativos referentes a um efeito farmacodinâmico a partir de um sensor e/ou do dispositivo de interface de usuário.

[0403] De acordo com algumas aplicações, o controlador está em comunicação direta e/ou indireta com um sensor e/ou dispositivo de interface, em particular o controlador pode ser associado através de comunicação direta com a fonte dos dados indicativos (sensor e/ou interface de usuário) ou ser associado através de um dispositivo de controle remoto.

[0404] De acordo com algumas aplicações, o sistema inclui um dispositivo inalador conforme descrito anteriormente neste documento, um controlador conforme descrito anteriormente neste documento, e, pelo menos, um sensor e/ou uma interface de usuário conforme descrito anteriormente neste documento, cada um deles configurado de modo independente para fornecer ao controlador dados indicativos de, pelo menos, um efeito PD induzido pelo agente ativo ao indivíduo.

[0405] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, é fornecido um sistema que inclui, sem limitação:

– um dispositivo inalador de dosagem medida para administração via pulmonar a um indivíduo de, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo contido em material vegetal através de aquecimento controlado do referido material vegetal, de modo a vaporizar uma quantidade vaporizada pré-determinada do

agente a partir da planta;
- pelo menos, um sensor para monitoramento de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico no indivíduo induzido pelo agente e/ou uma interface de usuário para inserção de dados obtidos a partir de, pelo menos, um sensor para monitoramento de, pelo menos, um efeito farmacodinâmico no indivíduo induzido pelo agente; e
- um controlador associado ao dispositivo inalador e com pelo menos, um sensor.

[0406] Em algumas aplicações, o controlador utilizado no sistema descrito neste documento é configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada através do controle do aquecimento da substância (p.ex., material vegetal). O aquecimento controlado do material vegetal é efetuado, por exemplo, pelo controle de, pelo menos, uma dentre temperatura de aquecimento, padrão de aquecimento (qual parte do material vegetal a ser aquecida), taxa de aquecimento (quantas vezes o material vegetal foi exposto ao calor), duração do aquecimento (quanto tempo o material vegetal é exposto ao calor em qualquer evento de aquecimento), e qualquer combinação respectiva.

[0407] Em algumas aplicações, o controlador é configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada através do controle do fluxo de ar no interior do dispositivo inalador, por exemplo, pelo controle da abertura de dutos, válvulas e venezianas.

[0408] Em algumas aplicações, o controlador é configurado para controlar a quantidade vaporizada pré-determinada através do controle do tempo de um ou mais eventos de inalação. Por exemplo, a quantidade vaporizada pré-

determinada é administrada em mais de um evento de inalação, e o controlador é configurado para gerar, pelo menos, um sinal de alerta para o indivíduo para utilizar o dispositivo inalador nos pontos de tempo indicados, a intervalos de tempo indicados e qualquer outro cronograma, de modo a concluir a administração via pulmonar da quantidade vaporizada pré-determinada ao indivíduo.

[0409] Em algumas aplicações, através do controle dos parâmetros de aquecimento e fluxo de ar supracitados no dispositivo inalador, o controlador é utilizado para ajustar a quantidade vaporizada pré-determinada de modo a alcançar um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou um efeito farmacodinâmico pré-determinado com base no efeito farmacodinâmico. Em algumas aplicações, o controlador é configurado para efetuar o ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada em tempo real.

[0410] Em geral, o controlador é utilizado para executar planos de tratamento mais complexos, tais como um regime, uma administração de mais de um agente ativo, cada um com uma dosagem e/ou regime diferente, e/ou outros ajustes relativos a dosagem e tempo. Em algumas aplicações, um controlador pode ser configurado para ajuste do regime, de modo a alcançar um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou um efeito farmacodinâmico pré-determinado com base no efeito farmacodinâmico. Em algumas aplicações, o controlador é configurado para efetuar um regime pré-definido que compreende a administração de, pelo menos, duas quantidades vaporizadas pré-determinadas. Em algumas aplicações, o controlador é configurado para ajuste em tempo real de várias configurações operacionais do dispositivo inalador e dos

parâmetros de administração via pulmonar.

[0411] De acordo com algumas aplicações, o sistema inclui, ainda, ou pode comunicar-se com um dispositivo de interface de usuário, que pode ser utilizado para inserir informações e dados no controlador, e/ou para exibir, transmitir ou, alternativamente, extrair dados e informações do controlador. Em algumas aplicações, a interface de usuário compreende um dispositivo de saída para fornecimento de informações a, pelo menos, um dos elementos a seguir: o indivíduo, um profissional de saúde, uma unidade de memória e um dispositivo remoto (um servidor, uma tela de exibição, um sistema/dispositivo de monitoramento remoto e similares). Em algumas aplicações, o dispositivo de interface de usuário inclui um dispositivo smartphone. Um smartphone pode incluir uma tela de toque, um microfone, um alto-falante, um receptor de GPS, um acelerômetro, um termômetro, um detector de luminosidade e similares.

[0412] Em algumas aplicações, o controlador é configurado para monitoramento de, pelo menos, um dentre, pelo menos, um efeito farmacocinético pré-determinado e/ou, pelo menos, um efeito farmacodinâmico pré-determinado, com base nos dados recebidos do dispositivo de interface de usuário. Da mesma forma, o controlador é configurado para efetuar o ajuste da quantidade vaporizada pré-determinada em tempo real.

[0413] A figura 9 é um diagrama esquemático de um sistema que compreende um dispositivo MDI (também referido, neste documento, como "dispositivo inalador"), uma interface do médico e/ou uma interface do paciente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0414] Em algumas aplicações, o dispositivo

MDI 901 é configurado para comunicação com uma interface do médico 903 e/ou com uma interface do paciente 905. Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 901 é configurado para receber informações de uma ou de ambas as interfaces 903 e/ou 905. Adicionalmente, ou alternativamente, o dispositivo MDI 901 é configurado para enviar dados a uma ou ambas as interfaces 903 e/ou 907.

[0415] Em algumas aplicações, a comunicação entre os componentes do sistema é realizada através de um ou mais meios de transferência de dados, tais como uma conexão USB, uma conexão via cabo, uma conexão sem fio, e/ou qualquer protocolo de comunicação sem fio e/ou com fio.

[0416] Em algumas aplicações, a comunicação entre os componentes do sistema é realizada através de um ou mais módulo(s) de comunicação, tais como o módulo de comunicação 907 do dispositivo MDI 901, o módulo de comunicação 909 da interface do médico 903 e/ou o módulo de comunicação 911 da interface do paciente 905.

[0417] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 901 compreende um controlador 913 configurado, por exemplo, para ativação do aquecimento da substância para, em seguida, vaporizar o agente ativo, controlar o perfil de aquecimento e/ou ativação de calor, controlar um mecanismo de alimentação de cartucho do dispositivo MDI, ler dados a partir de uma memória 919 do dispositivo MDI 901, controlar o uso de energia, e/ou outras funções. Em algumas aplicações, o controlador 913 se comunica com a memória 919. Opcionalmente, a memória 919 é configurada para armazenar dados de prescrição, dados de uso pessoal, detalhes do paciente, efeitos PD pessoais obtidos do paciente, modificações de

regime e/ou de dosagem, parâmetros obtidos do paciente em resposta à mudança no regime e/ou de dosagem e outros valores e/ou informações. Em algumas aplicações, o controlador 913 ativa a administração via pulmonar do agente ativo, de acordo com os dados de regime e/ou de dosagem armazenados na memória 919. Em algumas aplicações, a memória 919 é configurada para armazenar dados de uso e/ou dados de resposta do paciente com relação a um regime e/ou de dosagem específico(a) e /ou com relação a perfil PD (desejado (pré-selecionado) do agente ativo no paciente.

[0418] Em algumas aplicações, a interface do médico 903 compreendendo, por exemplo, um ou mais dentre um controlador 915, uma memória 921 e/ou um módulo de comunicação 909 é configurada em um computador pessoal (tablet, laptop, computador de mesa ou outros), um dispositivo móvel, tal como um smartphone, um dispositivo portátil, um dispositivo para vestir, um dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado, um monitor clínico ou hospitalar e/ou qualquer outro dispositivo adequado. Opcionalmente, o médico recebe acesso remoto do dispositivo MDI 901. Adicionalmente, ou alternativamente, o médico ativa o dispositivo MDI 901 diretamente. Em algumas aplicações, o médico pré-programa (pré-calibra ou pré-configura) o dispositivo MDI 901 com uma quantidade vaporizada pré-determinada (dosagem e/ou regime) adequada para um paciente individual. Em algumas aplicações, os dados são enviados a partir da interface do médico 903 para a interface do paciente 905, por exemplo, para instruir o paciente ou para efetuar ajustes de pré-configuração.

[0419] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905, compreendendo, por exemplo, pelo menos, um

controlador 917, uma memória 923 e/ou um módulo de comunicação 911 é configurada em um computador pessoal (tablet, laptop, computador de mesa ou outros), um dispositivo móvel, tal como um smartphone, e/ou em um dispositivo MDI 901 propriamente.

[0420] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905 recebe uma entrada de informações 929. A entrada de informações pode ser recebida a partir de uma ou mais dentre o paciente, a interface do médico, o servidor de banco de dados e o dispositivo MDI. Exemplos de vários tipos de entrada de informações podem incluir um regime e/ou dosagem definido(a)(s) pelo médico e recebido(a)(s) na interface do médico, um efeito PD pessoal atual do paciente, inserido pelo paciente e/ou obtido do paciente, estatísticas pessoais de uso registradas, por exemplo, no servidor de banco de dados e/ou na memória do dispositivo MDI, uma indicação de duração de inalação e/ou volume de inalação detectado(a)(s) pelo dispositivo MDI, e/ou outros tipos de entrada de informações.

[0421] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905 compreende uma tela de exibição 927. Opcionalmente, a tela de exibição é uma tela interativa, por exemplo, uma tela de toque de um smartphone, um dispositivo de mão, um dispositivo móvel, um dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado.

[0422] Em alguns casos, certas funções, tais como transferência de dados para o médico, acesso ao banco de dados para aquisição de informações, tais como instruções de paciente/usuário, e/ou outras funções são possibilitadas pela interface do paciente 905, enquanto outras funções, como modificação da quantidade vaporizada pré-determinada (dosagem) e/ou regime (pluralidade de dosagens), visualização

de protocolos de outros pacientes, e/ou outras funções não são permitidas pela interface do paciente 905. Opcionalmente, o médico estabelece as definições de acesso da interface do paciente por paciente individual.

[0423] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905 e/ou dispositivo MDI 901 é(são) configurado(a)(s) para notificar o paciente em todas as ocasiões de administração via pulmonar (inalação).

[0424] Opcionalmente, a notificação é fornecida automaticamente com base em um cronograma de regime armazenado na memória. Adicionalmente, ou alternativamente, a notificação é definida pelo paciente. Adicionalmente, ou alternativamente, a notificação é emitida pelo médico.

[0425] Em algumas aplicações, um ou mais componentes do sistema comunicam-se com um servidor de banco de dados 925, ao receber informações a partir do banco de dados e/ou enviar informações para o banco de dados. Em algumas aplicações, o banco de dados compreende dados individuais do paciente, por exemplo, incluindo o histórico médico do paciente, dados transmitidos pelo dispositivo MDI 901, dados inseridos pelo médico, dados inseridos pelo paciente, e/ou outras informações. Opcionalmente, o servidor de banco de dados é configurado para realizar cálculos sobre os dados. Em algumas aplicações, o servidor de banco de dados 925 compreende dados coletivos, por exemplo, um ou mais resultados de experimentos clínicos, resultados de outros pacientes, dados de pesquisa, e/ou outros dados. Opcionalmente, o servidor de banco de dados 925 comunica-se com uma pluralidade de sistemas de tratamento utilizados por vários pacientes. Dados de diversas interações entre

pacientes e o dispositivo MDI são coletados no banco de dados central, que aprende continuamente os padrões de utilização dos pacientes e recomenda dosagens e/ou regimes adequadamente. Utilizar o banco de dados coletivo de usuários pode melhorar a geração de dosagens e/ou regimes preditivos e precisos para pacientes novos e existentes, melhorando o índice geral de sucesso terapêutico do tratamento.

[0426] Em algumas aplicações, de acordo com os dados pessoais de resposta obtidos do paciente utilizando o dispositivo 901 e/ou a interface do paciente 905, a quantidade vaporizada pré-determinada (dosagem e/ou regime) é automaticamente modificada pelo controlador 917 da interface do paciente e/ou pelo controlador 913 do dispositivo MDI para compensar as configurações inadequadas ou mau uso do dispositivo MDI, por exemplo em uma situação na qual o paciente não utiliza o dispositivo MDI quando orientado, e/ou o dispositivo MDI é utilizado em um momento diferente do regime pré-definido. Uma ou mais ações podem ser tomadas em resposta, por exemplo, adiamento da próxima dosagem, aumento ou diminuição da próxima dosagem (e/ou dosagens subsequentes), e/ou outras alterações no regime.

[0427] Em algumas aplicações, um paciente que utiliza o dispositivo MDI 901 pode querer agendar sua dosagem e/ou regime de modo que possíveis efeitos adversos interfiram o mínimo possível nas atividades cotidianas do paciente. Embora certos efeitos adversos sejam toleráveis em um ambiente doméstico ou em determinado momento do dia, e sejam um ônus aceitável pelo alívio dos sintomas, estes efeitos adversos podem ser indesejáveis quando o paciente realiza atividades tais como condução, comparecer às reuniões, e/ou outras

atividades. Opcionalmente, pela utilização da interface do paciente 905 e/ou ativação direta do dispositivo MDI 901, o paciente agenda uma dosagem e/ou regime de modo a interferir o mínimo possível com suas atividades planejadas.

[0428] Adicionalmente, ou alternativamente, o dispositivo MDI 901 e/ou a interface do paciente 905 é(são) configurado(a)(s) para impor ativamente uma certa dosagem e/ou regime, por exemplo, com base em dados inseridos pelo paciente. Em um exemplo, o paciente insere suas atividades diárias planejadas e o tempo para cada atividade, e a dosagem e/ou regime é(são) automaticamente modificado(a)(s) de acordo. Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são) automaticamente modificado(a)(s) para garantir que o paciente está em condições adequadas de realizar a atividade planejada, por exemplo, garantir que o nível de um efeito adverso durante a condução de um veículo seja relativamente baixo ou não seja percebido.

[0429] Em algumas aplicações, o paciente pode voluntariamente modificar a dosagem e/ou regime, por exemplo, utilizando a interface do paciente 905. Opcionalmente, a dimensão das modificações é limitada, para evitar uma condição que ponha o paciente em risco, por exemplo, evitar uma overdose.

[0430] Em algumas aplicações, o paciente pode simplesmente utilizar o dispositivo MDI 901, mesmo quando não for instruído especificamente para tal. Neste caso, a próxima dosagem e/ou regime pode(m) ser automaticamente modificado(a)(s) em resposta ao uso. Opcionalmente, o paciente é notificado a respeito das modificações na dosagem e/ou no regime através da interface do médico 905. Adicionalmente, ou alternativamente, o médico é notificado sobre estas mudanças,

por exemplo, através da interface do médico 903.

[0431] A figura 10 é um fluxograma de um método para prescrição de um regime a um paciente utilizando um dispositivo MDI para administração de, pelo menos, um agente ativo, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0432] Em algumas aplicações, um médico pode decidir tratar um paciente através de uma administração via pulmonar de um ou mais agente(s) ativo(s), através de um dispositivo MDI 1001.

[0433] Em algumas aplicações, os dados do paciente, tais como um ou mais dentre, por exemplo, variáveis PK (p.ex., idade, gênero, IMC, etc.), situação patofisiológica, variáveis farmacogenômicas e/ou farmacogênicas e/ou outros parâmetros são inseridas no sistema 1003, por exemplo, pelo médico e/ou outros funcionários clínicos. Opcionalmente, os parâmetros do paciente e variáveis pessoais são inseridos utilizando a interface do médico.

[0434] Em algumas aplicações, uma dosagem e/ou regime sugerido é(são) gerado(a)(s) 1005. Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são) gerado(a)(s) automaticamente, por exemplo, por um software da interface do médico. Adicionalmente, ou alternativamente, a dosagem e/ou regime é(são) planejado(a)(s) pelo médico. Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) gerado(a)(s) através do pareamento dos dados inseridos do paciente com uma dosagem e/ou regime pré-definido, utilizando dados de um banco de dados, ou de acordo com dados pessoais de resposta, ou, por exemplo, de acordo com uma tabela de consulta.

[0435] Em algumas aplicações, uma simulação de um perfil PK/PD esperado do paciente para a dosagem e/ou regime selecionado é produzida 1007. Em algumas aplicações, um perfil PK/PD esperado, incluindo, por exemplo, efeitos terapêuticos e/ou adversos, é simulado. Em algumas aplicações, uma janela terapêutica é selecionada pela correlação do perfil farmacodinâmico e/ou do perfil farmacocinético e dos dados pessoais do paciente. Opcionalmente, as simulações de perfil pré-selecionado e/ou a janela terapêutica pré-selecionada é(são) exibida(s) de forma gráfica para o método, por exemplo, em uma tela de exibição na interface do médico. Ao considerar as simulações, um médico pode decidir modificar a dosagem e/ou regime para melhor adequação (personalização) ao paciente 1009. Em alguns casos, o médico pode decidir alterar a dosagem proposta e/ou parâmetros de regime, tais como um ou mais dentre dosagem, regime ou duração total do tratamento, e/ou outros parâmetros de tratamento.

[0436] Em alguns casos, o tratamento inclui administração de duas ou mais substâncias, de forma simultânea ou sequencial, para obter um efeito terapêutico desejado no paciente. O sistema, de acordo com algumas de quaisquer aplicações do presente pedido de patente de invenção, fornece a habilidade de utilizar o MDI para administração de mais de um agente farmaceuticamente ativo (a partir de uma ou mais substâncias) em qualquer proporção ou quantidade vaporizada pré-determinada, de modo a exibir um perfil PD pré-selecionado (p.ex., manter um paciente individual dentro de uma janela terapêutica calculada conforme o paciente). Em algumas aplicações, dosagens diferentes são administradas de forma

seletiva de acordo com um regime, de modo a evitar efeitos adversos e manter o alívio de sintomas.

[0437] Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime selecionado (e opcionalmente refinado) é(são) prescrito(a)(s) ao paciente 1011.

[0438] Em algumas aplicações, como acompanhamento e por um período de tempo no qual o paciente é tratado (p.ex., várias horas, por todo um dia, uma semana, um mês e/ou períodos intermediários, períodos mais longos ou mais curtos), o médico recebe uma ou mais indicações, tais como indicações relacionadas à utilização geral do dispositivo por parte do paciente, indicações relacionadas à dosagem e/ou regime administrado(a)(s) ao paciente, substância consumida pelo paciente, um ou mais efeito(s) PD pessoal(ais) do paciente, por exemplo, relativo(s) à presença de efeitos adversos, tais como nível psicoativo e/ou indicações relacionados à intensidade do sintoma como, por exemplo, nível de dor, e/ou nível de um ou mais biomarcador(es) e/ou outras indicações 1013. Opcionalmente, uma ou mais indicação(ões) é(são) fornecida(s) em tempo real. Adicionalmente, ou alternativamente, as indicações são fornecidas ao fim de uma administração via pulmonar do agente. Adicionalmente, ou alternativamente, as indicações são fornecidas mediante solicitação do médico. Adicionalmente, ou alternativamente, o paciente decide quando enviar as notificações ao médico.

[0439] Em algumas aplicações, as indicações são transmitidas ao médico pelo dispositivo MDI e/ou pela interface do paciente, automaticamente e/ou em resposta a uma instrução do médico e/ou paciente. Opcionalmente, uma ou mais

indicação(ões) é(são) armazenada(s) no banco de dados para referência futura.

[0440] Em algumas aplicações, com base nas indicações fornecidas, a dosagem e/ou regime é(são) ajustado(a)(s) ou modificado(a)(s) 1015. Opcionalmente, a modificação é realizada em tempo real. Em algumas aplicações, uma dosagem e/ou regime específica(o) é(são) modificado(a)(s), opcionalmente em tempo real. Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) considerando os limites superior e inferior de efeito PD definidos individualmente por paciente. Um limite superior pode permitir uma dosagem e/ou regime acima do(s) qual(ais) efeitos adversos substanciais estão presentes. Um limite inferior pode permitir uma dosagem e/ou regime abaixo do(s) qual(ais) um sintoma, destinado ao tratamento pela administração do agente ativo, não é aliviado de forma adequada.

[0441] As figuras 11A, 11B, 11C e 11D são um diagrama esquemático (FIG. 11A) e capturas de tela (FIGs. 11B, 11C e 11D) de uma interface do médico para seleção e prescrição de uma dosagem e/ou regime a um paciente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0442] A figura 11A ilustra uma exibição geral 1107 de uma interface do médico. Em algumas aplicações, os dados do paciente são inseridos pelo médico através da entrada de dados 1109.

[0443] Em algumas aplicações, uma exibição gráfica de um perfil farmacocinético esperado e/ou pré-selecionado 1111 e/ou um perfil farmacodinâmico esperado e/ou pré-selecionado 1113 é apresentada ao médico. Opcionalmente, um ou mais perfis são exibidos, juntos ou separados, em

relação a uma série de tempo 1115 incluindo, por exemplo, uma duração (p.ex., escala horária) em que o paciente é tratado. Em algumas aplicações, uma janela terapêutica 1117 é definida, configurando um limite superior 1119 e um limite inferior 1121.

[0444] Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) selecionado(a)(s), de modo a adequar os perfis PK/PD esperados e/ou pré-selecionados a um intervalo da janela terapêutica 1117.

[0445] Em algumas aplicações, um limite é definido como um valor constante, apresentado como uma linha reta, por exemplo, conforme exibido na Fig. 11A. Alternativamente, um limite pode compreender um conjunto variado de valores, e ser apresentado como uma linha curva. Por exemplo, o limite inferior 1121 representa um efeito terapêutico desejado, o limite superior 1119 representa um efeito adverso aceitável, e um limite C_{max} maior do perfil farmacocinético pode ser definido para uma parte inicial do tratamento, por exemplo, para acelerar o alívio de sintomas, e o limite C_{max} pode diminuir conforme o tratamento continuar conforme desejado. Em algumas aplicações, uma dosagem e/ou regime é(são) selecionado(a)(s) e/ou ajustado para alcançar um acúmulo inicial do agente ativo no paciente, por exemplo, em uma parte inicial do tratamento, para fornecer, em seguida, dosagem contínua para manutenção do estado do paciente (dose de manutenção). Em geral, um acúmulo inicial do agente é baseado em uma quantidade relativamente alta do agente em comparação com as quantidades fornecidas na dose de manutenção.

[0446] Em algumas aplicações, por exemplo, ao refinar uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente

(dosagem e/ou regime) para um paciente individual, um médico pode realizar aumento e/ou diminuição do limite 1119 e/ou limite 1121, aumento e/ou diminuição dos picos do perfil 1113 e/ou do perfil 1111, prolongando e/ou encurtando a duração de um tratamento ao longo do eixo tempo, e/ou outras modificações.

[0447] Deve-se notar que a representação gráfica é mostrada neste documento como um exemplo, e que várias representações gráficas, tais como um gráfico de barras, podem ser utilizadas. Em algumas aplicações, o perfil 1111 e/ou o perfil 1113 podem ser apresentados de forma não contínua, por exemplo, como um conjunto de pontos.

[0448] A Fig. 11B ilustra uma simulação de um perfil farmacocinético esperado de um paciente utilizando uma quantidade vaporizada pré-determinada administrada de acordo com um regime pré-determinado, de acordo com algumas aplicações. Neste exemplo de uma tela de interface do médico, um médico pode inserir os dados do paciente 1101 (tais como gênero, peso, altura, medicamento administrado, ID do paciente e/ou outros dados), e obter uma extrapolação do perfil farmacocinético do paciente individual, conforme mostrado, por exemplo, pelo gráfico 1103, simulando a concentração de plasma de um agente ativo no paciente no decorrer do tempo.

[0449] Similarmente, a Fig. 11C ilustra uma extrapolação de perfil farmacodinâmico esperada 1105 do paciente individual, mostrando um nível de efeito adverso no paciente no decorrer do tempo.

[0450] A Fig. 11D mostra uma captura de tela da interface do médico, de acordo com algumas aplicações do

presente pedido de patente de invenção. Um perfil farmacocinético simulado é representado pelo gráfico 1103 e um perfil farmacodinâmico simulado é representado pelo gráfico 1105, exibidos em um eixo de séries de tempo 1115, neste exemplo representando um período de 8 horas. Uma escala de parâmetro farmacodinâmico do paciente é visualmente dividida em seções, indicando, por exemplo, um estado "com dor" (abaixo de um nível de efeito terapêutico), indicando um estado "ideal" (dentro da janela terapêutica) e indicando, por exemplo, um estado "psicoativo" (acima de um nível de efeito adverso) como definido conforme o paciente individual, e os perfis PK/PD simulados conforme os gráficos exibidos, em relação a estas seções. Nesta simulação, uma primeira dose é fornecida em 8:00, resultando em mudança de ambos os parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos, subindo a partir da seção "com dor" para a seção "ideal". Uma segunda dosagem, fornecida às 11:00, demonstra manter o paciente dentro do estado "ideal" (janela terapêutica).

[0451] A Fig. 12 é um fluxograma de um método para obter dados de resposta de um paciente e modificar/ajustar uma dosagem e/ou regime adequadamente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0452] Em algumas aplicações, um efeito PD pessoal do paciente é obtido 1201.

[0453] Em algumas aplicações, o efeito PD refere-se a um efeito adverso como, por exemplo, um nível psicoativo, um efeito terapêutico tal como um nível de dor, e/ou uma mudança em qualquer um destes níveis respectivos. O efeito PD pode incluir uma quantificação absoluta do nível,

e/ou uma quantificação relativa do nível, avaliada, por exemplo, em relação a um nível medido antes da administração da dosagem única e/ou antes de uma administração da dosagem e/ou regime. O efeito PD pode ser obtido antes, durante e/ou depois de uma administração de dosagem única e/ou antes, durante e/ou depois de uma administração de dosagem e/ou regime e/ou antes, durante e/ou depois de um período de tempo geral sobre o qual o tratamento é fornecido ao paciente.

[0454] Em algumas aplicações, o efeito PD é fornecido diretamente pelo paciente, por exemplo, utilizando a interface do paciente. Em algumas aplicações, o paciente pode ajustar manualmente uma representação visual do efeito PD, com base em uma determinação pessoal do nível do efeito PD. Em um exemplo, o paciente pode elevar ou diminuir uma barra em um gráfico que indica um nível de dor, por exemplo, em uma tela de toque de um telefone celular e/ou qualquer outro dispositivo pessoal no(s) qual(ais) a interface do paciente está configurada.

[0455] Em algumas aplicações, pacientes impossibilitados de articular os níveis do efeito PD podem utilizar um conjunto interativo de ferramentas para auxiliar na determinação de seu nível atual do efeito PD, por exemplo, como descrito abaixo neste documento.

[0456] Adicionalmente, ou alternativamente a um efeito PD pessoalmente percebido e consciente, indicado pelo paciente, um efeito PD pessoal como, por exemplo, um biomarcador, é obtido pela interface do paciente e/ou pelo sistema, por exemplo, utilizando um sensor. Em algumas aplicações, um ou mais componente(s) padrão de um telefone celular e/ou computador pessoal, em que a interface do

paciente está configurada, agem como sensores para obtenção do parâmetro. Alguns componentes que podem ser utilizados como sensores para obter efeitos PD do paciente podem incluir: uma tela de toque, que pode ser utilizada, por exemplo, para avaliar destreza, coordenação olhos-mãos, e/ou um estado de memória e cognição; um giroscópio, acelerômetro, sensor de proximidade e/ou sensor de gestos, como um sensor infravermelho pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar habilidades motoras; uma câmera e/ou fonte de iluminação pode ser utilizada, por exemplo, para detectar acompanhamento visual, variância de sacada, expansão vascular ocular, dilatação e/ou pulsação de pupila; uma iluminação RGB pode ser utilizada, por exemplo, para avaliar percepção ambiental; um magnetômetro e/ou GPS pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar orientação; um alto-falante e/ou microfone pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar habilidades auditivas e/ou orais; um sensor de temperatura e/ou umidade pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar temperatura corporal.

[0457] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI é configurado para obter dados pessoais de resposta. Em um exemplo o dispositivo MDI compreende um sensor de fluxo e/ou um sensor de pressão.

[0458] Opcionalmente, uma indicação do paciente referente à respiração é obtida pela utilização do sensor de fluxo e/ou pressão. Em algumas aplicações, o sensor é adaptado para detectar um volume de inalação. Uma vez que a correlação pode existir entre o volume de inalação e um efeito PD, como nível de dor, em algumas aplicações, uma medição de fluxo e/ou pressão é(são) iniciada(s) para determinar um efeito PD no paciente.

[0459] Quando um ou mais efeito(s) PD pessoal(is) são obtido(s), a dosagem e/ou regime pode(m) ser modificado(a)(s) adequadamente (1203). Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s), por um lado, para melhorar ou alterar, de alguma forma, uma condição do paciente com base na indicação fornecida, e, por outro lado, para alcançar um perfil farmacodinâmico pré-selecionado, como manter um paciente dentro da janela terapêutica – entre um limite inferior de um efeito terapêutico que forneça alívio de um sintoma, e um limite superior de um efeito adverso em que o nível do efeito adverso seja ainda tolerável. Em algumas aplicações, o dispositivo MDI pode ser configurado de modo que, quando abaixo de um efeito terapêutico mínimo, as informações inseridas pelo paciente possam elevar a dose e/ou ajustar o regime no(s) quesito(s) frequência e/ou quantidade. Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são modificado(a)(s) para obter um nível acima de um efeito terapêutico mínimo.

[0460] Adicionalmente, ou alternativamente, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) tanto quanto for permitido pelo nível máximo de um efeito adverso.

[0461] As figuras 13A, 13B, 13C, 13D e 13E são capturas de tela de uma interface do paciente (Fig. 13A, Fig. 13C e Fig. 13E), e representações gráficas de perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos esperados do paciente, antes e depois da obtenção das informações inseridas do efeito PD pessoal do paciente (13B e 13D respectivamente), de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0462] A figura 13B apresenta um exemplo para um regime calculado de 3 horas para um determinado paciente

(Paciente X, 35 anos de idade, IMC = 22). De acordo com um exemplo para um regime calculado, para manter o Paciente X dentro da janela terapêutica por 3 horas efetuando-se um perfil PK apresentado pela curva vermelha na Fig. 13B, o Paciente X deve ser submetido à administração via pulmonar de um agente ativo utilizando um dispositivo MDI de dosagem medida, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, nos seguintes horários e dosagens: 00 minutos – 1,2 mg; 10 minutos – 1,0 mg; 60 minutos – 0,5 mg. A curva azul representa um exemplo para um perfil PD calculado nas dosagens indicadas. Conforme visto, o regime calculado mantém o Paciente X dentro dos níveis de limite, mais especificamente, abaixo do nível de efeito adverso e acima do nível de efeito terapêutico; particularmente em uma janela terapêutica 1303 que varia entre 2,5 e 7,5 na escala de efeito psicoativo adverso.

[0463] Na figura 13C, durante e/ou após o tratamento, o Paciente X indica um desejo de mudar o limite de efeito adverso, por exemplo, elevando uma barra de nível de psicoatividade 1301 na tela da interface do paciente. Ao elevar a barra, o paciente pode indicar que deseja aumentar o nível tolerável de um efeito psicoativo adverso. A janela terapêutica, conforme exibida na Fig. 13D, é redefinida com base nos dados inseridos pelo paciente – por exemplo, a janela reduz para um intervalo de 2,5 a 5 na escala de psicoatividade. A dosagem e/ou regime atualmente administrado(a)(s) pode(m), então, ser modificado(a)(s) de acordo. Por exemplo, uma quantidade vaporizada pré-determinada planejada para administração via pulmonar em, por exemplo, 60 minutos a partir da administração via pulmonar

inicial, é reduzida de 0,5 mg para 0,3 mg, na tentativa de diminuir o nível de um efeito adverso (efeito psicoativo) sentido pelo paciente.

[0464] Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) automaticamente, com base nas informações passadas pelo paciente. Adicionalmente, ou alternativamente, as informações passadas pelo paciente e/ou os perfis simulados são transferidos, automaticamente e/ou mediante solicitação do paciente, ao médico, e o médico modifica o regime.

[0465] Deve-se notar que a sensibilidade de um paciente ao efeito adverso e/ou terapêutico pode(m) variar durante o dia para um paciente que, por exemplo, demonstre alta sensibilidade a dor à noite, diminuição de habilidades cognitivas pela manhã, e logo, menos suscetível a um efeito terapêutico à noite, ou mais suscetível a um efeito adverso pela manhã.

[0466] Adicionalmente, ou alternativamente a um nível de efeito adverso, um paciente pode indicar seu nível de efeito terapêutico e/ou outras condições, e a dosagem e/ou regime será(ão) modificado(a)(s) adequadamente.

[0467] A figura 13E mostra um aplicativo de interface do paciente, incluindo uma barra de rolagem ajustável 1305, que pode ser movida pelo paciente. Em outras aplicações, o aplicativo apresenta ao paciente uma estimativa de uma condição atual, calculada com base em um ou mais dos seguintes: a dosagem e/ou regime pré-determinado(a)(s), informações prévias obtidas do paciente, por exemplo, incluindo biomarcadores e/ou outros efeitos PD pessoais diretos e/ou indiretos, tratamento e histórico de efeitos para

o paciente individual, registro de utilização do paciente, condição médica do paciente, informações de um banco de dados coletivo, e/ou outras informações.

[0468] Durante o tratamento e/ou logo após o tratamento, o paciente pode arrastar a barra de rolagem para refletir seu perfil PD percebido. Por exemplo, se um paciente sentir um efeito terapêutico completo (p.ex., paciente não sente mais dor), o paciente pode mover a barra de rolagem para um estado “ideal” (p.ex., um estado “psicoativo”).

[0469] Utilizando as informações dadas pelo paciente, a interface do paciente pode modificar automaticamente a próxima dosagem e/ou regime. Em algumas aplicações, uma indicação da modificação 1307 é mostrada ao paciente, por exemplo, notificando o paciente que a próxima dosagem aumentou em quantidade. Opcionalmente, o aplicativo é configurado para solicitar a confirmação 1309 do paciente para alterar a dosagem e/ou regime.

[0470] Em algumas aplicações, as informações fornecidas pelo paciente e/ou as configurações modificadas é(são) automaticamente transferida(s) para a interface do médico. Em alguns casos, o médico pode decidir alterar manualmente as configurações de dosagem e/ou regime recentemente definidas.

[0471] A Fig. 14 é um fluxograma de um método para medição de um ou mais biomarcadores utilizando um dispositivo portátil pessoal e/ou utilizando o dispositivo MDI, e modificando a dose e/ou o regime adequadamente, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0472] Em algumas aplicações, um ou mais

biomarcador(es) é(são) medido(s) 1401. Em algumas aplicações, os biomarcadores indicam a existência e/ou extensão dos efeitos adversos em um paciente tratado. Opcionalmente, as medições de biomarcadores são utilizadas para determinar uma janela terapêutica para um paciente individual, e/ou para controlar a dosagem e/ou o regime para manter o paciente dentro da janela terapêutica.

[0473] Os efeitos adversos, tais como deficiência cognitiva e outros efeitos psicoativos, podem variar de paciente para paciente, devido à diversas características genéticas e biológicas. Portanto, em algumas aplicações, biomarcadores individuais, tais como marcadores CNS, são obtidos do paciente, utilizando, por exemplo, um ou mais sensor(es) no sistema, e/ou um ou mais sensor(es) configurado(s) no dispositivo de interface do paciente, tais como sensores de telefone celular, por exemplo, conforme descrito anteriormente neste documento.

[0474] Métodos não invasivos de avaliação de biomarcadores podem incluir um ou mais dentre avaliação de movimento ocular sacádico (como movimento sacádico), teste de memória, rastreamento adaptativo, avaliação de toque de dedos, avaliação de balanço corporal, correspondência de escala analógica visual, e/ou outros métodos de avaliação.

[0475] Em algumas aplicações, diversos testes de biomarcador não invasivo conhecidos na técnica, tais como testes cognitivos, podem ser realizados, incluindo, por exemplo, teste de tempo de reação, atenção, amplitude visual-espacial, recordação de nome, recordação narrativa, recordação facial, associação nome-rosto, construção, fluência verbal, denominação de objetos, memória implícita,

raciocínio lógico e/ou outros testes cognitivos.

[0476] Em algumas aplicações, as medidas de biomarcadores são comunicadas ao médico 1403. Opcionalmente, as medidas de efeito PD são armazenadas em uma memória no dispositivo MDI e/ou uma memória da interface do paciente. Adicionalmente, ou alternativamente, as medidas de efeito PD são enviadas a um banco de dados. Opcionalmente, as medidas de efeito PD são comparadas a medidas de efeito PD armazenadas no banco de dados, incluindo, por exemplo, medidas de efeito PD do paciente individual, medidas de efeito PD de outros pacientes, medidas de efeito PD a partir de literatura, etc.

[0477] Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) de acordo com as medidas de efeito PD (1405).

[0478] As figuras 15A, 15B e 15C são capturas de tela de uma interface do paciente que compreendem várias aplicações para obtenção de dados de efeito PD e/ou para auxiliar um paciente na determinação de uma quantidade vaporizada do agente (dosagem e/ou regime), de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0479] No aplicativo mostrado neste documento para fins de exemplo, que pode ser instalado em um dispositivo pessoal portátil, como telefone celular e/ou tablet, um paciente realiza uma ou mais tarefa(s) de forma interativa, que pode(m) ser incorporada(s) como parte de um jogo ou similar, com base no efeito PD pessoal que pode ser avaliado com base na tarefa. Em algumas aplicações, um nível de efeito adverso, como um nível psicoativo do paciente, é automaticamente deduzido pelo aplicativo. Adicionalmente, ou alternativamente, o aplicativo auxilia o paciente na

articulação de seu efeito adverso e/ou terapêutico, que pode(m), em seguida, ser fornecido(s) como informação ao sistema.

[0480] As tarefas mostradas neste documento, por exemplo, incluem rastrear um alvo com um dedo (Fig. 15A), visualmente rastrear um alvo (Fig. 15B), alinhar um alvo (Fig. 15C).

[0481] Outros aplicativos podem incluir várias medições de efeito PD pessoal, utilizando atividades e métodos conhecidos na técnica, tais como condução simulada, separação de cartas, teste de habilidade aritmética, estimativa de tempo, cópia de símbolos, rastreamento adaptativo, tempo de reação, habilidades visuais e/ou vocabulares, e/ou outros aplicativos, por exemplo, conforme descrito anteriormente neste documento.

[0482] A figura 16 é um diagrama esquemático de um dispositivo MDI de dosagem medida, configurado para fornecer administração via pulmonar automatizada e controlada de um ou mais agente(s) ativo(s), de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0483] Em algumas aplicações, o dispositivo 1601 compreende um distribuidor de substância 1603, por exemplo, um distribuidor para a substância que contém o agente farmaceuticamente ativo e permite que o agente farmaceuticamente ativo seja vaporizado a partir do referido distribuidor. Em algumas aplicações, o distribuidor de substância compreende, ou comunica-se com uma fonte de, pelo menos, uma substância a partir da qual o agente ativo é originado, e um mecanismo para processamento da substância e para obtenção de um agente ativo administrável, por exemplo,

conforme descrito anteriormente neste documento.

[0484] A substância pode compreender várias formas como, por exemplo, um volume sólido, partículas sólidas ou pó. Opcionalmente, a substância é contida dentro de um cartucho, cápsula e/ou outros recipientes. Em algumas aplicações, o mecanismo de processamento inclui um ou mais dentre, por exemplo, aquecimento (p.ex., para vaporização), transformação em aerossol, causando uma reação química, por exemplo, para mistura com outros materiais, liberação de substância a partir de um recipiente, por exemplo, através de abertura de uma cápsula, propulsão por pressão, mobilização e/ou outros tipos de processamento. Alternativamente, o agente ativo já está em um formato pronto para uso e não requer qualquer processamento antes da administração ao usuário através do aquecimento da substância.

[0485] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 1601 compreende o módulo de entrada 1605. Opcionalmente, o módulo de entrada 1605 é configurado para receber dados a respeito de uma dosagem e/ou regime, de acordo com o qual o agente ativo será administrado ao paciente. Adicionalmente, ou alternativamente, o módulo de entrada 1605 é configurado para receber uma ou mais indicação(ões) a partir de um sensor (não exibido nesta figura), compreendido no dispositivo 1601 e/ou configurado externamente ao dispositivo 1601.

[0486] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 1601 compreende um controlador 1607, configurado para iniciar e/ou modificar e/ou cessar a administração via pulmonar do agente farmaceuticamente ativo. Em algumas aplicações, o controlador 1607 opera o distribuidor de substância 1603, por exemplo, ativando o aquecimento da

substância através de um elemento de aquecimento. Em algumas aplicações, o controlador 1607 ativa a administração de uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente como, por exemplo, a dose e/ou regime recebido(a)(s) como informação. Em algumas aplicações, o controlador 1607 controla o fluxo do agente ativo, por exemplo, através da ativação de uma ou mais válvula(s). Em algumas aplicações, o controlador é adaptado para liberar o agente com base em uma taxa de fluxo atual.

[0487] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 1601 compreende uma saída 1609. Opcionalmente, a saída 1609 é configurada como um bocal a ser encaixado pelo paciente. Alternativamente ao bocal, a saída 1609 pode ser configurada como uma máscara respiradora, um dispositivo tipo chupeta para bebês, e/ou outras estruturas adequadas para administração do fluxo de vapores para o paciente.

[0488] Em algumas aplicações, os componentes do dispositivo 1601, como o distribuidor de substâncias e/ou o controlador e/ou outros componentes, está(ão) contido(s) em um invólucro 1611. Opcionalmente, o invólucro possui formato e tamanho para ser utilizado como um dispositivo manual.

[0489] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 1601 compreende um mecanismo de controle de fluxo.

[0490] Opcionalmente, o fluxo de vapores é controlado utilizando uma ou mais válvula(s). Em algumas aplicações, o fluxo é selecionado e/ou modificado conforme o paciente individual, por exemplo, temporizando a administração e permitindo o fluxo do agente ativo ao paciente apenas durante a inalação do paciente, indicado, por exemplo, por um sensor incorporado no dispositivo MDI. Em algumas aplicações, o dispositivo é configurado para modificar o fluxo

para permitir que o paciente identifique, instintivamente, quando cessar a inalação, quando inalar mais profundamente, e/ou mudar o ritmo respiratório e/ou intensidade. Em um exemplo, um pulso de maior volume de fluxo é administrado pelo dispositivo para indicar ao paciente para cessar a inalação.

[0491] Em algumas aplicações, o fluxo é selecionado e/ou modificado para reduzir uma quantidade do agente ativo que permanece preso dentro do trato de saída do dispositivo, e não é administrado ao paciente. Em alguns casos, a quantidade do agente ativo preso é reduzida a uma quantidade conhecida e pré-definida através do controle do fluxo.

[0492] Em algumas aplicações, o fluxo é controlado pelo controlador 1607. Opcionalmente, o fluxo é controlado de acordo com os dados recebidos no módulo de entrada 1605, dados adquiridos por um sensor, e/ou outras indicações.

[0493] Uma vantagem potencial de um dispositivo que compreende um mecanismo de controle de fluxo, operável conforme um paciente individual, pode incluir melhor precisão de administração ao paciente, em relação à temporização e/ou quantidades vaporizadas pré-determinadas do agente ativo administradas pelo dispositivo, melhorando o desempenho do sistema/ dispositivo MDI.

[0494] A figura 17A é um diagrama esquemático de uma configuração de um dispositivo MDI 1701, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0495] Nesta configuração, o distribuidor de substância 1703 compreende um cartucho de substância 1705, um elemento de aquecimento 1707, e um alimentador 1709 que

desloca o cartucho de substância em relação ao elemento de aquecimento 1707, por exemplo, para entrar em contato ou em proximidade com o elemento de aquecimento.

[0496] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento é configurado para fornecer aquecimento localizado, por exemplo, por condução, convecção e/ou radiação. Em algumas aplicações, uma substância é aquecida suficientemente rápido até uma temperatura adequada para formação de vapores de um agente farmaceuticamente ativo vaporizável contido na referida substância. Em algumas aplicações, a substância é organizada como um elemento móvel, que pode ser ativado de forma seletiva e/ou local. Opcionalmente, a substância é organizada em formas compactas. Opcionalmente, cada forma representa uma quantidade vaporizada pré-determinada.

[0497] Em algumas aplicações, os vapores liberados da substância aglomeram-se no interior de uma câmara de vapor 1711, a partir da qual viajam até o paciente através de um fluxo de saída.

[0498] Opcionalmente, uma válvula 1713 é posicionada ao longo do trato para controlar a taxa do fluxo.

[0499] Em algumas aplicações, o dispositivo 1701 compreende um bocal 1715 a partir do qual os vapores são administrados ao paciente em resposta à inalação. Alternativamente, o bocal 1715 pode ser acoplado a outros elementos, por exemplo, uma máscara e/ou cânula nasal, com suplemento de oxigênio opcional, por exemplo, para administrar terapia a pacientes debilitados. Opcionalmente, o bocal está em comunicação fluida com a válvula 1713.

[0500] Em algumas aplicações, o dispositivo

1701 compreende uma fonte de energia 1717, por exemplo, uma bateria, uma mola manualmente enrolada e/ou uma tomada.

[0501] Em algumas aplicações, o dispositivo 1701 compreende um controlador 1719, por exemplo, conforme descrito anteriormente neste documento, configurado para controlar um ou mais dentre a válvula 1713, a fonte de energia 1717, e/ou o distribuidor de substância 1703 como um todo e/ou controlar separadamente os componentes do distribuidor de substância. Em algumas aplicações, o controlador 1719 verifica se um cartucho de substância está autorizado para uso.

[0502] Em algumas aplicações, o controlador 1719 está em comunicação com a memória 1721, que pode ser lida pelo controlador e/ou receber gravação.

[0503] A Fig. 17B mostra um cartucho 1723, que compreende uma pluralidade de cartuchos de substância distintos 1725. Cada cartucho 1725 contém uma ou mais substância(s) 1727 destinada(s) à vaporização (p.ex., material vegetal), fechada(s) dentro de um elemento de aquecimento 1729 que funciona como o invólucro do cartucho. Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento 1729 possui formato de gaiola ou rede de arames que embrulha a substância. Em algumas aplicações, para vaporizar o agente ativo, uma corrente elétrica é passada através do elemento de aquecimento 1729, aquecimento a substância contida no interior do cartucho individual específico.

[0504] De acordo com algumas aplicações, o sistema fornecido neste documento inclui, pelo menos, uma unidade de dosagem que inclui material vegetal que contém o agente ativo. Em algumas aplicações, o sistema compreende uma

pluralidade de unidades de dosagem, e o controlador é configurado para utilizar, pelo menos, uma das unidades de dosagem para vaporização do agente ativo a partir da unidade de dosagem.

[0505] Em algumas aplicações, o sistema compreende uma pluralidade de unidades de dosagem, cada uma das referidas unidades compreende um material vegetal com composição diferente do, pelo menos, um referido agente farmacologicamente ativo. Em algumas aplicações, um subconjunto de unidades de dosagem possui essencialmente a mesma composição de agente(s) ativo(s). Em algumas aplicações, uma pluralidade de unidades de dosagem possui os mesmos agentes, mas em diferentes proporções de quantidade. De acordo com algumas aplicações, o controlador do sistema é configurado para selecionar, pelo menos, uma das unidades de dosagem com base na sua composição de agente ativo. Por exemplo, o controlador pode ser utilizado para selecionar uma unidade de dosagem com um material vegetal que inclui um agente ativo e, em seguida, selecionar outra unidade de dosagem para vaporizar um agente ativo diferente. O controlador pode, também, ser utilizado para efetuar temperaturas de aquecimento diferentes para diferentes durações, de modo a vaporizar os diferentes agentes a partir da mesma unidade de dosagem, com base em suas temperaturas variadas de vaporização. Em algumas aplicações, o controlador é configurado para selecionar uma sequência de unidades de dosagem com composição igual ou diferente para inalação ao mesmo tempo, ou em rápida sucessão, fornecendo a partir daí uma combinação de agentes e/ou maiores quantidades que possam ser administradas com uma única unidade de dosagem.

[0506] Faz-se referência agora às figuras 17C-D, que são visualizações esquemáticas de uma unidade de dosagem 2300 (cartucho de vaporização de substância de dosagem), desmontada e montada, de acordo com algumas aplicações.

[0507] As figuras 17C-D apresentam ilustrações esquemáticas de uma unidade de dosagem (cartucho de vaporização de substância de dosagem, ou cartucho), de acordo com algumas aplicações, que mostram a unidade de dosagem 2300 com a substância 2304 apresentando um ou mais agente(s) ativo(s) e encaixando na abertura 2303 do suporte 2308 que forma uma parte de um invólucro 2301 (FIG. 17C) e um elemento de aquecimento resistivo 2306 em contato térmico e estendido sobre duas superfícies opostas da substância 2304 (FIG. 17D). Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 se estende sobre apenas uma superfície da substância 2304, enquanto, em outras aplicações, ele se estende sobre mais de duas superfícies opostas respectivas.

[0508] Em algumas aplicações, quantidades pré-medidas ou conhecidas de uma substância contendo um ou mais agente(s) ativo(s) são montadas sobre e/ou no interior de uma unidade de dosagem 2300. Opcionalmente, a unidade de dosagem 2300 compreende:

- a substância 2304, opcionalmente formada, por exemplo, através de achatamento, para vaporização rápida;
- suporte mecânico para a substância 2304 (por exemplo, suporte pelo invólucro dentro da abertura 2303 no suporte 2308 do invólucro 2301, que opcionalmente possui o formato do suporte);
- meios de facilitação de transporte da unidade de dosagem

2300 (por exemplo, mandíbulas de travamento 2302); e/ou
- meios de aquecimento (vaporização) da substância 2304 (por exemplo, um elemento de aquecimento resistivo 2306, por exemplo, uma malha).

[0509] Opcionalmente, pelo menos, uma porção da unidade de dosagem 2300 que compreende, pelo menos, uma porção da substância 2304 (ou, pelo menos, todas as partes aquecidas da substância 2304, é permeável à passagem de ar, de modo que o ar passe através da substância durante o aquecimento e carregue o agente vaporizado por calor.

[0510] Opcionalmente, a unidade de dosagem é descartável. Vantagens potenciais de uma unidade de dosagem descartável incluem: contenção do resíduo do agente ativo para descarte; integração entre suporte e transporte da dosagem para transporte confiável da dosagem dentro de um aparelho de dosagem; e/ou redução da necessidade de manter e/ou monitorar porções do sistema de dosagem (tais como elemento de aquecimento de vaporização) que estão sujeitas a condições que podem sofrer degradação no desempenho com o tempo.

[0511] Opcionalmente, a unidade de dosagem é para uso de inalação única. As vantagens potenciais de uma unidade de dosagem de uso único incluem a melhoria da precisão e/ou confiabilidade no controle da quantidade vaporizada do agente bioativo, de acordo com as configurações do inalador. Por exemplo, a concentração e/ou dispersão de um agente ativo na substância 2304 pode(m) ser controlada(s) durante a fabricação com certo grau de precisão. Em geral, o grau de variação na saída do dispositivo (p.ex., a quantidade de agente ativo vaporizado e inalado) pode ser mantido dentro de uma tolerância menor que +/- 15% da saída desejada. Outros

fatores que podem ter efeito nas variações na saída do dispositivo incluem condições ambientais, hábitos de utilização do usuário e condições atuais do usuário.

[0512] Em algumas aplicações, a unidade de dosagem 2300 compreende um invólucro 2301 com uma abertura ou câmara receptora 2303. Opcionalmente, o invólucro 2301 compreende uma tira achatada e alongada, enquanto a câmara receptora 2303 compreende uma abertura enquadrada pela tira (suporte 2308). Durante a preparação da unidade de dosagem 2300, a substância 2304 é inserida na câmara receptora 2303. Opcionalmente, a substância é formada para encaixar na câmara receptora 2303 antes ou durante a inserção, de modo que esteja em conformidade com o formato achatado da câmara receptora 2303. É uma vantagem potencial para a substância 2304 ser mantida em formato achatado, já que uma área de superfície maior e/ou espessura uniforme potencialmente permite(m) aquecimento e/ou fluxo de ar mais rápido e/ou distribuído durante a vaporização e administração.

[0513] Em algumas aplicações, as dimensões da substância 2304 são, por exemplo, de aproximadamente 6x10 mm através da área de superfície exposta, e aproximadamente 1 mm de espessura. Opcionalmente, a espessura da substância 2304 está no intervalo aproximado entre 0,1 – 1,0 mm, ou outra espessura maior, menor ou intermediária. Opcionalmente, a área de face da substância 2304 está no intervalo aproximado entre 20–100 mm^2; por exemplo 20 mm^2, 40 mm^2, 50 mm^2, 60 mm^2, 80 mm^2, ou outra área de face maior, menor ou intermediária. A substância 2304 é opcionalmente formada no interior de um quadrado ou forma substancialmente quadrada (por exemplo, aproximadamente 8x8x1 mm); opcionalmente a substância 2304 é

oblonga com uma razão lateral, por exemplo, de 1:2, 1:3, 1:4, 1:10, ou outra razão maior, menor ou intermediária de comprimentos laterais. Opcionalmente, a substância 2304 possui, por exemplo, dimensões de, aproximadamente, 30x2x0,5 mm. A substância 2304 correspondente por peso é de aproximadamente 15 mg em algumas aplicações. Em algumas aplicações, o peso da substância 2304 é selecionado de um intervalo de aproximadamente 1–100 mg, ou outro intervalo com limites iguais, maiores, menores ou intermediários.

[0514] É uma vantagem potencial cercar a substância 2304 com um invólucro de suporte 2301 para proporcionar maior estabilidade mecânica. Por exemplo, a substância 2304 compreende, potencialmente, partículas individuais de substância, de modo que a substância 2304 seja suscetível à liberação de partículas, em particular, em caso de movimento ou curvatura. O invólucro no interior da armação 2308 do cartucho permite que a substância 2304 seja deslocada no interior do sistema sem aplicação de tensão direta. Em algumas aplicações, o comprimento e largura totais do cartucho são de aproximadamente 20x10 mm, ou outro tamanho maior, menor ou intermediário. Durante a fabricação, um invólucro de suporte é uma vantagem potencial para formação de uma amostra de substância de tamanho correto para oclusão adequada de um condutor, através do qual o ar flui para apanhar componentes voláteis liberados durante o aquecimento da substância.

[0515] Em algumas aplicações, a vaporização de um agente ativo compreende o aquecimento pelo elemento de aquecimento resistivo 2306 ou outra forma de elemento de aquecimento resistivo. A malha resistiva compreende, opcionalmente, um material que demonstra aquecimento

resistivo substancial; por exemplo, o nicromo (resistividade típica aproximada de 1–1,5 μΩ·m), FeCrAl (resistividade típica aproximada de 1,45 μΩ·m), aço inoxidável (resistividade típica aproximada de 10–100 μΩ·m), e/ou cuproníquel (resistividade típica aproximada de 19–50 μΩ·m). De acordo com a escolha de materiais (p.ex., metal), parâmetros como comprimento e largura, espessura, tamanho de abertura e/ou padrão de abertura de elemento de aquecimento são ajustados para compreender uma resistência total através do elemento de aquecimento resistivo, que está, por exemplo, no intervalo que varia entre 0,05–1 Ω, 0,5–2 Ω, 0,1–3 Ω, 2–4 Ω, ou outro intervalo com limites iguais, maiores, menores e/ou intermediários.

[0516] Opcionalmente, durante a montagem, o elemento de aquecimento resistivo 2306 é acoplado ao invólucro 2301, em uma posição sobreposta à substância 2304 em um ou mais lados. Por exemplo, o elemento de aquecimento resistivo 2306 possui formato em U que prolonga ambos os lados do suporte 2308 a partir da superfície dorsal 2309A para dobrar ao redor da extremidade do invólucro 2311, e estender de volta ao longo da superfície ventral 2309B. Opcionalmente, o elemento de aquecimento resistivo 2306 se estende ao redor da câmara 2303 de modo que a substância 2304 no interior da câmara 2303 seja envolvida pelo elemento de aquecimento 2306. Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 (p.ex., malha) compreende uma pluralidade de painéis separados, por exemplo, um painel de cada lado do cartucho. Opcionalmente, os painéis são conectados eletricamente entre si. Uma vantagem potencial do invólucro de malha bilateral da substância 2304 é o aumento da velocidade e/ou uniformidade

de vaporização mediante aplicação de uma corrente ao elemento de aquecimento 2306. Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento é embutido, por completo ou parcialmente, no interior da substância 2304. Opcionalmente, um elemento de aquecimento é embutido, parcialmente ou por completo, no interior do suporte 2308 do invólucro 2301; por exemplo, o invólucro 2301 é originalmente moldado com o elemento de aquecimento 2306 no lugar, e/ou o elemento de aquecimento 2306 é prensado no lugar, em alta temperatura, em outro estágio de fabricação.

[0517] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 compreende uma razão de aberto (abertura) para fechado (material de malha) da área de superfície entre aproximadamente 1:1 (50%) e 1:3 (33%). Em algumas aplicações, a razão está nos intervalos aproximados entre 10-20%, 30-50%, 40-70%, 60-80%, 70-90% ou outros intervalos de razão com limites iguais, maiores, menores e/ou intermediários. Em algumas aplicações, as aberturas da malha estão nos intervalos aproximados de 10 µm, 25 µm, 32 µm, 50 µm, 75 µm, 100 µm, 200 µm, 300-750 µm, 700-1200 µm ou outros intervalos maiores, menores ou intermediários. Opcionalmente, pelo menos duas aberturas possuem tamanho e/ou formato diferente. Em algumas aplicações, a malha é uma malha de aço inoxidável 400/0.03 316, com furos de 0,033, 400 furos por polegada quadrada, caracterizado por cada furo ser de, aproximadamente, 0,033 (33 µm), com fio de 0,03 de espessura.

[0518] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 compreende uma folha resistiva gravada (por exemplo, uma folha gravada em uma fita contínua ou outro formato, e reforçada por um polímero, tal como

poliimida e/ou borracha de silicone). Opcionalmente, uma folha resistiva reforçada é perfurada através do reforço para permitir o fluxo de ar durante a volatilização da substância de dosagem. Em algumas aplicações, um fusível é acrescentado à fola resistiva, por exemplo, como componente adicional, e/ou como uma região da fita fabricada deliberadamente fina, de modo a fornecer um método para destruir o elemento de aquecimento após o uso (enviando uma corrente elevada apropriada através do elemento de aquecimento por um período de tempo suficiente).

[0519] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 é preso ao invólucro 2301 do cartucho pressionando a malha sobre o invólucro, utilizando uma temperatura elevada o bastante para que o invólucro derreta e/ou amoleça, de modo que a malha seja embutida no material do invólucro. Em algumas aplicações, o invólucro compreende um material inerte, não condutivo e resistente ao calor. Em algumas aplicações, o material utilizado para o invólucro compreende, por exemplo, um polímero de cristal líquido (LCP), poliéter-éter-cetona (PEEK), Ultem, Teflon, Torlon, Amodel, Ryton, Forton, Xydear, Radel, Udel, polipropileno, Propylux, polissulfona ou outro material polimérico.

[0520] Uma vantagem potencial do LCP e/ou PEEK é a boa resistência a temperaturas mais altas que a temperatura necessária para vaporizar uma substância dentro do cartucho. Em algumas aplicações, a ligação entre a malha e o invólucro ocorre a aproximadamente 280°C (ou outra temperatura suficientemente alta para derreter e/ou amolecer o LCP ou PEEK). LCP e PEEK fornecem a vantagem potencial de

boa estabilidade térmica em baixas temperaturas, por exemplo, em uma temperatura de vaporização aproximada de 230°C.

[0521] Uma vantagem potencial de fornecer um elemento de aquecimento, como o elemento de aquecimento resistivo 2306, para cada unidade de dosagem individual é fornecer uniformidade de desempenho entre os usos. Potencialmente, uma porção do agente bioativo com o qual o elemento de aquecimento entra em contato permanece presa ao elemento de aquecimento após o resfriamento. Este acúmulo pode vir a afetar o desempenho de vaporização. Aquecimento remoto (por radiação e/ou condutância indireta, por exemplo) potencialmente produz um sistema com alta inércia térmica (que precisa de maior energia de aquecimento) comparado ao aquecimento por condução direta por um eletrodo de contato; o problema de contaminação do eletrodo de contato é removido ao projetá-lo para uso único. Um requisito mais baixo de aquecimento potencialmente aumenta a segurança e/ou longevidade do dispositivo. Um requisito mais baixo de aquecimento também reduz, potencialmente, a demanda energética, que permite aplicações com maior portabilidade, maior vida útil de carga, e/ou despesas reduzidas (por exemplo, para sistemas com elementos de aquecimento alimentados por bateria).

[0522] Em algumas aplicações, a unidade de dosagem 2300 (cartucho) compreende um membro de tratamento para utilização no transporte do cartucho. O membro de travamento compreende, por exemplo, uma mandíbula de travamento 2302. O travamento permite o encaixe de um ou mais membros correspondentes de um mecanismo de transporte para sistema de dosagem, para segurança e/ou movimento do cartucho.

O movimento do cartucho e/ou segurança contra movimentos indesejados pode ocorrer durante o ciclo de vida do cartucho, por exemplo: quando o cartucho for colocado em uma fila de cartuchos, compreendendo uma pluralidade de cartuchos organizados para uso, quando o cartucho avançar na fila, quando um cartucho for selecionado para uso, quando um cartucho for deslocado para a posição de uso, quando um cartucho for efetivamente utilizado e/ou quando um cartucho for descartado ou, alternativamente, deslocado para uma posição de "usado" na fila de cartuchos.

[0523] Os vapores produzidos são opcionalmente coletados em uma câmara de vapor e administrados ao paciente.

[0524] Uma vantagem potencial de cartuchos aquecidos individualmente pode incluir controle mais preciso sobre as quantidades vaporizadas pré-determinadas do agente ativo administradas ao paciente, por exemplo, em comparação a uma tira móvel de cartuchos aquecida por um elemento de aquecimento estacionário. O carregamento e aquecimento individual de um cartucho específico em um tempo específico pode melhorar a precisão do dispositivo MDI.

[0525] A Fig. 18 é um fluxograma de um método de tratamento de um paciente individual utilizando um sistema de acordo com a Fig. 9, mantendo o paciente dentro de uma janela terapêutica personalizada, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0526] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI é programado com uma quantidade vaporizada pré-determinada (dosagem e/ou regime) (1801). Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são) configurado(a)(s) no dispositivo inalador pelo médico, manualmente (como através do

acionamento de botões no próprio dispositivo) e/ou utilizando a interface do médico. Adicionalmente, ou alternativamente, a dosagem e/ou regime é(são) configurado(a)(s) no dispositivo MDI de acordo com as instruções enviadas a partir da interface do paciente.

[0527] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI é, opcionalmente, configurado para selecionar, pelo menos, uma quantidade vaporizada pré-determinada para uma sessão de inalação, que pode incluir uma pluralidade de inalações, com base no conteúdo da unidade de dosagem, e para controlar, pelo menos, um dentre aquecimento e fluxo de ar no dispositivo para controle da quantidade vaporizada pré-determinada de um agente ativo fornecido ao usuário. Em outras palavras, com base nas propriedades da substância, embalada no interior da unidade de dosagem, mais especificamente, a quantidade de agente(s) ativo(s) disponíveis no interior da respectiva unidade de dosagem para vaporização, o dispositivo pode ser configurado para vaporizar algum(ns) ou todos dentre o(s) agente(s) ativo(s) disponíveis na substância em uma única inalação, ou uma pluralidade de inalações, caracterizado pelo controle sobre a quantidade vaporizada em cada inalação ser proporcionado pelo controle sobre o nível de aquecimento e duração, e os fluxos de saída de ar e duração no dispositivo.

[0528] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI é ativado para administrar o agente ativo ao paciente 1803. Em algumas aplicações, dados de retorno diretos e/ou indiretos do paciente são obtidos em tempo real 1805. Opcionalmente, dados de resposta são obtidos durante uma administração via pulmonar (sessão de inalação). Um tratamento pode iniciar-se, tipicamente, com uma

administração via pulmonar, e terminar entre 5 e 20 minutos depois, por exemplo, quando o perfil farmacodinâmico pré-selecionado for totalmente manifestado para o agente ativo e/ou em um momento posterior. Adicionalmente, ou alternativamente, dados de resposta são obtidos sobre uma série de administrações via pulmonar, por exemplo, por um período de tempo de 1 hora, 3 horas, 5 horas, 9 horas, 12 horas ou períodos de tempo maiores, menores ou intermediários. Um protocolo pode incluir de 5 a 10 administrações via pulmonar por dia, em intervalos de tempo que variam entre 15 e 180 minutos entre administrações pulmonares sucessivas.

[0529] Em algumas aplicações, os dados de resposta obtidos dos pacientes incluem efeitos PD pessoais, tais como efeitos terapêuticos, por exemplo, intensidade de sintomas, e/ou efeitos adversos, por exemplo, estado psicoativo do paciente.

[0530] Em algumas aplicações, a interface do paciente interage com o paciente para obter os dados de resposta. Em algumas aplicações, perguntas destinadas ao paciente, referentes ao seu estado atual, são exibidas em uma tela, e o paciente responde a estas perguntas. Estas perguntas podem ser apresentadas, por exemplo, na forma de uma barra indicativa de nível de dor, por exemplo, que o paciente pode elevar e/ou baixar. Adicionalmente, ou alternativamente, dados de resposta são obtidos por um ou mais aplicativo(s), como jogos, com o(s) qual(ais) o paciente interage. Opcionalmente, níveis de biomarcadores não invasivos são estimados pela análise das informações inseridas pelo paciente ao interagir com a interface de usuário. Adicionalmente, ou alternativamente, os dados de resposta do

paciente são obtidos pela medição de vários biomarcadores utilizando um ou mais sensor(es), por exemplo, utilizando componentes de um smartphone, um dispositivo manual, um dispositivo portátil, um dispositivo para vestir ou um dispositivo ocular integrado, que agem como sensores biomarcadores não invasivos.

[0531] Em algumas aplicações, os efeitos PD pessoais são obtidos periodicamente, por exemplo, duas vezes ao dia, diariamente, semanalmente, mensalmente, mediante solicitação antes de uma dosagem e/ou uma série de dosagens, por exemplo, antes e/ou depois de alterações na dosagem e/ou regime, ou outros.

[0532] Em algumas aplicações, em resposta aos efeitos PD, uma dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) 1809. Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) para alcançar um efeito desejado, por exemplo, redução do nível de dor do paciente, ao mesmo tempo mantendo o paciente dentro de uma janela terapêutica. Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) iterativamente modificado(a)(s) pela interface do paciente. Modificações podem ocorrer em uma pluralidade de vezes, por exemplo, durante, entre ou após uma ou mais administração(ões) via pulmonar e/ou por todo um período de tempo total de um tratamento (dias, semanas, meses, anos) durante o qual o paciente é tratado. A modificação é limitada por cortes de segurança, tais como dosagens que podem colocar o paciente em risco.

[0533] Em algumas aplicações, a interface do paciente e/ou o dispositivo MDI lembram o paciente de realizar uma ou mais administração(ões) via pulmonar 1811. Estes

lembretes podem ser fornecidos como um sinal visual (por exemplo, indicação luminosa), som, vibração, notificação em dispositivo portátil/manual, p.ex., smartphone, dispositivo portátil, dispositivo para vestir, dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado, ou uma combinação respectiva.

[0534] Em algumas aplicações, os dados de utilização do paciente são registrados e armazenados na memória do dispositivo MDI e/ou na memória da interface do paciente. Opcionalmente, a administração do agente ativo é modificada, potencialmente em tempo real, de acordo com os dados de utilização. Por exemplo, em um caso onde o paciente possa ter perdido uma ou mais administração(ões) via pulmonar, a dosagem e/ou regime pode(m) ser automaticamente modificado(a)(s) para configurar uma administração de, por exemplo, uma quantidade maior de agente ativo em seguida de uma ou mais administração(ões) via pulmonar.

[0535] Em algumas aplicações, qualquer uma ou mais das ações descritas em 1801-1811 podem ser repetidas. De forma vantajosa, a obtenção repetitiva de dados PD pessoais e/ou dados de utilização do paciente pode proporcionar um ajuste contínuo da dosagem e/ou regime, fornecendo um tratamento personalizado, preciso e exato ao paciente, com base no efeito real do tratamento no paciente individual.

[0536] As dimensões e valores divulgados neste documento não devem ser considerados estritamente limitados aos valores numéricos exatos que foram mencionados. Em vez disso, exceto especificado em contrário, deve-se considerar que cada dimensão significa tanto o valor mencionado quanto um intervalo funcionalmente equivalente ao redor do respectivo valor. Por exemplo, uma dimensão divulgada como

"10 µm" deve ser considerada como "aproximadamente 10 µm"

[0537] Conforme utilizados neste documento, intervalos numéricos precedidos do termo "aproximadamente" não devem ser considerados limitados pelo intervalo mencionado. Em vez disso, intervalos numéricos precedidos pelo termo "aproximadamente" devem ser entendidos como incluindo um intervalo aceito pelos especialistas na técnica para qualquer elemento fornecido nas microcápsulas ou formulações de acordo com o presente pedido de patente de invenção.

[0538] O termo "aproximadamente", conforme utilizado neste documento, significa dentro de um intervalo de erro aceitável para um valor particular, conforme determinado por alguém com habilidade comum na técnica, que dependerá, em partes, de como o valor é mensurado ou determinado, isto é, as limitações do sistema de medição. Por exemplo, "aproximadamente" pode significa um intervalo de até 10%, mais preferencialmente até 5%, e ainda mais preferencialmente até 1% de um determinado valor. Onde valores particulares forem descritos no pedido e nas reivindicações, exceto disposto em contrário, o significado do termo "aproximadamente" está dentro de um intervalo de erro aceitável para o valor em particular.

[0539] Os termos "compreende", "compreendendo", "inclui", "incluindo", "contendo" e suas conjugações significam "incluindo, mas não limitados a".

[0540] O termo "consistindo de" significa "incluindo e limitado a".

[0541] O termo "consistindo essencialmente de" significa que a composição, método ou microcápsulas pode

incluir ingredientes adicionais, etapas e/ou peças, mas apenas se os ingredientes, etapas e/ou peças adicionais não alterarem, de forma material, as características básicas e inovadoras da composição, método ou estrutura reivindicada.

[0542] Conforme utilizado neste documento, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem referências plurais, exceto em caso de disposição contrário estabelecida expressamente pelo contexto. Por exemplo, o termo "um composto" ou "ao menos um composto" pode incluir uma variedade de componentes, incluindo misturas dos mesmos.

[0543] Conforme utilizado neste documento, o termo "método" refere-se a maneiras, meios, técnicas e procedimentos para realização de uma determinada tarefa, incluindo, mas não limitado a tais maneiras, meios, técnicas e procedimentos conhecidos, ou prontamente desenvolvidos a partir de outras conhecidas maneiras, meios, técnicas e procedimentos, por praticantes das áreas médica, química, farmacológica, biológica e bioquímica.

[0544] Aprecia-se que certas características do presente pedido de patente de invenção que são, para fins de clareza, descritas no contexto separado das aplicações podem também ser fornecidas em combinação com uma única aplicação. Por outro lado, diversas características do presente pedido de patente de invenção que são, para fins de brevidade, descritas no contexto de uma única aplicação, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada ou conforme qualquer outra aplicação descrita do presente pedido de patente de invenção. Certas características descritas no contexto de várias aplicações não devem ser consideradas características essenciais de tais

aplicações, exceto se a aplicação se tornar inoperante na ausência de tais elementos.

[0545] Diversas aplicações e aspectos do presente pedido de patente de invenção, conforme delineados anteriormente neste documento e conforme reivindicados na seção de reivindicações abaixo, encontram embasamento experimental nos exemplos a seguir.

EXEMPLOS

[0546] Faz-se referência agora aos exemplos a seguir que, em conjunto com as descrições acima, ilustram algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção em caráter não limitante.

EXEMPLO 1

ESTUDOS FARMACOCINÉTICOS

[0547] Um estudo foi conduzido para caracterizar a variabilidade interindividual de níveis de plasma Δ^9-THC durante a fase de absorção, mediante utilização de um dispositivo portátil MDI de dosagem medida, configurado para administração via pulmonar de quantidades pré-determinadas do agente ativo Δ^9-THC a partir de uma substância sólida (substância vegetal derivada da cannabis) após o aquecimento da substância.

[0548] O estudo foi utilizado para avaliar mais profundamente o efeito farmacodinâmico da administração via pulmonar do Δ^9-THC na redução da dor a partir da linha de referência utilizando uma escala analógica visual (VAS) de 10 cm para a dor (0 indicando sem dor; e 10 indicando a pior dor possível); para monitoramento dos efeitos adversos, pressão arterial e frequência cardíaca, e para estimativa do grau de satisfação com a utilização do MDI em uma escala de 0-10.

COORTE DE ESTUDO:

[0549] O estudo foi conduzido na Unidade de Pesquisa de Dor do Campus de Assistência Médica Rambam, em Haifa, Israel. Pacientes do coorte foram matriculados no estudo após atender os seguintes critérios:

(a) Maiores de 18 anos.

(b) Sofrendo de dor neuropática de qualquer por, pelo menos, 3 meses.

(c) Regime estável de analgésicos por, pelo menos, 60 dias que inclui cannabis medicinal.

(d) Funções hepáticas normais (definidas como nível de aspartato aminotransferase menor que três vezes o nível normal), funções renais normais (definidas como nível de creatinina sérica menor que 133 µmol/L), e hematócritos normais (maior que 38%).

(e) Teste de gravidez negativo (definido pelo teste de gravidez de gonadotrofina coriônica humana β), quando aplicável.

(f) posse de licença válida do Ministério da Saúde de Israel para uso de cannabis medicinal.

[0563] Critérios de exclusão incluíram a presença de doenças cardíacas ou pulmonares significativas, histórico de distúrbios psicóticos, gravidez ou amamentação, ou presença de dor não neuropática.

PROTOCOLO DE ESTUDO PK/PD:

[0564] O estudo PK/PD foi realizado com base em um protocolo de estudo aberto e de dosagem única. O histórico médico de todos os pacientes foi avaliado, além de exames físicos pelo médico responsável do estudo. Medicamentos de rotina foram mantidos durante o teste. Os

pacientes precisaram abster-se do uso de cannabis por 12 horas antes do teste.

[0565] Após 3 administrações demonstrativas via pulmonar bem-sucedidas, os participantes inalaram uma única dosagem vaporizada a partir de 15,1 ± 0,1 mg de cannabis flos por aproximadamente 3 segundos.

[0566] Amostras sanguíneas foram coletadas imediatamente antes e em 1, 2, 3, 4, 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a inalação para monitoramento de níveis de plasma de Δ^9-THC e seu metabólito ativo 11-hidroxi Δ^9-THC (11-OH-THC). Todo o sangue foi coletado em tubos Vacutainer® de 13 x 75 mm, de tampa roxa, contendo EDTA. As amostras foram mantidas no gelo e centrifugadas em até 30 minutos. O plasma foi separado em alíquotas em criotubos Nunc de polipropileno de 3,6 ml (Thomas Scientific), armazenados congelados a -20°C e analisados em até 6 semanas. A análise de concentração de canabinoide no plasma foi realizada no NMS Labs (Willow Grove, PA, EUA) pelo método de cromatografia gasosa multidimensional / espectrometria de massa.

[0567] A redução da intensidade da dor foi avaliada como efeito terapêutico ao solicitar aos participantes que indicassem a intensidade de sua dor atual em uma escala analógica visual (VAS) de 100 mm, entre 0 (sem dor) e 100 (pior dor possível) na linha de referência (antes da inalação) e em 20 e 90 minutos depois da administração via pulmonar do agente farmaceuticamente ativo a partir da cannabis. Os efeitos adversos, na forma de sintomas psicotrópicos, foram registrados em 5, 15, 30, 60 e 120 minutos após a administração via pulmonar, juntamente com os outros relatados espontaneamente pelos participantes. Os

efeitos adversos foram avaliados de acordo com os critérios padronizados em termos de gravidade, frequência, duração e relacionamento com o agente ativo do estudo. Os efeitos adversos foram graduados utilizando a tabela da Divisão de AIDS do NIH para pontuação de gravidade de experiências adversas em adultos. A pressão arterial e a frequência cardíaca também foram registradas antes, durante e após a administração via pulmonar.

[0568] A satisfação proporcionada pela experiência de administração via pulmonar dos vapores, comparada ao método atual de uso (fumo), foi avaliada utilizando uma régua VAS de 100 mm, sendo uma extremidade denominada "nada satisfeito" em 0 e outra denominada "muito satisfeito" em 100 e 120 minutos após o tratamento.

MEDICAÇÃO DE ESTUDO PK/PD:

[0569] A substância bruta empregada foi a cannabis flos de grau farmacêutico (Bedrocan BV, Veendam, Países Baixos) contendo 19,9% de dronabinol (Δ^9-THC), 0,1% de canabidiol (CBD) e 0,2% de canabinol (CBN). A substância bruta não continha pesticidas e metais pesados (menos de 0,2 ppm de chumbo, menos de 0,02 ppm de mercúrio e menos de 0,02 ppm de cádmio). Materiais estranhos (talos, insetos e outros parasitas) foram removidos da substância bruta. A pureza microbiológica foi confirmada (contagem microbiana aeróbica total menor que 10 CFU/grama, contagem total de fungos e leveduras menor que 10 CFU/grama e ausência de P. aeruginosa, S. aureus e bactérias gram-negativas bile tolerantes).

[0570] A substância da cannabis flos foi suavemente moída, retendo todos os seus compostos em forma bruta, resultando em uma substância fisicamente modificada

contendo 20,4% de Δ9-THC ativo. A cannabis moída foi fornecida em cartuchos pré-carregados contendo 15,1 ± 0,1 mg em cada.
DISPOSITIVO MDI:

[0571] O dispositivo MDI do estudo foi um MDI portátil e compacto de dosagem medida operado a bateria (Syqe MDI™), projetado para vaporizar múltiplas dosagens de agente(s) farmaceuticamente ativo(s), resultando em administração via pulmonar de agente(s) ativo(s) vaporizável(is) (consulte Histórico da Técnica, Fig. 1 e WO/2012/085919). O MDI consiste em uma margarida de múltiplos cartuchos, contador de cartuchos, luz de indicação e interruptor de energia. Cada cartucho foi pré-carregado com 15,1 ± 0,1 mg pré-pesados da substância (cannabis flos) preparada conforme descrito acima, cada um contendo 3,08 ± 0,02 mg de Δ^9-THC com base na análise da substância. O processo de vaporização e administração via pulmonar foi instantaneamente acionado pela força de inalação do paciente e durou aproximadamente 3 segundos. A transição para a próxima administração via pulmonar foi realizada pelo deslizamento do indicador de dosagem. Cada cartucho foi aquecido até aproximadamente 190°C em aproximadamente 470 ms, e precisamente mantido por 2.530 ms. A eficiência do processo de vaporização de THC foi de 52,7 ± 2,7% (dados não mostrados), indicando uma baixa variabilidade entre dosagens administradas via pulmonar. O dispositivo possibilitou intervalos de inalação entre 1 a 30 L/minuto, envolvendo controle de fluxo em tempo real e um mecanismo automatizado de eliminação de espaço morto anatômico, garantindo que todos os vapores passem pela traqueia após a inalação.

[0572] O dispositivo requer treinamento mínimo

para uso. O dispositivo realizou o controle eletrônico e registro de todo o processo de administração via pulmonar, possibilitando o armazenamento e o carregamento de dados de registro de tratamento. O dispositivo MDI também permitiu uma resolução de "dosagem única", administração instantânea, e não precisou de qualquer tipo de pré-processamento ou intervenção do usuário, além da inalação.

DADOS DE PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA:

[0573] O pico de concentração de THC (C_{max}) e o tempo para alcançar C_{max} (T_{max}) foram diretamente derivados dos dados experimentais (amostras sanguíneas). A área sob a curva de tempo de concentração de THC de plasma (AUC | area under curve) foi determinada pela análise não compartimental trapezoidal linear (software WinNonlin Pro versão 2.0; Pharsight, Mountain View, CA, EUA) A AUC foi extrapolada para o infinito ($AUC_{0\rightarrow infinity}$) pela adição de C_{last}/λ_Z, onde C_{last} e λ_Z são a última concentração de THC medida e a vertente terminal na escala Ln, respectivamente. Para os participantes que demonstraram nível residual de THC no plasma em tempo zero ($C_0 > 0$), $AUC_{0\rightarrow infinity}$ foi obtida pela equação: $AUC_{0\rightarrow infinity} = AUC_{0\rightarrow last} + C_{last}/\lambda_Z - C_0/\lambda_Z$ onde C_0/λ_Z é o AUC contribuído a partir das dosagens anteriores [consulte Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications". 3° ed., Williams e Wilkins, Media, PA, 1995]

[0574] Os resultados são relatados neste documento como valores médios ± 1 de desvio padrão (± SD | standard deviation). Para cada um dos efeitos medidos (intensidade VAS de dor, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e escore de satisfação), o intervalo de confiança (CI | confidence interval) médio e de

95% em diferentes pontos no tempo foi plotado. As diferenças entre os valores de intensidade VAS de dor e escores de satisfação, antes e depois da inalação, foram testados por testes t-Student bicaudais. Os valores de pressão arterial e frequência cardíaca foram comparados entre diferentes pontos no tempo por ANOVA unidirecional. Valores de P < 0,05 foram aceitos como significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Software Estatístico Minitab, versão 16.

[0575] Oito pacientes participaram do estudo. A demografia e dados característicos referenciais dos pacientes são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1

	Participante							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Gênero	M	M	M	M	F	F	F	M
Idade (anos)	35	41	44	25	41	53	69	28
Peso (kg)	122	73	80	58	89	56	85	71
BMI	35,6	21,8	26,4	17,9	30,8	23,3	34	23,7
Causa da dor								
Lesão na medula espinhal			✓					
CRPS	✓	✓					✓	✓
Radiculopatia Lombossacral					✓	✓		
Dor neuropática pélvica				✓				
Duração da Dor (meses)	32	87	30	36	36	75	147	48
Uso de cannabis								
Dosagem: (g de Cannabis/mês)	20-30	20-30	20-30	15-20	2-5	20-30	15-20	30-40
Medicações Concomitantes								
Opiáceos		✓					✓	✓
Antidepressivos	✓	✓						✓
Anticonvulsivos	✓	✓					✓	✓
Benzodiazepínicos	✓							
Esteroides		✓						
NSAID. Beta Bloqueadores. Outros	✓		✓	✓	✓		✓	

[0576] Os participantes eram, predominantemente, homens (62,5%), variando entre 25 e 69 anos de idade (idade média ± SD = 42 ± 14). O peso médio e o índice

de massa corporal ± SD eram de 79 ± 21 kg e 27 ± 6, respectivamente. Todos os participantes sofriam de dor neuropática: 4 apresentavam Síndrome Complexa de Dor Regional (CRPS | complex regional pain syndrome), 1 apresentava dor neuropática pélvica e 1 apresentava dor relacionada a lesão na medula espinhal. O tempo mediano entre o diagnóstico de dor neuropática até a inscrição no estudo foi de 48 meses (intervalo: 30–147). Todos os pacientes foram tratados rotineiramente com cannabis flos, inalada por fumo 2–3 vezes ao dia.

[0577] A dose mensal mediana foi de 20–30 gramas (intervalo: 2–5 gramas até 30–40 gramas de dose mensal).

[0578] A Tabela 2 apresenta dados farmacocinéticos obtidos para Δ^9–THC após uma inalação de dosagem única de 15,1 ± 0,1 mg de cannabis flos, contendo 3,08 ± 0,02 mg de Δ^9–THC, autoadministrado por 8 pacientes adultos, conforme descrito neste documento (ver Tabela 1 anteriormente neste documento). A variabilidade interindividual em níveis de canabinoides no plasma após a inalação de dosagem única é apresentada na Fig. 2 e na Tabela 2 abaixo.

TABELA 2

Participante	C_{max} (ng/L)	T_{max} (minutos)	AUC (ng·min/L)
A	46	3	495
B	53	2	825
C	29	3	850
D	30	5	491
E	38	2	284
F	46	2	724
G	39	3	712
H	26	4	473
Média	38	3	607
SD	10	1	200

[0579] Dois pacientes apresentaram THC residual no plasma acima do limite de quantização na linha

base. Nos seis pacientes restantes, o THC foi primeiramente detectado na amostra de sangue coletada 1 minuto após a inalação. O C_{max} médio de THC no plasma para todo o grupo foi de 38 ± 10 ng/ml e ocorreu após 3 ± 1 minutos. A média de THC-$AUC_{0\rightarrow infinity}$ foi de 607 ± 200 ng·min/ml. Não houve monitoramento de níveis de plasma mensuráveis do metabólito ativo (11-OH-THC) dentro do intervalo de tempo da amostragem sanguínea (0-120 minutos). A linha base média de intensidade VAS de dor foi de 7,5 ± 1,4. Percebeu-se uma resposta analgésica significativa 20 minutos após a inalação (diferença de 3,4 pontos, 95% de CI [2,1, 4,9], P = 0,001). Os valores de VAS relatados após 90 minutos da dosagem mostraram resultados virtualmente idênticos, conforme mostrado na figura 3.

[0580] Os efeitos adversos foram mínimos, reversíveis e bem tolerados. Sete pacientes (87,5%) sentiram vertigem pelos primeiros 10 minutos após a inalação, mas o efeito retrocedeu rapidamente em seguida. Três pacientes recuperaram-se totalmente dentro de 15 minutos, e todos os demais, dentro de 30 minutos após a inalação.

[0581] Como mostrado na figura 4, em comparação com a linha base, notou-se uma diminuição limítrofe de relevância na pressão arterial (BP | blood pressure) após 30 minutos da inalação, que persistiu por 90 minutos (de 133 ± 13 a 122 ± 10 e 121 ± 11 mm Hg em 30 e 90 minutos após a inalação, respectivamente; P = 0,068). Nenhuma diferença significativa na pressão arterial diastólica média e na frequência cardíaca foram medidas durante o período de estudo (para BP diastólica: de 82 ± 9 a 75 ± 10 e 81 ± 12 mm Hg a 0, 30 e 90 minutos após a inalação, respectivamente; P = 0,410).

Para a frequência cardíaca: de 71 ± 12 a 72 ± 11 e 69 ± 13 bpm a 0, 30 e 90 minutos após a inalação, respectivamente; P = 0,873).

[0582] Conforme exibido pela Fig. 5, todos os pacientes selecionaram a administração via pulmonar utilizando o dispositivo MDI como seu modo preferido de tratamento em comparação com o fumo, seu modo atual de uso (escore de satisfação de 9,37 ± 0,52 em comparação com 5,37 ± 2,61, 95% de CI para diferença média: [1,72, 6,28]; P = 0,004).

[0583] Os efeitos adversos observados no estudo foram mínimos, reversíveis e retrocederam rapidamente, de acordo com os estudos clínicos que envolveram baixas doses de THC liberadas a partir da cannabis e administradas por inalação, conforme mencionado acima. Nenhum participante desistiu do estudo por problemas de tolerabilidade.

EXEMPLO 2

ANÁLISES COMPARATIVAS

[0584] Os dados obtidos nos estudos descritos no Exemplo 1 foram analisados comparativamente às administrações via fumo, sublingual, oral e intravenosa de Δ^9-THC e a inalação utilizando o vaporizador Volcano® disponível no mercado.

NÍVEIS DE PLASMA C_{MAX} POR MG DE Δ^9-THC ADMINISTRADO:

[0585] Os presentes inventores compararam os rendimentos de THC obtidos através da administração via pulmonar de acordo com o método descrito neste documento aos dados publicados na técnica (Histórico da Técnica), sendo os resultados comparativos apresentados graficamente na figura 6.

[0586] Logo, a administração intravenosa do Δ^9-THC, como modo referência de administração, resultou nos maiores níveis C_{max} no plasma por mg de Δ^9-THC administrado - 43,8 (conforme relatado por Ohlsson, et al. Clin Pharmacol Ther. 1980; 28(3):409-16; coluna denotada "Ohlsson (3)" na Fig. 6), e 32,8, 23,8 ng Δ^9-THC/ml de plasma (conforme relatado por D'Souza et al., Neuropsychopharmacology, 2004; 29(8):1558-72; coluna denotada "D'Souza (14)" na figura 6).

[0587] Dentre os modos alternativos de administração de Δ^9-THC, o método de administração via pulmonar descrito neste documento resultou no maior aumento de C_{max} por mg de Δ^9-THC disponível na substância cannabis utilizada - média de 12,3 ng/ml/mg de Δ^9-THC comparado a 6,1-9,0 para o vaporizador Volcano® (colunas denotadas como "Abrams (9)" e "Abrams (20)"; Abrams et al. Clin Pharmacol Ther. 2007; 82(5):572-8; Abrams et al., Clin Pharmacol Ther. 2011; 90(6):844-51, respectivamente), e 0,6-4,6 para cigarros de fumo regular (colunas denotadas como "Ohlsson (3)", "Hunault (15)", "Hunault (16)", e "Huestis (17)": Hunault et al. Psychopharmacology (Berl). 2008; 201(2):171-81; Hunault et al., Toxicol Appl Pharmacol. 2010;246(3):148-53; Huestis et al., Clin Pharmacol Ther. 1992 Jul;52(1):31-41).

[0588] A taxa de absorção e distribuição de THC pelo fumo pode fazer com que C_{max} seja um artefato do protocolo de amostragem; isto é, a amostragem aleatória sobre uma grande quantidade de picos e vales individuais após cada tragada pode ter produzido picos de resposta artificiais. Esta restrição fez com que os pesquisadores utilizassem uma bomba de retirada contínua com velocidades ajustáveis para amostragem sanguínea sequencial e rápida, a fim de

caracterizar a fase de absorção do fumo de maconha. Eles relataram um aumento médio de C_{max} de 3,54 ou 4,28 ng/ml por mg de Δ^9-THC observado após a primeira tragada de um cigarro com 1,75% ou 3,55% de Δ^9-THC, respectivamente. O protocolo de fumo consiste em uma inalação de 2 segundos de duração, um período de apneia de 10 segundos e um período de 72 segundos de exalação, e um período de descanso.

[0589] Os resultados obtidos pelos presentes inventores foram maiores por um fator de 2,9-3,5 comparado aos obtidos por Huestis et al., que podem ser indicativos de um ou mais dentre: um período de inalação 33% mais longo, falta de fumaça lateral e destruição pirolítica mínima de THC durante o processo de vaporização do dispositivo MDI (Fig. 6).

VARIABILIDADE INTERINDIVIDUAL EM C_{MAX} DE THC:

[0590] A figura 7 apresenta dados de variabilidade interindividual em picos de concentração de Δ^9-THC em plasma obtidos pelo método descrito neste documento e dados comparativos conhecidos na técnica (Histórico da Técnica). Conforme exibido pela Fig. 7, a variabilidade interindividual C_{max} do dispositivo MDI de acordo com as aplicações do presente pedido de patente de invenção foi de 25,3%.

[0591] Diversos estudos relataram valores de coeficiente de variação (CV) de 47-85% para o vaporizador (colunas denotadas como "Abrams (9)" e "Abrams (20)" na Fig. 7), 32-115% para fumo de cigarros (colunas denotadas como "Ohlsson (3)", "Hunault (15)" e "Huestis (17)"), 42-115% para administração oral (Ohlsson (3), Karschner (4) e Lile (21); Karschner et al., Clin Chem. 2011; 57(1):66-75; Lile et al.,

J Clin Pharmacol. 2013; 53(7):680-90), e 59-67% para rota sublingual de administração (Karschner (4)), conforme ilustrado na Fig. 7.

[0592] A maioria dos estudos apresentados na Fig. 7 foi conduzida em dosagem controlada e condições experimentais. Em condições "reais", espera-se uma maior variabilidade interindividual.

[0593] A intervariabilidade relativamente baixa de C_{max} pode ser atribuída às características do dispositivo MDI testado que garantem uma administração completa e altamente eficiente do(s) agente(s) vaporizado(s) aos pulmões, independente do padrão de inalação do paciente individual.

EXEMPLO 3

DETERMINAÇÃO DE JANELA TERAPÊUTICA E PERSONALIZAÇÃO DE PERFIL PD

[0594] De acordo com o método de administração via pulmonar personalizado descrito neste documento, uma dosagem e um regime foram calculados para manter o tratamento dentro de uma janela terapêutica pré-determinada para um paciente individual, referido neste documento como "Paciente X", por 3 horas, utilizando um algoritmo especialmente desenvolvido para um dispositivo inalador de dosagem medida utilizado de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção. Os cálculos da janela terapêutica basearam-se não concentração de THC no plasma e no corpo (perfil PK de THC) como é conhecido na técnica, combinado com as variáveis PK do Paciente X (p.ex., BMI, idade, gênero, etc.), conforme descrito anteriormente neste documento.

[0595] Uma dosagem (uma pluralidade de

quantidades vaporizadas pré-determinadas) e um regime (intervalos de tempo entre dosagens) foram determinados para o Paciente X por um algoritmo que simula um perfil farmacocinético do paciente com base nos estudos PK apresentados acima e outros, conduzidos em uma população de indivíduos e variáveis PK da população, opcionalmente em combinação com efeitos PK definidos conforme descrito anteriormente neste documento para o dispositivo MDI, e em paralelo, estimulando o perfil farmacodinâmico, esperado para exibição, considerando um nível de efeito terapêutico desejado e um nível de efeito adverso tolerável. O perfil PD previsto resultante, portanto, proporciona uma janela terapêutica que permite ao Paciente X o efeito terapêutico de tratamento de sintoma (alívio de dor) e níveis toleráveis de atividade psicotrópica (efeitos psicotrópicos adversos relativos a CNS).

[0596] O algoritmo fornece uma dosagem e um regime desejados para alcançar um perfil PD desejado, com base nos efeitos e variáveis PK.

[0597] A figura 8 apresenta um exemplo representativo de uma administração via pulmonar de três quantidades vaporizadas pré-determinadas (dosagem calculada) por um período de tempo de 3 horas, conforme calculado para o Paciente X. O Paciente X é um adulto do sexo masculino de 35 anos de idade, com BMI = 22.

[0598] De acordo com os perfis PK/PD previstos, para manter o efeito de THC dentro da janela terapêutica por 3 horas, conforme apresentado pela curva vermelha na Fig. 8, o Paciente X precisa inalar o THC vaporizado a partir da cannabis utilizando o dispositivo MDI

de dosagem medida utilizado nos exemplos 1 e 2 anteriormente neste documento, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, nos seguintes intervalos de tempo e quantidades vaporizadas pré-determinadas (dosagem e regime calculados): em 0 minuto - 1,2 mg; em 10 minutos - 1,0 mg; e em 60 minutos - 0,5 mg. A curva azul representa o perfil PD calculado na dosagem indicada. Conforme visto, o regime calculado mantém o Paciente X dentro dos níveis toleráveis de atividade CNS adversa, em específico, abaixo do nível de efeito adverso e acima do nível mínimo de consciência de sintoma (especificamente, acima do efeito terapêutico mínimo).

[0599] O dispositivo MDI e o algoritmo utilizado no método de administração via pulmonar descrito neste documento possibilitam a utilização de um dispositivo MDI para administração via pulmonar de agentes ativos em quantidade(s) vaporizada(s) pré-determinada(s) (dosagem e regime pré-determinados), caracterizado pelo dispositivo MDI ser calibrado e configurado com base nos dados PK/PD e variáveis e/ou dados PK pessoais, de modo a obter um perfil PK pré-selecionado, que é selecionado para obter um perfil PD (desejado) pré-selecionado, e manter os efeitos do agente dentro de uma janela terapêutica pré-determinada que tenha sido selecionada para um paciente individual.

[0600] Abaixo segue um exemplo de um procedimento para determinação e administração de uma dosagem e/ou regime pessoal para tratamento de indivíduo humano por administração via pulmonar, utilizando um dispositivo inalador, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção. O procedimento é exibido no fluxograma

1900 apresentado na figura 19.

[0601] Dados fornecidos de paciente (consulte 1901 na figura 19) podem incluir informações sobre as propriedades do paciente, incluindo, por exemplo, um ou mais dentre idade do paciente, gênero, peso, BMI, atividade esperada, etc., dosagem recomendada e/ou regime e/ou uma síndrome ou indicação para qual tratamento administrar. Opcionalmente, o fornecimento de dados do paciente 1901 também inclui dados PK/PD de um ou mais utilizações prévias de um inalador para o(s) mesmo(s) agente(s) ativo(s) e, possivelmente, também para a mesma indicação. Opcionalmente, o fornecimento de dados de paciente 1901 inclui uma correlação ou conjunto de correlações entre uma dosagem e o perfil PK e/ou perfil PD do paciente por um período de tempo conforme registrado em uma ou mais administração(ões) da(s) mesma(s) uma ou mais substância(s) farmaceuticamente ativa(s).

[0602] Opcionalmente, o fornecimento de dados do paciente 1901 inclui dados coletados de perfis PK/PD de uma pluralidade de usuários ou de uma população a qual o usuário pertence.

[0603] Opcionalmente, o fornecimento de dados do paciente 1901 inclui instruções de tratamento e/ou preferências de tratamento. Alguns exemplos de instruções ou preferências de tratamento podem incluir nenhuma dosagem durante uma determinada janela temporal; permitir mais sonolência em geral (p.ex., para pacientes acamados) ou em um determinado período (p.ex., tratamento inicial e/ou durante a noite e/ou em caso de ocorrência de sintomas extremos); exigir mais alerta em um determinado período de tempo (p.ex., um momento esperado pelo paciente em que precisará manter-se

alerta), e similares. Tais instruções pode receber um valor ponderado; por exemplo, um paciente pode mais flexível sobre algumas instruções do que outras, por exemplo, o paciente pode preferir sentir mais sonolência à noite, mas pode indicar que precisa estar alerta para um teste às 10:00h.

[0604] A instrução pode ter um efeito relativo, indicando que alguns efeitos podem ser tolerados até certo grau, apenas para atender a uma determinada instrução. Por exemplo, um paciente pode passar a instrução de que precisa estar alerta para dirigir, exceto se a dor estiver acima de um determinado valor.

[0605] Ainda abrangido pelo fornecimento opcional de dados de paciente 1901, as instruções de tratamento podem ser fornecidas a qualquer momento durante um período de tratamento; por exemplo, antes de iniciar um tratamento, um paciente pode fornecer instruções de tratamento e/ou preferências de tratamento. A qualquer momento subsequente, um paciente pode fornecer indicações e/ou preferência adicionais. Por exemplo, um paciente pode, a qualquer momento, utilizar uma interface de usuário associada ao dispositivo para dar instruções a respeito de uma dosagem (ou mais de uma dosagem) futura (p.ex., a próxima). Estas instruções podem incluir que uma dosagem não será tomada em uma determinada janela de tempo, ou deve ser tomada antes de um determinado ponto no tempo, etc. Opcionalmente, estas instruções podem incluir um ajuste da janela terapêutica aceitável e/ou preferida do usuário que constitui um efeito terapêutico suficiente e/ou que constitui um nível máximo (tolerável) de um efeito(s) adverso(s).

[0606] Opcionalmente, o fornecimento de dados

de paciente 1901 é atualizado para refletir quando uma dosagem for inalada, a quantidade da dosagem e/ou como o dispositivo funcionou na ocasião da inalação (p.ex., se a inalação foi bem-sucedida ou falhou devido ao mau funcionamento e/ou uso impróprio do dispositivo). Isto pode ser considerado como uma indicação de situação de usuário e/ou mau funcionamento de dispositivo e/ou quantidade de substância ativa inalada (fator de eficiência). Estes dados podem ser utilizados para ajustar o regime e/ou emitir uma notificação ao usuário e/ou profissional de saúde.

[0607] Opcionalmente, quando um regime solicita ao usuário que administre uma dosagem, o usuário pode ser notificado a fazê-lo, visualmente e/ou por som, através de, pelo menos, uma interface de usuário. Quando solicitado, o usuário pode optar pela recusa, selecionando uma opção de "soneca" e, opcionalmente, definir o próximo horário da próxima dosagem. Em resposta, o dispositivo deve reajustar o regime (p.ex., tamanho e tempo da próxima dosagem) e/ou fornecer uma notificação ao usuário de que isto não seria possível, ou da possibilidade de um efeito adverso.

[0608] Opcionalmente, se um usuário perder o intervalo de tempo alocado para uma determinada dosagem, um ou mais dentre a(s) alternativa(s) a seguir pode(m) ocorrer: (a) o regime é ajustado para compensar pelo atraso; (b) uma notificação é enviada ao usuário (possivelmente, através de um alarme e/ou vibração); (c) uma notificação é enviada a um cuidador e/ou profissional de saúde.

[0609] A geração inicial de uma dosagem e/ou regime (consulte 1902 na Fig. 19) pode ser efetuada conforme a seguir:

[0610] Com base na dosagem e/ou regime recomendada(o)(s) (ver detalhes abaixo) e nos dados de paciente 1901, uma dosagem e/ou regime inicial 1902 é(são) proposto(a)(s). A dosagem e/ou regime inicial 1902 pode(m) incluir a dosagem recomendada de acordo com os padrões conhecidos e/ou pode(m) ser ajustado(a)(s) considerando os dados relativos ao(s) tratamento(s) anterior(es) do paciente utilizando um inalador e as instruções e/ou preferências de tratamento.

[0611] Levando em consideração a dosagem e/ou regime recomendada(o)(s), as instruções do tratamento podem incluir algumas restrições que são mais rígidas que outras. Por exemplo, uma dosagem máxima permitida não pode ser excedida, independentemente das preferências do usuário, e o dispositivo pode ser configurado para não permitir sobredosagem. Similarmente, uma dosagem mínima obrigatória pode ser prescrita e não deve ser evitada, independentemente das preferências do usuário, e o dispositivo pode ser configurado para emitir um alerta de não conformidade ao usuário e/ou cuidador e/ou equipe médica nestes casos. Opcionalmente, as restrições podem ser impostas com antecedência (p.ex., com base em um índice terapêutico de uma ou mais substância(s) ativa(s) e/ou de acordo com um plano elaborado ou aprovado por um médico) e/ou periodicamente ou continuamente (por exemplo, como resultado de eventos específicos encontrados pelo uso do dispositivo por parte do usuário).

[0612] Opcionalmente, a geração de um regime inicial 1902 é efetuada para um paciente na primeira vez que ele(a) recebe um inalador e um regime. Neste caso, o paciente

deve inalar a(s) primeira(s) dosagem(s) sob supervisão (p.ex., por um período de 2 horas ou mais). Durante este período de tempo, os sintomas do paciente e os efeitos PD são observados, registrados e medidos antes da primeira dosagem e, em seguida, ocasionalmente, pelo menos, pelo período supervisionado. Adicionalmente, ou alternativamente, uma ou mais inalações são monitoradas por testes sanguíneos para extração de alguns efeitos PK ou de um perfil PK completo. Isto pode incluir administração de diversas dosagens diferentes para estabelecimento de uma dosagem e/ou regime inicial(is). Quando os efeitos PK são registrados e analisados, uma primeira correlação (concentração sanguínea ao longo do tempo em função de uma quantidade/dosagem vaporizada pré-determinada) pode ser registrada. Esta correlação pode permanecer a mesma para um determinado paciente deste que não ocorra(m) grande(s) mudança(s) de peso no rim e/ou função hepática. Uma segunda correlação, como um efeito PD em função da concentração sanguínea ao longo do tempo, pode ser utilizada como é conhecida para a população em geral. Com base nas duas correlações, uma dosagem inicial individual/correlação PD ao longo do tempo pode(m) ser determinada(s) por paciente. Opcionalmente, uma correlação direta é medida e utilizada para um determinado paciente, entre um efeito PD ao longo do tempo em função da quantidade/dosagem vaporizada pré-determinada.

[0613] O recebimento de resposta PKPD (consulte 1903 na Fig. 19) é efetuado para incluir, pelo menos, uma dentre diversas classes de informações/indicações de usuário, incluindo indicações semicontroladas pelo usuário (voluntária ou involuntariamente) e indicações não

controladas (involuntárias) pelo usuário.

[0614] O recebimento de resposta PKPD 1903 pode incluir o recebimento de indicações e/ou informações controladas pelo usuário, caracterizado pelo usuário fornecer informações a respeito do efeito sentido e/ou percebido e/ou um intervalo de efeito desejado. Por exemplo, fornecer uma ou mais resposta(s) solicitada(s) através da interface de usuário do dispositivo e/ou pelo médico (p.ex., classificar um grau de dor e/ou um grau de efeito psicoativo), enquanto o usuário possui controle sobre as informações fornecidas. Uma resposta pode incluir uma graduação em uma escala (p.ex., uma escala de dor de 1 a 10), uma resposta sim/não (p.ex., se parou a náusea ou se comeu a comida sem vomitar) e/ou uma descrição temporal de um efeito (“quando você notou que a dor começou a se dissipar?”, “como era a dor durante o tempo entre a inalação e a pergunta?”, etc.). O questionamento pode ser periódico (p.ex., uma vez ao dia ou após algumas horas ou após a inalação ou como requerimento antes da inalação) e pode ser limitado a apenas uma parte do período de tratamento. Por exemplo, o questionamento pode abordar as 6, 12 ou 24 horas iniciais, para determinar um regime e, em seguida, ser repetido periodicamente (p.ex., uma vez ao dia, uma vez por semana, uma vez ao mês ou quando desejado) para confirmar o regime e/ou reajustá-lo diante do progresso.

[0615] O recebimento de resposta PKPD 1903 pode incluir recebimento de indicações semicontroladas pelo usuário, caracterizado pelo usuário possivelmente participar na medição da situação do usuário; embora a colaboração do usuário seja necessária para estas indicações, o usuário possui pouco ou nenhum controle sobre o resultado. Por

exemplo, o usuário pode ser orientado a acoplar um sensor a seu corpo que se comunica com o dispositivo ou permite o acompanhamento de uma propriedade (p.ex., vermelhidão dos olhos). Opcionalmente e alternativamente, uma interface de usuário pode ser utilizada pelo usuário, por exemplo, para acompanhar as pupilas e/ou orientar o usuário a realizar uma tarefa. Exemplos de tarefas incluem, sem limitação, seguir uma marca em uma tela com os olhos; arrastar uma marca em uma tela através de um padrão sem tocar em paredes; completar tarefas mentais (tais como resolver equações matemáticas ou responder perguntas); teste de memória através de jogos; e testes de concentração.

[0616] Recebimento de resposta PKPD 1903 pode incluir o recebimento de indicações não controladas pelo usuário, caracterizado pelo inalador ou um dispositivo associado ao inalador possivelmente sentir uma ou mais propriedades de um usuário como indicação da situação do usuário e utilizar esta informação como indicação de um ou mais efeito(s) do regime da dose inalada no usuário. Por exemplo, sentir a temperatura bucal durante a inalação e/ou tamanho da pupila sem acionar o usuário, sendo que cada um destes pode indicar um efeito PD e, portanto, servir como um efeito PD; sentir um tremor ou uma variação no tremor; e sentir a frequência cardíaca e/ou pressão arterial, por exemplo, através de interação com um sensor utilizado pelo usuário e/ou implantado no usuário.

[0617] Opcionalmente e alternativamente, sentir as propriedades de fluxo de ar no dispositivo pode ser utilizado como indicação da situação dos usuários, caracterizado pelas referidas propriedades de fluxo de ar

incluírem, possivelmente, um ou mais dentre taxa de fluxo e/ou taxa de aumento da taxa de fluxo e/ou um grau e/ou taxa de fluxo durante um evento de inalação. Por exemplo, considerando mudanças de um ou mais valores de linha de base, que podem indicar, por exemplo, uma melhora ou declínio no bem-estar (p.ex., conforme manifestado pela força e/ou dor que possa(m) afetar as propriedades/padrões de inalação para o usuário) e/ou concentração ou atenção.

[0618] A geração de regimes ajustados (consulte 1904 na Fig. 19) é efetuada, se necessário, para gerar uma dosagem e/ou regime ajustado. Uma dosagem e/ou regime ajustado pode ser necessário quando ocorre um ou mais dentre os casos a seguir:

1. Um ou mais sintoma(s) tratado(s) não é(são) aliviado(s) de modo satisfatório;
2. Um ou mais efeito(s) psicoativo(s) excede(m) um determinado limite
3. O equilíbrio entre efeito adverso/terapêutico está abaixo de um determinado limite; e/ou
4. Ocorre uma mudança nas circunstâncias que devem ser levadas em consideração (p.ex., dor irruptiva, ou a perda de um evento de inalação).

[0619] Deve-se notar que uma determinada atividade de um agente pode ser considerada como efeito desejado ou efeito indesejado, inter alia, em circunstâncias diferentes e para indivíduos diferentes. Por exemplo, um agente ativo que é analgésico, sedativo e/ou alucinógeno, pode ser que a propriedade analgésica seja um efeito terapêutico e a propriedade alucinógena seja um efeito adverso. A respeito da sedação, em algumas circunstâncias, ela pode ser

considerada um efeito desejado, enquanto em outros pode ser considerado indesejado.

[0620] Opcionalmente e alternativamente, na geração de regimes ajustados 1904, a dosagem e/ou regime inclui(em) um segundo agente ativo (ou mais de dois agentes) que são coadministrados, a fim de reduzir um efeito colateral indesejado do medicamento.

[0621] Um exemplo de um regime para tratamento dos sintomas de dor neuropática, episódios de dor irruptiva (BTH | breakthrough pain) e insônia causada pela dor é apresentado na Fig. 20.

[0622] A FIG. 20 é uma representação gráfica de um regime para tratamento de dor e insônia através de administração via pulmonar de um agente ativo, caracterizado pela linha vermelha representar o nível de dor, e a linha verde representar o nível sanguíneo do agente ativo, em que o agente ativo é, simultaneamente, analgésico e sedativo, e é inalado pela utilização de várias dosagens durante a vigília.

[0623] Como pode ser visto na Fig. 20, a administração via pulmonar de quantidade(s) vaporizada(s) pré-determinada(s) (dosagem calculada) ao longo de um dia a partir da vigília, aproximadamente às 6:30, até a hora de repouso às 22:30, caracterizado pelo paciente ser, por exemplo, um homem de 35 anos de idade com BMI = 22. O paciente sofre de dor neuropática crônica, episódios dor irruptiva ocasional (BTH) (uma vez no dia apresentado) e insônia causada pela dor, em particular, dificuldade para adormecer. De acordo com a informação acima, os perfis PK/PD são previstos e um regime inicial é proposto, a fim de manter o efeito do agente

ativo (como THC) dentro da janela terapêutica por, pelo menos, 12 horas. O regime inclui uma primeira dose de, pelo menos, 1,2 mg tomada às 7:00, diante do aumento da dor por toda a noite, quando não houve administração de tratamento, seguido de 0,5 mg a cada 1,5 hora.

[0624] Neste exemplo, o efeito terapêutico requer um valor mínimo, determinado com base em uma dosagem mínima necessária para percepção de um efeito terapêutico eficiente, e uma dosagem máxima, determinada de acordo com, pelo menos, um ou mais efeito(s) PK/PD e opcionalmente em função do valor mínimo. O valor mínimo pode variar de acordo com os sintomas/doença a ser tratada. O valor máximo pode variar, por exemplo, de acordo com a hora do dia, cronograma e preferências do paciente.

[0625] A figura 20 também mostra que este regime reduziu a dor (linha vermelha) de um valor alto antes das 7:00 para um valor mantido dentro da janela permitida até aproximadamente 14:30 quando o paciente sentiu um BTH de dor elevada. Em resposta, a janela terapêutica é ajustada. O limite superior da dosagem aumenta neste exemplo, uma vez que, diante da dor elevada, certo efeito psicoativo em excesso se torna tolerável e até desejado. Adicionalmente, o intervalo inferior da janela foi elevado, pois a dosagem necessária para aliviar a dor também aumentou.

[0626] Como também pode ser visto na Fig. 20, um episódio de BTH é tratado pela administração de uma inalação de 2,4 mg, que resulta na redução esperada de dor, com um alto efeito sedativo concomitante. Assim que a dor retornou a um nível tolerável, a janela terapêutica inicial é reestabelecida e retoma-se o regime inicial. Este retorno

ao regime inicial e o restabelecimento da janela terapêutica podem ser abruptos, conforme mostrado, ou graduais. Adicionalmente, os valores superior e inferior da janela podem mudar em momentos simultâneos ou separados, conforme mostrado.

[0627] Como também pode ser visto na Fig. 20, em um momento determinado pelo paciente (com antecedência ou em tempo real), como a hora de dormir, a dosagem é ajustada. Isto ocorre porque o efeito PD de sonolência mudou de efeito adverso para efeito terapêutico. O paciente administra a dosagem de 2,4 mg aproximadamente 30 minutos antes da hora pretendida para dormir. Antes de acordar, a dosagem pode ser ajustada, de forma gradual ou abrupta, para que qualquer inalação em horas avançadas da noite não tenha um efeito excessivo pela manhã.

EXEMPLO 4

PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO VIA PULMONAR

[0628] Segue um exemplo para utilização do método, dispositivo e sistema apresentados neste documento, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0629] Um dispositivo MDI, por exemplo, conforme descrito neste documento na Fig. 16 e/ou Fig. 17, carregada com uma pluralidade de cartuchos pré-carregados, cada um contendo uma substância que compreende um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s) vaporizável(is). O MDI é pré-calibrado e pré-configurado para liberar uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente farmaceuticamente ativo, de acordo com os dados PK/PD obtidos para uma população e/ou efeitos PK de um paciente em particular, conforme descrito

anteriormente neste documento.

[0630] O sistema, por exemplo, conforme descrito anteriormente neste documento na figura 9, é pré-carregado com informações pessoais a respeito do paciente (p.ex., variáveis PK) e sua condição médica e histórico, dados referentes à quantidade vaporizada pré-determinada e os intervalos de tempo para administração via pulmonar do agente (dosagem e regime), dados referentes a um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado, dados referentes a um efeito terapêutico desejado e um efeito adverso tolerável (janela terapêutica) selecionada ou determinada para o paciente, dados referentes aos limites de segurança para várias condições (toxicidade, sono, habilidades motoras e de alerta, funções cognitivas, descanso, etc.), e dados referentes a usos anteriores do sistema, se houver.

[0631] Durante o uso inicial, o paciente utiliza o sistema para executar um conjunto de testes de inicialização para que o paciente determine o estado base, antes da exposição ao agente ativo, utilizando uma pluralidade de procedimentos não invasivos objetivos (biomarcadores mensuráveis) e subjetivos (percepção relatada) de coleta de dados de vários efeitos PD pessoais. Estes testes base são realizados periodicamente, mais especificamente, a cada hora, diariamente, semanalmente, mensalmente, mediante solicitação e antes da administração e alterações na dosagem/regime. Deve-se notar que os efeitos PD pessoais podem ser obtidos antes da administração via pulmonar, em específico, antes de qualquer agente ser administrado ao paciente, e, portanto, são considerados valores base dos efeitos PD pessoais. Por

exemplo, se um efeito PD é um nível de dor, o sistema registra o nível de dor sob a influência de quantidade zero do agente.

[0632] O paciente então utiliza o dispositivo MDI durante o monitoramento de todos ou alguns biomarcadores, objetivos e subjetivos, após uma administração via pulmonar de uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente ou uma pluralidade de quantidades vaporizadas pré-determinadas do agente, administrado a intervalos de tempo pré-determinados (uma dosagem/regime pré-determinada(o)).

[0633] Em algumas aplicações, o monitoramento compreende a determinação de efeitos PD pessoais. Vários parâmetros podem ser fornecidos voluntariamente pelo paciente através de, por exemplo, uma interface do paciente, enquanto outros podem ser coletados de forma independente pelo sistema, através de sensores e/ou uma interface de profissional de saúde. Parâmetros pessoalmente percebidos, tais como um efeito terapêutico percebido (por exemplo, um nível de dor) e um efeito adverso percebido (por exemplo um nível psicoativo) são inseridos no sistema, por exemplo, pelo paciente que interage com uma tela de exibição de interface do paciente. Um aplicativo para obter parâmetros pessoalmente percebidos pode, por exemplo, apresentar visualmente um gráfico para o paciente, como um gráfico de barras, que o paciente pode modificar em sua noção percebida dos efeitos.

[0634] Outros efeitos PD pessoais podem incluir presença e/ou nível de biomarcadores.

[0635] Em algumas aplicações, a presença e/ou nível de biomarcadores é(são) determinado(a)(s) por um ou mais sensores. Opcionalmente, os sensores são componentes comuns de um dispositivo móvel pessoal, como um smartphone, um

dispositivo portátil, um dispositivo para vestir, um dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado, que são utilizados para coletar indicações com base em quais biomarcadores podem ser deduzidos. Alternativamente, biomarcadores são detectados e medidos através de elementos externos pareados ao dispositivo pessoal móvel.

[0636] Componentes que podem ser utilizados como sensores para obter parâmetros do paciente podem incluir: uma tela de toque, que pode ser utilizada, por exemplo, para avaliar destreza, coordenação olhos-mãos, e/ou um estado de memória e cognição; um giroscópio, acelerômetro, sensor de proximidade e/ou sensor de gestos, como um sensor infravermelho pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar habilidades motoras; uma câmera e/ou fonte de iluminação pode ser utilizada, por exemplo, para detectar acompanhamento visual, variância de sacada, expansão vascular ocular, dilatação e/ou pulsação de pupila; uma iluminação RGB pode ser utilizada, por exemplo, para avaliar percepção ambiental; um magnetômetro e/ou GPS pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar orientação; um alto-falante e/ou microfone pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar habilidades auditivas e/ou orais; um sensor de temperatura e/ou umidade pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar temperatura corporal.

[0637] Biomarcadores adicionais podem ser determinados com auxílio de um ou mais aplicativo(s), configurado(s), por exemplo, na interface do paciente e/ou no dispositivo MDI, projetado(s) para testar as condições cognitivas, mentais, motoras e/ou físicas.

[0638] Métodos de avaliação de biomarcadores podem incluir um ou mais dentre avaliação de movimento ocular

sacádico (como movimento sacádico), teste de memória, rastreamento adaptativo, avaliação de toque de dedos, avaliação de balanço corporal, correspondência de escala analógica visual, e/ou outros métodos de avaliação. Em algumas aplicações, os aplicativos são projetados para testar o paciente utilizando diversos testes cognitivos conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, teste de tempo de reação, atenção, amplitude visual-espacial, recordação de nome, recordação narrativa, recordação facial, associação nome-rosto, construção, fluência verbal, denominação de objetos, memória implícita, raciocínio lógico e/ou outros testes cognitivos.

[0639] Em algumas aplicações, os parâmetros coletados são armazenados em uma memória da interface do paciente, por exemplo, conforme descrito na Fig. 9. Opcionalmente, os parâmetros coletados são transferidos para a interface do médico, por exemplo, conforme descrito a Fig. 9. Em alguns casos, os parâmetros são transferidos em tempo real, durante a utilização do dispositivo MDI.

[0640] Durante a utilização, se os sintomas do paciente não forem mitigados e/ou os efeitos adversos acima de um determinado limite estiverem presentes, de acordo com medidas objetivas e/ou subjetivas, ou por qualquer outra razão, a dosagem e/ou o regime pode(m) ser modificado(a)(s). Em algumas aplicações, o paciente inicia uma modulação de dosagem/regime inserindo efeitos PD pessoalmente percebidos através da interface do paciente. Os sistemas podem realizar uma série de coleta de dados referentes a outros efeitos PD, objetivos e subjetivos, analisar os dados em correlação com os efeitos PD pessoalmente percebidos inseridos pelo paciente

e com valores de corte de segurança, e alertar o paciente para a dosagem/regime permitida(o), recomendada(o) e/ou prescrita(o), de forma comparativa. Por exemplo, o sistema pode alertar o paciente/profissional de saúde para uma dosagem/regime insegura(o) ou para uma dosagem/regime ineficaz e/ou alertar o paciente/profissional de saúde para uma dosagem/regime diferente de acordo com a dosagem/regime prescrita(o) ou experiências anteriores registradas no banco de dados do sistema, e/ou notificar o paciente das ramificações de qualquer dosagem/regime determinado por hora do dia, atividade e localização ("muito cedo", "muito longe de casa", "em um veículo em movimento" e similares). A personalização com base em PD da dosagem/regime é monitorada e registrada para referência futura, e pode ser traduzida para uma quantidade e regime inicial novamente determinado.

[0641] Em seguida, a interface do paciente modifica automaticamente a dosagem e/ou regime, restringindo simultaneamente a modulação pelos limites de segurança e/ou outros limites, tais como limites inicialmente definidos pelo médico. Adicionalmente ou alternativamente, o médico, após o recebimento dos efeitos PD pessoais, modifica a dosagem e/ou regime, por exemplo, utilizando a interface do paciente, e instruções são transferidas à interface do paciente e/ou ao dispositivo MDI. Opcionalmente, o médico seleciona novamente um perfil PD pessoal para o paciente e/ou seleciona novamente uma dosagem/regime para adequação a uma janela terapêutica do paciente. Adicionalmente ou alternativamente, o paciente e/ou médico opera(m) o dispositivo MDI manualmente (por exemplo, ativando botões ou interruptores no dispositivo), para definir a dosagem e/ou regime desejada(o)(s).

EXEMPLO 5

TRATAMENTO UTILIZANDO UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS

[0642] De acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, o tratamento por combinação de agentes ativos pode incluir agentes ativos que fornecem um efeito sinérgico, agentes ativos que fornecem o mesmo efeito mas com diferentes vantagens e desvantagens entre si, agentes ativos que potencializam ou atenuam outros entre si ou outros agentes ativos (p.ex., alteram a janela terapêutica efetiva ou o índice terapêutico entre si), agentes ativos que fornecem efeitos contraditórios, como, por exemplo, o THC é compensado pelo CBD, e agentes ativos com efeitos contrários mas desejados, e que precisam ser espaçados.

[0643] Os benefícios potenciais de um tratamento por combinação que é efetuado, de acordo com algumas aplicações, por exemplo, pelo uso do dispositivo apresentado neste documento, incluem, sem limitação, dosagem precisa para cada uma dentre as pluralidades de agentes ativos e para cada evento de inalação, e proporção precisa entre agentes ativos e/ou eventos de inalação.

[0644] Por exemplo, e algumas aplicações, a habilidade de administrar regimes complexos que envolvem doses variadas e/ou intervalos de tempo para administração variados para cada agente. Por exemplo, o dispositivo pode incluir um repositório de um ou mais depósitos de unidades de dosagem, em que, pelo menos, alguns dos referidos depósitos compreende uma quantidade e/ou combinação diferente de um ou mais agente(s) ativo(s). Da mesma forma, uma unidade de dosagem ou um conjunto de unidades de dosagem pode ser

selecionada(o) para fornecer um resultado ou combinação desejado(a). Adicionalmente ou alternativamente, a combinação é fornecida através do controle da quantidade de agente ativo permitida para vaporização a partir de uma ou mais unidade(s) de dosagem, efetuado pela temperatura e duração do aquecimento da substância que compreende os agentes (p.ex., o material vegetal) e/ou pelo controle do fluxo de ar através da substância.

[0645] Outras vantagens do tratamento por combinação fornecido atualmente podem incluir maior conformidade e redução na incidência de erros de usuário, efetuada(s), pelo menos, através do respectivo monitoramento preciso, e ajustes no regime realizados em tempo real para correção de erros e/ou resposta a eventos inesperados.

[0646] O controle sobre o tratamento por combinação pode incluir administração simultânea, ou substancialmente simultânea, de mais de um agente ativo, que pode ser realizada, por exemplo, utilizando:

i. Uma unidade de dosagem com, no máximo, um agente ativo;

ii. Uma pluralidade de unidades de dosagem com diferentes combinações de agente ativo utilizadas de forma controlada em rápida sucessão; e/ou

iii. Utilização simultânea de uma pluralidade de unidades de dosagem com diferentes agentes ativos.

[0647] O tempo entre os eventos de inalação de dois ou mais agentes ativos diferentes, ou composições de agente ativo, pode ser selecionado com base em seus efeitos PK e/ou PD e a sobreposição desejada, ou ausência desta, entre agentes ativos, opcionalmente levando-se em consideração um efeito que um agente ativo pode ter sobre os efeitos PK e/ou

PD do outro quando presente no usuário ao mesmo tempo. Opcionalmente, cuidados são tomados para reduzir o número de inalações para melhorar o conforto e/ou colaboração do paciente.

[0648] Um regime de coadministração, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, inclui, por exemplo, um ou mais dentre:

i. Cada agente ativo possui seu regime independente;

ii. Agentes ativos são administrados de modo dependente (p.ex., o segundo agente ativo é administrado dentro de um período de tempo após a administração do primeiro agente ativo);

iii. Agentes ativos fornecidos sob demanda, por exemplo, uma dose imediata é administrada mediante solicitação do usuário para tratar dor irruptiva ou para reduzir um efeito psicoativo;

[0649] Uma administração simultânea de dois (ou mais) agentes ativos pode incluir a utilização de:

a. Uma planta (p.ex., cannabis) com mais de um agente ativo de ocorrência natural em seu interior (nota: a variedade de plantas pode ser escolhida para fornecer uma proporção desejada de agentes ativos);

b. Mistura de mais de um material vegetal com diferentes combinações de medicamento; por exemplo, cada uma compreendendo um agente ativo diferente, ou incluindo um primeiro agente ativo em excesso, em comparação com outro material vegetal que compreende um segundo agente ativo em excesso;

c. Uma combinação de agentes ativos extraídos, ou opcionalmente acrescentando um ou mais extrato(s) que

compreende(m) um ou mais agente(s) ativo(s) a um material vegetal que também compreende um ou mais agente(s) ativo(s);

[0650] Um regime de coadministração pode ser administrado, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, através do fornecimento de diferentes unidades de dosagem que compreendem diferentes agentes ativos no interior do dispositivo, e controlar o tempo relativo de vaporização respectivo, de modo a possibilitar a vaporização seletiva dos diferentes agentes ativos ou composição de agentes ativos, sendo cada uma para diferentes eventos de inalação (p.ex., pela seleção de uma unidade de dosagem com uma composição desejada e/ou pela correspondência de uma pluralidade de unidades de dosagem para fornecer uma quantidade/combinação desejada de agentes ativos).

[0651] Algumas combinações de agentes ativos, que podem ser administradas de forma efetiva utilizando o dispositivo e métodos fornecidos neste documento, de acordo com aplicações do presente pedido de patente de invenção, incluem, sem limitação, nicotina e THC, cafeína e THC e CBD e THC.

[0652] Um exemplo de tratamento por combinação para atenuação de psicoatividade induzida por THC inclui, sem limitação, uma dosagem de 10-60 mg de CBD administrada via inalação antes, durante ou depois da inalação de THC no surgimento/observação/percepção de psicoatividade induzida pelo THC, utilizando inalações repetidas em intervalos de até 1 minuto, até um máximo de 6 doses (totalizando até 360 mg de CBD por dia) ou até a redução dos sintomas.

[0653] Uma alternativa de tratamento por combinação para atenuação de psicoatividade induzida por THC

inclui, sem limitação, uma dosagem de 10-40 mg de limoneno administrada via inalação antes, durante ou depois da inalação de THC no surgimento/observação/percepção de psicoatividade induzida pelo THC, utilizando inalações repetidas em intervalos de até 1 minuto, até um máximo de 6 doses (totalizando até 240 mg de limoneno por dia) ou até a redução dos sintomas.

[0654] A Tabela 3 abaixo apresenta regimes úteis de dosagem para tratamento de distúrbios e doenças que respondem à coadministração de THC e CBD utilizando o dispositivo e métodos apresentados neste documento. Os regimes representam tratamentos peri-distúrbio/evento, episóticos e crônicos (período de 12 horas de tratamento) para pacientes de tamanho médio.

TABELA 3

Distúrbio/Doença	Regime
Lesão cerebral isquêmica neonatal	CBD: 1-10 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,1-0,5/kg (kg = peso corporal)
Reflexo de Sucção Comprometido - Falha de crescimento	CBD: 1-10 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,1-0,5/kg
Autismo	CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,2-2 mg
ADHD	CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,2-2mg
Epilepsia	Prevenção: CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,2-2mg x 2-6/dia Combate: CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,5-5mg. Se necessário, a administração de THC deve continuar no mesmo intervalo de dosagem até a sedação
Enxaqueca/cefaleia em salvas	Prevenção: CBD:10-60 mg /2-6 após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC:0,2-2mg x2-6/dia Combate: CBD:10-60 mg /2-6 após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,5-5 mg até a sedação
Mal de Alzheimer	CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,2-2mg
Derrame	CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,2-2mg
Distúrbios Neurodegenerativos	CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,2-2mg
Distonia	CBD: 10-60 mg/kg x2-6/dia, após 5-20 minutos de intervalo de cada dosagem, THC: 0,2-2mg

[0655] Segue abaixo um exemplo para tratamento

de um paciente com dor lombar utilizando uma combinação de THC e CBD. O tratamento é administrado utilizando um dispositivo de acordo com o presente pedido de patente de invenção. O regime é realizado para manter o paciente dentro da janela terapêutica a seguir:

1. A dor deve ser mantida abaixo de um determinado valor, desde que o paciente esteja acordado.
2. Efeitos psicoativos devem ser mantidos abaixo de um determinado limite, que permita ao paciente um nível desejado de atividade e alerta.
3. O nível de psicoatividade pode ser aumentado em casos de dor irruptiva e durante os períodos noturnos, quando a sonolência é preferida.

[0656] A FIG. 21 é uma representação gráfica de um regime para tratamento de dor através de administração via pulmonar de uma combinação de dois agentes ativos, THC e CBD, caracterizado pela linha tracejada representar o nível do efeito adverso (psicotrópico), e a linha sólida representar o nível de dor, e em que o THC é inalado através da utilização de uma unidade de dosagem de 0,5 mg (triângulo vazio), 1,2 mg (triângulo cinza) e 2,4 mg (triângulo preto), e o CBD é inalado através da utilização de uma unidade de dosagem de 25 mg (losango vazio).

[0657] Como pode ser visto na Fig. 21, é fornecida ao paciente uma unidade de dosagem que contém uma dosagem de 25 mg de CBD aproximadamente 20 minutos antes de cada dosagem de THC, a iniciar quando o paciente acorda pela manhã. A primeira unidade de dosagem contém 1,2 mg de THC. Isto é mais que a dosagem normal, pois há necessidade de remoção do acúmulo de dor residual que ocorreu durante a

noite. Em seguida, uma unidade de dosagem contendo dosagens pareadas de 25 mg de CBD mais 0,5 mg de THC, aproximadamente uma vez a cada duas horas. Conforme exibido pela Fig. 21, o nível de dor é reduzido e permanece constante, enquanto os níveis de psicoatividade são mantidos baixos.

[0658] Como também exibido pela Fig. 21, aproximadamente às 14:00, depois que o paciente tomou uma dosagem precursora de CBD, a dor irruptiva se manifestou de forma inesperada. Este evento é adicionado ao sistema do dispositivo através da interface de usuário, e adequadamente, o usuário é orientado (com ou sem intervenção médica) a administrar a si próprio uma dosagem de 2,4 mg de THC. Esta grande dosagem de THC é aplicada de forma concomitante a uma dosagem adicional de 25 mg de CBD, a fim de reduzir ou evitar um aumento previsto na psicoatividade, e após aproximadamente duas após a administração da grande dose de THC, outra dose de CBD é administrada.

[0659] Como também exibido na Fig. 21, assim que a dor irruptiva diminuir, retorna-se à dosagem combinada de 25 mg de CBD mais 0,5 mg de THC. Deve-se notar que, na primeira ocorrência, a dosagem combinada é tomada levando-se em consideração o excesso de THC consumido anteriormente, por conta da dor irruptiva.

[0660] Por fim, conforme exibido na Fig. 21, a sonolência é desejada antes do horário de dormir e, desta forma, o limite de psicoatividade é alterado para permitir um nível mais alto do efeito adverso. Da mesma forma, a última dosagem é uma alta dosagem de 1,2 mg de THC, tomada isoladamente, sem uma dosagem anterior de CBD.

EXEMPLO 6

INCLUSÃO E PRODUÇÃO DE INFORMAÇÕES NA INTERFACE DO USUÁRIO/MÉDICO

[0661] Segue abaixo uma apresentação das categorias de inclusão de informações da interface de usuário, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0662] Geralmente, e opcionalmente, a interface de usuário pode fornecer dados de resposta do usuário, que podem indicar um ou mais dentre:

1. Identidade do Usuário;
2. Efeitos adversos ou terapêuticos percebidos ou medidos, referentes ao tratamento / dosagem / regime;
3. Instruções/solicitações do usuário a respeito de tempo e/ou efeitos terapêuticos ou adversos aceitáveis e/ou desejados.

[0663] A identidade do usuário pode ser monitorada através da resposta do usuário (senha, acesso por padrão ou outro requerimento de desafio) ou por meios biométricos (reconhecimento facial e/ou vocal, impressão digital, leitura de retina). A atividade de uso (modo de segurar/apertar o dispositivo, inalação, inatividade) pode ser monitorada pelo sensor de calor, carga elétrica e acelerometria.

[0664] Os efeitos terapêuticos ou adversos percebidos ou medidos podem incluir um ou mais dentre efeitos referentes ao tratamento (dor/náusea/nível PD) e/ou efeitos colaterais (PD), e podem ser fornecidos em diferentes classes de indicação:

[0665] Opcionalmente, o usuário pode ser questionado periodicamente (p.ex., uma vez ao dia, após algumas horas, após a preparação para inalação, ou como

requerimento antes da inalação) e pode ser limitado a apenas uma parte do período de tratamento. Por exemplo, o questionamento pode abordar as 6, 12 ou 24 horas iniciais, a fim de determinar um regime e, em seguida, ser repetido periodicamente (p.ex., uma vez ao dia, uma vez por semana, uma vez ao mês ou quando desejado) para confirmar o regime e/ou reajustá-lo diante do progresso.

[0666] Opcionalmente, o usuário pode interagir com a interface sempre que desejar.

[0667] A interface de usuário pode ser utilizada pra indicações/informações controladas pelo usuário. Exemplos incluem inclusão voluntária de dados, ou em resposta a um questionamento pelo dispositivo e/ou profissional de saúde (p.ex., uma resposta a uma solicitação para graduar um grau de dor e/ou um grau de efeito psicoativo).

[0668] Uma indicação semicontrolada de usuário é exemplificada por um usuário que participa na medição de sua própria situação. Nestes casos, a colaboração do usuário é necessária para estas indicações, mas o usuário detém pouco ou nenhum controle sobre as consequências, uma vez que estas são expressadas na produção e resposta do dispositivo, tais como a determinação da quantidade vaporizada pré-determinada. Exemplos incluem:

- um usuário que se submete a um sensor (p.ex., sensor de vermelhidão dos olhos ou frequência cardíaca);
- um usuário que realiza um teste, como jogar um jogo, ou instruir o usuário a realizar uma tarefa, por exemplo, acompanhar uma marca em uma tela com os olhos enquanto suas pupilas são monitoradas, arrastar uma marca sobre uma tela

através de um padrão sem tocar nas paredes; concluir tarefas mentais, tais como resolver equações matemáticas ou responder perguntas extensas; jogar jogos de memória/concentração; etc.

[0669] Uma indicação não controlada pelo usuário inclui uma interface de usuário associada ao monitoramento de uma ou mais propriedade(s) de usuário, para fornecimento de uma indicação da situação do usuário e utilizar esta informação para acompanhar a determinação da quantidade vaporizada pré-determinada, da dosagem e/ou do regime, desta forma controlando um ou mais efeito(s) terapêutico(s)/adverso(s) no usuário.

Exemplos incluem:

- Monitoramento de temperatura bucal ou tamanho de pupila que possa indicar um efeito PD elevado;
- Monitoramento de tremor ou variação de tremor;
- Monitoramento de frequência cardíaca e/ou pressão arterial, por exemplo, através da interação com um sensor vestido e/ou implantado no usuário;

[0670] Monitoramento das propriedades de fluxo de ar no dispositivo conforme induzido pelo usuário. Estas propriedades de fluxo de ar podem incluir uma ou mais dentre taxa de fluxo e/ou taxa de aumento da taxa de fluxo e/ou um grau e/ou taxa de variação no fluxo durante um evento de inalação. Por exemplo, considerando mudanças a partir de um ou mais valores base, que podem indicar, por exemplo, uma melhora ou declínio no bem-estar (p.ex., conforme manifestado pela força e/ou dor que possa(m) afetar as propriedades/padrões de inalação para o usuário).

[0671] Opcionalmente, o usuário pode fornecer instruções/solicitações através da interface de usuário ao

dispositivo com antecedência e/ou durante a sessão de inalação.

Exemplos incluem:

- Definição de um determinado regime/efeito sentido, para salvamento e repetição em usos futuros. Por exemplo, um estado psicoativo pode ser definido pelo usuário como condição "padrão" desejada, enquanto outro pode ser definido como "sem dor", e outro, ainda, como "bom para realização de tarefas específicas (p.ex., condução). Estas designações podem estar sujeitas a restrições impostas pelo dispositivo, com base, por exemplo, nas informações inseridas pelo médico ou uma dosagem máxima permitida para um período de tempo, ou similares. Opcionalmente, em inalações subsequentes, o usuário pode ser solicitado a indicar quão bem este efeito foi alcançado, a fim de melhorar o regime de dosagem de forma contínua;

- Solicitações gerais de regime (p.ex., horários de sono quando a sonolência se torna um efeito desejado e não mais um efeito colateral indesejado; horários em que há necessidade de alerta, tais como trabalho ou estudo, ou condução de veículos);

- Opcionalmente, uma solicitação de dosagem ou uma solicitação de regime, ou um regime de dosagem proposto pelo usuário é enviado a um médico para aprovação antes da implementação pelo dispositivo. Opcionalmente, a solicitação é enviada apenas quando o dispositivo não pode executar a solicitação sem ultrapassar restrições pré-inseridas. Opcionalmente, algumas restrições são rígidas e não podem ser ultrapassadas, independente de aprovação médica (p.ex., dosagem letal);

- A interface de usuário pode permitir a um usuário colocar

em planilha/planejar seu estado psicoativo manualmente para todo o dia (p.ex., em uma tela de toque em uma imagem capturada pelo dispositivo, etc.), e solicitar ao dispositivo que adapte o regime adequadamente. Um usuário pode traçar os limites de psicoatividade em um gráfico temporal que representa a psicoatividade desejada durante todo o dia. Opcionalmente, o usuário define o estado de psicoatividade e o estado de tratamento, em específico, o usuário participa da determinação da janela terapêutica, e o dispositivo calcula um regime adequado que alcance o equilíbrio PK/PD desejado, desde que também cumpra quaisquer restrições opcionais pré-impostas;

- Mudanças não planejadas (p.ex., necessidade inesperada de realizar uma tarefa que exija maior estado de alerta, ou outra mudança no cronograma, ou exigência médica repentina, como dor irruptiva);

- Colocar o dispositivo no modo "soneca" ou perder uma sessão. Opcionalmente, o dispositivo impõe uma limitação na quantidade de tempo permitido para "soneca";

[0672] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo fornece tratamento em função do tempo e da localização, com base em sensores em comunicação com o dispositivo e as informações de tratamento pessoais do paciente. Os sensores fornecem dados de horário e local (com base em GPS/WiFi ou similares) e/ou dados de localização são fornecidos através de uma interface de usuário, sendo os limites definidos para quando uma janela terapêutica em particular estiver em efeito, desta forma selecionando uma dosagem e/ou regime dependente do horário/local, assim como um conjunto de alertas específico para determinados

horários/locais.

[0673] Definição de restrições específicas dependentes de horário e/ou local para dosagem/regime/operação do dispositivo através de, p.ex., informações de localização geográfica com base em GPS ou WiFi ou inclusão de informação (p.ex., delimitação geográfica). Por exemplo, em algumas áreas, diferentes limites de dosagem e/ou regime são impostos (p.ex., trabalho versus casa). Por exemplo, um grau padrão de liberdade é prescrito por um médico ao fornecer o dispositivo. Um ou mais grau(s) de liberdade adicional(is) pode(m) ser definido(s) com antecedência ou calculados mediante solicitação. Estes graus de liberdade podem ser manifestados como limites em um tratamento (janela terapêutica). Opcionalmente, a janela de tratamento pode ser dependente de localização. Por exemplo, um local de trabalho de um usuário pode ser designado como uma área que não permita que o usuário atinja um determinado estado psicoativo, enquanto o endereço residencial de um usuário e, opcionalmente, durante a noite e a madrugada, é considerado como uma área de "psicoatividade livre" (outros tipos de lugares são contemplados para qualquer tipo de pré-configuração padrão). Opcionalmente, os alertas fornecidos por uma interface de usuário são sensíveis à localização, de modo que, por exemplo, sons ou volume dos sons podem ser restringidos em um local de trabalho; e

- Uma interface de usuário equipada com um banco de dados para armazenar, analisar e utilizar informações a respeito das preferências de um usuário, atividades agendadas, locais e similares.

[0674] A produção de informações de uma

interface de usuário pode incluir mensagens de texto fornecidas, por exemplo, por e-mail ou mensagens de texto para o usuário, cuidador ou médico, ou um centro de tratamento médico.

[0675] A produção de informações pode ser disponibilizada de forma geral ou individual para usuários individuais.

[0676] Seguem alguns exemplos específicos que podem ser de interesse:

- Produções de informação e/ou alertas, fornecidos ao paciente, cuidador ou qualquer indivíduo ou sistema pré-designado, projetado para auxiliar e/ou proteger um usuário durante um estado psicoativo relativamente alto. Os procedimentos a seguir podem ser realizados quando um efeito adverso for percebido, e/ou antecipado e/ou mediante solicitação do usuário, tais como alertas para receptores designados (p.ex., parentes ou vizinhos) quando certos níveis de psicoatividade são atingidos;
- Definição de uma mensagem associada ao nível de efeito adverso (psicoativo), como "não perturbe" no smartphone e outros dispositivos pessoais do usuário. Por exemplo, quando o usuário sentir algum nível de efeito adverso, chamadas de contatos pré-selecionados serão bloqueadas e/ou respondidas automaticamente com uma mensagem de texto, para indicar que o usuário não está disponível, potencialmente reduzindo a ansiedade durante a sessão de tratamento;
- Quando um efeito adverso agudo for antecipado (p.ex., com base em um regime e/ou durante uma sessão de tratamento) um "alerta antecipatório" pode ser ativado. Neste caso, a interface poderá guiar o usuário até um local seguro, oferecer a possibilidade de comunicação da situação ao receptor pré-

selecionado, sugerir a preparação de comida/bebida para mitigar o efeito adverso, preparar uma dose antídoto a partir do dispositivo como precaução de emergência, e/ou enviar uma notificação a um cuidador e/ou médico;

– A representação visual em tempo real do nível de efeito adverso de um usuário pode ser fornecida, por exemplo, em forma de gráfico, diagrama, número, barra, linha ou qualquer outra representação visual. Opcionalmente, esta representação pode ser visualizada por um usuário e/ou médico ou cuidador a qualquer momento. A representação visual pode incluir dados derivados de um ou mais dentre o inalador referente a uma dosagem tomada, e algoritmos PK/PD que simulam o PD psicoativo, o histórico do usuário de uso do inalador e suas informações de sensações e efeitos.

[0677] A interface do médico pode incluir, por exemplo, o regime conforme fornecido pelo médico. Este regime pode ser imposto ao usuário ou indivíduo para aceitação do usuário. Opcionalmente, o regime inclui um grau de liberdade, que permite que o usuário e/ou dispositivo possam modificar um regime sem intervenção ou aprovação de um médico. Nestes casos, o médico pode ser notificado antes e/ou após a sessão de tratamento.

[0678] A interface do médico pode também ser configurada para apresentar um conjunto de alertas específicos quando um usuário alcançar determinados níveis de efeito adversos (p.ex., níveis psicoativos específicos), ou quando a utilização está prestes a alcançar níveis específicos de efeito adverso, de modo que o médico possa acompanhar todos os parâmetros disponíveis enquanto o usuário está neste estado. Opcionalmente, o médico pode definir uma "mensagem

personalizada” para envio ao usuário quando este atingir/estiver prestes a atingir níveis específicos de efeito adverso.

[0679] O médico pode aprovar/rejeitar/ modificar os regimes de dosagem selecionados ou solicitados pelo usuário.

[0680] De acordo com as aplicações do presente pedido de patente de invenção, uma interface do médico/usuário para obtenção de informações em qualquer categoria pode incluir qualquer interface que permita os exemplos acima (incluindo controle de usuário, ou ausência deste, e esquemas visuais, sonoros, de texto, etc.). Sensores podem ser integrados ao dispositivo inalador ou, de outra forma, ser associados ou postos em comunicação, respectivamente. Os sensores podem ser sensores dedicados, ou pode-se aproveitar um dispositivo para outras utilizações (p.ex., comunicação com um marca-passo para propriedades cardíacas).

[0681] Sensores ambientais podem fornecer informações sobre a atividade do usuário como indicação do PD e/ou bem-estar do usuário. Exemplos incluem sensores de frequência cardíaca, sensores de movimento/passo/velocidade, e localização por GPS.

EXEMPLO 7

REGIME DE UM AGENTE ATIVO

[0682] Segue abaixo uma tabela que detalha dosagem e/ou regime e indicações para administração via pulmonar do agente ativo, THC a partir de uma planta cannabis, de acordo com algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

[0683] A Tabela 4 abaixo lista dosagens e/ou

regimes de acordo com as síndromes (sintomas, eventos, distúrbios e doenças), que são tratáveis e/ou respondem terapeuticamente ao THC. Uma dosagem, individual ou como parte de um regime, corresponde a uma única quantidade vaporizada pré-determinada de THC.

[0684] Diferentes tratamentos podem incluir tratamento profilático (pré-tratamento de distúrbio/evento), em específico, administração via pulmonar de THC através do dispositivo apresentado neste documento quando um evento é esperado, com base no tempo e/ou circunstância em que uma dosagem pré-evento possa ser prescrita; tratamento agudo ou episódico, em específico, administração via pulmonar de THC através do dispositivo apresentado neste documento quando um episódio ocorrer e a duração do(s) sintoma(s) (período até que o(s) sintoma(s) retroceda(m)); tratamento crônico ou semicrônico, em específico, administração via pulmonar de THC através do dispositivo apresentado neste documento, independente da percepção de um sintoma agudo ou quando um evento/sintoma(s) possa(m) durar por um período prolongado.

[0685] Os tratamentos são apresentados na Tabela 4 abaixo com base nos grupos acima e para tamanhos médios de paciente, para um período de tratamento de 12 horas.

TABELA 4

Síndrome	Dose de THC
Neurológica	
Lesão cerebral isquêmica neonatal	0,1-0,5/kg x2-6/dia
Reflexo de Sucção Comprometido - Falha de crescimento	0,1-0,5/kg x2-6/dia
Autismo	0,2-2mg x2-4/dia
ADHD	0,2-2mg x2-4/dia
Epilepsia	Prevenção-0,2-2mg x2-4/dia Combate – 0,5-5 mg até a sedação
Enxaqueca	Prevenção-0,2-0,2mg x2-6 Combate – 0,5-5 mg até a sedação
Mal de Alzheimer	0,2-2mg x2-4/dia

Síndrome	Dose de THC
Derrame	0,2-2mg x2-4/dia
Distúrbios Neurodegenerativos	0,2-2mg x2-4/dia
Distonia	0,2-2mg x2-4/dia
Doença de Huntington	0,2-2mg x2-4/dia
Síndrome de Tourette	0,2-2mg x2-4/dia
Mal de Parkinson	0,2-2mg x2-4/dia
Apneia do Sono	0,2-2mg /dia antes de dormir
Tinido	0,2-2mg x2-4/dia
Vertigem	0,2-2mg x2-4/dia
Dor neuropática	0,2-5mg x2-4/dia
Oftalmologia	
Glaucoma	0,2-2mg x2-4/dia
Degeneração macular	0,2-2mg x2-4/dia
Endocrinologia	
Diabetes Mellitus	0,2-2mg x2-4/dia
Síndrome Pré-menstrual	0,2-2mg x2-4/dia
Psiquiátrica	
Depressão	0,2-2mg x2-4/dia
Esquizofrenia	0,2-2mg x2-4/dia
Distúrbios de Ansiedade (pânico, OCD e PTSD)	0,2-2mg x2-4/dia
Doenças Autoimunes / Inflamatórias	
Artrite	0,2-2mg x2-4/dia
Osteoporose / Dor	0,2-2mg x2-4/dia
Esclerose múltipla	0,2-2mg x2-4/dia
Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS)	0,2-2mg x2-4/dia
Espondilite anquilosante	0,2-2mg x2-4/dia
Psoríase	0,2-2mg x2-4/dia
Artrite psoriática	0,2-2mg x2-4/dia
Alergia, Prurido	0,2-2mg x2-4/dia
Retinopatia Autoimune	0,2-2mg x2-4/dia
Hepatite crônica ativa autoimune	0,2-2mg x2-4/dia
Doença celíaca	10-60 mg /2-6/dia
Pancreatite autoimune (AIP)	0,2-2mg x2-4/dia
Diabete mellitus dependente de insulina	0,2-2mg x2-4/dia
Doença de Mènière	0,2-2mg x2-4/dia
Osteomuscular	
Fibromialgia	0,2-2mg x2-4/dia
Osteoporose	
Cardiovascular	
Infarto do Miocárdio	Durante Combate - 0,5-5 mg até a sedação com monitoramento da pressão arterial
Pulmonar	
Asma	0,2-2mg x2-4/dia
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0,2-2mg x2-4/dia
Gastrenterologia	
Doença inflamatória intestinal	0,2-2mg x2-4/dia
Síndrome inflamatória intestinal	0,2-2mg x2-4/dia
Urologia / Ginecologia	
Bexiga irritada	0,2-2mg x2-4/dia
Dismenorreia	0,2-2mg x2-4/dia
Apetite / Peso	
CINV	0,2-2mg x2-4/dia
Perda de peso por HIV	0,2-2mg x2-4/dia

Síndrome	Dose de THC
Anorexia Nervosa	0,2-2mg x2-4/dia

EXEMPLO 8

PLANTAS QUE CONTÉM AGENTE(S) PSICOATIVO(S)

[0686] Agentes psicoativos afetam o sistema nervoso central em diversas formas, influenciando a liberação de neurotransmissores (mensageiros químicos dentro do sistema nervoso, tais como acetilcolina, serotonina, dopamina, norepinefrina), ou emulando suas ações. Agentes psicoativos podem ser classificados por seus efeitos, tais como, sem limitação, agentes sedativos, agentes estimulantes, excitantes e intensificadores de atenção mental e atividade física; agentes que reduzem a fadiga, intensificadores/supressores de apetite, agentes alucinógenos, agentes alteradores de percepção, agentes alteradores de humor, calmantes e estimulantes.

[0687] Seguem alguns exemplos de plantas que podem ser usadas como fonte de agente(s) ativo(s) vaporizável(is) de acordo com aplicações do presente pedido de patente de invenção, devido às propriedades medicinais e psicoativas.

[0688] A papoila-dormideira (Papaver somniferum; Papaveraceae) é conhecida por seus efeitos analgésicos, sedativos, hipnóticos e alucinógenos em mamíferos. Os agentes ativos no ópio incluem alcaloides, por meio dos quais foram identificados mais de 30 alcaloides no ópio, incluindo morfina, codeína, tebaína, papaverina e outros. Os usos medicinais do ópio e/ou dos agentes ativos originados do ópio incluem analgésicos, tratamento de dor aguda (particularmente a morfina), insônia em conjunto com dor ou não (láudano), combate a tosse (codeína) e controle de

diarreia e paregórico.

[0689] A Kava (Piper methysticum; Piperaceae) é conhecida por sua atividade sedativa, calmante e hipnótica. Os agentes ativos na Kava incluem kavalactonas, tais como kavaína, iangonina, 10-metoxiiangonina, 11-metoxiiangonina, 11-hidroxiiangonina, demetoxiiangonina, 11-metoxi-12-hidroxideidrokavaína, 7,8-dihidroiangonina, 5-hidroxikavaína, 5,6-dihidroiangonina, 7,8-dihidroxikavaína, 5,6,7,8-tetraidroiangonina, 5,6-deidrometisticina, metisticina e 7,8-dihidrometisticina. A kavaína possui um efeito analgésico modesto, aproximadamente o dobro da aspirina, e age como um anestésico e tranquilizante moderado. Várias kavalactonas produzem diversos efeitos psicoativos, e alguns demonstraram ser úteis como tranquilizantes e causadores de sono. Demonstrou-se que as folhas, o caule e a casca podem ser usados como relaxantes musculares para aliviar fadiga muscular e rigidez, e os extratos da planta foram utilizados como medicamentos de combate à ansiedade.

[0690] A Datura spp (Datura stramonium, erva de Jimson; Solanaceae; família erva-moura) é conhecida por seus efeitos afrodisíacos e alucinógenos em mamíferos. Os agentes ativos na datura incluem alcaloides tropanos como a atropina, hiosciamina, escopolamina e outros. As utilizações da datura (toda a planta e partes respectivas) e/ou agentes ativos originários da datura incluem aumento da libido, estímulo seguido de supressão do sistema nervoso central e alucinações induzidas.

[0691] O peiote (Lophophora williamsii cactaceae) contém em torno de 30 a 40 alcaloides potentes diferentes, sendo a mescalina o alucinógeno mais ativo no

grupo. O peiote é tipicamente utilizado como estimulante sexual e como alucinógeno.

[0692] A Ayahuasca (Cipó do Espírito, Banisteriopsis caapi, Yagé) inclui muitos alcaloides que induzem atividade alucinógena em seres humanos, e compartilha semelhanças estruturais com a serotonina. Foi usada como antidepressivo e para induzir alucinação.

[0693] Outras plantas que compreendem agente(s) ativo(s) com propriedades psicoativas conhecidas incluem, sem limitação:

[0694] Família das angiospermas, tais como a Solanaceae (erva-moura), Atropa belladonna (beladona) (alucinógena), Datura spp. (erva de Jimson) (alucinógeno), Mandragora officinarum (mandrágora) (alucinógeno), Nicotiana spp. (tabaco)(estimulante/calmante), Rubiaceae (café), Papaver somniferum (papoila-dormideira)(calmante), Erythroxylaceae coca (coca)(estimulante), Convolvulaceae (glória-da-manhã), Cactaceae, Lophophora williamsii (peiote)(alucinógeno), Piperaceae, Piper methysticum (kava)(calmante), Malphiginaceae e Banisteriopsis sp. (Ayahuasca)(alucinógeno).

[0695] A Tabela 5 resume algumas das plantas que contêm agentes ativos que podem ser usados no contexto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção.

TABELA 5

Grupo	Subgrupo	Classe Química	Exemplos
Sedativos	Fitocompostos	Terpenoides	• Mentha piperita, • Zanthoxyumschinifolium • Mentha X • Kaempferia galanga • Lactuca virosa • Cichorium intybus • Galphimia glauca (cav.) • Kuntze (Malpighiaceae)

Grupo	Subgrupo	Classe Química	Exemplos
			• Aquilaria sinensis • Nardostachys jatamansi • Myricaria elegans Royle (Tamaricaceae)
		Flavonoides	• Albizzia • Zizyphus vulgaris • Ziziphus jujuba Mill var. spinosa (Bunge • Zizyphus. jujuba is • Valeriana officinalis • Camomila • recutita (L) • Eremostachys laciniata (L) Bunge • Lamiaceae
	Fitocompostos	Alcaloides	• Salvia plebeia (Labiatae). • S. plebeia). • Zizyphus vulgaris • Atropa bell-donna L • Datura stramonium L.(Solanaceae)
		Saponinas	• Zizyphus vulgaris • (Rhamnaceae) Bunge • Ziziphus jujuba
		Quinoides	• Ternstroemia pringlei
Sedativos		Lactonas	• Pusatilla alpine Subsp
		Cinamatos	• Kaempferia galanga
		Nitritos	• Ixora pavetta Vahl. (Rubiaceae)
		Valepotriatos e Iridoides	• Valeriana officinalis L. (Valerianaceae)
	Compostos Botânicos sedativos não referidos como fitoquímicos	Extratos	• Mentha arvensis Linn (Labiatae • Cissus quadrangularis Linn • Zanthoxylum • budrunga W exibido • Byrsocarpus coccineus • Millettia thonningii, • Ocinum sanctum e • Securitaca longepedunculaca • . Ducrosia anethifolia (DC) Boiss. • (Apiaceae) • Lavendula angustifolia Mill, Melissa • officinalis L, Origanum vulgare L, Crataegus monogyna Jaeq, e Crataegus oxyacantha L • Cecropia pachystachya Mart. • Casimiroa pringlei • Citrus sinensis, • Citrus limon, • Ternstroemia pringlei, • Ternstroemia sylvatica, • Casimiroea edulis, • Galphimia glauca, e • Cymbopogon citratus
Estimulantes			• Gotu Kola, • Centella asiatica, • Hoodia gordonii • Cafeína

Grupo	Subgrupo	Classe Química	Exemplos
			• Catha edulis • Ephedra sinica, • Chá de Coca • Piper betle • Ginseng • Rhodiola rosea
Alucinógenos			• Lophophora williamsii (peiote), • Datura spp • Mandragora officinarum (mandrágora), • Peiote, • Banisteriopsis sp. (Ayahuasca), Malphiginaceae, alucinógeno • Maconha (Cannabis)
Calmantes			• Papaver somniferum (Papoila-dormideira), • Papaveraceae, • Piper methysticum (kava), • Piperaceae

[0696] Embora o presente pedido de patente de invenção tenha sido descrito em conjunto com aplicações específicas, é evidente que muitas alternativas, modificações e variações serão evidenciadas aos especialistas na técnica. Por conseguinte, pretende-se abranger todas estas alternativas, modificações e variações que estejam de acordo com o espírito e o amplo escopo das reivindicações anexas.

[0697] Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes mencionados neste relatório descritivo são incorporados ao presente documento em sua totalidade como referência no relatório descritivo, da mesma forma como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado para incorporação ao presente documento como referência. Além disso, citações ou identificações de quaisquer referências neste pedido não deverão ser consideradas como admissão de que tal referência esteja disponível como técnica antecedente ao presente pedido de patente de invenção. No que tange ao uso de títulos de seção, estes não deverão ser considerados como necessariamente limitantes.

REIVINDICAÇÕES

1. "INALADOR", para uso na administração de uma série de, pelos menos, dois agentes ativos liberados a partir de, pelo menos, uma primeira e segunda substâncias, a referida primeira substância contida em um primeiro cartucho e a referida segunda substância contida em um segundo cartucho, o inalador ***caracterizado pelo fato de*** compreender:

uma câmara de vapor (1711) configurada para estar em comunicação fluida com, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo cartuchos e em comunicação fluida com uma saída do referido inalador para administração de, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo agentes ativos através dela;

uma memória (919, 1719, 1721), na qual dados de dosagem de administração dos referidos primeiro e segundo agentes ativos estão armazenados, os referidos dados de dosagem incluindo quantidades vaporizadas definidas dos referidos primeiro e segundo agentes ativos selecionados para indução de efeito terapêutico pré-determinado em um referido usuário, os referidos dados de dose incluindo provisão do referido segundo agente ativo posteriormente à provisão do referido primeiro agente ativo, os referidos primeiro e segundo agentes ativos a serem fornecidos em diferentes ocasiões da inalação;

um controlador (913, 1607, 1719) em comunicação com a referida memória, o referido controlador configurado para selecionar os referidos primeiro e segundo agentes ativos de acordo com a composição, pelo menos, das referidas primeira e segunda substâncias, o referido controlador configurado para realizar a administração do referido primeiro agente ativo ao usuário e posteriormente realizar a administração do referido segundo agente ativo ao usuário de acordo com os referidos dados de dosagem;

o referido controlador (913, 1607, 1719) configurado para ajustar automaticamente, pelo menos, uma das referidas quantidades

vaporizadas a partir de referida quantidade vaporizada definida e/ou ajustar o momento para a referida administração dos referidos primeiro e segundo agentes ativos para fornecimento de uma combinação adequada para indução do referido efeito terapêutico pré-determinado no referido usuário.

2. "INALADOR", de acordo com a reivindicação 1, ***caracterizado pelo fato de*** o referido controlador (913, 1607, 1719) ser configurado para ajustar automaticamente a referida quantidade vaporizada a partir de referida quantidade pré-determinada durante um período de tempo entre, e incluindo, a administração de, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo agentes ativos ao usuário para dissipação de, pelo menos, um efeito induzido no referido usuário por, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo agentes ativos.

3. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** o referido controlador (913, 1607, 1719) ser configurado para selecionar uma quantidade vaporizada de, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo agentes ativos, de forma a manter o referido usuário dentro de uma janela terapêutica calculada para o referido usuário e recebida como entrada no referido inalador.

4. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** o referido controlador (913, 1607, 1719) ser configurado para selecionar quantidades vaporizadas dos referidos primeiro e segundo agentes ativos de acordo com os referidos dados de dosagem.

5. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** as referidas quantidades serem selecionadas para indução do referido efeito terapêutico no referido usuário, ao mesmo tempo mantendo níveis toleráveis de atividade psicotrópica.

6. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** os referidos primeiro e

segundo agentes ativos serem selecionados para indução do referido efeito terapêutico sinergicamente.

7. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** o referido controlador (913, 1607, 1719) ser configurado para realizar o controle de administração dos referidos primeiro e segundo agentes ativos, de forma a administrar os referidos agentes ativos em intervalo de tempo entre 0 e 30 minutos de um para outro.

8. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** a interface do usuário do mencionado inalador ser associada a um dispositivo que é configurado para interagir com o referido usuário para receber determinação pessoal do nível de um efeito farmacodinâmico induzido por, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo agentes ativos no referido usuário.

9. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de***, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo agentes ativos ser selecionado a partir do grupo consistindo em: Δ9-tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerois (CBG), canabicromenos (CBC), canabinol (CBN), canabinodiol (CBDL), canabiciclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV) e canabitriol (CBT).

10. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo, ainda, um alimentador para mover os referidos primeiro e segundo cartuchos à referida posição de uso, ***caracterizado pelo fato de*** cada um dos referidos primeiro e segundo cartuchos compreender um elemento de aquecimento dedicado, compreendendo um elemento eletricamente resistivo.

11. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo um sensor posicionado para medição de uma indicação de taxa de fluxo de ar através de referido cartucho,

caracterizado pelo fato de o referido controlador (913, 1607, 1719) ser configurado para ajustar a referida quantidade vaporizada de, pelo menos, um dos referidos primeiro e segundo agente ativos de acordo com a referida indicação obtida pelo referido sensor.

12. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** cada um dos referidos primeiro e segundo cartuchos compreender uma quantidade pré-determinada de referidos primeiro e segundo agentes ativos, respectivamente.

13. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de***, pelo menos, uma das referidas primeira e segunda substâncias compreender material vegetal.

14. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** o referido material vegetal compreender tabaco.

15. "INALADOR", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, ***caracterizado pelo fato de*** o referido controlador (913, 1607, 1719) ser configurado para realizar, o ajuste automático da quantidade vaporizada e/ou de um momento de administração do referido segundo agente ativo relativo à quantidade vaporizada e/ou relativo a um momento de administração do referido primeiro agente ativo.

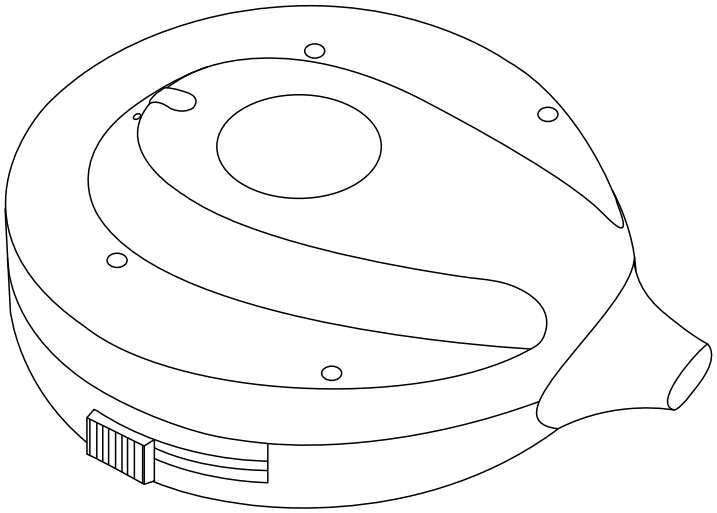


FIG. 1

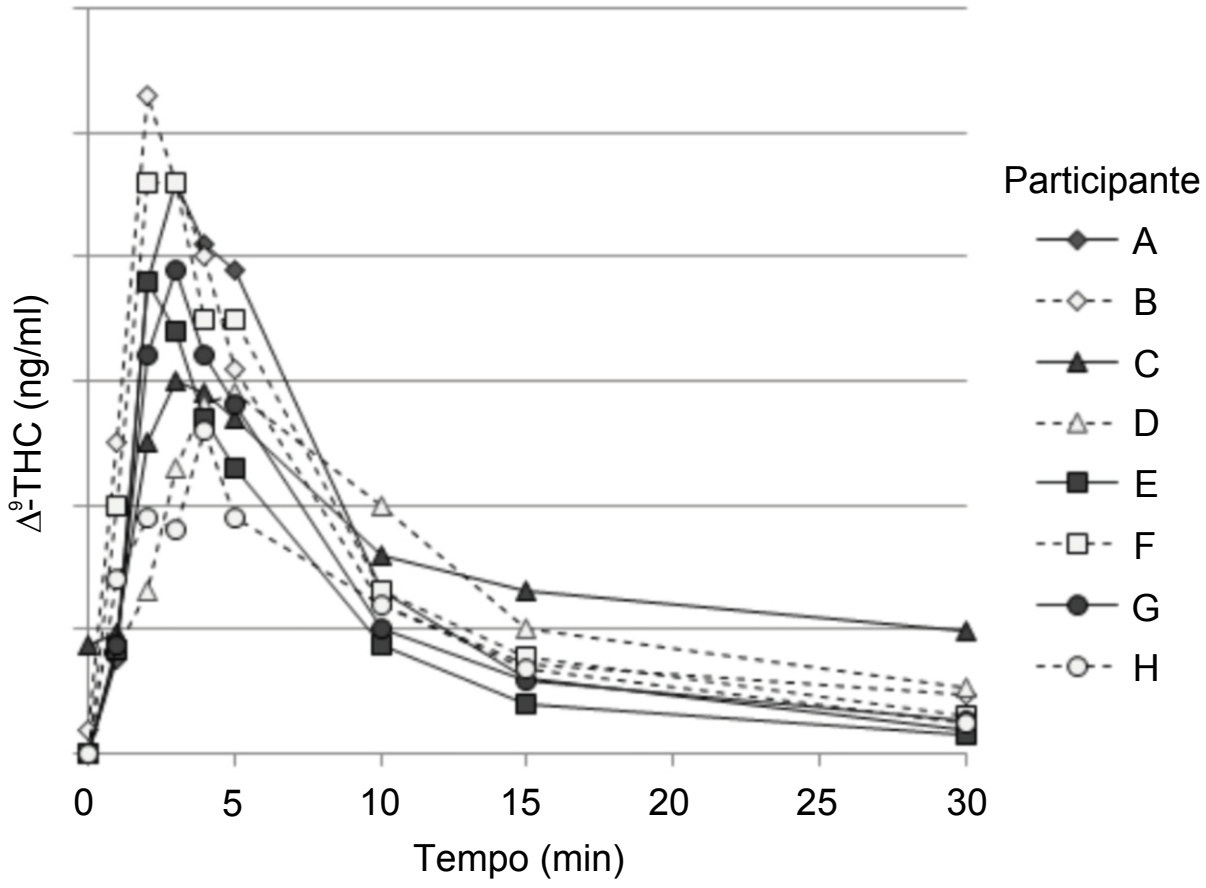


FIG. 2

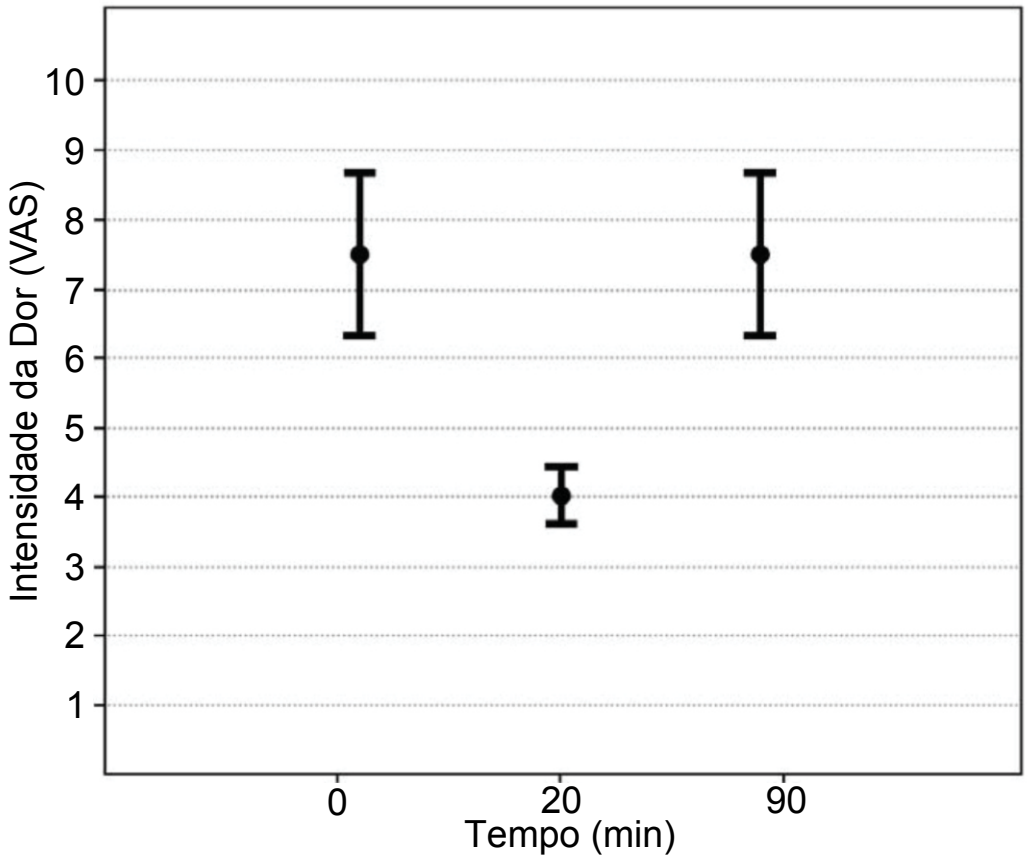

Intensidade da Dor (VAS)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
20
90
Tempo (min)

FIG. 3

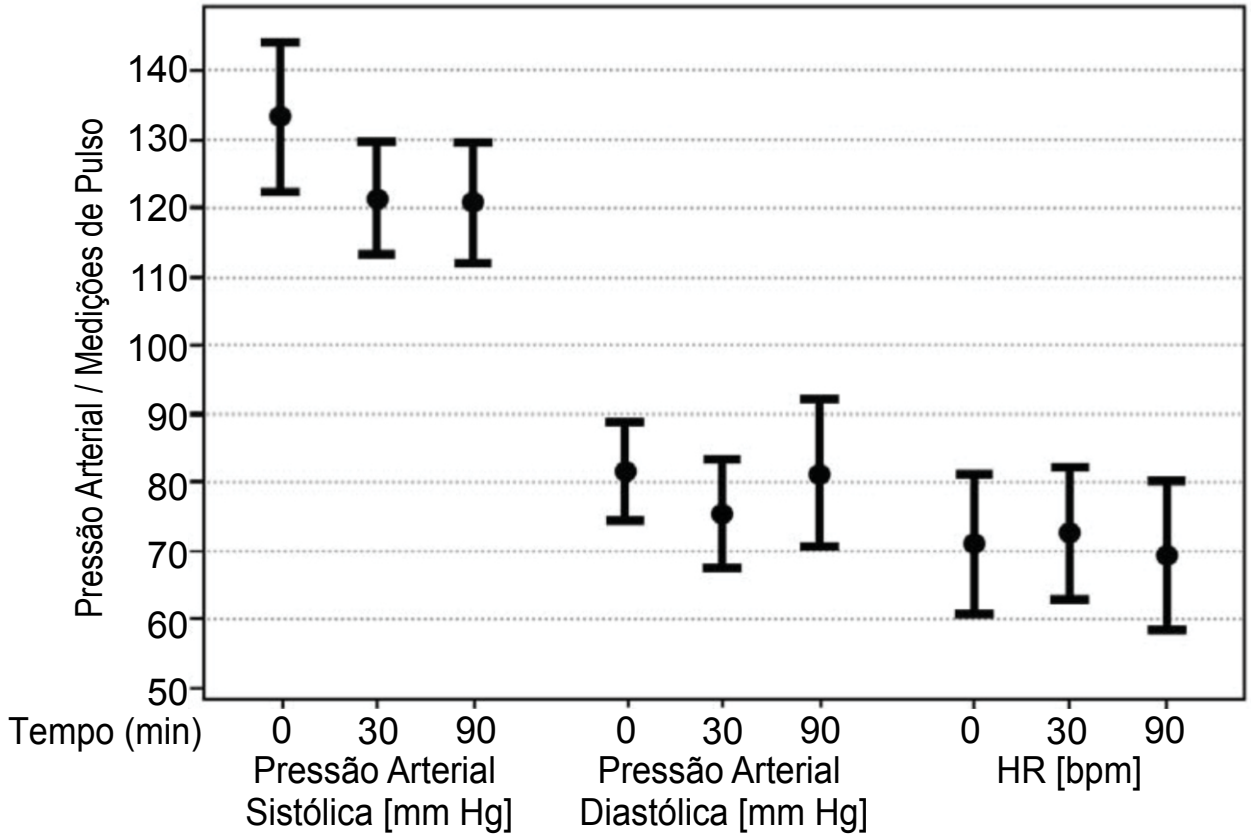

Pressão Arterial / Medições de Pulso
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
Tempo (min)
0
30
90
0
30
90
0
30
90
Pressão Arterial Sistólica [mm Hg]
Pressão Arterial Diastólica [mm Hg]
HR [bpm]

FIG. 4

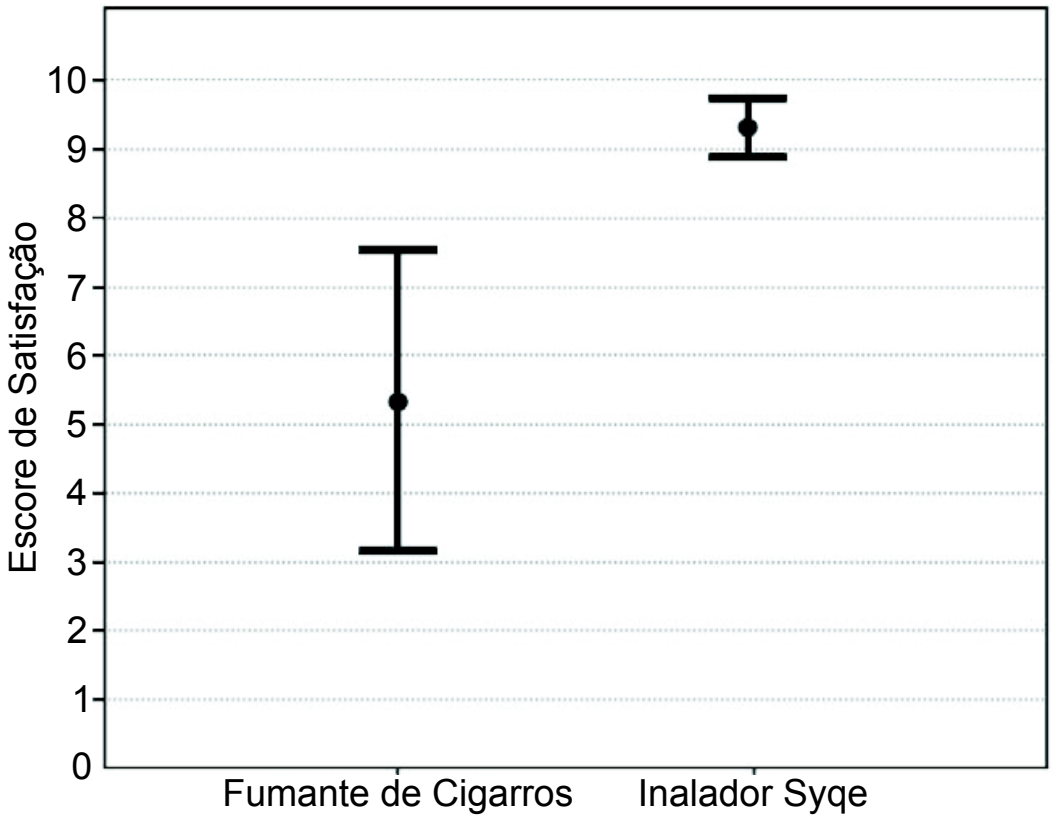

Escore de Satisfação
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Fumante de Cigarros
Inalador Syqe

FIG. 5

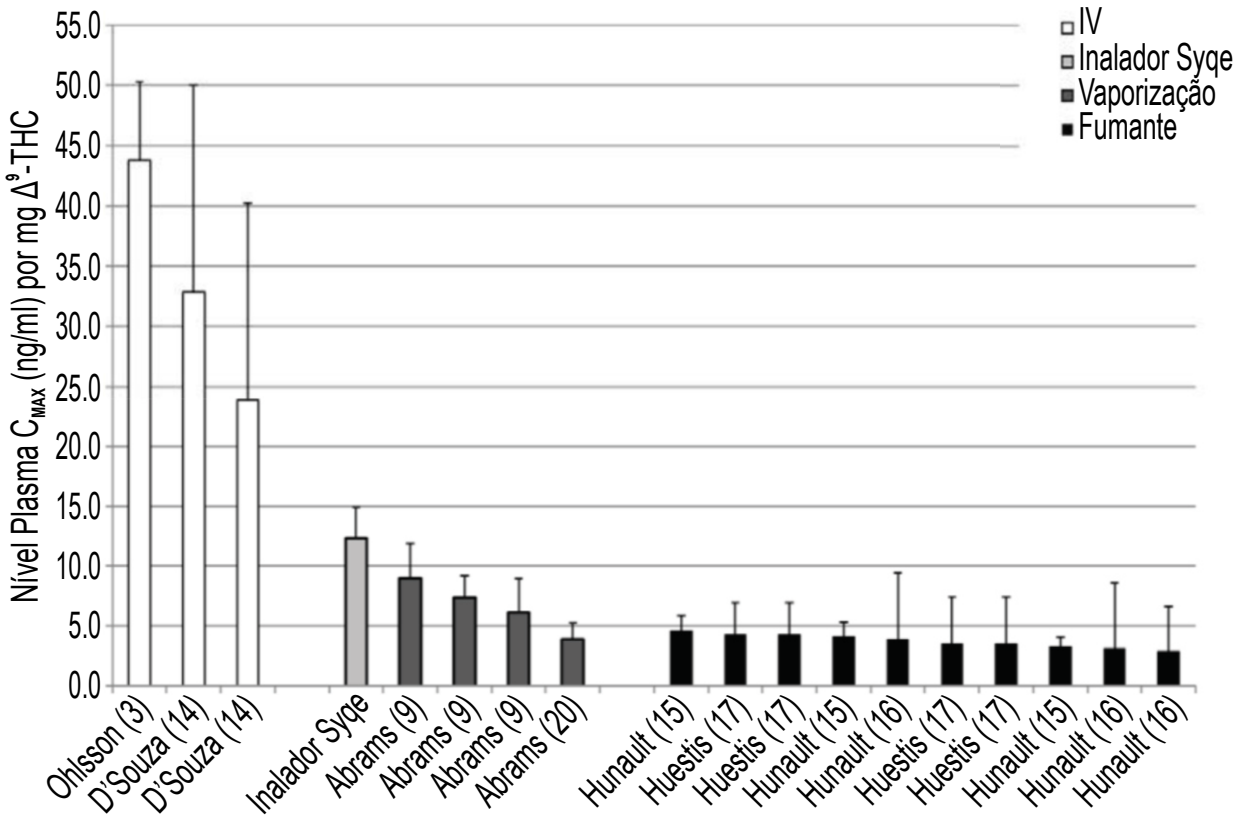

Nível Plasma C_{MAX} (ng/ml) por mg Δ^9-THC
55.0
50.0
45.0
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
IV
Inalador Syqe
Vaporização
Fumante
Ohlsson (3)
D'Souza (14)
D'Souza (14)
Inalador Syqe
Abrams (9)
Abrams (9)
Abrams (9)
Abrams (20)
Hunault (15)
Huestis (17)
Huestis (17)
Hunault (15)
Hunault (16)
Huestis (17)
Huestis (17)
Hunault (15)
Hunault (16)
Hunault (16)

FIG. 6

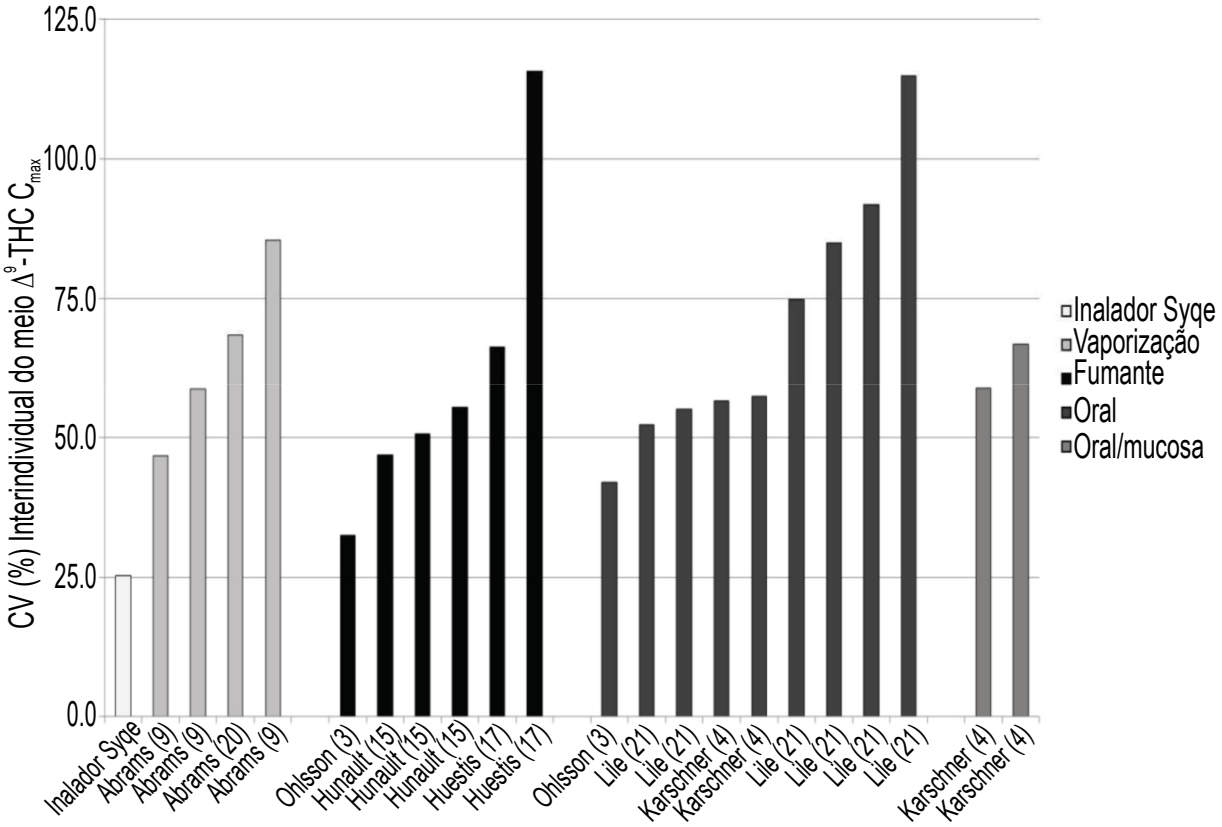

125.0
100.0
75.0
50.0
25.0
0.0
CV (%) Interindividual do meio Δ9-THC Cmax
Inalador Syqe
Vaporização
Fumante
Oral
Oral/mucosa
Inalador Syqe
Abrams (9)
Abrams (9)
Abrams (20)
Abrams (9)
Ohlsson (3)
Hunault (15)
Hunault (15)
Hunault (15)
Huestis (17)
Huestis (17)
Ohlsson (3)
Lile (21)
Lile (21)
Karschner (4)
Karschner (4)
Lile (21)
Lile (21)
Lile (21)
Lile (21)
Karschner (4)
Karschner (4)

FIG. 7

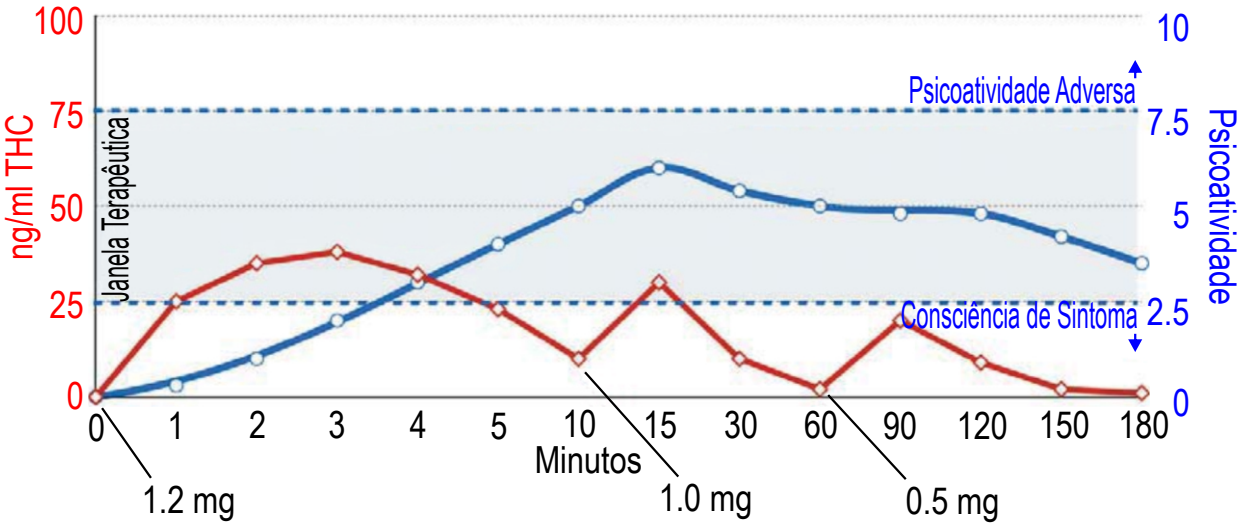

100
75
50
25
0
ng/ml THC
Janela Terapêutica
Psicoatividade Adversa
Consciência de Sintoma
10
7.5
5
2.5
0
Psicoatividade
0
1
2
3
4
5
10
15
30
60
90
120
150
180
Minutos
1.2 mg
1.0 mg
0.5 mg

FIG. 8

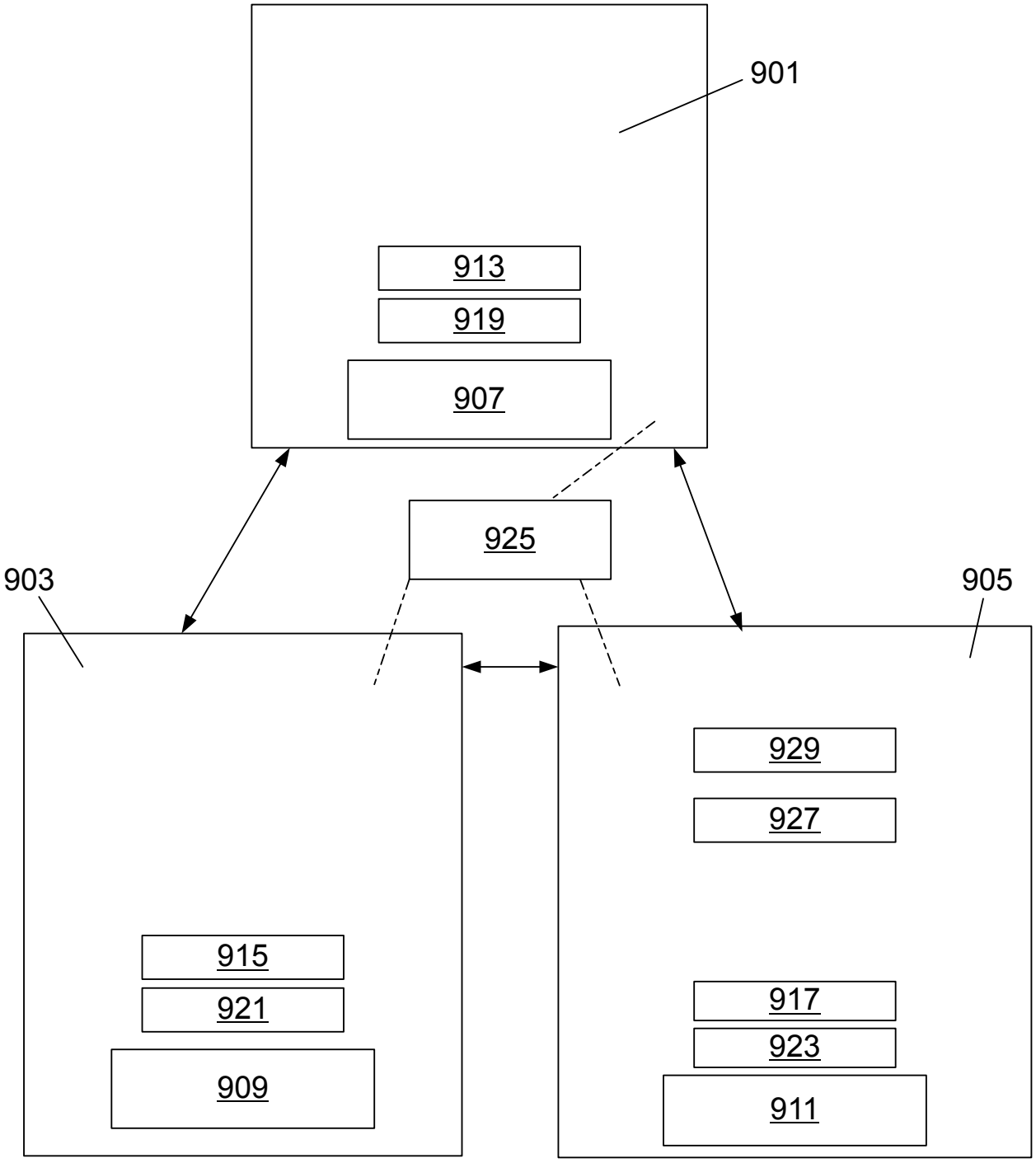


FIG.9

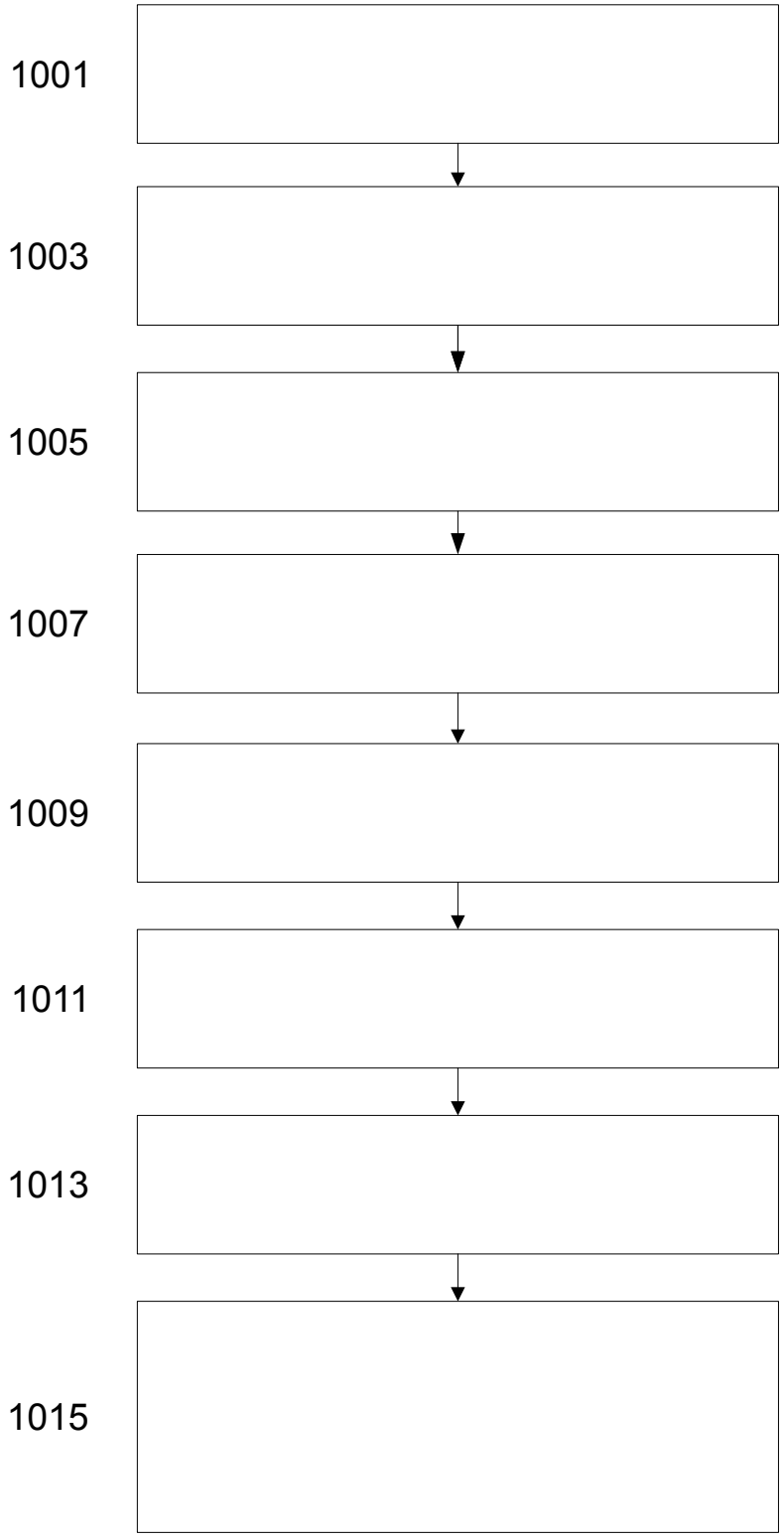


FIG.10

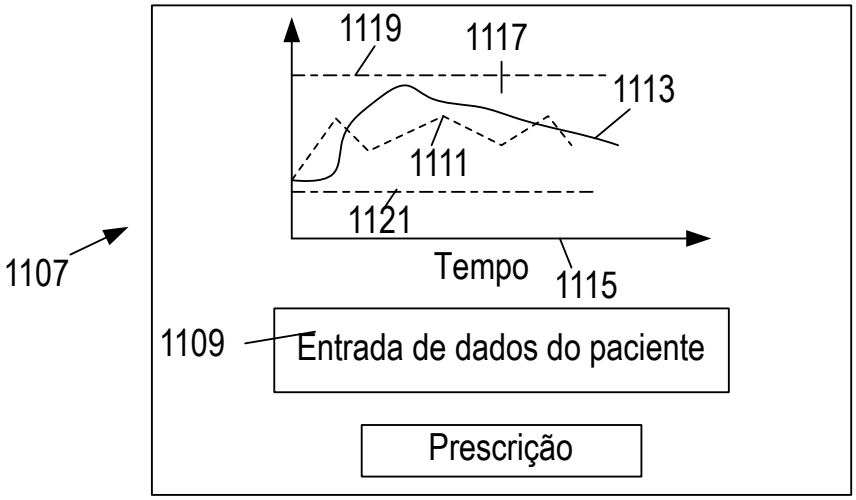


FIG. 11A

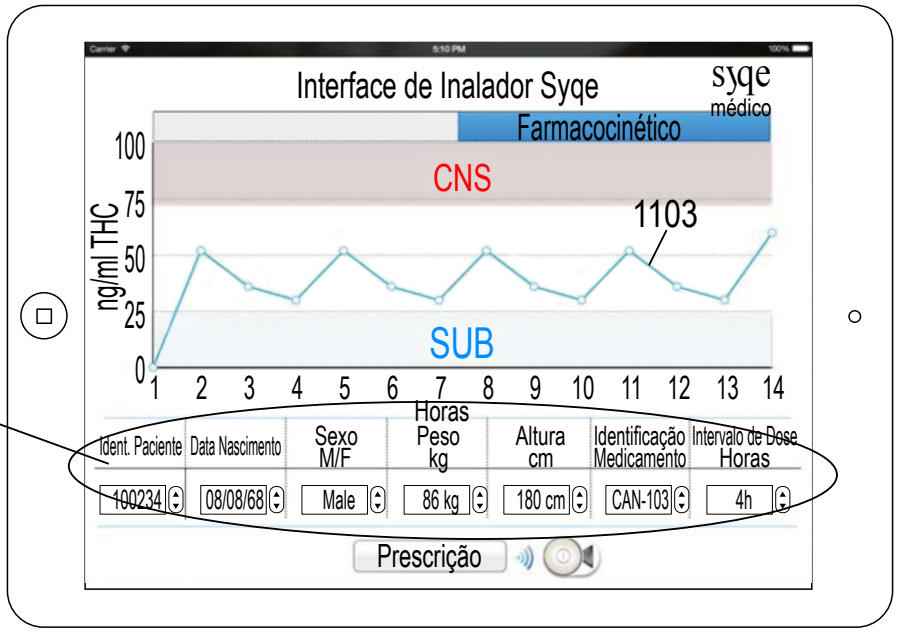


FIG. 11B

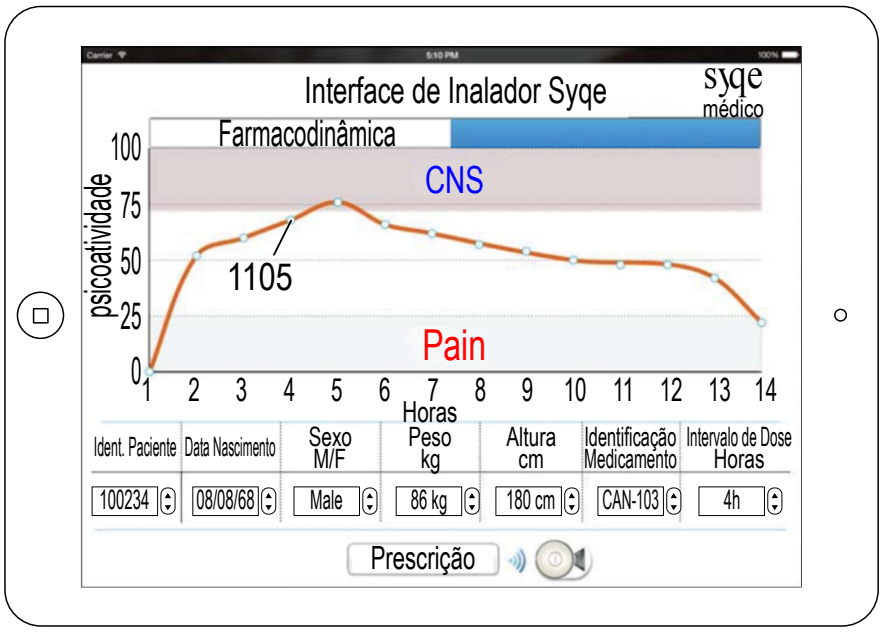


FIG. 11C

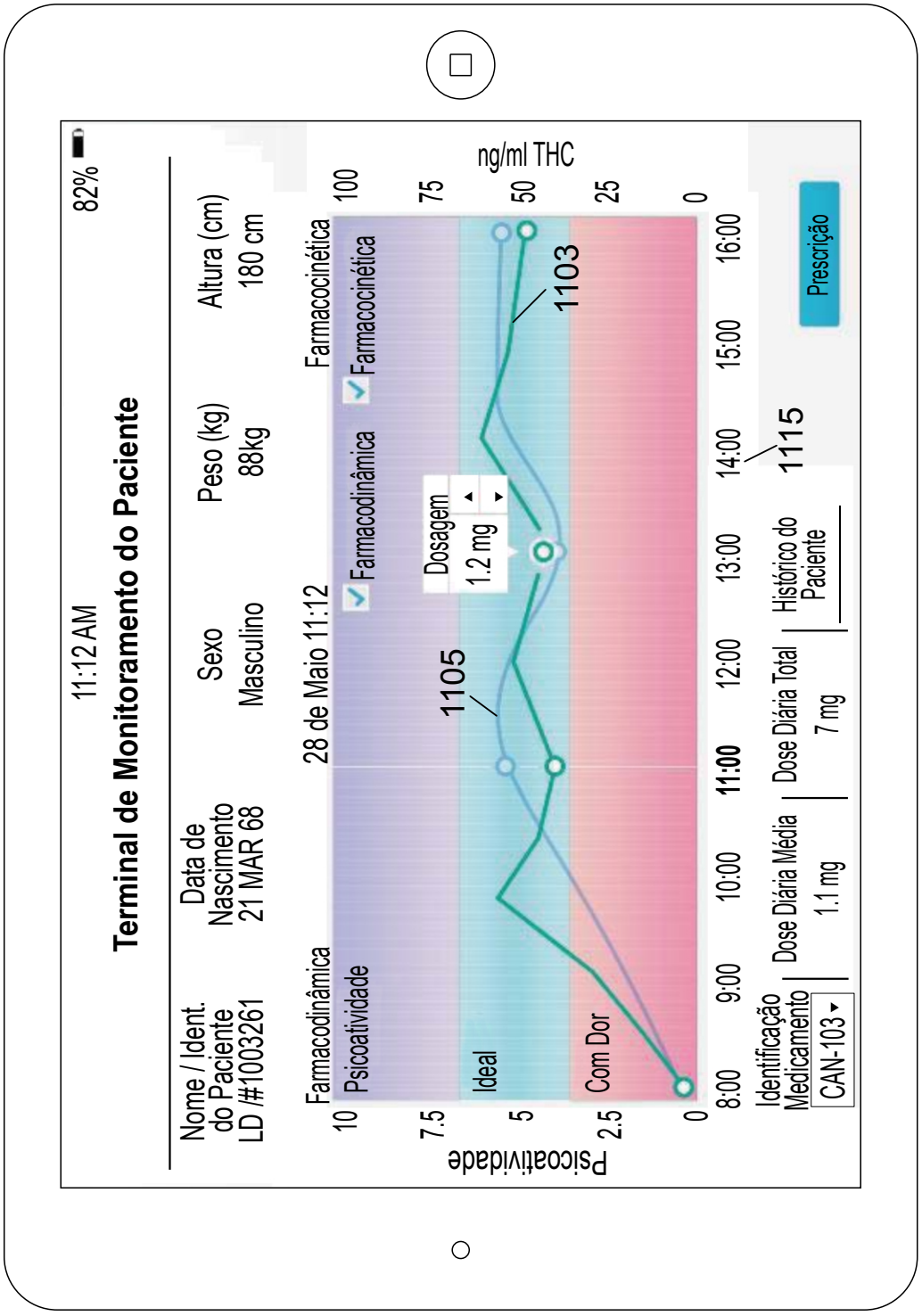

11:12 AM
82%
Terminal de Monitoramento do Paciente
Nome / Ident. do Paciente
LD #1003261
Data de Nascimento
21 MAR 68
Sexo
Masculino
Peso (kg)
88kg
Altura (cm)
180 cm
28 de Maio 11:12
Farmacodinâmica
Psicoatividade
Farmacocinética
Farmacodinâmica
Farmacocinética
Dosagem
1.2 mg
1105
1103
1115
Ideal
Com Dor
Psicoatividade
ng/ml THC
Prescrição
Histórico do Paciente
Identificação Medicamento
CAN-103
Dose Diária Média
1.1 mg
Dose Diária Total
7 mg
8:00
9:00
10:00
11:00
12:00
13:00
14:00
15:00
16:00
10
7.5
5
2.5
0
100
75
50
25
0

FIG. 11D

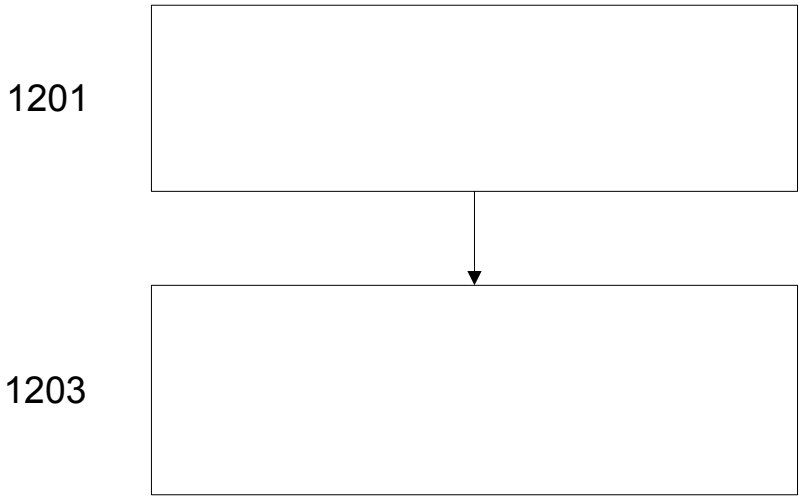


FIG. 12

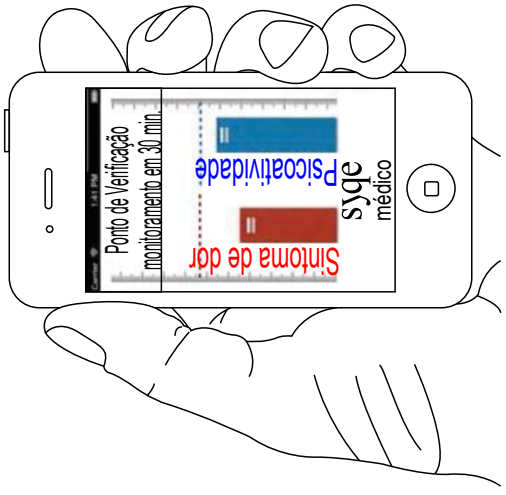


FIG. 13A

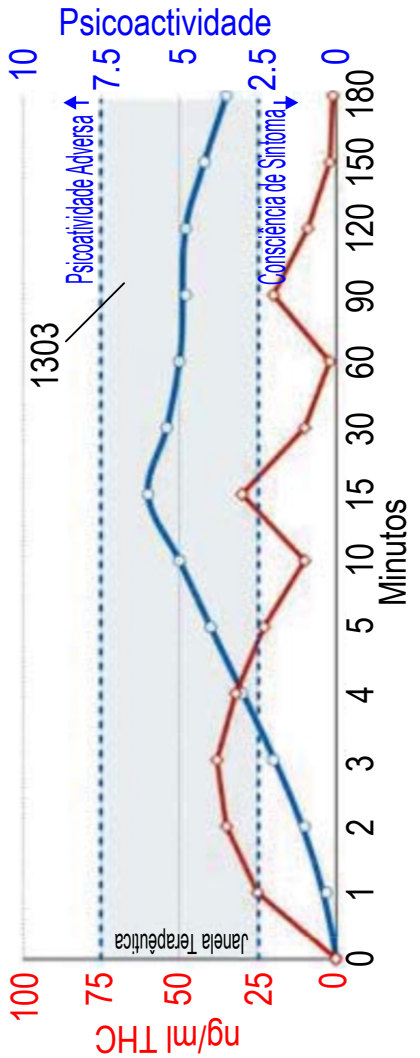


FIG. 13B

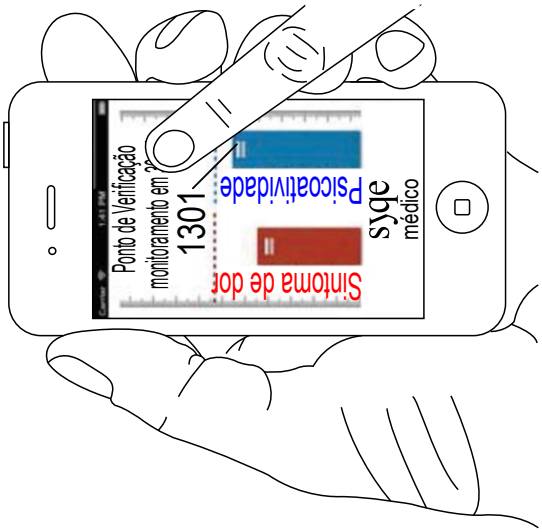


FIG. 13C

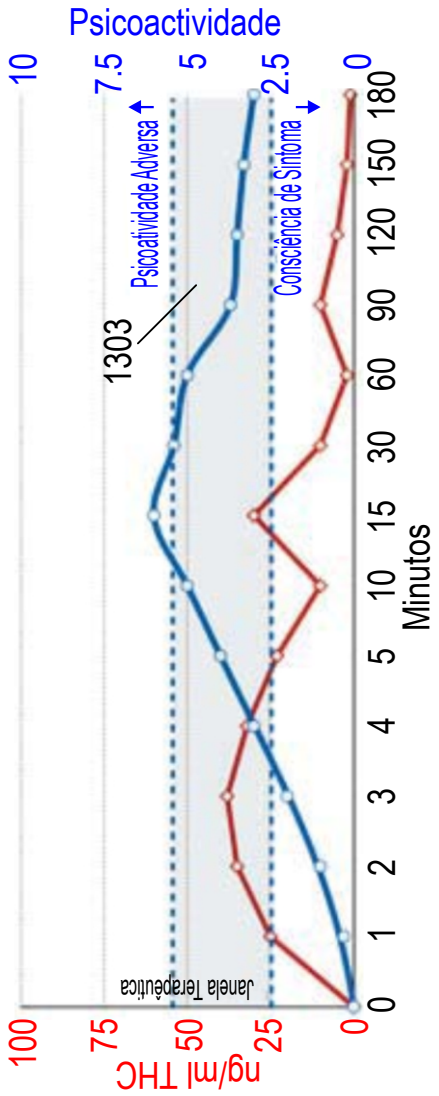


FIG. 13D


●●●oo BELL
4:21 PM
22%
syqe
médico
Esta é sua condição com base nos nossos dados.
1305
Com dor
Ideal
Psicoatividade
• Favor arrastar a barra para ajustar •
1309
1307
Adicionaremos 0,2mg à sua próxima dosagem
Alterar Dosagem

FIG. 13E

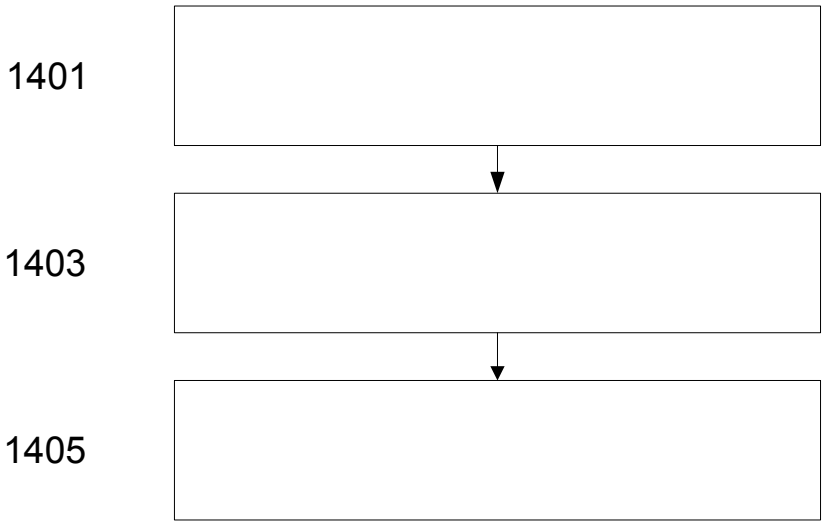


FIG. 14

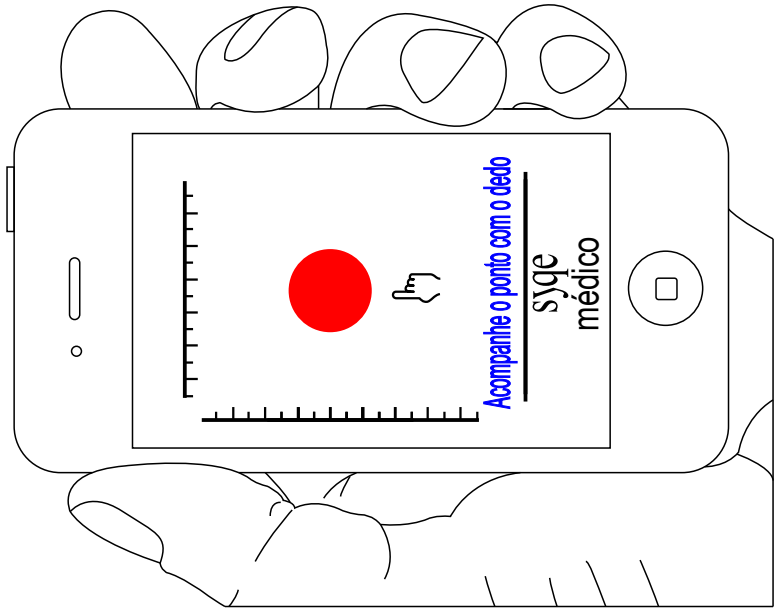


FIG. 15A

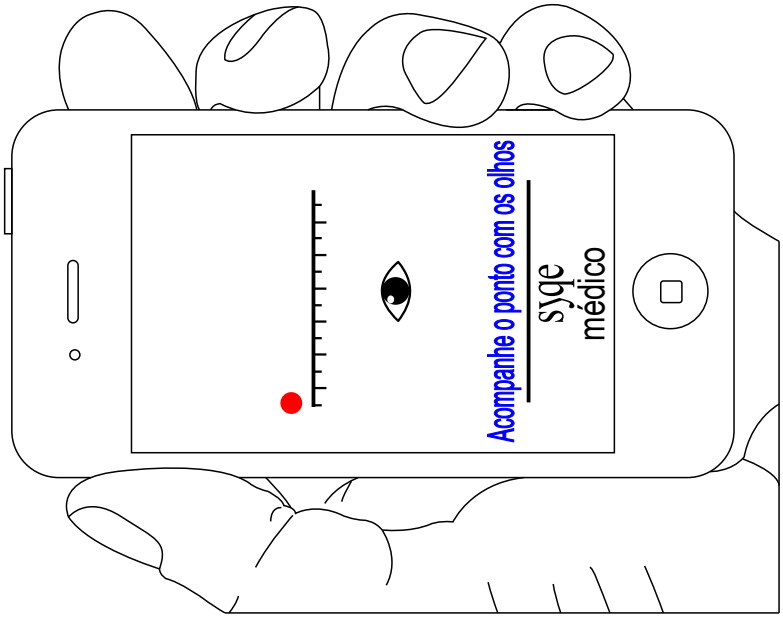


FIG. 15B

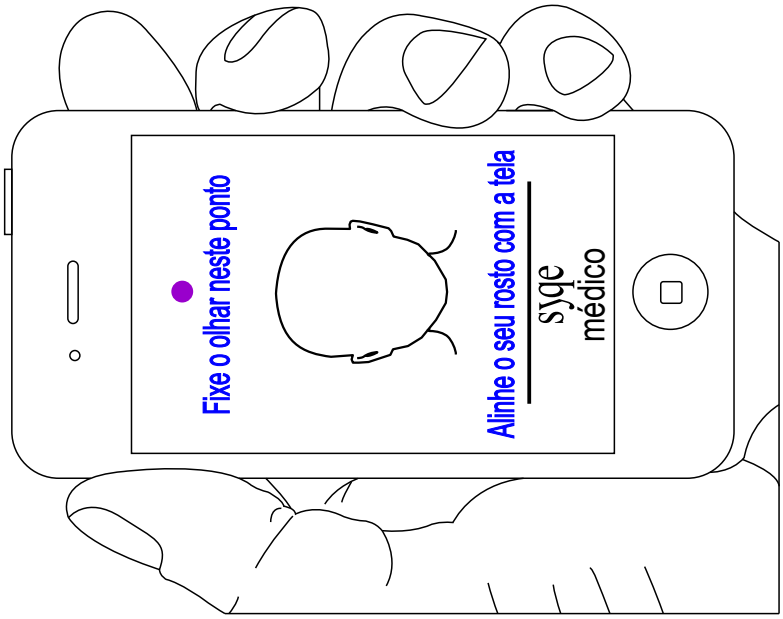


FIG. 15C

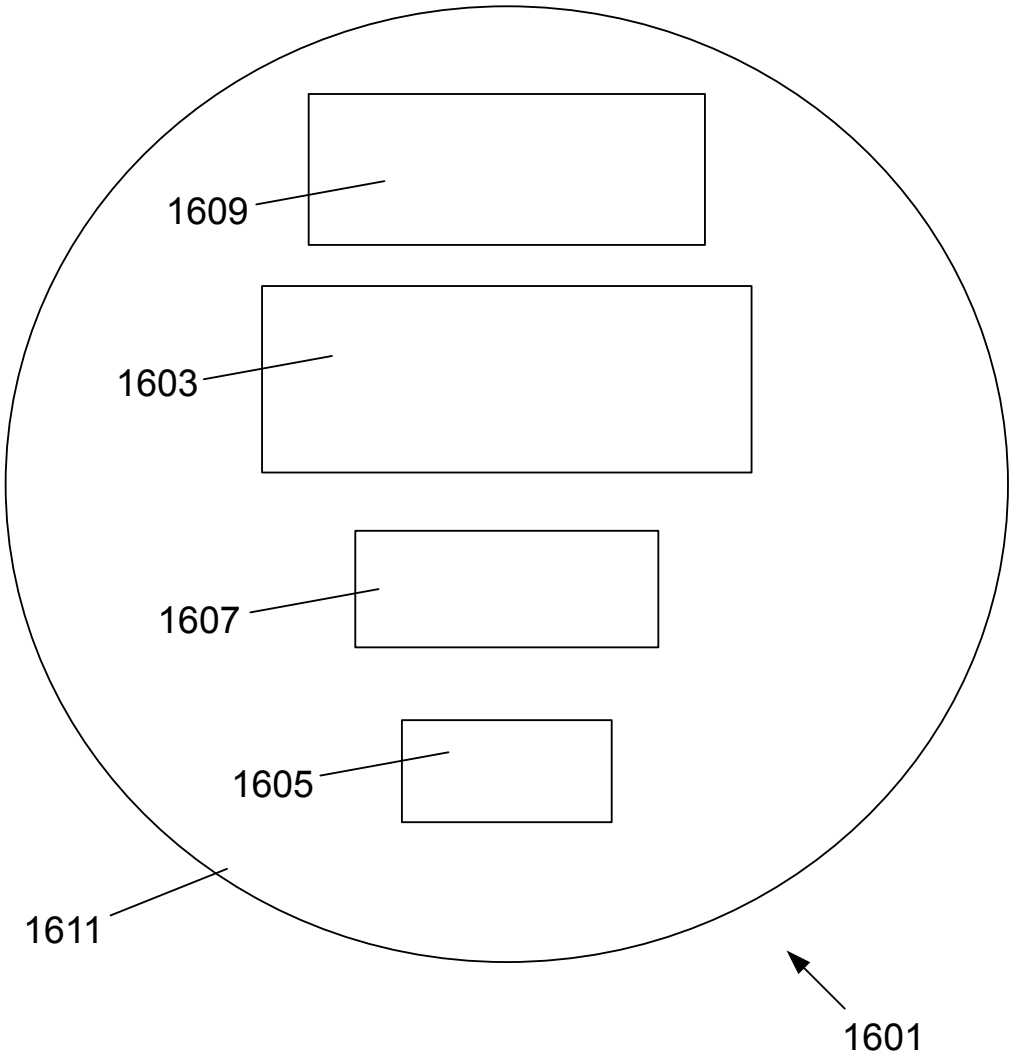


FIG. 16

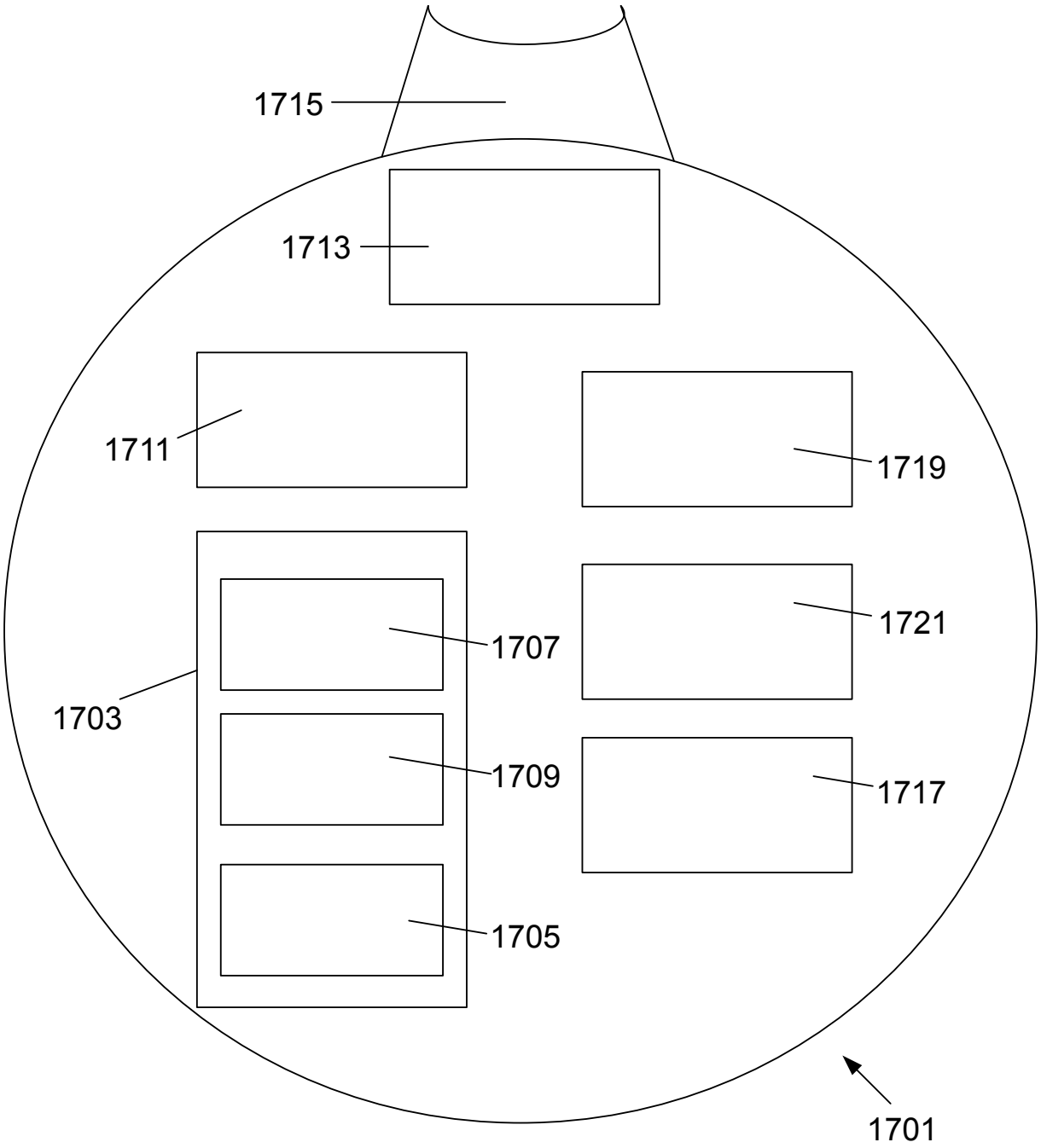


FIG. 17A

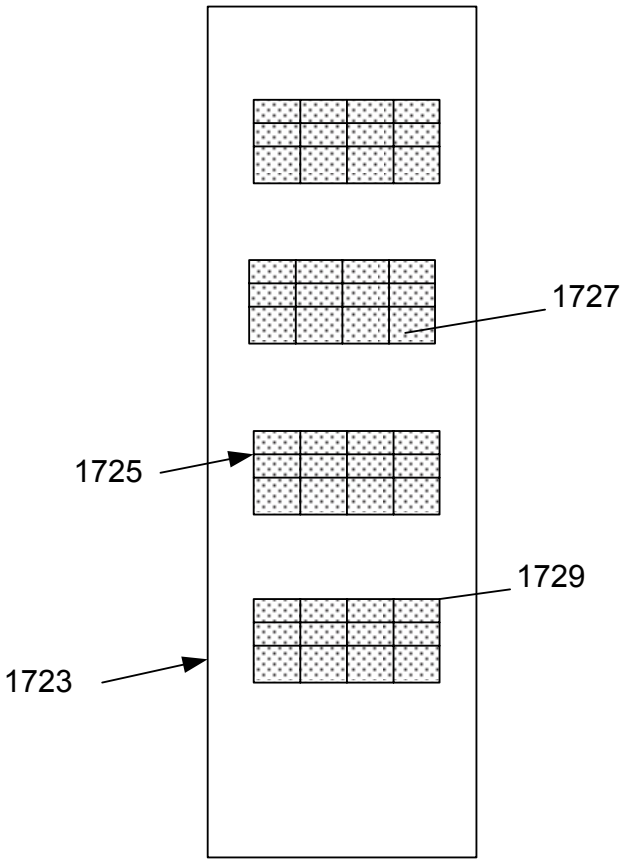


FIG. 17B

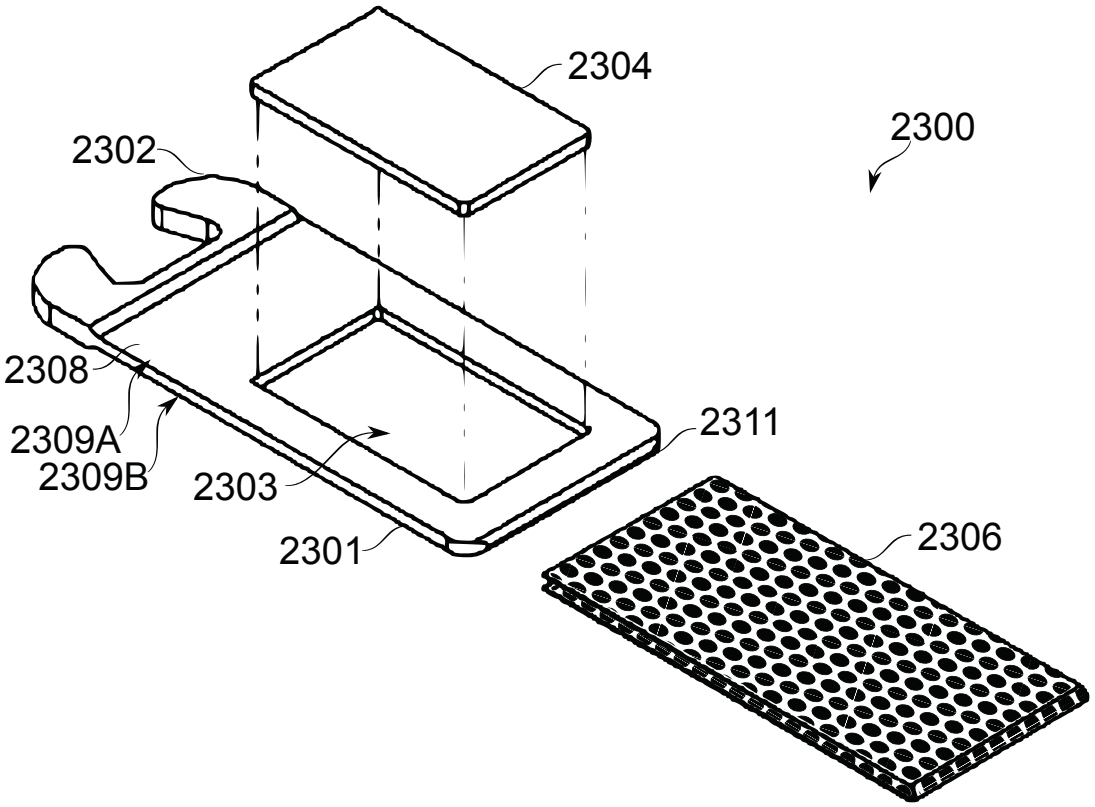


FIG. 17C

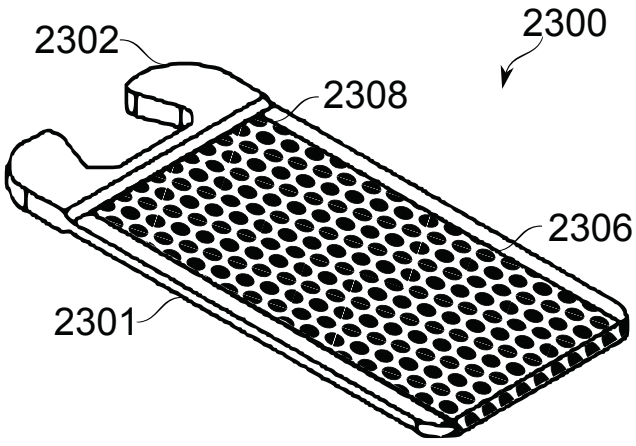


FIG. 17D

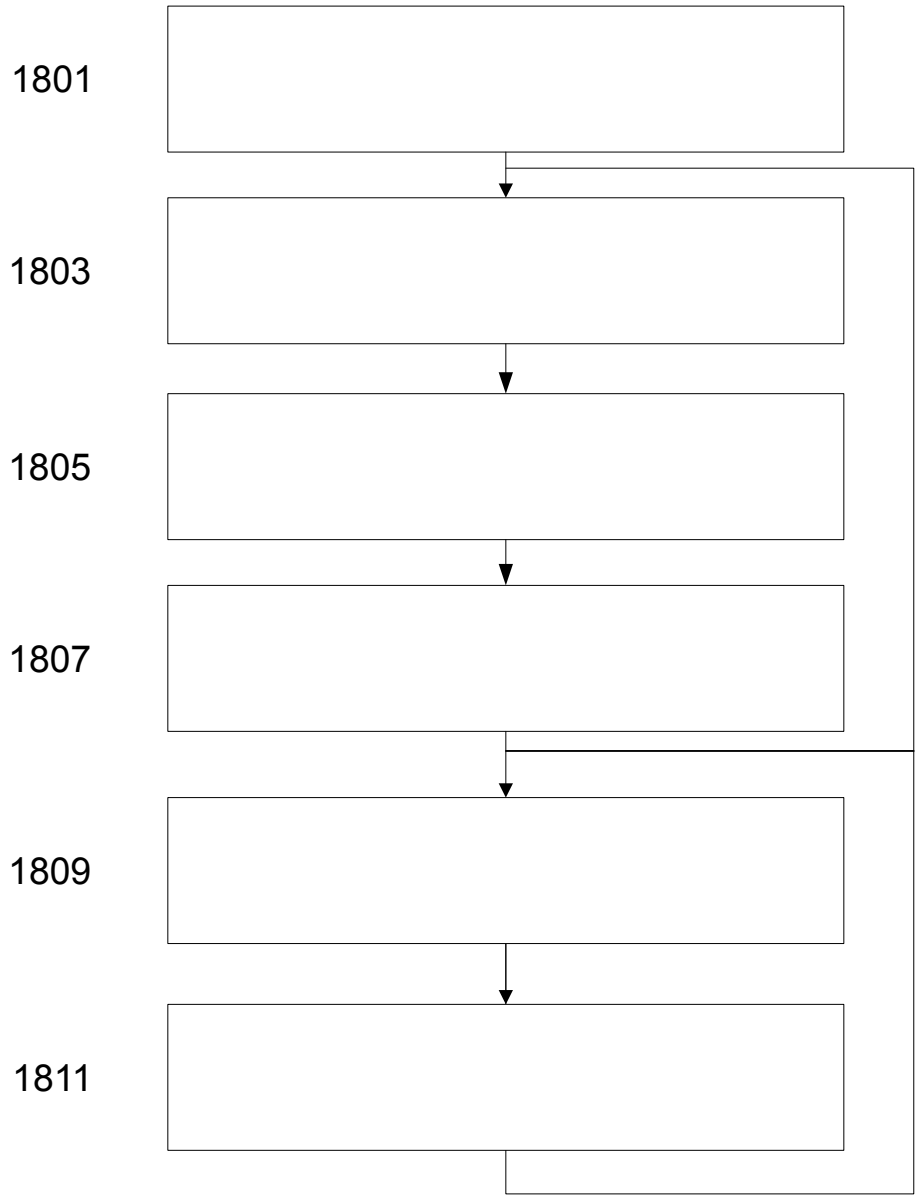


FIG. 18

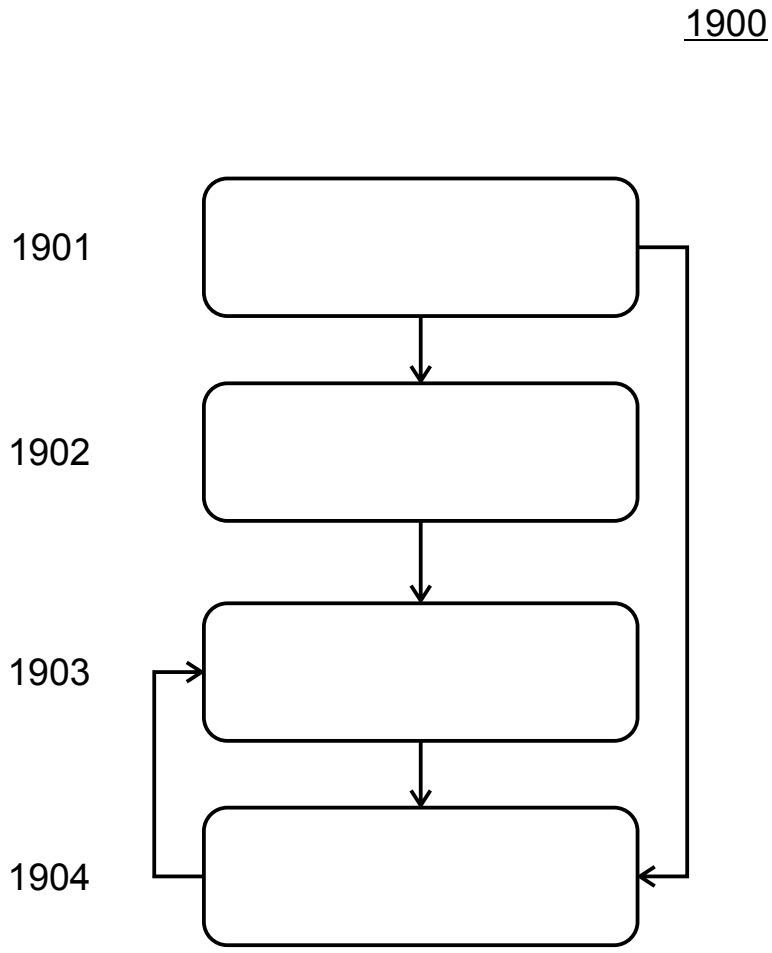


FIG. 19

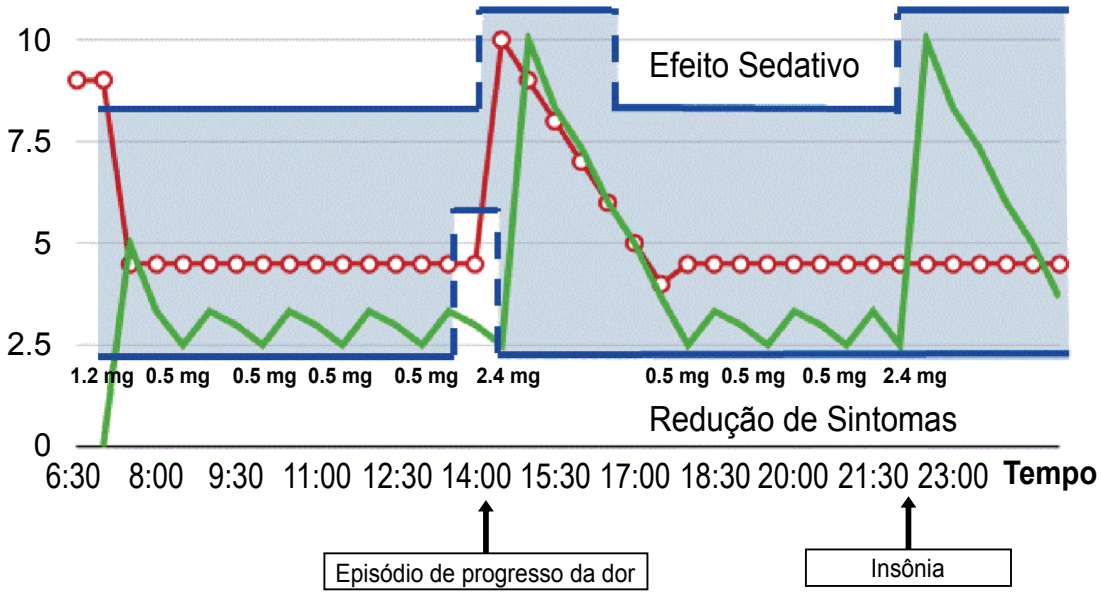

10
7.5
5
2.5
0
Efeito Sedativo
1.2 mg
0.5 mg
0.5 mg
0.5 mg
0.5 mg
2.4 mg
0.5 mg
0.5 mg
0.5 mg
2.4 mg
Redução de Sintomas
6:30
8:00
9:30
11:00
12:30
14:00
15:30
17:00
18:30
20:00
21:30
23:00
Tempo
Episódio de progresso da dor
Insônia

FIG. 20

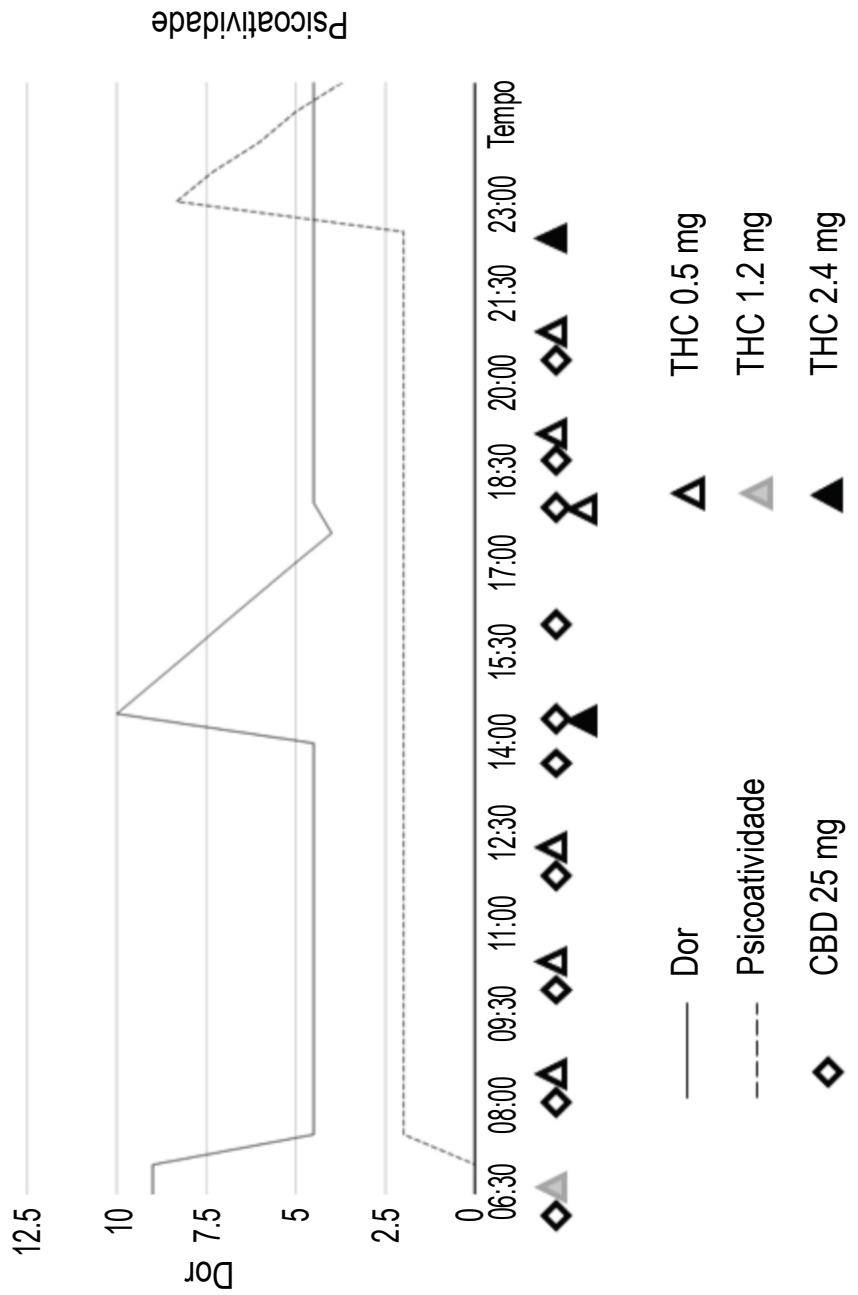

Psicoatividade
Dor
12.5
10
7.5
5
2.5
0
06:30
08:00
09:30
11:00
12:30
14:00
15:30
17:00
18:30
20:00
21:30
23:00
Tempo
Dor
Psicoatividade
CBD 25 mg
THC 0.5 mg
THC 1.2 mg
THC 2.4 mg

FIG. 21