



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 350**

51 Int. Cl.:
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03726740 .8**

96 Fecha de presentación : **08.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1521609**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2005**

54 Título: **Inhalador de polvo seco para uso con medios de dispensación activados por polímeros piezoeléctricos y envase de blísteres asociado que comprende un material polimérico piezoeléctrico.**

30 Prioridad: **10.05.2002 US 379521 P**
27.06.2002 US 392671 P
16.01.2003 US 440513 P

73 Titular/es: **Oriel Therapeutics, Inc.**
630 Davis Drive, Suite 120
Durham, North Carolina 27713, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.04.2010

72 Inventor/es: **Crowder, Timothy, M.;**
Hickey, Anthony, J. y
Warden, Jeffrey, A.

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.04.2010

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 337 350 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 337 350 T3

DESCRIPCIÓN

Inhalador de polvo seco para uso con medios de dispensación activados por polímeros piezoeléctricos y envase de blísteres asociado que comprende un material polimérico piezoeléctrico.

5 La presente invención se refiere a la administración de sustancias en polvo seco de productos farmacéuticos, tales como productos farmacéuticos de dosificación regulada, como aerosoles inhalables. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 se revela, por ejemplo, en el documento EP-A-1172122.

10 Los inhaladores de polvo seco (DPIs) representan una alternativa prometedora a los dispositivos de MDI (Inhalador de dosis medidas presurizadas) para la administración de aerosoles con medicamentos sin usar propulsores de CFC. Véase, genéricamente, Crowder y otros, 2001: "an Odyssey in Inhaler Formulation and Design, Pharmaceutical Technology", páginas 99-113, Julio 2001; y Peart y otros "New Developments in Dry Powder Inhaler Technology", American Pharmaceutical Review, Vol. 4, n.º.3, páginas 37-45 (2001). Típicamente los DPIs están configurados para
15 administrar un medicamento en polvo o mezcla de medicamentos que incluye un excipiente y/o otros ingredientes. Convencionalmente, muchos DPIs han operado pasivamente, basándose en el esfuerzo respiratorio del paciente para dispensar el medicamento contenido en el polvo. Desafortunadamente, esta operación pasiva puede conducir a una dosificación escasa no uniforme ya que las capacidades respiratorias pueden variar de paciente a paciente (y a veces incluso uso a uso por el mismo paciente, especialmente está experimentando un ataque asmático o dolencia de tipo
20 respiratorio que tiende a cerrar la vía aérea).

En general, los dispositivos DPI de polvo seco conocidos de una sola dosis y dosis múltiples usan: (a) dosis premedidas individuales, tales como cápsulas que contienen el medicamento, que se pueden insertar en el dispositivo antes de su dispensación; o (b) depósitos de polvo voluminosos que están configurados para administrar cantidades
25 sucesivas del medicamento al paciente por medio de una cámara dispensadora que dispensa la dosis adecuada. Véase, genéricamente, Prime y otros., Review of Dry Powder Inhalers, 26 Adv. Drug Delivery Rev., páginas. 51-58 (1997); y Hickey y otros., "A new millennium for inhaler technology", 21 Phann. Tech., n.º. 6, páginas 116-125 (1997).

En operación, los dispositivos de DPI administran una cantidad de dispersión en aerosol uniforme con una forma
30 física deseada (tal como un tamaño de partículas) del polvo seco en una vía aérea del paciente y dirigida a un sitio de depósito deseado. Si el paciente es incapaz de realizar suficiente esfuerzo respiratorio, la extensión de penetración del medicamento, especialmente a la parte inferior de la vía aérea, puede ser impedida. Esto puede dar lugar a un depósito prematuro del polvo en la boca o garganta del paciente.

35 Varios obstáculos pueden perturbar indeseablemente el rendimiento del DPI. Por ejemplo, partículas inhalables de pequeño tamaño en la mezcla de medicamentos del polvo seco pueden someterlas a fuerzas de aglomeración y/o cohesión (es decir, cierto tipos de polvo seco son susceptibles de aglomeración, que es producida típicamente por partículas de medicamento que se adhieren entre sí), que pueden dar lugar a un flujo escaso y a una dispersión no uniforme. Además, como se indicó antes, muchas formulaciones de polvo seco emplean grandes cantidades de excipiente
40 para promover propiedades del flujo del medicamento. Sin embargo, la separación del medicamento del excipiente, así como la presencia de aglomeración, pueden requerir más esfuerzo respiratorio que, otra vez, puede perturbar la dispersión estable del polvo dentro de la corriente de aire del paciente. Las dispersiones inestables pueden inhibir el medicamento de alcanzar su sitio de depósito/destino preferente y pueden depositar prematuramente cantidades indebidas del medicamento en cualquier sitio.

45 Además, muchos inhaladores de polvo seco pueden retener una cantidad significativa del medicamento dentro del dispositivo, lo que puede ser especialmente problemático con el tiempo. Típicamente, este problema requiere desensamblar el dispositivo y limpiarlo para asegurar que está en orden de trabajo adecuado. Además, la naturaleza higroscópica de muchos de estos medicamentos en polvo seco puede requerir también la limpieza del dispositivo (y
50 secado) a intervalos periódicos.

Algunos dispositivos de inhalación han tratado de resolver problemas relacionados con los inhaladores pasivos convencionales. Por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º. 5,655,523 propone un dispositivo de inhalación de polvo seco que tiene una biela de pistón de desaglomerado/solización aérea o percutor predispuesto y solenoide, y la patente
55 de EE. UU. n.º. 3,948,264 propone el uso de un zumbador de solenoide alimentado por baterías para hacer vibrar la cápsula y efectuar la descarga del polvo contenido en la misma. Estos dispositivos proponen facilitar la dispensación del polvo seco usando una entrada de energía independiente del esfuerzo respiratorio del paciente. La patente de EE. UU. N.º. 6,029,663, de Eisele y otros, propone un sistema de administración inhalador de polvo seco con un disco portador rotable que tiene un cartucho de blister impermeabilizado por una capa de seguridad que usa un accionador que separa la capa de seguridad para dispensar el contenido de medicamento en polvo. El dispositivo incluye también una cubierta de boquilla colgante que está unida a una parte inferior del inhalador. La patente de EE. UU. n.º. 5,533,502, de Piper, propone un inhalador de polvo que usa el esfuerzo inspiratorio del paciente para generar un aerosol respirable y también incluye un cartucho rotable que contiene las cavidades o blísteres presionados que definen los
60 receptáculos que contienen el medicamento. Un mecanismo cargado por muelle comprime el blister contra conductos con bordes cortantes que pinchan el blister para dispensar la medicación que luego se insufla en la corriente de aire del conducto de entrada de aire de manera que la medicación aerololizada es emitida desde el conducto de salida de aerosol.
65

Más recientemente, Hickey, *et al.*, en la Solicitud Provisional con nº de serie 60/188,543 y en la correspondiente publicación de patente PCT internacional WO 01/68169A1 han propuesto un sistema de DPI para facilitar activamente la dispersión y administración de formulaciones de medicamento en polvo seco durante la inhalación usando elementos de la película polimérica piezoeléctrica que pueden promover o incrementar la cantidad de partículas fraccionadas en partículas finas dispersas o emitidas por el dispositivo sobre sistemas de DPI convencionales. Sin embargo, estos documentos solamente describen la modulación en amplitud generalmente como medio de ajuste de la energía suministrada al polvo y en relación con el caudal generado por el paciente, en vez de en función de la propia señal de excitación del polvo.

No obstante lo anterior, permanece la necesidad de proveer inhaladores de polvo seco de uso fácil, económicos y fiables.

Sumario de la invención

Realizaciones de la presente invención proveen configuraciones de inhalador de polvo seco mejoradas. Los inhaladores de polvo seco pueden ser especialmente adecuados para uso con medios de dispersión o dispensación impulsados por polímeros piezoeléctricos activos. Realizaciones de la presente invención están dirigidas a configuraciones de inhalador de polvo seco y receptáculos o envases de blísteres asociados así como a procedimientos de dispensación de sustancias en polvo seco y/o procedimientos de fabricación de envases de blísteres.

En ciertas realizaciones, el inhalador de polvo seco puede estar preenvasado con una cantidad predeterminada integrada de dosis dispensables individualmente que es desechable después de un periodo de dispensación deseado, tal como 30, 60, o 90 días. Esto puede limitar la cantidad de intercambio de paciente o usuario con el inhalador de polvo seco, eliminándose así el requisito de que el DPI sea desensamblable para insertar más dosis en la unidad (y puede promover también un producto más higiénico). En otras realizaciones, el DPI puede estar configurado para permitir que los envases de polvo seco sustituibles se inserten/retiren del dispositivo a intervalos deseados.

En realizaciones particulares, si el inhalador es desechable en cada intervalo de relleno o rellenable y reutilizable, en envase de polvo seco de su interior puede incluir una capa fina de un material polimérico piezoeléctrico que está en comunicación con cada una de una pluralidad de regiones de receptáculo excitables a voluntad. En operación, la capa de material polimérico piezoeléctrica se flexiona rápidamente adelante y atrás para deformar una región de receptáculo(s) seleccionada, facilitando activamente así la dispersión del medicamento del polvo seco en la vía de administración de la inhalación.

Las regiones piezoeléctricas activas pueden estar formadas como una cámara resonante alargada para hacer que la sustancia en polvo seco contacte con el suelo y/o techo de la cámara resonante repetidamente. Esto puede incrementar la transferencia de energía desde la cámara resonante del polímero piezoeléctrico que flexiona activamente a la sustancia en polvo seco, que promueve tiempos de contacto más duraderos entre los mismos ya que la sustancia en polvo seco recorre la longitud de la cámara resonante y sale por el puerto de inhalación del paciente.

La dispersión activa incrementada puede promover la resonancia de la sustancia en polvo seco y permitir mezclas mejoradas, tales como las concentraciones incrementadas y/o las cantidades totales reducidas de sustancias con respecto al excipiente, en comparación con las sustancias farmacéuticas en polvo seco convencionales.

Ciertas realizaciones de la presente invención, están dirigidas a envases de polvo seco de dosis múltiples para contener sustancias en polvo seco formuladas para su inhalación. Los envases comprenden: (a) un cuerpo de plataforma que comprende una pluralidad de blísteres impermeabilizados sobre el mismo y al menos una capa fina de material polimérico piezoeléctrico que forma al menos una parte de cada uno de los blísteres impermeabilizados, en el que los blísteres impermeabilizados comprenden un respectivo de al menos de una pluralidad de canales de polvo seco alargados discretos separados espacialmente que tiene asociadas una longitud, una anchura y una altura; y (b) un material conductor unido a partes seleccionadas del material polimérico piezoeléctrico para, en operación definir canales vibratorios liberadores de energía activos y, en el que, en operación, los canales alargados pueden ser activados a voluntad para vibrar tras su exposición a una entrada eléctrica.

Otras realizaciones de la invención están dirigidas a inhaladores de polvo seco. Los inhaladores incluyen: (a) un cuerpo alargado que tiene primera y segunda superficies principales exteriores enfrentadas con una cavidad entre las mismas y que tienen partes finales superior e inferior enfrentadas; (b) un envase de blísteres impermeabilizados de múltiples dosis que contienen una pluralidad de dosis medidas discretas de un producto inhalable en polvo seco situadas en la cavidad del cuerpo alargado; (c) un puerto de inhalación formado en la parte final inferior del cuerpo alargado, el puerto de inhalación configurado para estar en comunicación fluida con al menos una de las dosis medidas discretas durante su uso; y (d) un miembro de tapa que está unido pivotablemente al cuerpo alargado de manera que permanece unido al cuerpo durante los periodos operacionales de uso normales y se desplaza a una primera posición cerrada para tapar el puerto de inhalación en la parte final inferior del cuerpo durante periodos sin uso y se desplaza a una segunda posición abierta alejada del puerto de inhalación para permitir a un usuario el acceso al puerto de inhalación.

El miembro de tapa puede tener una longitud que es mayor que una gran parte de la longitud del cuerpo alargado y una anchura que es menor que la anchura del cuerpo alargado. En ciertas realizaciones, el miembro de tapa tiene

ES 2 337 350 T3

dos partes extremas, primera y segunda, enfrentadas, estando la primera parte extrema unida pivotablemente a la parte superior del cuerpo alargado, teniendo la tapa una mayor parte de perfil sustancialmente plano y una segunda parte extrema de forma arqueada que se extiende descendentemente.

5 Otras realizaciones de la presente invención están dirigidas a procedimientos de fabricación de un envase de blísteres de polvo seco desechables de múltiples dosis. El procedimiento incluye:

(a) provisión de un material polimérico piezoeléctrico;

10 (b) concurrentemente, formación de una pluralidad de proyecciones alargadas que tienen una anchura y una longitud asociada en el material polimérico piezoeléctrico; y

(c) aplicación de un material metálico a regiones seleccionadas de al menos una superficie principal de material polimérico piezoeléctrico para tapar al menos una parte de cada una de la pluralidad de proyecciones.

15 Otra realización de la invención está dirigida a procedimientos de administración de un producto en polvo seco inhalable a un sujeto. El procedimiento incluye: (a) oscilación de un material polimérico piezoeléctrico que forma al menos una parte de un canal alargado recubierto sellado y que tiene primera y segunda partes extremas enfrentadas a una frecuencia seleccionada o rango de frecuencias; (b) interrupción de la integridad del sello asociado con el canal
20 alargado en una segunda parte extrema; (c) dirección de un producto en polvo seco para que fluya a través del canal adargado hasta la salida en la segunda parte extrema de manera que una mayor parte de la sustancia en polvo seco contacte repetidamente con el material polimérico piezoeléctrico oscilante en una pluralidad de ubicaciones a lo largo del canal alargado; (f) transmisión de energía al producto en polvo seco sobre la base de las etapas de oscilación y dirección para hacer que el producto en polvo seco vibre para generar un aerosol inhalable; y (g) administración del
25 aerosol inhalable a un sujeto tras la inhalación.

Otras realizaciones están dirigidas a procedimientos de administración de un producto en polvo seco inhalable a un sujeto. Los procedimientos incluyen: (a) provisión de un inhalador con un envase de blísteres de dosis múltiples que comprende material polimérico piezoeléctrico que está asociado con una pluralidad de blísteres sellados discretos que
30 contienen respectivas dosis de polvo seco; (b) preparación de una parte seleccionada del envase para hacer vibrar el polvo seco en al menos un blister sellado seleccionado próximo en tiempo a una inhalación prevista de administración del mismo; seguidamente (c) introducción de una abertura en el al menos un blister seleccionado; (d) vibración del al menos un blister seleccionado aplicando una señal de entrada al material polimérico piezoeléctrico próximo al blister seleccionado; y (e) administración del polvo seco inhalable a un sujeto tras la inhalación.

35 Estos y otros objetivos y/o aspectos de la presente invención se explican en detalle en la especificación establecida más adelante.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es una vista desde arriba de un inhalador de polvo seco de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 2 es una vista en perspectiva desde arriba del inhalador de polvo seco mostrado en la figura 1.

45 La figura 3 es una vista en perspectiva lateral del inhalador de polvo seco mostrado en la figura 1.

La figura 4 es una vista en perspectiva lateral similar a la mostrada en la figura 3, pero que ilustra el miembro de tapa en una posición abierta.

50 La figura 5 es otra vista en perspectiva lateral del dispositivo mostrado en la figura 1 con la tapa en una posición abierta.

55 La figura 6 es una vista desde abajo del dispositivo mostrado en la figura 1, con la tapa abierta como se muestra en la figura 4.

La figura 7 es una vista desde arriba parcial muy ampliada del dispositivo mostrado en la figura 1 con la tapa abierta como se muestra en la figura 4.

60 La figura 8 es una vista despiezada del dispositivo mostrado en la figura 1.

La figura 9 es una vista desde arriba esquemática de un envase de polvo seco de múltiples dosis de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

65 La figura 10A es una vista en sección del envase de la figura 9 tomada a lo largo de la línea 10A-10A de la misma de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

ES 2 337 350 T3

La figura 10B es una vista en sección similar a la mostrada en la figura 10A pero teniendo la cavidad una configuración alternativa de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

5 La figura 11 es una vista desde arriba de un envase alternativo de múltiples dosis de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención.

La figura 12A es una vista en perspectiva de una configuración apilada de envases de múltiples dosis de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

10 La figura 12B es una vista de un borde lateral de la configuración mostrada en la figura 12A.

La figura 12C es una vista esquemática de una parte de un envase de blísteres de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

15 La figura 13 es una vista en perspectiva frontal de una configuración desplazada de un envase de dosis múltiples de polvo seco de acuerdo con realizaciones alternativas de la presente invención.

20 La figura 14A es una vista en perspectiva lateral de un envase de múltiples dosis ondulado de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención.

La figura 14B es una vista en perspectiva desde arriba del dispositivo mostrado en la figura 14A.

25 La figura 15A es una vista desde arriba de una realización alternativa de un inhalador de polvo seco mostrado es una posición abierta de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 15B es una vista lateral del dispositivo mostrado en la figura 15A con el dispositivo en una posición cerrada.

30 La figura 15C es una vista desde arriba de un envase de polvo seco de múltiples dosis adecuado para su uso en el dispositivo mostrado en la figura 15A de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 16A es un gráfico de la entrada de amplitud/frecuencia de la vibración usada para dispersar el polvo seco para un paciente de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

35 Las figuras 16B-16D son ilustraciones esquemáticas de tres diferentes polvos secos y de las señales de entrada no lineales personalizadas de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

40 La figura 17A es una vista en sección lateral de un envase de blísteres con un miembro descarga de polvo (que puede ser un corte o pinchazo) de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 17B es una vista en sección del envase de blísteres mostrado en la figura 17A después de la parte anterior inferior de un blister haya sido abierta de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

45 La figura 18A es una vista desde arriba en perspectiva de un envase de múltiples dosis de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 18B es una vista desde arriba del envase mostrado en la figura 18A.

50 La figura 18C es una vista desde abajo del envase mostrado en la figura 18A de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 18D es una vista en perspectiva desde abajo parcial del envase mostrado en la figura 18C.

55 La figura 18E es una vista en perspectiva desde arriba del envase mostrado en la figura 18A ilustrada sin la tapa del envase de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 19A es una vista en sección lateral de un envase de blísteres con un miembro de descarga situado arriba de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención.

60 La figura 19B es una vista en sección lateral del envase de blísteres mostrado en la figura 19A después de que una parte superior de un blister haya sido abierta de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 20A es una vista en perspectiva desde arriba de un envase de blísteres de múltiples dosis con un miembro de descarga de polvo de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

65 La figura 20B es una vista desde arriba del envase de blísteres mostrado en la figura 20A con una pluralidad de blísteres mostrados teniendo aberturas formadas en sus partes superiores de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

ES 2 337 350 T3

La figura 20C es una vista desde abajo del envase de blísteres mostrado en la figura 20A de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

5 La figura 20D es una vista en perspectiva lateral parcial del envase de blísteres mostrado en la figura 20A con un miembro de descarga de polvo situado para abrir una parte superior de un blister de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

10 La figura 20E es una vista desde arriba en perspectiva del envase de blísteres y del miembro de pinchado mostrados en la figura 20D con la parte superior o revestimiento retirados excepto en los blísteres abiertos que ilustran una ubicación de descarga (tal como un pinchazo o corte) de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

15 Las figuras 21A-21E ilustran una realización de un algoritmo de generación de señales personalizado para determinar una señal de entrada que comprende una pluralidad de frecuencias superpuestas de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 22 es un diagrama de bloques de un sistema de tratamiento de datos de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

20 Descripción de realizaciones de la invención

25 En lo que sigue, se va a describir la presente invención más completamente con referencia a las figuras adjuntas, en las que se muestran realizaciones de la invención. Sin embargo, la presente invención puede realizarse de muchas formas diferentes y no se debe considerar limitada a las realizaciones publicadas aquí. Los números similares se refieren a elementos similares a lo largo de la presente. En las figuras, ciertas capas, componentes o características pueden estar desproporcionadas por claridad, y las líneas de trazos ilustran características u operaciones opcionales salvo que se especifique otra cosa. Además, la secuencia de operaciones (o etapas) no se limita al orden presentado en las reivindicaciones salvo que se indique específicamente otra cosa. Donde se usen, los términos “unido”, “conectado”, “contactar”, y similares, pueden significar bien directamente o indirectamente, salvo que se diga otra cosa.

30 En la descripción de la presente invención que sigue se emplean ciertos términos para referirse a la relación posicional de ciertas estructuras relacionadas con otras estructuras. En la presente, los términos “frontal” o “hacia delante” y los derivados de los mismos se refieren a la dirección general o principal en la que el polvo seco de un inhalador se desplaza cuando se dispensa a un paciente; este término va a ser sinónimo de del término “corriente abajo” que se usa a veces en entornos de fabricación o flujo de material para indicar que cierto material que se desplaza es afectado por el desplazamiento está más allá a lo largo de ese proceso que otro material. Por el contrario, los términos “hacia atrás” y “corriente arriba” y los derivados de los mismos se refieren sentidos contrarios, respectivamente, los sentidos hacia delante y corriente abajo. El término “blister” significa un receptáculo de polvo seco que puede contener una cantidad (típicamente medida) de un producto en polvo seco. El blister puede estar configurado con un canal o cavidad alargada como se va a describir más adelante, o configurado con otras geometrías adecuadas. En operación, los blísteres se abren (corte, pinchazo o se parten de otro modo) antes de que la dosis de polvo seco sea dispensada por el inhalador en forma aerolizada inhalante.

35 Los dispositivos y los procedimientos de la presente invención pueden ser especialmente adecuados para dispensar sustancias en polvo seco a sujetos “*in vivo*”, que incluyen animales y, típicamente, humanos. Las sustancias en polvo seco pueden incluir uno o más componentes farmacéuticos así como aditivos compatibles que forman la formulación o mezcla. En la presente, el término “polvo seco” se usa intercambiamente con “formulación de polvo seco” y significa el polvo seco que comprende uno o una pluralidad de componentes o ingredientes con una o una pluralidad de (promedio) de rangos de tamaños de partícula. El término polvo seco de “baja densidad” significa polvo seco que tiene una densidad de aproximadamente 0,8 g/cm³ o menor. En realizaciones especiales, el polvo de baja densidad puede tener una densidad de aproximadamente 0,5 g/cm³ o menor. El polvo seco puede ser un polvo seco con tendencias cohesivas o aglomerantes.

40 En todo caso, las cantidades dispensables individuales de formulaciones de polvo seco pueden ser de un solo ingrediente o de una pluralidad de ingredientes, bien activos o inactivos. Los ingredientes inactivos pueden incluir aditivos añadidos para mejorar la fluidez o para facilitar la aerolización de la dispensación al deseado objetivo sistémico. Las formulaciones de medicamento en polvo seco pueden incluir partículas activas de tamaños que varían. El dispositivo puede ser especialmente adecuado para formulaciones de polvo seco que tengan partículas que estén en el rango de entre aproximadamente 0.5 y 50 μm , típicamente en el rango de entre aproximadamente 0.5 μm y 20.0 μm , y más típicamente en el rango de entre aproximadamente 0.5 μm y 8,0 μm . La formulación de polvo seco puede incluir también ingredientes que mejoren el flujo que, típicamente, tienen tamaños de partícula que pueden ser mayores que los tamaños de partículas de ingrediente activo. En ciertas realizaciones, los ingredientes que mejoran el flujo pueden incluir excipientes que tienen tamaños de partícula del orden de aproximadamente 50-100 μm . Los ejemplos de ingredientes incluyen lactosa y trehalosa. También se pueden emplear otros tipos de excipientes, tales como, pero no limitados a, azúcares que estén autorizados por la “Food and Drug Administration” (“FOA”) de EE. UU. como los crioprotectoras (por ejemplo, manitol) o como potenciadores de la solubilidad (por ejemplo, ciclodextrina) u otros generalmente reconocidos como excipientes seguros (GRAS).

ES 2 337 350 T3

Los ejemplos de enfermedades, condiciones o desórdenes que pueden ser tratados con los dispositivos y procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan a, asma, COPO (enfermedad crónica obstructiva pulmonar), infecciones víricas o bacterianas, gripe, alergias, y otras dolencias respiratorias así como diabetes y otros desórdenes relacionados con la resistencia a la insulina. La administración inhalante de polvo seco se puede usar para dosificar localmente agentes actuantes tales como antimicrobianos, proteasa inhibidores, y ácidos nucleicos/oligonucleótidos, así como agentes sistémicos tales como péptidos como leuprolida y proteínas como la insulina. Por ejemplo, se puede realizar la aplicación basada en inhalador de agentes antimicrobianos tales como compuestos antituberculosos, proteínas como la insulina para la terapia de la diabetes u otros desórdenes relacionados con la resistencia a la insulina, péptidos tales como el acetato de leuprolida para el tratamiento del cáncer de próstata y/o endometriosis y ácidos nucleicos u oligonucleótidos para terapia génica de la fibrosis cística. Véase, por ejemplo, Wolff y otros, "Generation of Aerosolized Orugs", J. Aerosol. Med. páginas 89-106 (1994). Véase también la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º. 20010053761, titulada "Method for Administering ASPB28-Human Insulin" y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º. 20010007853, titulada "Method for Administering Monomeric Insulin Analogs".

Las cantidades de dosis típicas de la mezcla de polvo seco unificada dispersa en el inhalador pueden variar dependiendo del tamaño del paciente, del objetivo sistémico, y del medicamento en particular. La cantidad de dosis típica de polvo seco ejemplar convencional para un adulto promedio es aproximadamente 10-30 mg y para un sujeto adolescente pediátrico promedio es desde aproximadamente 5 a 10 mg. Los medicamentos en polvo seco ejemplares incluyen, pero no se limitan a, albuterol, fluticasona, beclometasona, cromolina, terbutalina, fenoterol, β -agonistas, salmeterol, formoterol, y glucocorticoides. En ciertas realizaciones, los bolus o dosis administradas pueden estar formuladas con un incremento en concentración (un porcentaje incrementado de componentes activos) sobre las mezclas convencionales. Además, las formulaciones de polvo seco pueden estar configuradas como una dosis administrable menor comparada con la dosis convencional de 0-25 mg. Por ejemplo, cada dosis de polvo seco administrable puede ser del orden de menor que aproximadamente 60-70% de la dosis convencional. En ciertas realizaciones especiales, el uso de sistemas de dispersión activa presentado por ciertas realizaciones de las configuraciones de DPI de la presente invención, la dosis de adulto se puede reducir hasta por debajo de aproximadamente 15 mg, tal como entre aproximadamente 10 μ g y 10 mg, y más típicamente entre aproximadamente 50 μ g y 10 mg. La concentración de componente(s) activo(s) puede estar entre aproximadamente 5 y 10%, 20 y 25%, o incluso mayor. En realizaciones especiales, tales como para inhalación nasal, las cantidades de dosis objetivo puede estar entre aproximadamente 12 y 100 μ g.

En ciertas realizaciones especiales, durante la dispensación de la dosis, el polvo seco de un determinado receptáculo de dosis puede estar formulada como solamente un componente o componentes farmacéuticos activos, sustancialmente sin aditivos (tales como excipientes). EL término "sustancialmente" se usa aquí para indicar que el polvo seco está en una formulación activa sustancialmente pura con solamente cantidades mínimas de otros ingredientes activos no biofarmacéuticos. El término "cantidades mínimas" significa que los ingredientes no activos pueden estar presentes, pero en cantidades reducidas en gran medida, con respecto a los ingredientes activos, de manera tal que comprenden menos que aproximadamente 10%, y preferiblemente menos que aproximadamente 5% de la formulación de polvo activo dispensada, y, en ciertas realizaciones, los ingredientes no activos están presentes en solamente cantidades traza.

En ciertas realizaciones, los elementos activos son integrales con/incluidos como parte del envase de medicamento desechable, a diferencia con muchos sistemas de dispersión activa convencionales, en los que la limpieza de la parte del mecanismo activo del inhalados puede no ser necesaria.

Con referencia a la figura 1, se muestra una realización de un inhalador (10) de polvo. El inhalador (10) puede estar configurado como un cuerpo (10b) alargado que define una cavidad (10c) interna (figura 8). El inhalador (10) incluye una superficie (11) principal superior y, enfrente de esta, una superficie (12) principal (figura 6). Una ventana (17) puede estar formada en el interior del cuerpo del inhalador (10) para permitir al usuario tener contacto visual con un envase (100) de polvo seco de dosis múltiples incluso. La ventana (17) puede incluir un miembro transparente o translúcido o una abertura. Esta puede reducir la contaminación ambiental durante el uso.

Como se ilustra, el inhalador (10) puede incluir un miembro (15) de tapa unida pivotablemente que cubre una mayor parte de la superficie (11) superior. El miembro (15) de tapa puede pivotar alrededor de cualquier parte deseada del dispositivo. Como se muestra, el miembro (15) de tapa incluye una parte extrema con una abertura (150) que puede concordar con el tamaño de la ventana (17). El miembro (15) de tapa se une a la parte superior del cuerpo (10b) alargado y pivota alrededor de un eje que es normal a la ventana (17). La figura 1 ilustra el miembro (15) de tapa en una posición cerrada en la que se combina con el contorno del perfil del perímetro del cuerpo (10b) alargado. El miembro (15) de tapa puede estar formado de un material elastomérico que tiene flexibilidad incrementada con respecto al cuerpo alargado.

Como se muestra en las figuras 3 y 5, el cuerpo (10b) alargado puede tener un perfil fino visto desde un lado con superficies (11), (12) superior e inferior planas. El término "fino" usado en la presente significa un espesor inferior a aproximadamente 3,81 cm (1,5 pulgadas, y más preferiblemente de aproximadamente 2,54 cm (1 pulgada) o menos en anchura (siendo la anchura W la distancia entre las superficies (11), (12) superior e inferior, mostradas en la figura 5).

El cuerpo (10b) alargado puede estar configurado para estar dimensionado para un bolsillo (que quepa en bolsillos estándar de prendas masculinas y/o femeninas). Usando superficies (11), (12) principales sustancialmente planas, y/o

ES 2 337 350 T3

un perfil fino, el dispositivo (10) puede usarse menos evidentemente (menos conspicuo) y/o más conforme con el cuerpo y menos impertinente en los bolsillos de la ropa. En ciertas realizaciones, la longitud del cuerpo alargado está entre aproximadamente 5,08 y 12,7 cm (2 y 5 pulgadas), típicamente por debajo de aproximadamente 10,795 cm (4,25 pulgadas), siendo la anchura total aproximadamente 5,08-10,16 cm (2-4 pulgadas), típicamente aproximadamente 6,35 cm (2,5 pulgadas).

La figura 1 ilustra también el envase (100) de medicamento en polvo seco de múltiples dosis que puede incluir una pluralidad de canales (101) alargados separados circunferencialmente, cada uno sellado con una cantidad de producto en polvo seco dispuesta en su interior. Cada uno de los canales (101) alargados puede estar numerado con símbolos (101i) alfanuméricos para indicar las dosis presentes situadas en el canal de dispensación. La figura 7 es una vista ampliada de la ventana y de la parte subyacente del envase (100). En otras realizaciones, los símbolos visibles y/o alertas audibles se pueden usar para advertir a un usuario de que está próximo a la última dosis inhalante llena. Por ejemplo, se pueden usar marcas realizadas de color para las pocas últimas (tal como las últimas 5 dosis) el realce de color puede cambiar de más oscuro a menos oscuro (naranja a salmón o rojo) o a colores totalmente diferentes cuando se aproxima la última o las pocas últimas dosis. Alternativamente (o además), el envase (100) desechable de dosis múltiples puede estar configurado con atributos de alerta audible que activan un procesador o microcontrolador (no mostrado) de señales digitales alojado en el cuerpo (10) alargado para generar una alerta audible almacenada (tal como "alerta", de relleno necesario, solamente quedan 5 dosis) cuando han sido administradas un número de dosis deseado.

Volviendo a las figuras 2 y 3, mostradas, el miembro (15) de tapa puede estar configurado de manera que una mayor longitud sea relativamente fina y plana y cubra una mayor parte de la superficie (11) superior del cuerpo cuando el miembro (15) de tapa esté en una posición cerrada. La parte (15a) exterior del miembro (15) de tapa que cubre la boquilla (20) puede estar configurada arqueadamente para apoyarse cómodamente o alinearse rozadamente y enganchar la parte extrema inferior del cuerpo (10b) alargado una vez cerrado. Es decir, la curvatura es conforme con la curvatura del borde lateral o inferior del cuerpo (10b) alargado contiguo a la boquilla (20).

La figura 4 ilustra que la parte (15a) inferior del miembro (15) de tapa se aleja de la parte (10e) inferior del cuerpo (10b) alargado para descubrir el puerto (18) de inhalación de la boquilla (20). Esto permite que un usuario acceda a la boquilla (20) y al puerto (18) de inhalación asociado. Debido a que el miembro (15) de tapa queda retenido sobre el dispositivo durante la operación normal (bien abierto o cerrado) y situado en una ubicación que no interfiere, es menos probable que se pierda o se retire del dispositivo. Como se muestra, el miembro (15) de tapa puede pivotar para residir alrededor de la parte (10e) contraria y sobresalir del cuerpo (10b) alargado. Cuando el miembro (15) de tapa pivota o rota alrededor de la superficie (11) superior, se expone un botón (25) de activación que, cuando se pulsa, se inicia la dispensación activa de la sustancia(s) en polvo seco situada(s) en la salida o región de dispensación del dispositivo (10). Como en los dispositivos de inhalación convencionales, la inhalación activa conlleva el pinchazo o corte del material de la cubierta fina (que puede ser una cubierta impermeabilizante elastomérica o polimérica o, incluso, otra capa polimérica piezoeléctrica) dispuesta sobre el polvo. En todo caso, el miembro (15) de tapa puede estar configurado con una región de proyección que se extiende hacia arriba o montículo (15p) que está configurado para cubrir el botón (25) de activación cuando está cerrado. El montículo (15p) puede estar configurado para definir una bolsa de aire suficiente para inhibir la activación inadvertida del botón (25). El montículo (15p) puede estar formado del mismo material elastomérico flexible que el resto del miembro (15) de tapa, o puede estar formado de un material endurecedor para protección complementaria.

En ciertas realizaciones, el cuerpo (10b) alargado puede incluir un entrante situado próximo a la boquilla (20) que puede estar dimensionado para recibir rotablemente el miembro (15) de tapa en su interior de manera que el miembro (15) de tapa encaja a presión en o encaja en y/o se bloquea en la posición cerrada (no mostrada). Análogamente, la unión rotatoria del miembro (15) de tapa puede estar configurada con una rueda de avance lento o engranaje que predispone el miembro (15) de tapa hacia dentro de una posición cerrada y/o abierta deseada.

El miembro (15) de tapa, aunque se muestra situado para cubrir la superficie (11) superior del cuerpo (10b) alargado, puede estar configurado para extenderse desde la superficie (12) inferior hacia arriba para cubrir la boquilla (20). Análogamente, la unión rotatoria puede estar descentrada lateralmente en vez de descentrada longitudinalmente como se muestra.

La figura 6 ilustra la superficie (12) inferior del cuerpo (10b) alargado que puede incluir un mecanismo (30) de graduación que permite a un usuario hacer avanzar el envase (100) de múltiples dosis hasta la siguiente dosis de polvo seco. El mecanismo (30) de graduación o un pomo similar que puede incluir una marca (30i) de alineación (mostrada aquí como una punta de flecha) que se puede alinear con una marca (10i) de alineación del alojamiento del cuerpo (10b) para permitir el desensamblado y más fácilmente el reensamblado con un envase (100) de múltiples dosis desechable de sustitución. El mecanismo (30) de graduación puede residir en otras ubicaciones y estar configurado con otras configuraciones eléctricas y/o mecánicas.

En ciertas realizaciones, la boquilla (20) se puede desmontar desenganchando y/o tirando de su parte contigua al inhalador (10) sin que sea necesario además el desensamblado de otros componentes. Esto puede permitir la limpieza de la boquilla (20) a voluntad. Típicamente, la boquilla (20i) se encaja a presión y se mantiene en posición por una junta de encaje a rozamiento. Por supuesto, pueden usarse también otros componentes de conexión y configuraciones como es sabido para los expertos en la técnica.

ES 2 337 350 T3

La figura 8 ilustra el cuerpo (10b) alargado que puede estar configurado como dos miembros (11b), (12b) de alojamiento rotables principales primero y segundo que permiten que el envase (100) desechable sea sustituido cuando sea necesario. En otras realizaciones, la totalidad del cuerpo (10b) alargado y su contenido son desechables una vez agotadas las dosis dispensables (bien uno de 30, 60, 90 días de suministro u otro). Típicamente, los contenidos incluyen el sistema de control, un circuito integrado tal como un procesador de señales digitales (no mostrado), fuente de alimentación (batería) (no mostrada), y el envase (100).

La figura 8 ilustra el envase (100) en la cavidad (10c) con los canales (101) alargados formados del material polimérico piezoeléctrico orientado con la proyección curvada hacia arriba (se proyecta hacia arriba). En esta realización, el material piezoeléctrico puede definir el techo y las paredes laterales enfrentadas. Sin embargo, en ciertas realizaciones, como se muestra en las figuras 9, 10A y 10B, el envase (100) tiene una orientación inversa de manera que los canales (101) alargados tienen una proyección curvada hacia abajo. En esta configuración, el material piezoeléctrico puede definir el suelo y las paredes laterales del canal (101). Como se describirá más adelante, el material polimérico piezoeléctrico puede estar depositado, recubierto, atomizado, tintado, laminado, o de otro modo estratificado con un material conductor metálico en regiones seleccionadas del envase (100) y a lo largo de al menos una parte de cada uno de los canales (101) alargados para definir una región activa o de flexión vibratoria una vez activado por un voltaje de excitación.

La figura 9 ilustra los canales alargados que pueden incluir una capa (120) impermeabilizante que impermeabiliza los canales (101) alargados. La capa (120) impermeabilizante puede ser un material de película polimérica fina, una capa de lámina y, en ciertas realizaciones puede ser otra capa de película polimérica piezoeléctrica que también está recubierta o estratificada con un metal para llegar a activarse durante la dispensación. En todo caso, la capa (120) impermeabilizante puede ser un techo con una parte (120s) extrema que está perforada, mellada o formada de otra manera que está preferiblemente predispuesta para partirse, pincharse o dividirse tras su exposición a una presión brusca (tal como la basada en contacto con un dispositivo dispensación de dosis o de perforación o una presión elevada). En ciertas realizaciones, la parte (120s) extrema más próxima a la boca del usuario está mellada o perforada para incrementar la distancia de recorrido del polvo seco a lo largo de la longitud del canal (101) alargado, que puede incrementar el intercambio entre el polvo seco y el material piezoeléctrico; esto puede incrementar la cantidad de energía transferida al polvo seco de la película polimérica piezoeléctrica activa oscilante o vibratoria para hacer que el polvo seco vibre a una frecuencia que está a o cerca de una frecuencia resonante del mismo.

En ciertas realizaciones, los canales (101) alargados pueden estar formados y/o dimensionados para definir una cámara o cavidad resonante para generar una frecuencia(s) de oscilación deseada(s) del material polimérico piezoeléctrico y/o una determinada formulación de polvo seco. Es decir, cada mezcla o formulación de polvo seco puede presentar características de flujo diferentes que puede responder al diseño de la geometría del canal (101) alargado. La altura o profundidad o la anchura de los canales se pueden ajustar sobre la base del fármaco o polo seco específica que se administre. Ventajosamente el inhalador (10) se puede configurar para dispensar varios de los diferentes envases (100) de polvo seco, que tiene cada uno el potencial de tener diferentes configuraciones del receptáculo o blister de medicamentos. Por ejemplo, el envase (100) puede estar fabricado con 2-20 longitudes estándar diferentes y una formulación de medicamento específico y dosis correspondiente a una de las longitudes estándar predeterminadas basada en la correspondencia más próxima para generar una frecuencia de vibración óptima. En otras realizaciones, la longitud del canal y/o otros parámetros pueden estar deseados personalizados y definidos para cada formulación o medicamento que se va a administrar usando el dispositivo (10) inhalador y el dispositivo (10) inhalador puede estar configurado para operar con y/o alojar cada envase (100) personalizado.

La figura 16A ilustra un ejemplo de una señal (20s) vibratoria modificada en amplitud (figura 10A) de un polvo seco que puede incluir una frecuencia portadora de kHz (tal como aproximadamente 5 kHz-50 kHz) modificada por una frecuencia de baja modulación (típicamente aproximadamente 10-200 Hz) que puede ser generada y usada para dispensar una dosis de polvo seco de un canal (101) de blister (figura 10A) como se contempla en ciertas realizaciones de la presente invención. La frecuencia de la vibración se puede modificar para que se adapte o corresponda con las características del flujo de la sustancia en polvo seco contenida en el envase y tratar de alcanzar una frecuencia(s) resonante(s) para promover una dispersión del medicamento uniforme en el cuerpo. En ciertas realizaciones, la vibración de las superficies piezoeléctricas activas del canal (101) puede ser del orden de aproximadamente 10-200 Hz. En ciertas realizaciones, la frecuencia puede estar entre aproximadamente 10 y 60 Hz. La vibración puede ser afectada por la cantidad de superficie activa y de los pulsos del voltaje de excitación aplicado a la misma así como la geometría del canal. Durante la dispersión, un canal (101) puede activarse mediante el suministro de un voltaje a través de la capa piezoeléctrica. En ciertas realizaciones, el voltaje suministrado puede ser de aproximadamente 100-400 voltios entre picos, típicamente entre aproximadamente 200 y 400 voltios entre picos. En otras realizaciones, el voltaje se puede aplicar a diferente nivel y a otras varias frecuencias, tales como a frecuencias mayores de entre aproximadamente 25 kHz y aproximadamente 2 MHz. Otras señales de excitación adecuadas serán expuestas más adelante.

En ciertas realizaciones, la señal (20s) (mostrada esquemáticamente en las figuras 10A, 10B relativa al canal 101) y/o la vibración de la energía aplicada al canal (101) puede estar configurada para hacer vibrar concurrentemente o sucesivamente el polvo seco a una pluralidad de diferentes frecuencias (a similar o diferentes amplitudes) en el rango de entre aproximadamente 10 Hz y 100 kHz. En ciertas realizaciones, las frecuencias están entre aproximadamente 10 y 200 Hz, tal como 10 y 60 Hz. En otras realizaciones, pueden estar en el rango de entre aproximadamente 7 kHz y 100 kHz, tal como 7,5 kHz o más, tal como frecuencias entre aproximadamente 15 kHz y 50 kHz.

ES 2 337 350 T3

En realizaciones especiales, como las mostradas esquemáticamente en las figuras 16B-16D, una señal (20s) de energía vibratoria de polvo seco de un polvo específico no lineal (mostrada como una señal específica de diferente polvo para cada una de las diferentes formulaciones ilustradas simuladas mostradas como “A”, “B” y “C”, que comprenden una pluralidad de frecuencias seleccionadas se puede generar (concordantemente con el polvo seco específico que se dispensa seguidamente) a la salida de la señal específica correspondiente al polvo seco a dispensar seguidamente. El término “no lineal” usado en el presente documento significa que la acción o señal vibratoria aplicada al envase para dispensar una dosis de polvo secos a usar tiene una forma o ciclo irregular, que emplea típicamente múltiples frecuencias superpuestas, y/o una frecuencia vibratoria en forma de línea que tiene amplitudes (picos) diversas y anchuras de pico a intervalos estándar típicos (por segundo, minuto, etc.) a lo largo del tiempo. La diferencia con los sistemas convencionales, la señal vibratoria no lineal de entrada puede operar sin una sola amplitud fija o en estado estable a una frecuencia o ciclo fijo. Esta entrada vibratoria no lineal se puede aplicar al blister para generar un movimiento de amplitud variable (en bien a uno, dos y/o tres movimientos vibratorios tridimensionales). La señal no lineal fluidiza el polvo de manera tal que se genera una resonancia del flujo de polvo que permite activas una dispensación fluida.

Las figuras 16B-16D ilustran tres diferentes polvos secos 215₁, 215₂, 215₃ cada uno de los cuales puede ser abalizado y/o caracterizado (20ch₁, 20ch₂, 20ch₃ respectivamente. Las señales de entrada (no lineales) individuales personalizadas concordantes con frecuencias seleccionadas de la correspondiente caracterización que son específicamente objetivadas para ese polvo seco y facilitar un flujo fluido durante la dispensación se puede determinar para cada polvo seco 215₁, 215₂, 215₃. Las señales específicas del medicamento se muestran mediante las señales 20s₁-20s₃.

Los inhaladores (10) incluyen circuitería 10g de generación de señales en su interior en comunicación con los canales (101). La circuitería 20g de generación de señales puede estar programada con una pluralidad de diferentes señales (20s) predeterminadas, o, si el inhalador dispensa solamente un solo polvo seco, el generador (20) de señales puede estar programado con una sola señal (20s). Las señales específicas de un polvo pueden estar determinadas experimentalmente y/o informáticamente en un OEM o sitio de evaluación e introducida en los inhaladores (vía componentes de hardware y/o software que incluyen procesadores programables).

Las figuras 21A-12E ilustran un ejemplo de operaciones que se pueden llevar a cabo para generar una señal específica de polvo seco. Un análisis de microflujo del polvo seco a dispensar se puede realizar para evaluar los perfiles del flujo de avalancha y/o otros perfiles de flujo en masa/tiempo. El análisis se puede llevar a cabo para seleccionar frecuencias oscilatorias predominantes en un polvo seco específico que, cuando se apliquen al polvo durante la dispersión fluida, puedan promover flujo en masa uniforme para lograr un flujo fluido, incluso con polvos secos de baja densidad.

Los procedimientos y dispositivos para el análisis rápido de la medición del flujo de polvo se describen en Crowder y otros, “Signal Processing and Analysis Applied to Powder Behavior in a Rotating Drum, Part to Parto Syst, Character” 16, 191-196 (1999); Crowder y otros, “An instrument for rapid powder flow measurement and temporal fractal analysis, Part Syst Character 16”, páginas 32-34, (1999); y Morales-Gamboa, y otros “Two dimensional avalanches as stochastic Markov processes”, Phys Rev. E, 47 R2229-2232 (1993). Véase también, Ditto y otros, “Experimental control of chaos”, Phys. Rev. Lett., 65: 3211-3214 (1990); B. H. Kaye, “Characterizing the Flow of Metal and Ceramic Powders Using the Concepts of Fractal Geometry and Chaos Theory to Interpret the Avalanching Behaviour of a Powder”, in T.P. Battle, H. Henein (eds.), “Processing and Handling of Powders and Dusts”, The Materials and Metals Society, 1997; B. H. Kaye, J. Gratton-Liimatainen, y Faddis. tudying the Avalanching Behaviour of a Powder in a Rotating Disc., Part. Syst. Character. 12:232-236 (1995), y Otty otros, “Controlling Chaos”, Phys. Rev. Lett. 64: 1196-1199 (1990). Usando los principios y relaciones descritas en uno o más de estos artículos con señales derivadas del análisis del flujo en masa y/o microflujo, se pueden determinar las señales específicas del polvo personalizadas que pueden ser capaces de lograr polvos secos que fluyan uniformemente.

Como se muestra en la figura 21A, el tiempo entre avalanchas, de un polvo seco específico de interés, se puede evaluar experimentalmente usando un tambor rotatorio. Esta información del tiempo se puede convertir en espacio de frecuencia (dominio de frecuencia) como se muestra en la figura 21B. La figura 21C ilustra que una distribución de frecuencias (20f) se puede determinar (informáticamente o por medio de modelos de ordenador). Seguidamente, se puede identificar un número de frecuencias seleccionadas deseadas. Las frecuencias seleccionadas pueden abarcar un porcentaje deseado significativo estadísticamente de la distribución o de las frecuencias más observadas en el espectro analizado. El término “el más observado” significa aquellas frecuencias que se producen en el mayor número de veces en la distribución. Por ejemplo, el número de frecuencias diferentes seleccionadas pueden ser al menos las tres frecuencias diferentes más observadas y/o frecuencias suficientes para representar al menos aproximadamente 50% de la distribución. En ciertas realizaciones, el número puede ser al menos aproximadamente 5, y típicamente aproximadamente 6, o un número suficiente para representar al menor 75% de la distribución de frecuencias. Para seleccionar el número dos o tres de las frecuencias más observadas se puede usar para formar la señal de vibración. Los resultados pueden analizarse experimentalmente y pueden añadirse más frecuencias para mejorar el rendimiento del flujo fluido.

La figura 21D ilustra que seis de las frecuencias 20f₁-20f₆ más observadas en el esquema (20f) de distribución pueden seleccionarse. La figura 21E ilustra que las frecuencias seleccionadas pueden superponerse para generar una sola señal por superposición (que también puede incluir amplitudes ponderadas para ciertas de las frecuencias seleccionadas o ajustes de amplitudes relativas de acuerdo con la distribución de frecuencias observadas). Así, la figura 21E ilustra una señal derivada oscilatoria no lineal o de energía vibratoria que puede usarse para dispensar un polvo seco específico.

ES 2 337 350 T3

Con referencia otra vez a la figura 21D, la señal puede crearse digitalmente por medio de código de ordenador empleando técnicas de cálculo matemático o numéricas y ecuaciones aplicables. Por ejemplo, para una señal 20s que tiene frecuencias “ f_{1-n} ” representativas, la señal $x_{señal}$ acumulativa (20s, figura 21C) que puede generarse incluye una pluralidad de componentes, xf_1, xf_n , de la señal (mostrados como $20f_1-20f_n$ en la figura 21D) en cada frecuencia deseada, teniendo cada componente f_n una amplitud “a” en su frecuencia como se describe más adelante. Usando el espectro mostrado en la figura 21D, que indica que la frecuencia más observada en la figura 21D es $20f_3$, las siguientes ecuaciones pueden usarse para generar la señal no lineal.

Para un índice “n” que va de 0 a 15,999, usado para generar la señal digital:

$$n = [0:15999] \quad \text{Ecuación (1)}$$

$$Xf_3 = \text{sen} (2\pi n/16000) \quad \text{Ecuación (2)}$$

$$Xf_2 = af_2 \text{sen} (2\pi n (f_2)/16000(f_3)) \quad \text{Ecuación (3)}$$

$$xf_4 = af_4 \text{sen} (2\pi n (f_4)/16000(f_3)) \quad \text{Ecuación (4)}$$

Esta evaluación puede continuarse para que un número deseado de frecuencias cree una representación de un número suficiente de frecuencias/que abarque una parte suficiente del espectro La señal no lineal específica de un polvo puede generarse sumando los componentes de frecuencia individuales seleccionados.

$$X_{señal} = xf_3 + Xf_4 + Xf_5, \dots \quad \text{Ecuación (5)}$$

En ciertas realizaciones, el polvo en conjunto en la señal, X_{signal} , puede incrementarse añadiendo un cambio de fase a uno o más de los componentes sumados. Por ejemplo, para el componente xf_2 , la contribución de la señal asociada puede ajustarse mediante la siguiente ecuación:

$$xf_2 = af_2 \text{sen} (2\pi n (f_2/16000(f_3) + m\pi/nf)) \quad \text{Ecuación (6)}$$

Donde “m” es el número a esta frecuencia y n_f es el número total de frecuencias contenidas en la señal.

Un ejemplo de tambor rotatorio disponible comercialmente es el TSI Amherst Aero-Flow™ (TSI Inc. Particle Instruments/Amherst, Amherst, MA). Este dispositivo facilita información del flujo de polvo detectando la ocurrencia y registrando el tiempo entre avalanchas. The Aero-Flow™ ha sido utilizado para demostrar la correlación entre el flujo de polvo y el rendimiento del prensado de gránulos para materiales similares. El instrumento usa un detector de célula fotoeléctrica en su mecanismo de detección de avalanchas. Una luz brilla a través del tambor de plexiglas y se oculta del detector para variar grados por el polvo contenido en el tambor. Cuando el tambor rota, el aglomerado de polvo sube con la rotación y el detector de célula fotoeléctrica se descubre. Cuando se produce una avalancha en el aglomerado de polvo, la cascada de polvo oculta la luz otra vez. El cambio de intensidad de la luz que incide en la célula fotoeléctrica es interpretado por el software de recogida de datos como la ocurrencia de una avalancha. En otras realizaciones, la ocurrencia de avalanchas puede medirse usando un micrófono/acelerómetro sensible que puede estar montado sobre el tambor rotatorio. Las avalanchas pueden detectarse acústicamente del sonido generado por el polvo al caer. Esta técnica puede reducir la cantidad de polvo usado, típicamente a cantidades de miligramos, tales como aproximadamente 10 mg. Las estadísticas del tiempo entre avalanchas están determinadas y se generó un esquema del lapso temporal de las avalanchas.

Un procedimiento útil para presentación de datos para descubrir la dinámica de un sistema es el gráfico de espacio fásico de Poincaré. En este planteamiento del espacio fásico, las variables suficientes para describir un sistema están contenidas en un solo vector. El estado de las n variables en un instante es un punto del espacio fásico. Representando gráficamente la evolución del tiempo del sistema en espacios fásicos se puede cartografiar su dinámica. Por ejemplo, un solo oscilador armónico puede representarse en espacio fásico representando la posición en función de la velocidad, variables que describen totalmente el sistema. El gráfico del espacio fásico del oscilador armónico es un círculo que representa el periodo, pero 90 grados de desfase, cambian de posición y velocidad máxima. Un oscilador armónico mojado parecería un atrayente simple con la trayectoria circundante y finalmente colapsada cuando la posición y la velocidad llegan a cero. La dimensión de correlación determina una medida de las propiedades de llenado del espacio de la representación del espacio fásico. Una hipersfera de dimensión D y radio r se centra en cada punto de datos. El número de puntos de datos que caen dentro de esa esfera en función del radio se puede presentar en un gráfico de desfase-desfase. La pendiente de la línea resultante puede denominarse dimensión de correlación.

ES 2 337 350 T3

Para determinar una señal de vibración adecuada, se puede disponer en el tambor una muestra de polvo seco dimensionada adecuadamente (tal como aproximadamente 60 ml o menos de polvo como se indicó anteriormente). Se puede permitir que el tambor rote una sola revolución antes de que comience la recogida de datos de manera que las condiciones iniciales de varios polvos sean similares. Se puede rotar el tambor a 5 revoluciones por minuto durante 6 minutos. La señal de voltaje de la célula fotoeléctrica se puede muestrear a 25 Herzios usando un PC basado en una tarjeta de adquisición de datos (DI-170, Dataq Instruments, Akron OH). El tiempo entre avalanchas y el cambio de voltaje tras el desplazamiento del polvo pueden adquirirse de la señal de voltaje. Una cámara de vídeo situada perpendicular al tambor puede registrar el polvo en su rotación con el tambor. Se puede poner una rejilla detrás del tambor, sin oscurecer la célula fotoeléctrica, para facilitar la determinación del ángulo del polvo con respecto a la horizontal. Tras visionar el vídeo, se puede registrar la base y la altura del montículo de polvo y se puede determinar el ángulo usando la relación trigonométrica, $e = \arctang(\text{altura/base})$. Las determinaciones del ángulo de polvo instantáneas pueden realizarse a intervalos de 200 milisegundos. Esta frecuencia se corresponde con cada sexto fotograma del vídeo, determinado anteriormente registrando el conteo de un cronómetro.

Las series temporales de datos angulares pueden comprender al menos aproximadamente 500 puntos de datos o 100 segundos. El cálculo de un espectro de energía se puede realizar usando el procedimiento de Welch con una ventana de Kaiser de 128 puntos y cero relleno para 1024 puntos de datos para el cálculo de la FFT. Pueden emplearse otros procedimientos adecuados como es sabido para los expertos en la técnica.

La estadística de avalanchas se puede representar en cuanto a la desviación media y estándar del tiempo entre avalanchas. Se puede generar un gráfico del espacio fásico representando gráficamente el n -ésimo con avalancha en función del $(n-1)$ -ésimo tiempo con avalancha. Para el ángulo de reposo, los gráficos de espacio fásico constan de la desviación instantánea del ángulo medio en función del primer tiempo derivado del ángulo. La velocidad de cambio del ángulo en cada punto de datos se puede aproximar de los puntos de datos precedente y posterior usando el procedimiento de Newton.

La uniformidad del flujo puede percibirse examinando la frecuencia y la amplitud de las oscilaciones. Ciertas señales del polvo seco pueden presentar un grado mayor de variabilidad en frecuencia y amplitud que otras. Por el uso del espectro de energía de la transformada de Fourier, pueden obtenerse las distribuciones de energía. Los espectros de energía que se dispersan sobre una serie de frecuencias pueden indicar flujo más irregular. El tiempo medio por avalancha se puede restar del tiempo instantáneo por avalancha para invertir el efecto de convolución de datos de frecuencia relevantes en gráficos de espacio fásico. La identificación de las frecuencias predominantes y la combinación selectivamente y/o el uso de las frecuencias identificadas como la base de la señal de excitación de la energía vibratoria transmitida puede inducir resonancia en el polvo seco durante la dispersión.

Alternativamente, la señal no lineal se puede determinar experimentalmente como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. nº de serie 60/440,513 transferida al solicitante y en tramitación.

Descrito de manera general, un alojamiento de canal de flujo que tiene en su interior un canal de flujo ajustable angularmente se puede usar para determinar señales específicas de polvo adecuadas. Un polvo seco de interés (que puede ser un polvo seco de baja densidad) puede introducirse en el canal de flujo alargado. El canal de flujo puede hacerse que vibre para así hacer que vibre el polvo seco para hacer que el polvo seco fluya fluidamente fuera del canal por medio de un puerto de salida. El canal de flujo puede incluir una capa polimérica piezoeléctrica flexible sobre la que fluye el polvo seco; el polímero piezoeléctrico puede ser estimulado eléctricamente para flexionarlo ascendentemente y hacer que el polvo vibre cuando se desplaza a lo largo y a través del canal de flujo. Como se describió anteriormente, la vibración puede llevarse a cabo usando una señal de excitación no lineal que tenga una frecuencia portadora y una frecuencia de modulación. En ciertas realizaciones, la frecuencia portadora puede estar entre aproximadamente 2,5 kHz y 50 kHz y la frecuencia de modulación puede estar entre aproximadamente 10 y 500 Hz. En todo caso, las características del flujo pueden evaluarse experimentalmente, típicamente sobre varias señales de entrada diferentes a diferentes frecuencias, y al menos una frecuencia (y/o orientación angular de la vía de flujo) seleccionada por su capacidad para generar flujo fluídico reproducible de polvo seco basado en las características del flujo presentadas durante la etapa de vibración. La orientación del canal de flujo se puede ajustar para que el canal de flujo esté desviado angularmente (con el puerto de dispensación más abajo que el puerto de entrada) en la dirección axial con respecto a la horizontal y al eje vertical. En ciertas realizaciones, el canal de flujo se ajusta para que esté a diferentes ángulos seleccionados durante la evaluación para considerar el impacto que puede tener el ángulo sobre el flujo de dispensación.

En todo caso, en ciertas realizaciones, en las señales (20s) de salida usadas para activar los canales (101) piezoeléctricos pueden estar incluidas una pluralidad, típicamente al menos tres, frecuencias de modulación supersituadas y una frecuencia portadora seleccionada. Las frecuencias de modulación pueden estar en el rango indicado en la presente (típicamente entre aproximadamente 10 y 500 Hz) y, en ciertas realizaciones pueden incluir al menos tres, y típicamente aproximadamente cuatro frecuencias de modulación supersituadas en el rango de entre aproximadamente 10 y 100 Hz, y más típicamente, cuatro frecuencias de modulación en el rango de entre aproximadamente 10 y 15 Hz.

La figura 10A ilustra una realización de un canal (101) alargado. El canal (101) tiene una longitud que es mayor que su anchura. En ciertas realizaciones, la longitud puede ser al menos dos veces la distancia de la anchura. Como se muestra, el canal (101) alargado incluye un techo (120) y un suelo (100f). El suelo incluye una capa (100m) de material metálico sobre el mismo. El techo (120) puede estar configurado para estar predispuesto, preferiblemente,

para separarse a una ubicación (120s) deseada como se indicó anteriormente. Con referencia a la figura 9, la región (100m) metálica sobre el canal (101) está en comunicación con una traza (100t) de metal que se extiende una distancia alejándose del canal (101) y, en operación, puede enganchar una fuente de alimentación y transmitir la señal de entrada de la circuitería 20g generadora de señales.

En un solo envase (100) desechable pueden estar contenidas números incrementados de dosis, bien alineadas simétricamente sobre una sola superficie principal, o formadas sobre superficies principales enfrentadas (el envase puede voltearse para acceder a la parte del lado inferior de dosis). En ciertas realizaciones, en el envase (100) (no se muestra) pueden estar contenidas aproximadamente 50-100 dosis discretas o más.

La figura 10B ilustra que el canal (101) puede estar configurado de manera que el suelo (100f) está inclinado o desciende una distancia sobre la longitud del canal (101) de manera que el extremo corriente abajo del canal (101) durante la dispensación, y/o la región más próxima a la parte de separación predispuesta preferencialmente, tiene una profundidad mayor. Esto puede posibilitar que la gravedad ayude a desplazar el polvo a lo largo del canal (101), permitiendo que el polvo seco contacte con una cantidad activa mayor de un área de una superficie polimérica piezoeléctrica activa o vibratoria. Así pues, los canales (101) alargados contemplados por realizaciones de la presente invención pueden amplificar la frecuencia de vibración del polvo seco antes de que sea dispensado al usuario. En otras realizaciones, la cavidad del canal puede estrecharse y/o hacerse más profunda a medida que se aproxima a la parte extrema que está próxima a la boca del usuario durante la dispensación (figura 17A).

La figura 11 ilustra otra realización de la presente invención. En esta realización, un sensor que puede detectar uno o más parámetros relacionados con el flujo de aire del paciente “*in situ*” durante cada dispensación, puede incorporarse directamente en el envase (100) de múltiples dosis desechable. Como se muestra, cada blíster (101') o canal (101) (figura 1) puede tener un circuito (150) sensor de parámetros del flujo de aire situado próximamente. El circuito (150) incluye trazas (150t) conductoras y un sensor (150s) que puede detectar una presión diferencial o caudal de aire. Si el sensor (150s) detecta aire a presión diferencial, esta se puede comparar con una información del caudal de aire predeterminada, tal como un conocimiento previo de la resistencia al flujo de aire del inhalador para determinar la capacidad inspiratoria del usuario. Este dato puede ser analizado en el controlador y ajustar la energía aplicada al blíster o canal. En ciertas realizaciones, el sensor (150s) puede ser un anemómetro de hilo térmico montado en el envase (100) para que esté en comunicación fluida con el usuario durante la operación y activado vía las trazas (150t) metálicas cuando está conectado a la fuente de alimentación. En otras realizaciones, la capa 28 polimérica piezoeléctrica puede definir un sensor de presión que detecta diferencial de presión basado en su flexión y transmite la señal al controlador (no mostrado).

Las figuras 12A y 12B ilustran que una pluralidad de envases (100a) y (100b) de múltiples dosis individuales pueden estar apilados con una configuración escalonada. En la realización mostrada, están apilados dos envases, pero también pueden estar apilados tres, cuatro o más de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Los blísteres (101) llenos de polvo seco pueden estar orientados para estar en sentidos iguales o contrarios envase a envase. En la realización mostrada en la figura 12B, los blísteres son canales (101) y están dispuestos en el envase (100a) con la parte (101a) curvada arqueadamente orientada hacia abajo mientras que el envase (100b) se mantiene con la parte (101a) curvada arqueadamente orientada hacia arriba. Las orientaciones de los canales pueden invertirse o situar ambas caras hacia arriba o hacia abajo o incluso alternadas en cada envase (100a), (100b) específico (no mostrados). Los envases (100a), (100b) pueden incluir la misma o diferente disposición de los canales y/o pueden estar desplazados angularmente alrededor de un eje que se extiende normal a los envases (100a), (100b) y a través de los centros de los mismos, cuando están situados en el inhalador (10). Por ejemplo, el envase (100a) superior puede ser rotado de manera que los canales de abajo estén desalineados en 5, 30, 45, 60, 90, o 120 grados o más. Además, una pluralidad de canales (101) discretos pueden estar situados de manera que estén alineados extremo a extremo en una configuración separada radialmente (figura 12C).

En ciertas realizaciones, cada envase o blísteres (101) de un determinado envase (100), pueden estar llenos de los mismos productos en polvo seco, mientras que en otras realizaciones, cada envase puede estar lleno con diferentes formulaciones de producto seco (y pueden tener diferente geometría de blíster). En ciertas realizaciones especiales, el inhalador (10) puede estar configurado de manera que los envases (100) puedan facilitar una combinación de terapias de dos o más medicamentos diferentes que pueden administrarse concurrentemente o separadamente a un sujeto.

Como muestran las flechas de doble sentido en las figuras 12A y 12B, La configuración de envases apilados escalonadamente puede estar cargada por muelle en el inhalador (10) de manera que los dos envases (100a), (100b) puedan estar comprimidos uno hacia el otro en activación y el polvo de un canal del envase (100a) de arriba pueda dispensarse concurrentemente con el polvo de un canal concordante del envase (100b) de abajo. Seguidamente, los envases (100a), (100b) pueden liberarse para alejarse entre sí descomprimiendo el muelle durante la dispensación no activa.

La figura 13 ilustra un envase (100s) de tirilla con una pluralidad de canales (101) alargados situados a lo largo de su longitud. El envase (100s) de tirilla puede desplazarse a lo largo de dos electrodos (200a), (200b) de tensión, como los mostrados, para situar la parte de dispensación en la ubicación deseada en el inhalador (avanzando los blísteres vacíos usados similares a cartuchos de película de cámara). En ciertas realizaciones, como las mostradas en la figura 13, pueden emplearse dos tiras (100s), (100s) arrolladas acoladas. Esta disposición acolada puede ser especialmente adecuada para terapias o administraciones de combinación como las antes descritas. En otras realizaciones, las tiras (100s) arrolladas pueden estar situadas en una hilera apilada una sobre la otra (no mostradas).

ES 2 337 350 T3

Las figuras 14A y 14B ilustran otra realización de una disposición de un envase de blísteres. Como se muestra, el envase (100sp) está ondulado y/o en espiral verticalmente. Las filas contiguas pueden estar alineadas coaxialmente o las filas y los niveles contiguos pueden estar descentrados o descentrados horizontalmente entre sí. Las filas pueden estar dispuestas en una disposición en serpentín de arriba a abajo (o acoladas si están orientadas lateralmente en vez de longitudinalmente como se muestran) para permitir la separación de los blísteres o canales (101) en filas separadas. La disposición en espiral o en serpentín puede facilitarse disponiendo una pluralidad de envases discretos en la configuración deseada, configurando una o más tiras o láminas en una configuración en espiral y/o enrollando una sola tira o lámina sobre sí misma para que adopte la forma de un serpentín.

Las figuras 15A-5C ilustran otra realización de un inhalador (10'). Como se muestra, el cuerpo del inhalador (10') tiene un gozne 10h a lo largo de una parte de borde que conecta dos miembros (11a), (12b) del alojamiento y permite el acceso al interior de la cavidad (10c). El miembro (11a) superior del alojamiento contiene una boquilla (20) y el puerto (18) de inhalación asociado. El miembro (12b) inferior puede contener el módulo (40) de electrónica (figura 15B). Como se describió anteriormente, el inhalador (10') aloja el envase (100) de blísteres de polvo seco. El miembro (11a) superior del alojamiento puede incluir un conector (13) cargado por muelle que facilita una conexión ajustada entre los miembros (11a), (12b) del alojamiento, la boquilla y el envase (100) cuando está cerrado y puede permitir también una conexión (13c) conductora a la superficie superior de las trazas (100t) de blister. Como se muestra, la boquilla (20) puede incluir una abertura (20a) que cubre la región (101) de un blister del envase (100) cuando el inhalador (10') está cerrado. Como se muestra en la figura 15A, el envase (100) puede incluir una abertura (102) al aire central que permite que el aire se desplace en la cavidad (10c). La boquilla (20) puede estar configurada para rotar (indicado por la flecha de la figura 15A) alrededor del miembro (11b) superior del alojamiento para que pueda cubrir sucesivamente cada blister lleno para inhalación.

El envase (100) puede incluir una lengüeta (100t) (mostrada como muesca o región cortada a lo largo del perímetro del envase, que cabe en el alojamiento en una ubicación deseada para facilitar la carga adecuada del alojamiento (12b)). La figura 15B ilustra la forma cerrada y la figura 15C ilustra el envase (100) de blísteres.

Las figuras 17A y 17B ilustran otra realización de un blister (100b) con un canal (101) alargado. En esta realización, el blister (100b) incluye partes de se extienden tanto ascendentemente como descendentemente. La parte (100d) que se extiende descendentemente es un canal (101) inferior alargado y la parte (100u) que se extiende ascendentemente es una protuberancia que puede estar sustancialmente arqueada y ubicada para residir sobre la parte adelantada del blister (100b) siendo la parte (120) del techo corriente arriba sustancialmente plana sobre el resto del canal (101) subyacente.

Como muestra la flecha de la figura 17A, un miembro (299e) de dispensación de dosis puede estar dispuesto en el inhalador (10) para aproximar el canal (101) de blister desde bajo el suelo (100f) del envase (100). Como muestra la flecha de la figura 17B, el miembro (299e) de dispensación puede retornar seguidamente a su posición estática para ser activado posteriormente otra vez para una próxima dispensación. El miembro (299) de dispensación puede estar configurado con una parte (299e) extrema que tiene un perfil que sustancialmente el mismo que el de la parte (100u) superior del blister del techo (120) que cubre el canal (101) en la zona de dispensación objetivo. El miembro (299) de dispensación puede estar configurado para pinchar, cortar, recortar, quebrantar, quemar, perforar, derretir, o de otro modo separare o formar el puerto o abertura de dispensación en la región objetivo del suelo (101f).

En la realización mostrada en las figuras 17A y 17B, tanto la parte superior del miembro (299) de dispensación con una parte del techo (120) tienen un perfil que se arquea o arqueada sustancialmente hacia arriba. En ciertas realizaciones, la parte (299) superior puede ser semiesférica. En operación, como se muestra en la figura 17B, la parte superior del miembro (299) de dispensación avanza para contactar con e invertir la parte inferior del blister (es decir, la región suelta del suelo 100f) en el interior del blister o techo, creándose así un puerto de salida relativamente grande para que el polvo seco salga del canal. La configuración del miembro (299) de dispensación puede reducir la probabilidad de que el extremo suelto del material del suelo retroceda o de otro modo impida la dispensación de polvo durante la administración.

En la realización mostrada en las figuras 17A, 17B y 18A-18E, la región (100r) de la abertura objetivo puede ser una parte anterior del suelo (100f). El suelo (100f) puede estar hecho de, y/o incluir, material polimérico piezoeléctrico (denominado generalmente atributo 28) para que, en operación, el suelo (100f) pueda flexionarse en respuesta a la señal (20s) aplicada para transmitir energía vibratoria de dispensación activa al polvo seco. En otras realizaciones, la región (100r) de dispensación puede estar formada en un suelo que no sea activo, tal como una lámina y/o capa polimérica, y el techo (120) puede estar hecho del material 28 polimérico piezoeléctrico con el techo (120) configurado para flexionarse y transmitir la energía de dispersión deseada al polvo seco. También pueden emplearse combinaciones de lo anterior.

La figura 18A ilustra la parte superior de la configuración de un envase (100) que puede operar como describen las figuras 17A y 17B. Las figuras 18B y 18C ilustran la parte superior y la inferior de las superficies principales del envase (100) mostrado en la figura 18A. Las figuras 18C y 18D ilustran que el canal (101) alargado puede tener un perfil exterior curvilíneo visto desde la parte superior que se estrecha en anchura desde la parte posterior del canal (101r) hasta la parte anterior del canal (101fr). Además, la parte (101r) posterior puede tener una profundidad mayor (así como una anchura transversal mayor) que la parte (101fr) anterior. Como se muestra, el canal (101) alargado puede estar configurado como un cuenco o depósito de polvo secos en forma de pera sustancialmente. La figura 18E se muestra sin el techo (120) del blister superior e ilustra el miembro (299) de dispensación en posición como si

ES 2 337 350 T3

formara la abertura o la región (100r) de dispensación en el suelo (100f) del canal (101). En operación, el techo (120) corriente arriba del blister (100b) puede permanecer intacto. El inhalador (10) puede estar configurado con un puerto de salida que está en comunicación fluida con la parte inferior del blister (100d) del envase (no mostrado).

5 Las figuras 19A y 19B ilustran otra realización de un blister (100b) con un canal (101) alargado con un miembro (299) de dispensación configurado para abrir el blister (100b) desde el techo (120) del envase. Las flechas de las figuras 19A y 19B ilustran el sentido de desplazamiento con respecto a la orientación del envase (100). Como se expuso con respecto a las figuras 17A, 17B, y 18A-18E, en esta realización, el blister (100b) puede incluir partes (100u), (100d) de protuberancia que se extienden tanto ascendentemente como descendentemente. Como antes, la parte (100d) que se extiende descendentemente puede estar formada como una depresión que define el canal (101) (inferior) alargado y la parte (100u) que se extiende ascendentemente puede estar formada como una protuberancia que puede estar sustancialmente arqueada u ubicada para residir sobre una parte anterior del blister con la parte del techo (120) corriente arriba siendo sustancialmente plana sobre el resto del canal (101) subyacente. La parte (299e) anterior del miembro de dispensación puede estar configurada con un perfil que se corresponde con la forma del suelo (100f) del canal (101) en la parte inferior del blister (100d). La parte (299e) de contacto anterior puede tener un perfil semiesférico y/o visto lateralmente, puede tener un perfil sustancialmente anqueado o semicircular. En operación, como se muestra en la figura 19B, el miembro (299) de dispensación puede invertir el perfil del extremo (100r) suelto creado por la abertura de la parte (100u) del techo para que se curve con y/o se conforme con la forma del blister (100d) como se muestra en la figura 19B. Es decir, la parte del borda suelta puede extenderse alejándose de, en la dirección del flujo, pero está configurada para que resida próxima a la parte inferior del canal (101) y no impida que el polvo seco fluya hacia fuera del canal (101). El suelo (100f) del canal puede incluir el material 28 polimérico piezoelectrico.

La figura 20A ilustra el miembro (299) de dispensación situado sobre el envase (100) con una serie de blisters (100b) que tienen aberturas o zonas (100r) de dispensación que han sido abiertas (en serie) por el miembro (299) de dispensación. La figura 20B ilustra la parte superior o lado del techo del envase (100) mostrado en la figura 20A. La figura 20C ilustra otra configuración del canal (101) alargado para el suelo (100f) que forma la parte inferior del blister (100d). Como se muestra en las figuras 19B y 20D, en esta realización, el canal (101) alargado puede tener una profundidad sustancialmente constante a lo largo de su longitud. La figura 20E muestra el canal (101) desde arriba con el techo (120) sustancialmente transparente excepto alrededor de la abertura (100r) por claridad.

Obsérvese que, en operación, dependiendo de cómo el envase (100) y el miembro de dispensación (299) están orientados en el inhalador (10), el miembro (299) de dispensación puede aproximarse al envase (100) desde arriba o lado para que enganche el techo (120) del envase cerca del blister (100b) (tal como se muestra en la realización presentada en las figuras 19A y 19B) o lado inferior o el de enfrente (tal como en la realización mostrada en las figuras 17A y 17B) para que enganche el suelo (100f) del envase cerca del blister (100b).

En operación, se puede aplicar una señal de cebado al blister (100b) antes de la formación de la abertura en el blister (100b) para hacer vibrar el polvo seco contenido en su interior en la parte más baja del canal de flujo alargado, que puede describirse como depósito o cuenco (101b) del blister. El miembro (299) de dispensación puede estar dirigido a abrir el blister (100b) durante o después de la aplicación de la señal de cebado. La señal de cebado puede ser la misma señal que la señal 20s de dispensación activa o puede ser una señal diferente.

El miembro (299) de dispensación puede estar configurado como cualquier dispositivo adecuado para inserción o formación de la abertura en el blister (100b). El miembro (299) de dispensación puede estar configurado para perforar, pinchar, cortar, derretir o de otro modo formar la abertura en el blister. El miembro (299) de dispensación puede incluir una cuchilla, un láser, un fluido presurizado, energía acústica, u otro medio de dispensación o separación. El miembro (299) de dispensación puede estar cargado por muelle para actuar automáticamente sobre una depresión del usuario de un mecanismo de dispensación.

Para facilitar la administración de polvo seco a través del puerto de inhalación, la señal (20s) de dispensación activa puede aplicarse a la capa vibratoria de manera sustancialmente instantánea (es decir, durante) con la introducción de la abertura (100r) en el blister (100b). En otras realizaciones, la señal (20s) puede aplicarse antes de la formación de la abertura (100r) (típicamente dentro de aproximadamente 50 ms) o brevemente después de la introducción de la abertura en el blister (típicamente, dentro de aproximadamente 50 ms).

En ciertas realizaciones, cada blister (100b) puede tener su propio parámetro eléctrico operativo y conexiones eléctricas asociadas que se enganchan con una unidad de control central del inhalador (10) y puede usarse para verificar la alineación operativa correcta. Es decir, un módulo de electrónica con circuitería 20g de generación de señales puede comunicar separadamente con las trazas (100t) eléctricas próximas a cada región (101) de blister para detectar un parámetro eléctrico deseado, tal como la capacitancia del blister polimérico piezoelectrico. En otras realizaciones, el parámetro detectado puede ser una conexión abierta en la vía eléctrica que indique alineación incorrecta.

En realizaciones especiales, tal como para configuraciones de boquilla rotatoria, el dispositivo puede estar configurado con una pluralidad de topes predefinidos (entrantes, proyecciones, etc.) que permiten que la boquilla (20) encaje a presión de manera que se produzca una verificación audible o táctil por parte del usuario en cada dispensación de blister (no mostrado).

ES 2 337 350 T3

En ciertas realizaciones, el material polimérico piezoeléctrico, mostrado generalmente como elemento 28 en las figuras 9 y siguientes, y que está incluido en los envases (100) de blísteres de realizaciones de la invención, está formado de un material activo piezoeléctricamente tal como PVDF (conocido como pieza de película KYNAR o fluoruro de polivinilideno) y sus copolímeros (tal como PVDF con su copolímero de trifluoroetileno (PVDF-TrFe).

En realizaciones especiales, la capa (28) de material polimérico piezoeléctrico es una película fina de PVDF. En la presente, el término "película fina" significa que la capa (28) de polimérica piezoeléctrica está configurada como capa estructuralmente flexible o capa flexible que puede estar dimensionada con un espesor de aproximadamente 10-200 μm . En ciertas realizaciones, la capa polimérica piezoeléctrica puede estar dimensionada para que su espesor sea menor que aproximadamente 100 μm y, mas típicamente, aproximadamente 20-60 μm de espesor.

Como se indicó anteriormente, las regiones seleccionadas del material polimérico piezoeléctrico pueden estar recubiertas o recubiertas con una capa de material conductor para formar una plantilla conductora deseada. Las regiones conductoras (al menos partes de las regiones de blísteres) del envase (100) definen las regiones activas que pueden activarse individualmente o a voluntad durante la operación, laminadas de PVDF y otro material capaz de ser formado dentro de, y mantener una forma de blister deseada y/o el canal de polvo puede ser especialmente adecuado para formar las configuraciones de blister activas. Los laminados adecuados incluyen capas de película fina de PVDF unidas a capas finas de uno o más de entre aluminio, PVC y películas de nylon. El PVDF puede formar la parte inferior, parte superior, o una capa intermedia de la estructura de material laminado. En las configuraciones de la capa intermedia, pueden usarse conductos y/o conexiones de bordes para aplicar la señal eléctrica al material piezoeléctrico del blister.

Las plantillas de traza metálica pueden ser dotadas aplicando una plantilla conductora sobre una o más de las caras exteriores de la capa del sustrato piezoeléctrico. Para depositar o formar el metal, se puede emplear cualquier técnica de sedimentación o recubrimiento de metal, tal como evaporación de haces de electrones, evaporación térmica, pintado, pulverización, baño o metalización de un material conductor o pintura metálica y similares o material sobre las superficies seleccionadas del sustrato piezoeléctrico (preferiblemente capa de PVDF como se indicó anteriormente). Por supuesto, pueden emplearse también, alternativamente, circuitos, láminas, superficies metálicas u otras técnicas, tal como unión de una capa de mylar conductora o circuito flexible sobre la parte deseada de la superficie exterior de la capa (28) del sustrato piezoeléctrico. Es preferente el uso de circuitos I-flex que estén configurados o unidos a la capa (28) del sustrato para que sean sustancialmente transparentes para la estructura de la serie de sensores y minimizar cualquier interferencia desestimulante potencial con la capa (28) del sustrato. Obsérvese también que aunque en las figuras están ilustradas plantillas conductoras concretas, la presente invención no se limita a las mismas, ya que pueden usarse también plantillas conductoras alternativas.

Típicamente, las plantillas de traza metálica de las superficies superior e inferior están formadas sobre lados contrarios del material polimérico piezoeléctrico pero no conectados o en contacto entre sí. Por ejemplo, puede aplicarse pintura o tinta conductora (tal como plata u oro) sobre las superficies mayores del envase alrededor de los canales alargados y trazas metálicas asociadas de manera tal que no se extienden sobre partes (28e) del borde perimétrico de la capa (28) del sustrato piezoeléctrico, manteniéndose así las plantillas de traza metálica encima y debajo de superficies separadas con la capa (28) del sustrato piezoeléctrico entre las mismas. Esta configuración forma la vía de excitación eléctrica cuando está conectada a un sistema de control para transmitir la señal de entrada/excitación para la creación del campo eléctrico que activa la deformación de la capa (28) del sustrato piezoeléctrico durante la operación. Así pues, la vía eléctrica de cada canal (101) alargado se extiende vía las líneas de transmisión superior e inferior a las terminaciones eléctricas conectadas operablemente al controlador. La configuración del circuito de excitación (circuitaría 20g de generación de señales) puede ser tal que la traza superior opera con una polaridad positiva mientras que la traza inferior tiene una polaridad negativa o de tierra, o viceversa (facilitándose así el campo eléctrico/diferencial de voltaje para excitar el sustrato piezoeléctrico en la región del canal 101 seleccionada). Por supuesto, las polaridades también pueden invertirse rápidamente durante la aplicación de la señal de excitación (tal como + a -, o to +) dependiendo del tipo de señal de excitación usado, flexionándose así el material piezoeléctrico en la región de la parte del receptáculo. Véase en la Solicitud Provisional de patente de EE. UU. número de serie 60/188, 543 de Hickey y otros, una exposición más completa de la vía o configuración de excitación activa.

En ciertas realizaciones, los procedimientos de fabricación de un envase de blísteres desechables de dosis múltiples incluyen: (a) provisión de una capa fina de material polimérico piezoeléctrico; (b) formación concurrentemente de una pluralidad de proyecciones alargadas que tengan una anchura y una longitud asociadas en el interior del material polimérico piezoeléctrico; y (c) aplicación de un material metálico a las regiones seleccionadas de al menos una superficie principal del material polimérico piezoeléctrico para cubrir al menos una parte de cada una de la pluralidad de proyecciones. En aplicaciones de producción en masa, la etapa de formación puede llevarse a cabo fabricando una herramienta de conformación, formación o moldeo que define la geometría del canal de cada envase. La herramienta puede tener proyecciones elevadas y/o formaciones deprimidas. La etapa de formación puede llevarse a cabo estampado el material polimérico piezoeléctrico o el material laminado, que comprende el material polimérico piezoeléctrico, sobre la herramienta o la herramienta sobre una capa o capas de materiales poliméricos piezoeléctricos. De esta manera, en ciertas realizaciones, la etapa de formación se lleva a cabo presionando la capa de material polimérico piezoeléctrico (que puede ser de una configuración laminada) una herramienta de formación que tiene una pluralidad de proyecciones elevadas sobre la misma. El material conductor puede aplicarse antes o después de la etapa de formación de la geometría del canal. El material conductor puede aplicarse aplicando un recubrimiento metálico sobre una herramienta de moldeo que tiene una pluralidad de proyecciones elevadas con un recubrimiento metálico y material piezoeléctrico y que contacta el material piezoeléctrico con la herramienta de moldeo/formación para así

ES 2 337 350 T3

transferir el recubrimiento metálico a la superficie(s) deseada(s) de las proyecciones alargadas del material polimérico piezoeléctrico. También pueden emplearse otros procedimientos de sedimentación de la plantilla conductora, como se describió anteriormente.

5 En operación, los inhaladores de polvo seco descritos generalmente de la presente invención tienen integrados, envases de medicamento de dosis múltiples en el sustrato polimérico piezoeléctrico de energía activa que generan sistemas de dispersión ayudados por el paciente. Los inhaladores pueden usarse para administración respiratoria nasal y/u oral (boca). La dosis de polvo seco inhalable está envasada en un envase de medicamento en polvo seco que incluye un sustrato polimérico piezoeléctrico (tal como PVDF) que se flexiona para deformarse rápidamente y aplicar
10 oscilación mecánica en una vía de señal seleccionable individualmente sobre el envase. La vía de señal dirige la señal a la región del receptáculo o alveolo de medicamento para hacer que oscile en cooperación con un esfuerzo inspiratorio del usuario y así, dirigir activamente el polvo seco hacia fuera del alveolo y hacia la salida de la vía de flujo. El caudal y/o el volumen de aire puede medirse “*in situ*” dinámicamente durante la administración y el DPI puede incluir un sistema de control que produzca energía ajustable para el elemento de dispersión del sustrato
15 piezoeléctrico activo sensible a las capacidades inspiratorias de un usuario. Además, el sistema de control de DPI puede ser un sistema de multiusos que puede administrar una pluralidad de tipos diferentes de sustancias en polvo seco, o formulaciones, tales como medicamentos diferentes. Así pues, el sistema de control puede estar configurado para ajustar la energía transmitida al sustrato polimérico piezoeléctrico basada en el tipo de sustancia y/o la fluidez de la sustancia o medicamento en polvo seco administrado. La energía puede ajustarse “*in situ*” basada en la consideración
20 del esfuerzo inspiratorio del usuario y del tipo de sustancia que se administre. Como consecuencia, el polvo puede dispersarse activamente en la vía del flujo de salida del inhalador durante la actividad inspiratoria del usuario sin usar propulsores presurizados tales como los CFCs.

Además, el material polimérico piezoeléctrico puede estar configurado como dos capas de película polimérica piezoeléctrica separadas por un núcleo flexible situado centralmente, todos los cuales son deformables concurrentemente para flexionarse por la aplicación de voltaje a su través.
25

La figura 22 es un diagrama de bloques de realizaciones ejemplares de sistemas de tratamiento de datos que ilustra sistemas, procedimientos y programas producto de ordenador de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El procesador (410) comunica con la memoria (414) por medio de un bus (448) de tratamiento/datos. El procesador (410) puede ser cualquiera disponible comercialmente o microprocesador de uso. La memoria (314) es representativa de la jerarquía general de dispositivos de memoria que contienen el software y los datos usados para implementar la funcionalidad del sistema (405) de tratamiento de datos. La memoria (414) puede incluir, pero no se limita a, los siguientes tipos de dispositivos: caché, ROM, PROM, EPROM, EE-PROM, memoria permanente, SRAM, y DRAM.
30

Como se muestra en la figura 22, la memoria (414) puede incluir varias categorías de software y datos usados en el sistema de tratamiento de datos; el sistema operativo (452); los programas (454) de aplicación; el dispositivo de entrada/salida (I/O), programas de control 458; el módulo (450) generador de señales (vibrador) específicas de energía; y los datos (456). Los datos 456 pueden incluir una pluralidad de datos (451) del polvo seco correspondientes a parámetros de señal objetivo o especial para cada polvo seco y/o datos inspiratorios del paciente, que pueden obtenerse de un operador o almacenados por el inhalador y/o datos del temporizador que define las cantidades de dosis medidas, caudales, y tiempo abierto del puerto de dispensación (que permite el control automático de la operación de dispensación, dependiente del polvo seco que se dispense). Como apreciarán los expertos en la técnica, el sistema operativo (452) del inhalador y/o entradas programables al mismo puede ser cualquier sistema operativo adecuado para su uso con un sistema de tratamiento de datos, tales como OS/2, AIX, OS/390 o System390 de International Business Machines Corporation, Armonk, NY, Windows CE, Windows NT, Windows95, Windows98 o Windows2000 de Microsoft Corporation, Redmond, WA, Unix o Linux o FreeBSD, Palm OS de Palm, Inc., Mac OS de Apple Computer, LabView, o sistemas operativos de propiedad exclusiva. Los controladores de dispositivos (458) de I/O típicamente incluyen rutinas de software a las que se accede a través del sistema operativo (452) mediante programas (456) de aplicación para comunicar con dispositivos tales como puerto(s) de I/O de datos, almacenamiento (456) de datos y ciertos componentes de memoria (414) y/o del sistema (420) de dispensación. Los programas (454) de aplicación son ilustrativos de los programas que implementan las varias características del sistema (405) de tratamiento de datos y, preferiblemente, incluye al menos una aplicación que soporta operaciones de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Finalmente, los datos (456) representan los datos estáticos y dinámicos usados por los programas (454) de aplicación, el sistema operativo (452), los controladores de I/O, los controladores (458) del dispositivo y otros programas de software que pueden residir en la memoria (414).
35
40
45
50
55

Aunque la presente invención se ilustra, por ejemplo, con referencia al módulo (450) generador de señales específicas de energía que es un programa de aplicación de la figura 22, como será apreciado por los expertos en la técnica, también pueden utilizarse otras configuraciones beneficiándose al mismo tiempo, no obstante, de las enseñanzas de la presente invención. Por ejemplo, el módulo (450) puede también estar incorporado en el sistema operativo (452), los controladores (458) del dispositivo de I/O u otra división lógica semejante del sistema (405) de tratamiento de datos. Por lo tanto, la presente invención no debería considerarse como limitada a la configuración de la figura 22, que está pensada para abarcar cualquier configuración capaz de llevar a cabo las operaciones descritas en la presente.
60
65

El puerto de datos de I/O puede usarse para transferir información entre el sistema (405) de tratamiento de datos y el sistema (420) de dispensación de inhalador otro sistema informático o red (Por ejemplo, internet) o a otros dispositivos controlador por el procesador. Estos componentes pueden ser componentes convencionales tales como los usados en

ES 2 337 350 T3

muchos sistemas de tratamiento de datos que pueden estar configurados de acuerdo con la presente invención para operar como se describe en la presente.

5 Aunque la presente invención está ilustrada, por ejemplo, con referencia a divisiones especiales de programas, funciones y memorias, la presente invención no se debe considerar limitada a dichas divisiones lógicas. Por lo tanto, la presente invención no debe considerarse limitada a la configuración de la figura 22 sino que está concebida para abarcar cualquier configuración capaz de llevar a cabo las operaciones descritas en la presente.

10 Los diagramas de flujo y los diagramas de bloques de ciertas figuras de la presente ilustran la arquitectura, funcionalidad y operación de posibles implementaciones de dispensación específica de polvo seco y/o medios de excitación de energía vibratoria de acuerdo con la presente invención. A este respecto, cada bloque de los diagramas de flujo o diagramas de bloques representa un módulo, segmento o parte de código, que comprende una o más instrucciones ejecutables para implementar las funcione(s) lógica(s) específica(s), también se debería observar que en algunas im-
15 Por ejemplo, dos bloques mostrados en sucesión pueden, de hecho, ejecutarse sustancialmente concurrentemente o los bloques pueden a veces ejecutarse en el orden inverso, dependiendo de la funcionalidad concernida.

20 En ciertas realizaciones, las señales de energía vibratoria específicas de polvo son no lineales y el inhalador puede incluir código de programa de ordenador que automáticamente ajusta a voluntad la salida de la señal de energía vibratoria basada en el polvo seco identificado que se va a dispensar. Las señales de salida de energía vibratoria de los polvos secos que se dispensan pueden basarse en datos obtenidos de un análisis de flujo de masa fracturada en estructuras similares u otro análisis adecuado del polvo seco que se administra al usuario. El inhalador puede ser especialmente conveniente para dispensar polvo seco de baja densidad.

25 Lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no se debe interpretar que limita la misma. Aunque se han descrito unas pocas realizaciones ejemplares de la presente invención, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones en las realizaciones ejemplares sin salir materialmente de las nuevas enseñanzas y ventajas de la presente invención. Consecuentemente, todas dichas modificaciones se pretende que están incluidas dentro del alcance de la presente invención, definida en las reivindicaciones. En las reivindicaciones, las cláusulas de
30 medio más función, cuando se usen, están destinadas a cubrir las estructuras descritas en la presente como realización de la función citada y no solamente equivalentes estructurales sino también estructuras equivalentes. Por consiguiente, se debe entender que lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no se considera como limitada a las realizaciones específicas reveladas, y que las modificaciones a las realizaciones reveladas, así como otras realizaciones, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. La invención está definida por las
35 reivindicaciones siguientes, con equivalentes de las reivindicaciones a incluir en las mismas.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador de polvo seco que comprende:

5 un cuerpo (10b) alargado que tiene primera y segunda superficies principales exteriores enfrentadas con una cavidad (10c) entre las mismas y que tienen partes extremas superior (11) e inferior (12);

10 un envase (100) de blísteres impermeabilizado de múltiples dosis que contienen una pluralidad de dosis medidas discretas de un producto en polvo seco inhalable situados en la cavidad del cuerpo alargado;

un puerto (18) de inhalación formado en la parte extrema inferior del cuerpo alargado, el puerto de inhalación estando configurado para estar en comunicación de fluido con al menos una de las dosis medidas discretas durante el uso; y

15 un miembro (15) de tapa que está unido pivotablemente al cuerpo alargado y se desplaza entre una primera posición cerrada para cubrir el puerto de inhalación de la parte extrema inferior del cuerpo durante periodos de no uso, y una segunda posición abierta alejada del puerto de inhalación durante periodos de uso para permitir que un usuario acceda al puerto de inhalación; **caracterizado** porque la tapa tiene una parte principal con un perfil sustancialmente plano y una segunda parte (15a) extrema formada arqueadamente que se extiende hacia abajo;

20 extendiéndose la parte (15a) extrema formada arqueadamente una distancia para apoyarse suavemente y envolver alrededor y conformar la parte inferior del cuerpo alargado.

25 2. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el miembro (15) de tapa tiene una longitud y una anchura y el cuerpo alargado tiene una longitud y una anchura, y en el que la longitud del miembro de tapa es mayor que una parte principal de la longitud del cuerpo alargado y la anchura del miembro de tapa es menor que la anchura del cuerpo alargado.

30 3. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el miembro (15) de tapa tiene primera y segunda partes extremas enfrentadas, estando la primera parte extrema unida pivotablemente a una parte superior del cuerpo alargado.

35 4. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el miembro de tapa es una tapa flexible elastomérica.

40 5. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera superficie principal del cuerpo alargado comprende una ventana (17) que cubre una parte del envase de múltiples dosis.

6. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el envase de múltiples dosis comprende indicadores (101i) visibles externamente del número de dosis que son visibles a través de la ventana durante el uso.

45 7. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el envase de múltiples dosis incluye al menos un avisador de alerta visible o audible que alerta al usuario cuando el envase de múltiples dosis se aproxima a las pocas últimas dosis restantes.

50 8. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el miembro de tapa está unido pivotablemente al cuerpo alargado para pivotar alrededor de un eje que se extiende a través de, y es normal a, la ventana.

9. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho cuerpo alargado está formado de dos carcassas separables concordantes, primera y segunda, definiendo la primera carcasa (11b) la primera superficie principal y definiendo la segunda carcasa (12b) la segunda superficie principal.

55 10. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cuerpo alargado comprende además un botón (25) de activación presionable por el usuario y accesible por medio de la primera superficie, y un pomo de avance de dosis en el lado opuesto del cuerpo alargado en comunicación con el envase de múltiples dosis.

60 11. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el miembro de tapa tiene una parte principal que es sustancialmente plana con una parte que se proyecta exteriormente formada en la misma, estando la parte que se proyecta exteriormente configurada para cubrir el botón de activación sobre la primera superficie del cuerpo alargado cuando el miembro de tapa está cerrado sobre el puerto de inhalación para inhibir la activación inadvertida.

65 12. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, con el miembro de tapa en la posición cerrada, el cuerpo alargado tiene un perfil fino con sustancialmente planas las superficies principales primera y segunda definiendo un inhalador dimensionado para el envase que encaja en el bolsillo de una prenda usada por un usuario.

ES 2 337 350 T3

13. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el puerto de inhalación está formado en una boquilla (20) que está unida liberablemente a la parte inferior del cuerpo alargado, permitiendo así la limpieza o sustitución periódica.

5 14. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además:

circuitería de control contenida en el cuerpo alargado; y

10 una batería asociada operativamente con la circuitería de control, en el que el envase (100) de blísteres de múltiples dosis comprende:

15 un cuerpo de plataforma que comprende al menos una capa de material polimérico piezoeléctrico que forma al menos una parte de cada uno de una pluralidad de blísteres discretos separados espacialmente que tienen canales (10) de polvo seco que tienen una longitud, una anchura y una altura asociadas; y

20 una plantilla conductora configurada sobre el cuerpo de plataforma para estar en comunicación con la circuitería de control, estando unida la plantilla conductora a partes seleccionadas del material polimérico piezoeléctrico que incluyen cada una de las regiones que concuerdan con los blísteres para definir canales vibratorios que liberan energía activa que es transmitida por medio de la plantilla conductora para flexionar el material polimérico piezoeléctrico asociado con al menos un blister seleccionado y hacer vibrar el polvo seco en el al menos un canal alargado asociado.

25

30

35

40

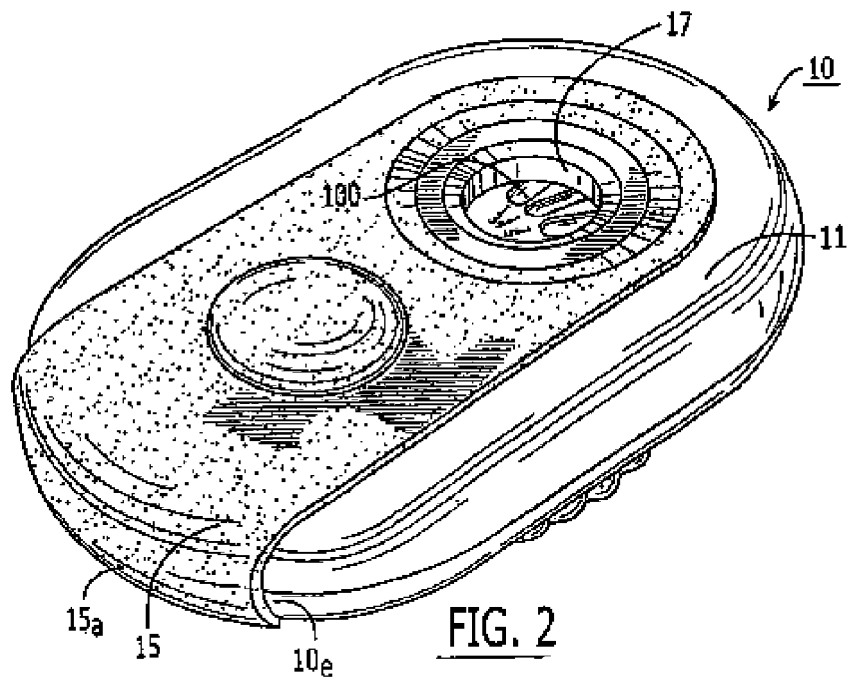
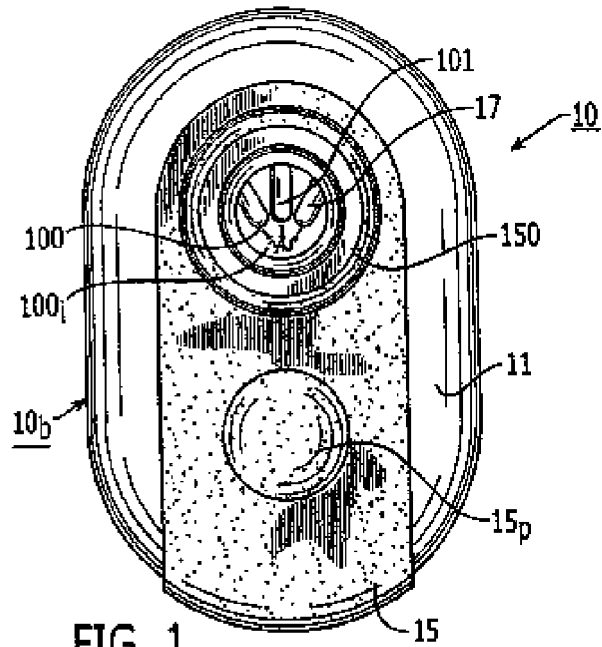
45

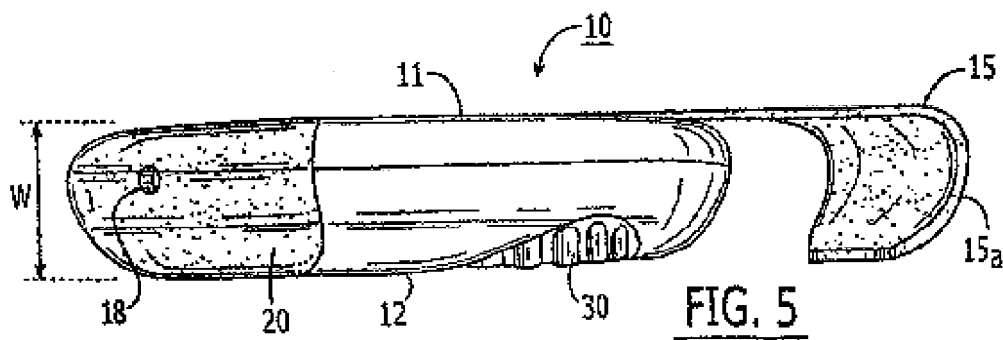
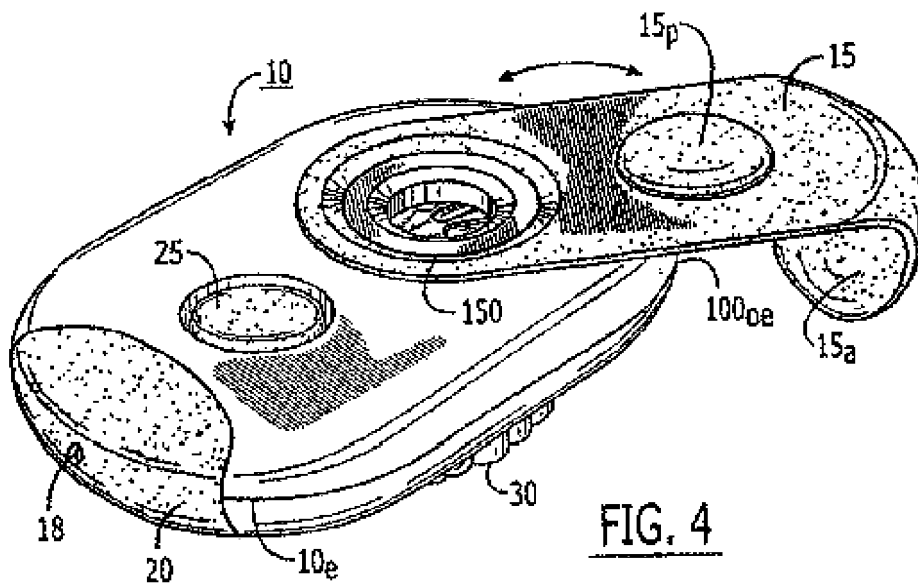
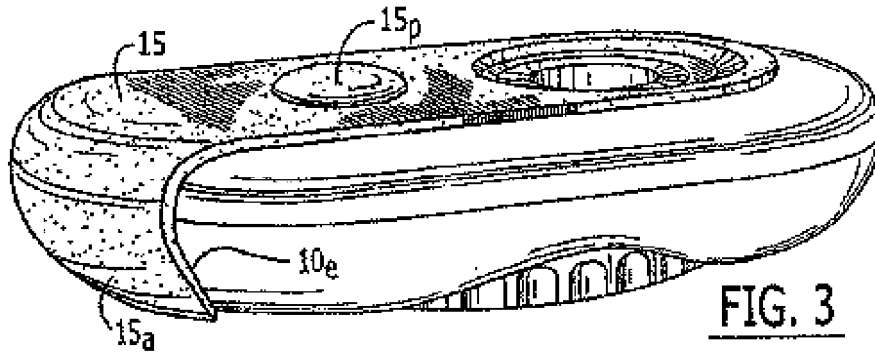
50

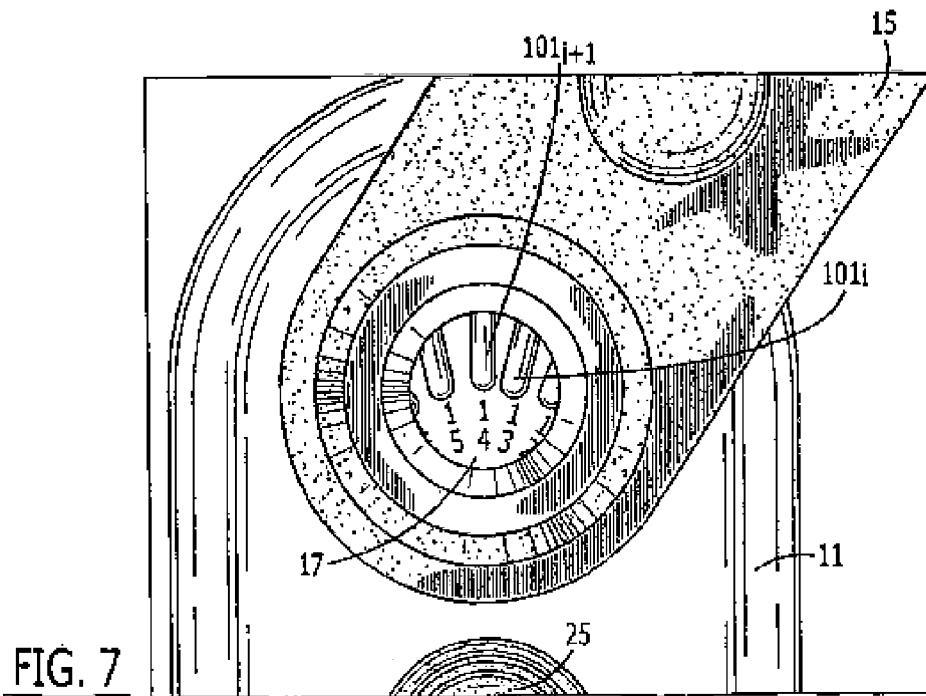
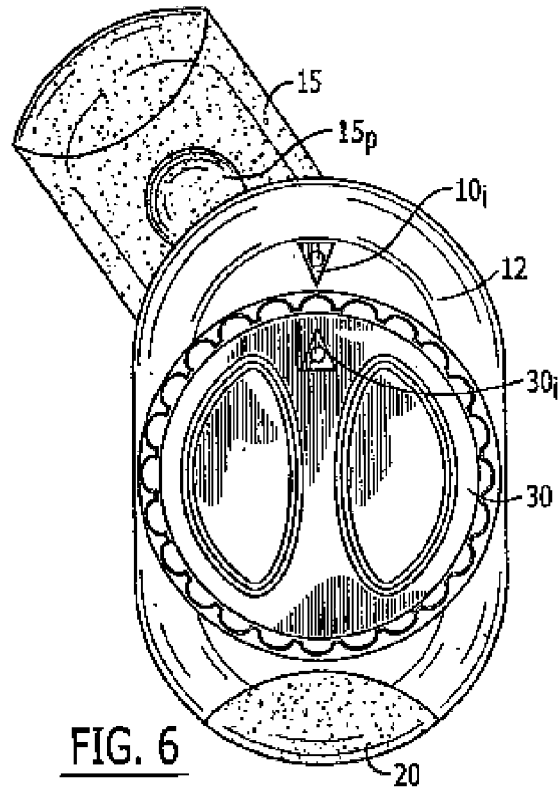
55

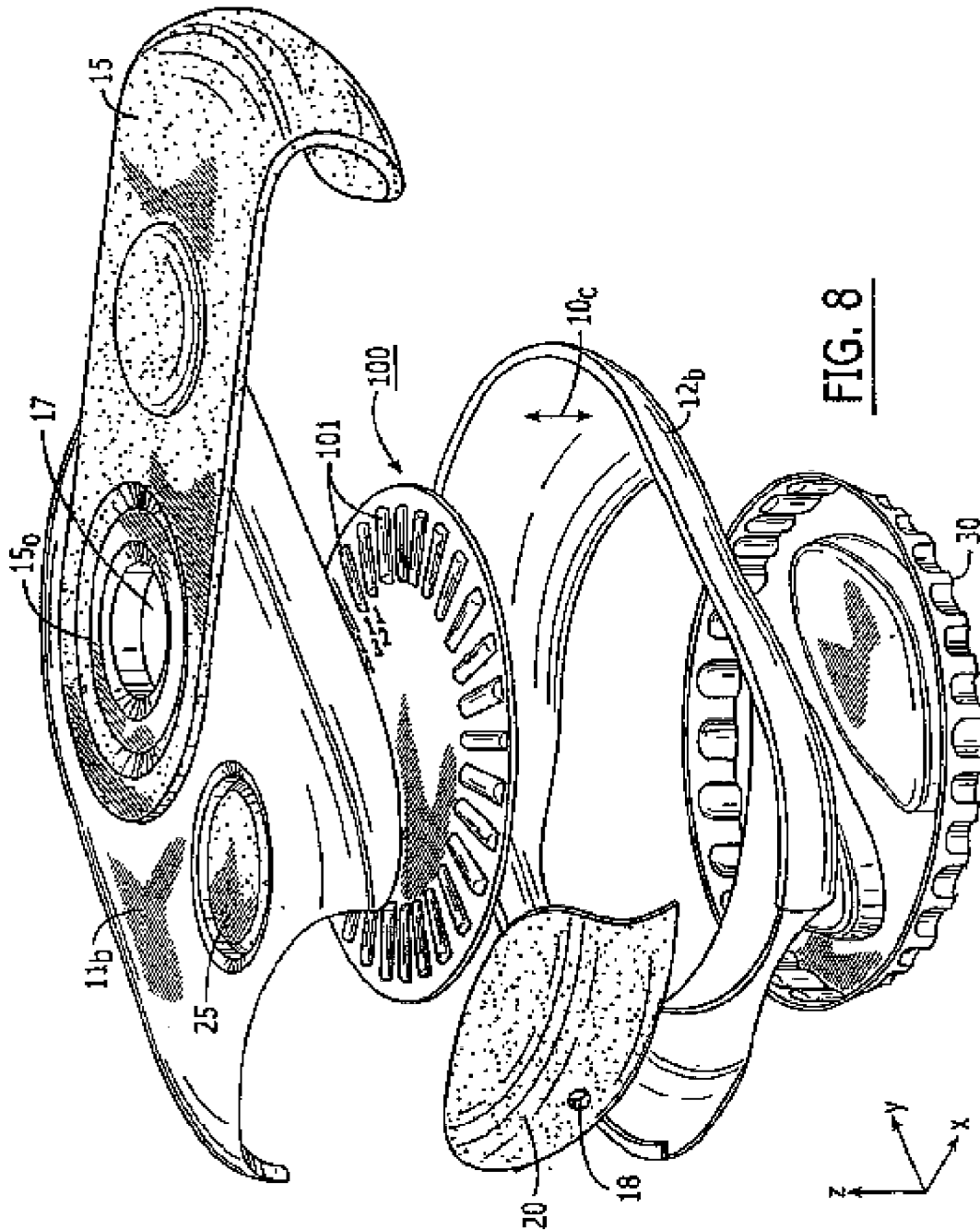
60

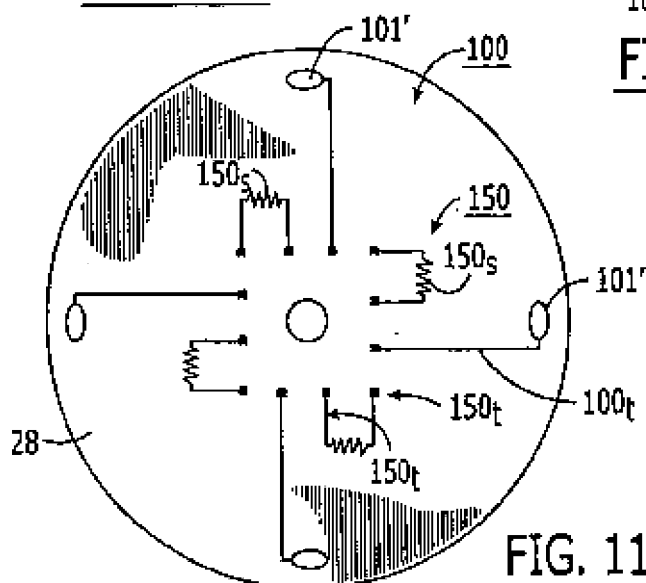
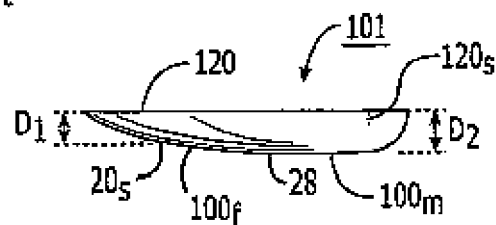
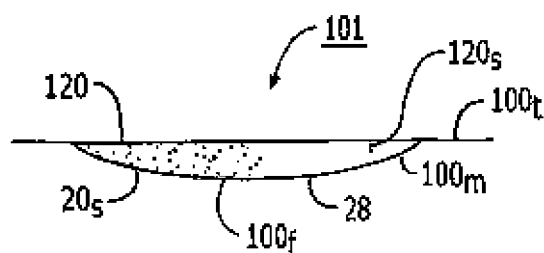
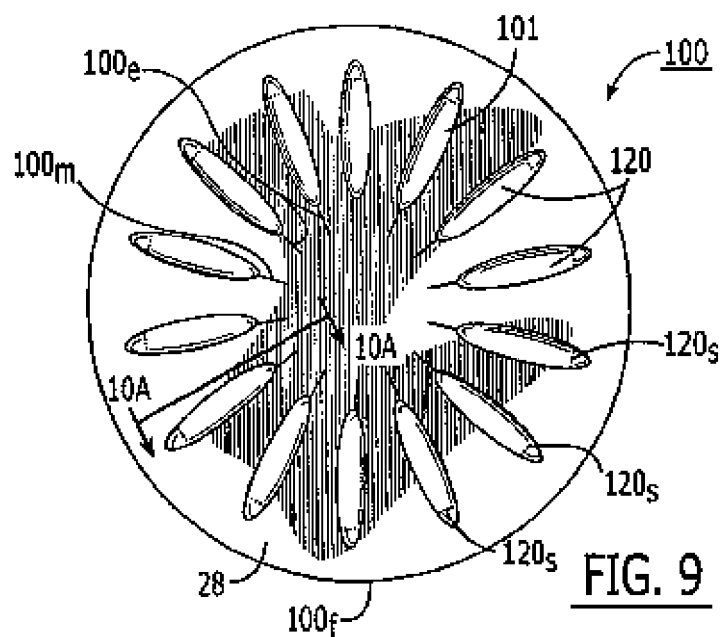
65











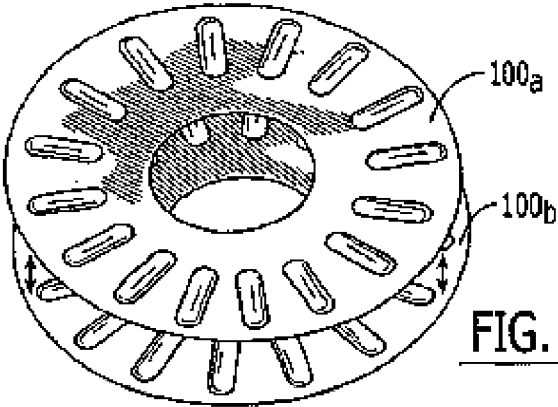


FIG. 12A

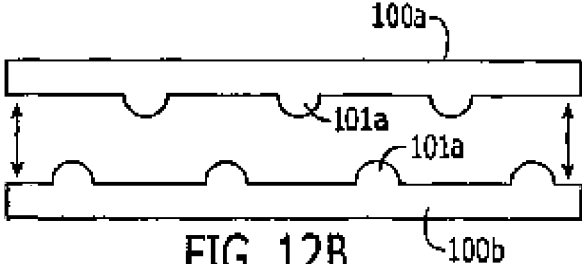


FIG. 12B

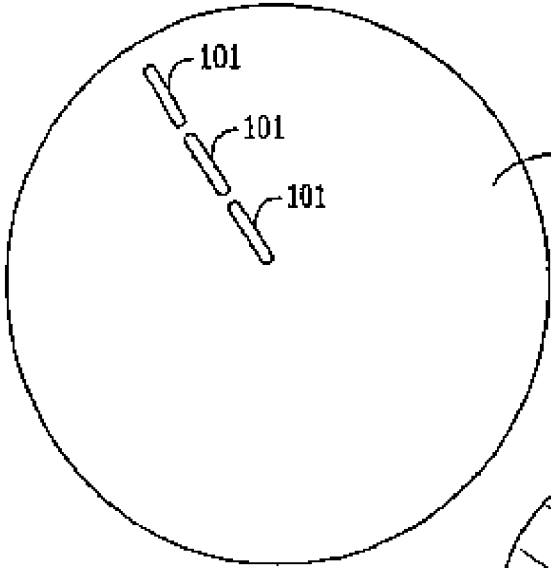


FIG. 12C

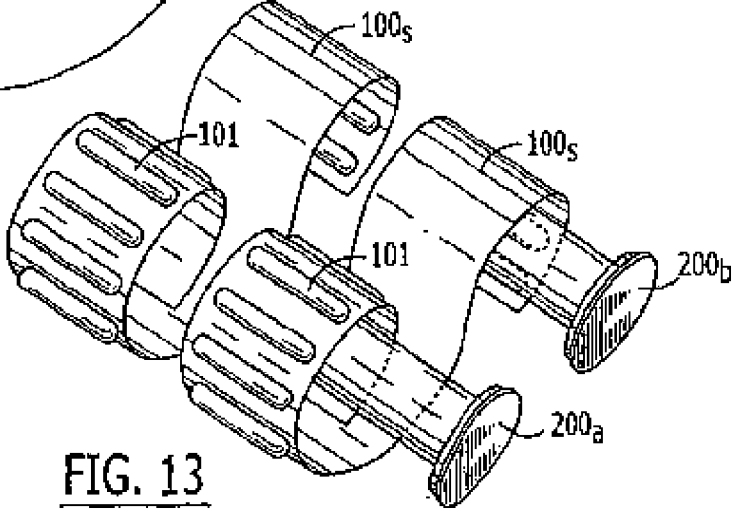
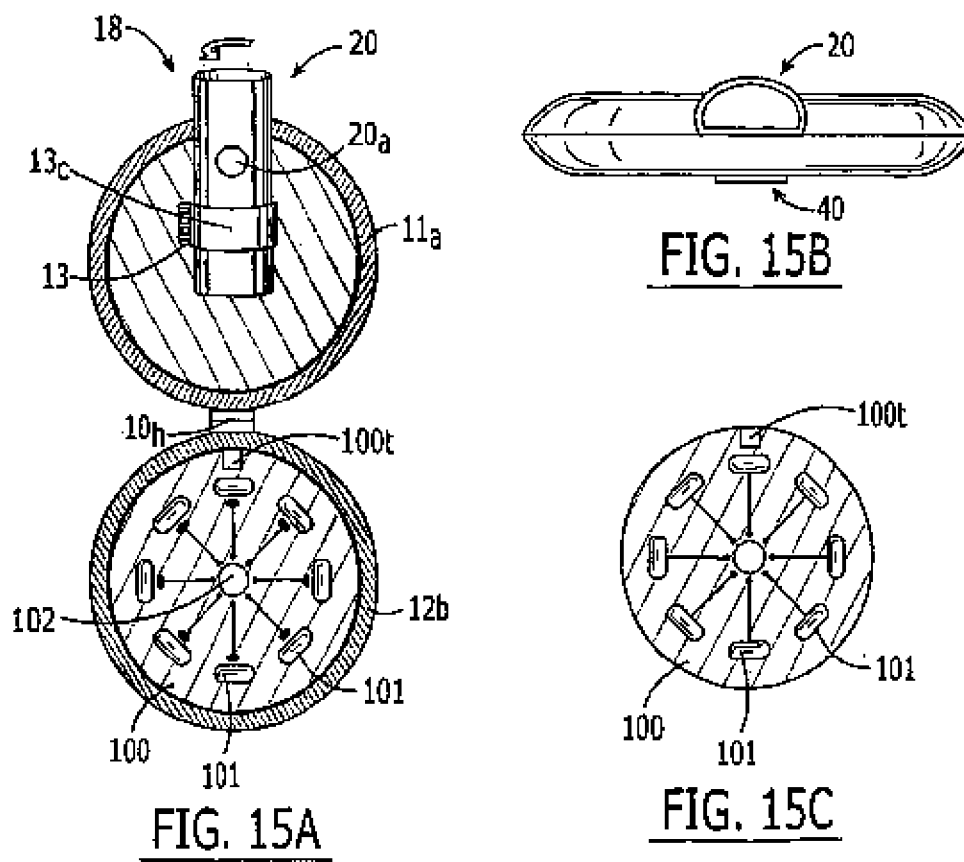
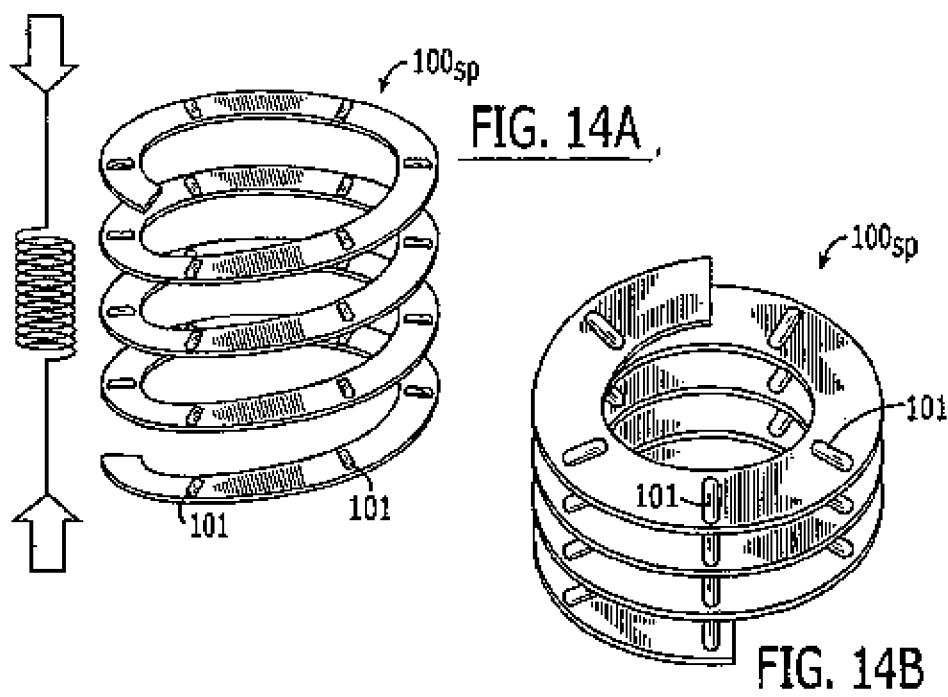


FIG. 13



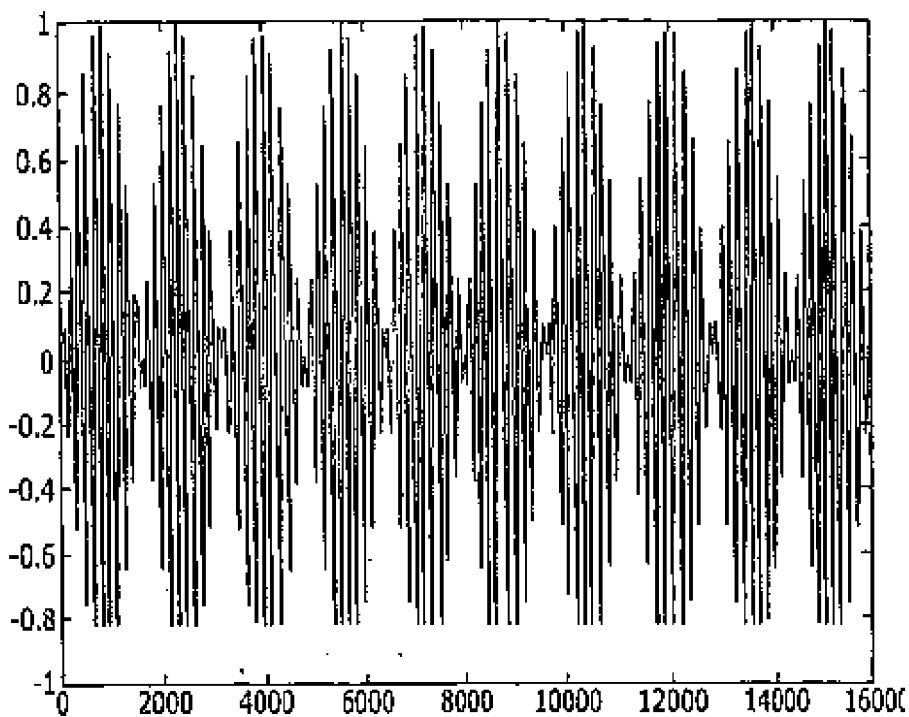


FIG. 16A

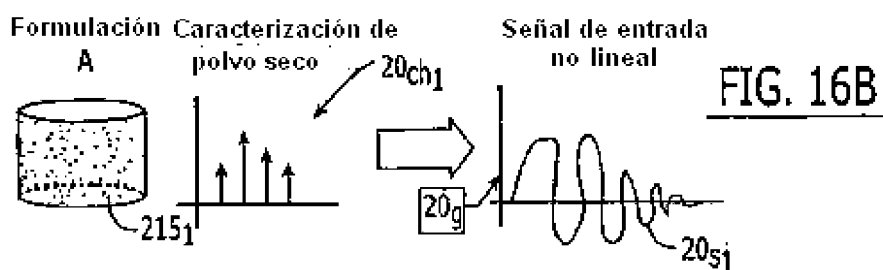


FIG. 16B

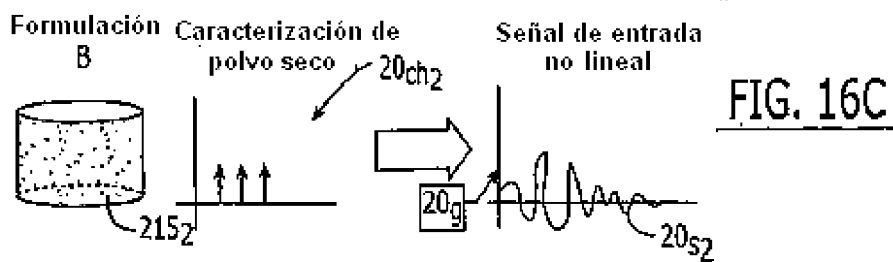


FIG. 16C

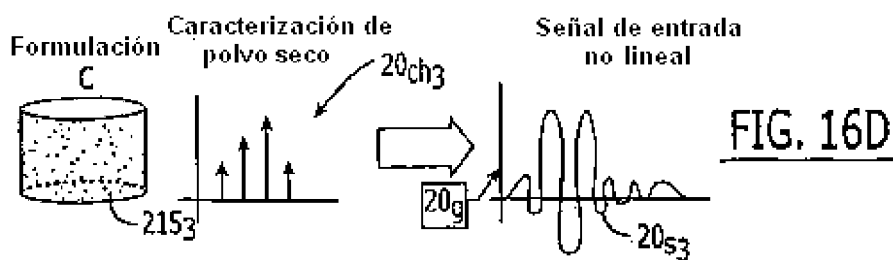
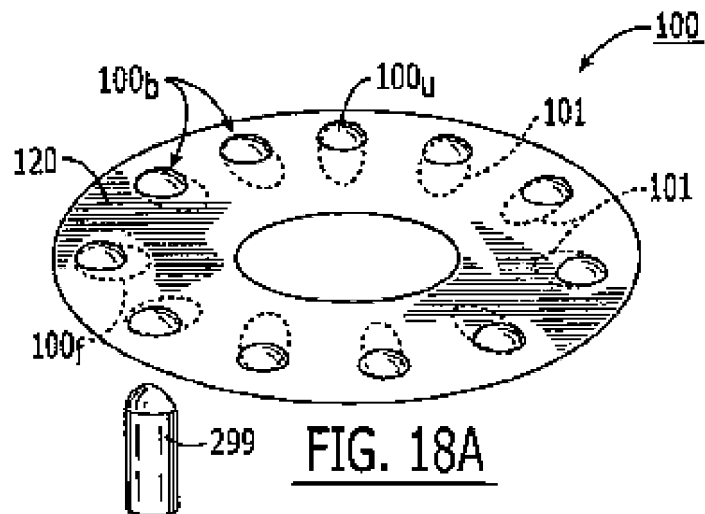
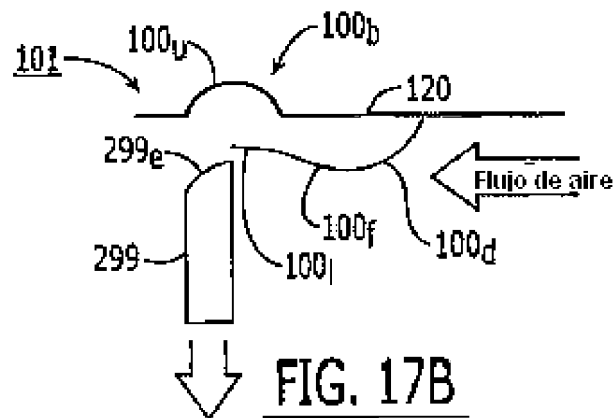
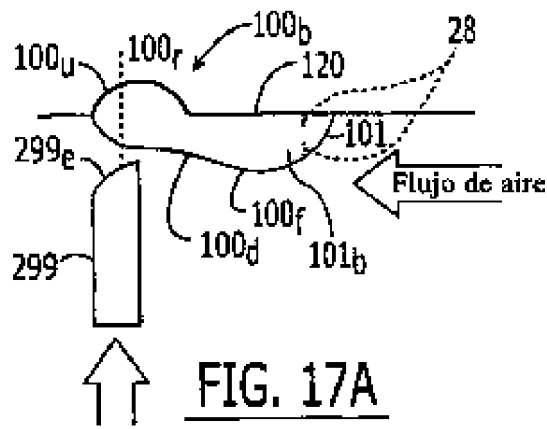
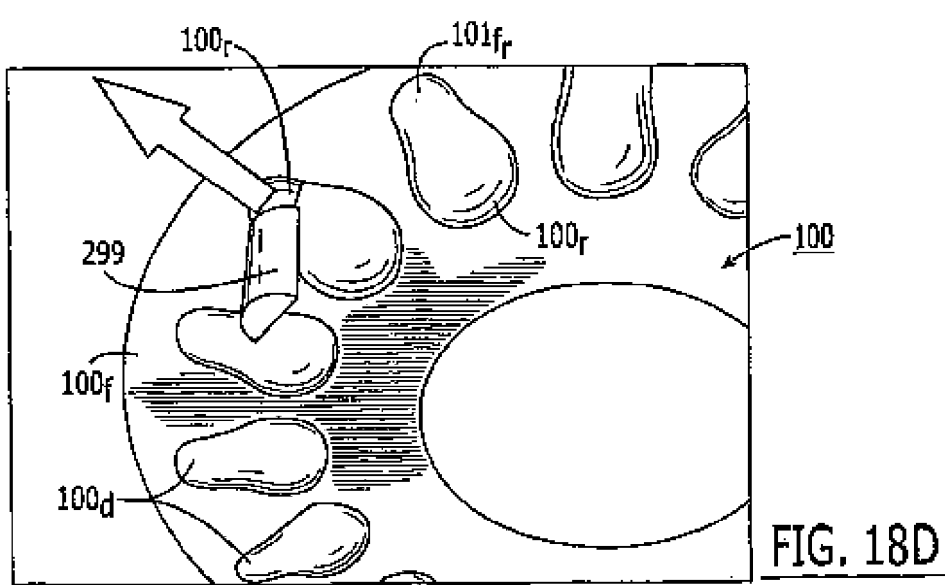
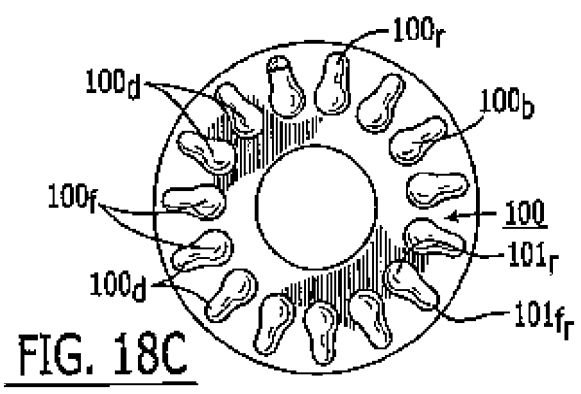
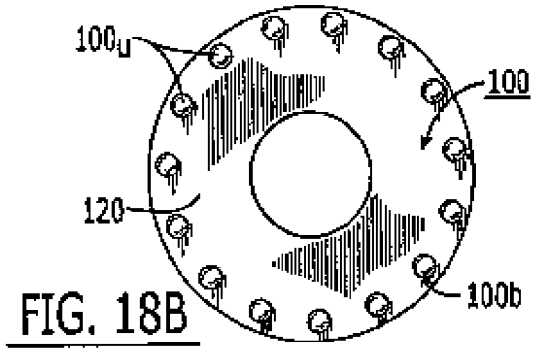
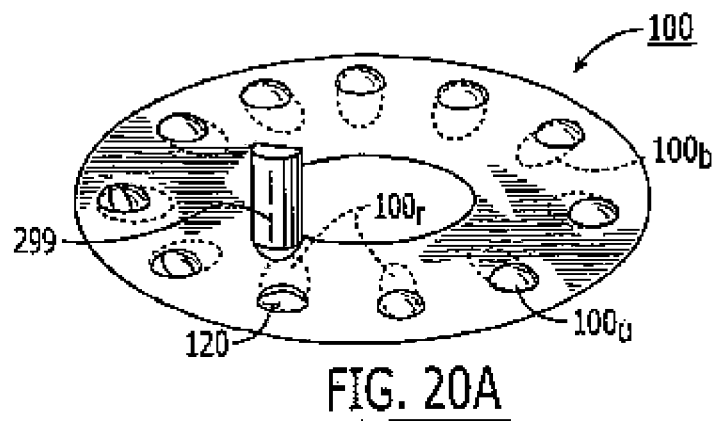
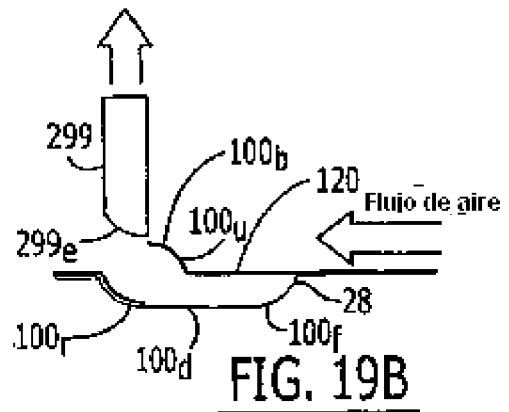
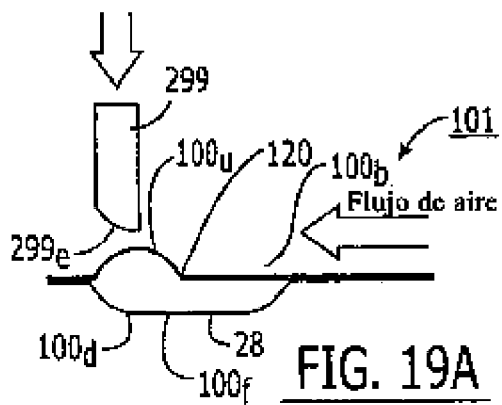
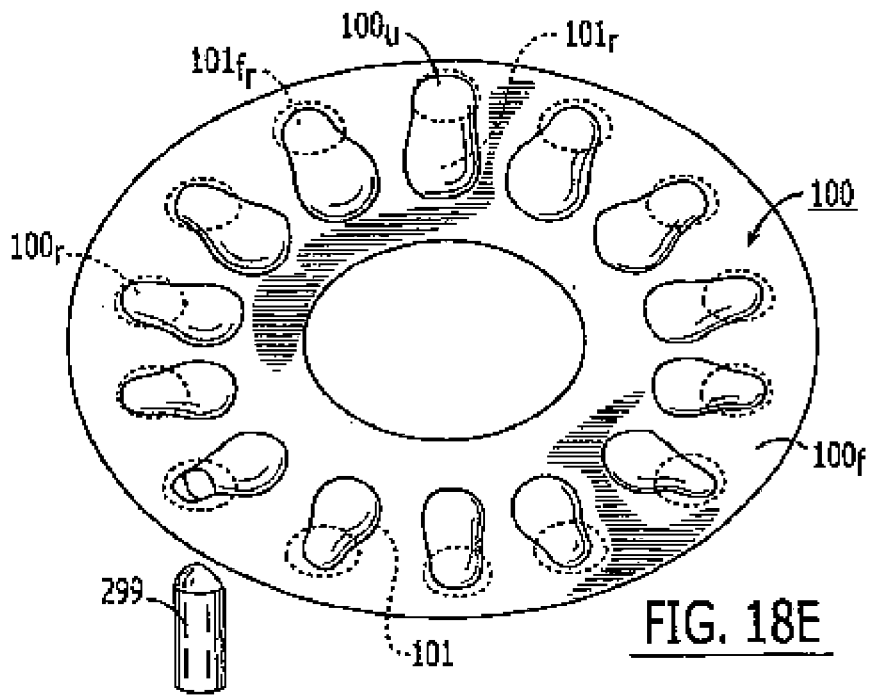
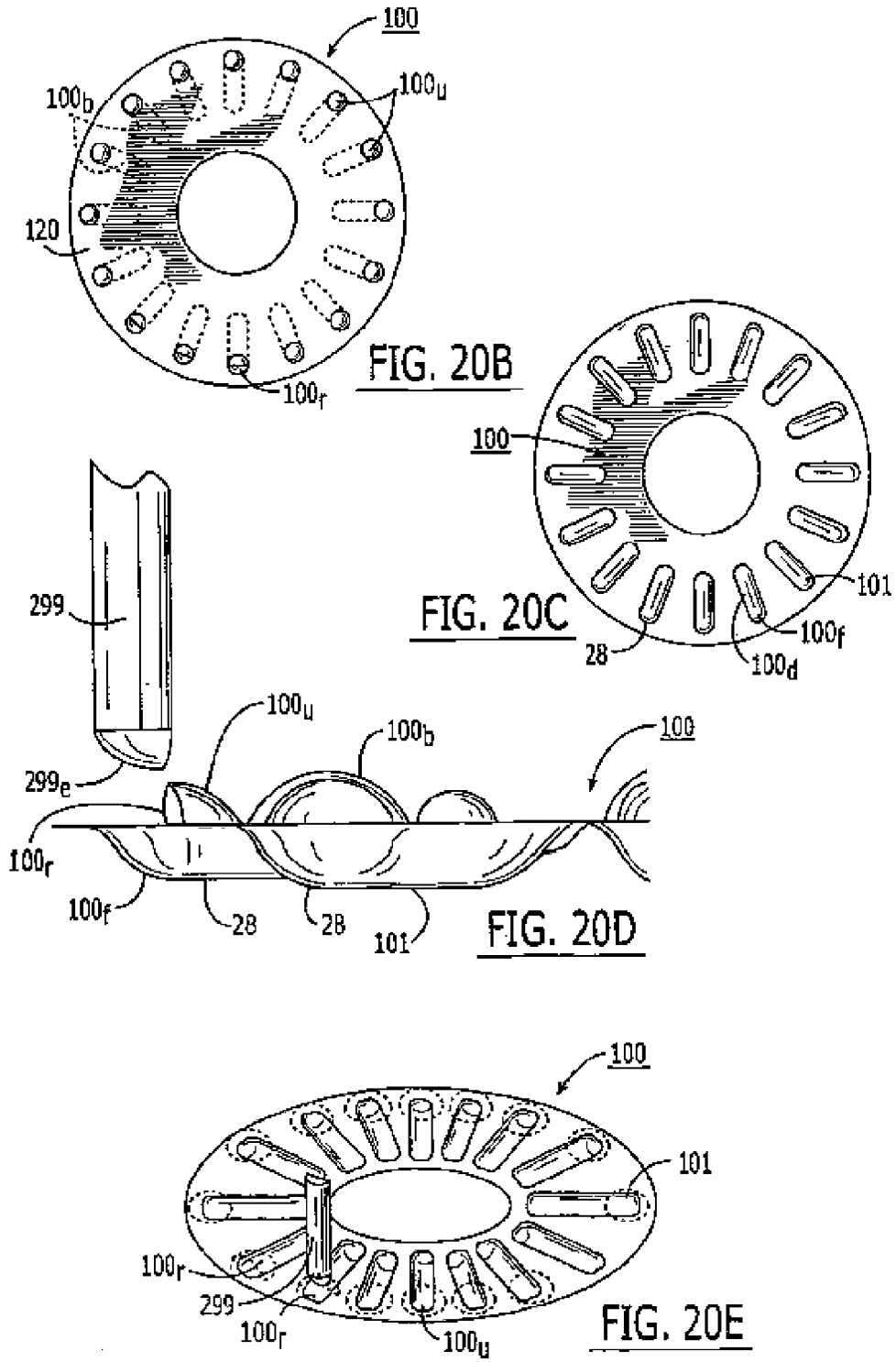


FIG. 16D



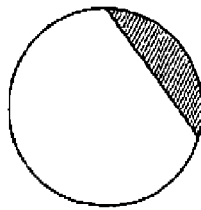






GENERACION DE SEÑALES

FIG. 21A



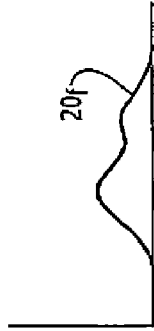
Medición del tiempo entre avalanchas de polvos en el tambor rotatorio

FIG. 21B

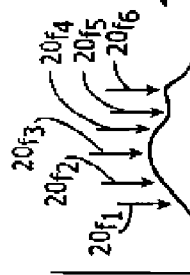


Conversión del tiempo en espacio de frecuencia

FIG. 21C



Representación gráfica de la distribución de frecuencias



Registro de las seis frecuencias más observadas, que representan típicamente 75% de la distribución

FIG. 21D



Superposición de estas seis frecuencias para construir una señal de una sola superposición (puede incluir etapa de ajuste de amplitudes relativas)

FIG. 21E

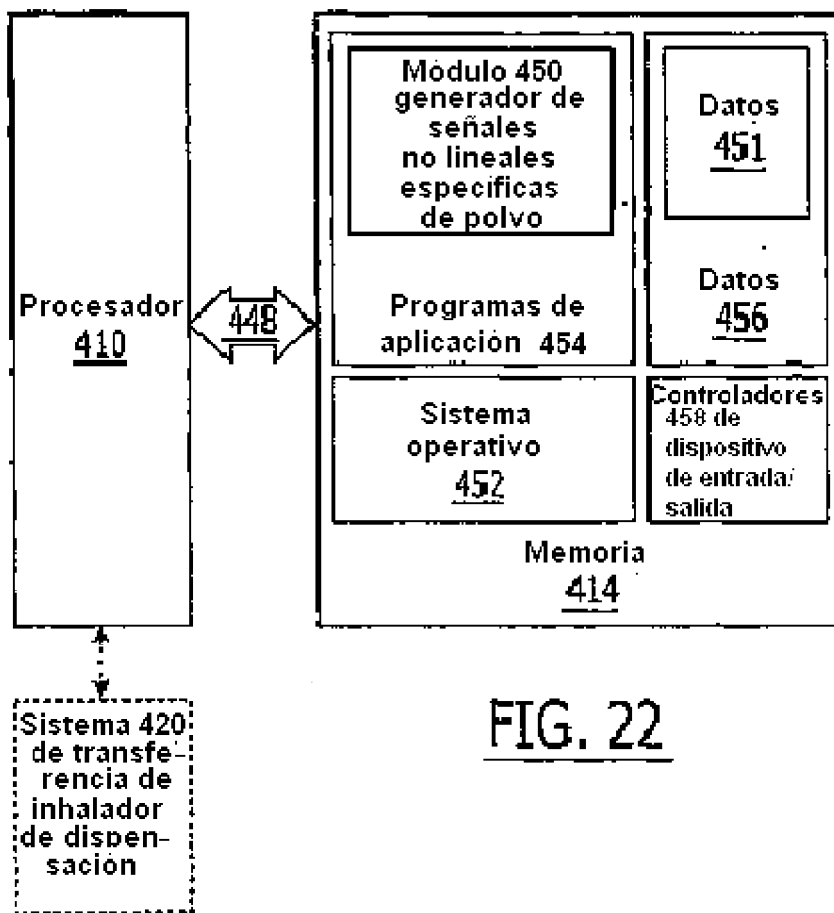


FIG. 22