

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 173**

51 Int. Cl.:

A61M 16/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2015 PCT/IL2015/050676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001924**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015 E 15814472 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021 EP 3160565**

54 Título: **Dispositivos y sistemas para la administración pulmonar de principios activos**

30 Prioridad:

30.06.2014 US 201462019225 P

11.08.2014 US 201462035588 P

01.12.2014 US 201462085772 P

02.12.2014 US 201462086208 P

21.05.2015 US 201562164710 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2022

73 Titular/es:

SYQE MEDICAL LTD. (100.0%)

14 HaTchiya Street

6816914 Tel-Aviv, IL

72 Inventor/es:

DAVIDSON, PERRY;

ALMOG, SHLOMO y

KINDLER, SETH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 898 173 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos y sistemas para la administración pulmonar de principios activos

5 Campo y antecedentes de la invención

La presente divulgación, en algunas de sus realizaciones, se refiere a la farmacología y, más en concreto, pero no exclusivamente, a los métodos, dispositivos y sistemas para la administración pulmonar controlada de principios activos.

10 Las sustancias naturales, tal como los materiales vegetales, ofrecen un sinfín de principios farmacéuticamente activos que pueden proporcionar una gama variada de efectos terapéuticos y otros efectos beneficiosos; sin embargo, el uso de muchas de estas sustancias con fines farmacológicos directos se ha limitado por razones técnicas y culturales, principalmente porque los facultativos y farmacólogos, que son conscientes de los efectos beneficiosos de esas sustancias, son reacios a prescribir una sustancia natural, dado que los principios activos contenidos en las mismas son difíciles de cuantificar y, por tanto, difíciles de administrar de forma controlada.

20 Una de las sustancias naturales más utilizadas y estudiadas es el cannabis, que ha demostrado tener un efecto beneficioso en el tratamiento de las náuseas y los vómitos, la esclerosis múltiple y otras dolencias neurológicas, pérdida de apetito y peso en el cáncer y el sida, dolor neurológico, insomnio, ansiedad y depresión, epilepsia y otras convulsiones, asma, abstinencia de opioides, inhibición del crecimiento de tumores primarios, además de ser eficaz en aplicaciones antipiréticas y antiinflamatorias, antihelmínticas, antijaquecosas y oxitócicas.

25 No obstante, el cannabis como producto farmacéutico "convencional" ha sido motivo de controversia durante años debido a las dificultades con su administración según un modelo médico habitual de prescripción de fármacos.

30 La falta de capacidades de dosificación exactas y precisas es uno de los principales obstáculos para la adición del cannabis como componente principal en el arsenal terapéutico de fármacos disponibles para, por ejemplo, el tratamiento del dolor. Así mismo, la falta de un método para la administración del cannabis de forma farmacéutica dificulta que los médicos prescriban y monitoricen el tratamiento, lo que difumina aún más la línea entre el uso médico y el uso recreativo. Así pues, las autoridades de muchos países se abstienen de aprobar el cannabis para uso médico. De hecho, incluso hasta la fecha, el público no concibe el cannabis como una sustancia segura y, en su mayor parte, es tratado como una sustancia ilícita en casi todos los países del mundo.

35 Para que sustancias naturales como el cannabis sean utilizadas como productos farmacéuticos "convencionales", estas sustancias naturales deben estar disponibles de tal manera que el uso de sus principios activos pueda cumplir con la normativa y prácticas farmacéuticas habituales en términos de dosificación y pauta posológica.

40 Los problemas asociados con el uso del cannabis como sustancia natural pueden ejemplificarse en una encuesta reciente sobre los patrones y la prevalencia del uso medicinal del cannabis, completada por 953 participantes de 31 países. La encuesta mostró que la administración pulmonar de cannabis es la vía de administración más preferida utilizada por el 86,6 % (62,9 % para fumar y 23,7 % para vaporizar) de los participantes. El modo de administración oral de cannabis en comestibles había sido utilizado por el 10,3 % de los participantes, mientras que solo el 2,3 % de los participantes utilizaron extractos de cannabis administrados por vía bucal (Sativex®) o cannabinoides sintéticos (Marinol® y Nabilone®) administrados por vía oromucosa en forma de comprimidos. Esto se puede atribuir, en parte, a la absorción lenta e imprevisible de los cannabinoides con la administración oral, que deriva a menudo en un inicio retardado y, en ocasiones, en un alcance insatisfactorio de analgesia. Un estudio aleatorio, controlado, con enmascaramiento doble y con doble simulación sobre la administración oromucosa de cannabis reveló un patrón farmacocinético similar al del uso oral.

50 Fumar productos de la planta de cannabis demuestra un método rápido y eficaz de administración de cannabinoides. Cuando se fuman productos de cannabis, los niveles plasmáticos de THC aumentan rápidamente, aunque las concentraciones pico se producen habitualmente a los 1-3 minutos, generándose la primera aparición de los efectos tras aproximadamente 7 minutos. Sin embargo, la variabilidad en la profundidad de la inhalación, la duración de la bocanada, el tiempo de retención de la respiración y el hecho de que se supone que aproximadamente el 30 % de la dosis de THC se destruye por pirólisis mientras se fuma, derivan en una biodisponibilidad heterogénea que oscila entre el 2-56 %. Además de la biodisponibilidad variable, los subproductos pirolíticos relacionados con el hecho de fumar, que puede causar diversas enfermedades, hacen que fumar sea una metodología de administración de cannabinoides poco deseada.

60 Se ha avanzado un poco más mediante el desarrollo de técnicas de vaporización de cannabis destinadas a administrar cannabinoides inhalados y evitar los peligros respiratorios de fumar. Aunque la temperatura en el centro de un cigarrillo encendido es de 750 a 800 °C, la vaporización del cannabis se puede producir a 170-190 °C. A dicho intervalo de temperatura, se forman cannabinoides activos, así como vapores de flavonoides y terpenoides, por debajo del punto de combustión (230-235 °C), en el que se generan compuestos pirolíticos tóxicos. Se ha demostrado que la técnica de vaporización reduce la formación de monóxido de carbono y compuestos altamente cancerígenos, como los

hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), benceno y alquitrán.

Algunos ensayos clínicos recientes que incluyeron una población de pacientes que padecían dolor neuropático crónico de diversas etiologías señalaron que las dosis bajas de Δ^9 -THC tenían un cociente beneficio-riesgo favorable. Ware *et al.* [en Canadian Medical Association CMAJ. 2010; 182(14):E694-701] informaron de que, en comparación con el placebo, una sola inhalación de humo de 25 ± 1 mg de cannabis, que contenía un 9,4 % de Δ^9 -THC (una dosis estimada de 2,35 mg basada en el Δ^9 -THC total disponible), tomada tres veces al día durante 5 días, se asociaba con una elevación media de la $C_{\text{máx}}$ de 45 ng/ml y una disminución del 11,4 % en la intensidad media diaria del dolor. En otro ensayo clínico, Wilsey *et al.* [en J Pain. 2013; 14 (2): 136-48] informaron de que la inhalación de 10,3 mg vaporizados del Δ^9 -THC total disponible, divididos en dos sesiones, separados por un intervalo de dos horas, se asociaban con una reducción del 31 % y del 25 % de la intensidad del dolor, 3 y 5 horas, respectivamente. El aumento de la dosis de THC a 28,2 mg produjo una respuesta equianalgésica que se mantuvo estable en dichos momentos. En un segundo ensayo clínico, Wilsey *et al.* [en J Pain. 2008; 9(6):506-21] informó de que se producían niveles idénticos de analgesia en cada nivel de dosis acumulativa al fumar 19 mg (dosis intermedia) o 34 mg de Δ^9 -THC total disponible (dosis alta), divididos en 3 dosis, alcanzando una meseta o "efecto techo" de 45 % de reducción del dolor neuropático.

Sin embargo, ninguno de los dispositivos de vaporización sin humo actualmente conocidos se puede utilizar para administrar cannabis según la normativa y prácticas farmacéuticas comunes. La liberación pulmonar de cannabinoides en la fase de vapor varía dentro de y entre dosis debido a la estimación visual subjetiva de la cantidad de dosis cargada por el usuario, las inhalaciones asincrónicas repetidas de la misma dosis cargada, la dinámica de inhalación desigual y a la condensación de vapores que depende del tiempo en las superficies internas del dispositivo. En consecuencia, los vaporizadores que se utilizan hoy en día hacen que la dosificación farmacéutica adecuada y la monitorización de la pauta posológica médica sean poco realistas o poco prácticas.

Además de la capacidad de controlar la cantidad vaporizada de principios farmacéuticamente activos de una sustancia vegetal natural en términos de precisión y uniformidad, el problema de la dosificación y la pauta posológica asociada con los métodos actuales para la administración pulmonar de tales principios se resuelve normalmente por medio de ensayo y error en función de la percepción subjetiva del usuario, ya que la medición de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos sigue estando fuera del alcance de la mayoría de los usuarios.

El documento WO 2012/085919, de los cesionarios actuales, divulga un dispositivo de inhalación para la extracción/vaporización controlada de principios activos de material vegetal mediante la aplicación de calor, en donde el material vegetal está organizado como un cartucho y el dispositivo está configurado para vaporizar una cantidad precisa de un principio de manera altamente reproducible. El inhalador comprende porciones de material vegetal cargadas y pesadas previamente, cada una asociada con un elemento calefactor especializado, diseñado para aplicar calor a la materia del material vegetal para así vaporizar una o más sustancias activas del material vegetal. La FIG. 1 de la técnica anterior expone una fotografía de un ejemplo de tal dispositivo.

La técnica anterior adicional incluye la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2005/0268911, que divulga dispositivos y métodos para arrastrar una sustancia dentro de un flujo de aire; y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2011/0192399, que divulga un vaporizador para vaporizar una sustancia, así como las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. n.º 20050087189 y 20070240712 y las patentes de EE. UU. n.º 6.622.723, 6.830.046, 8.204.729, 8.333.197 y 8.474.453.

La técnica anterior incluye la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2013/276799, de los cesionarios actuales; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2012/304990 de Todd, que divulga "Esta invención se refiere a una nueva tecnología que permite la administración de Cannabis a pacientes con fines médicos. En una realización, esta invención es un componente de un sistema de tecnologías, procesos y conceptos que crea un nuevo método de producción, suministro, administración y regulación del uso de cannabis medicinal" (Resumen); la publicación de solicitud de patente europea 1358902 de Hewlett Packard Co., que divulga "La presente invención proporciona un inhalador de dosis medida (10) que incluye un mecanismo de expulsión (14) con al menos una cámara (42) para contener un medicamento (38). El mecanismo de expulsión (14) está configurado para efectuar la expulsión controlada del medicamento (38) desde la cámara (42). El inhalador (10) incluye, además, un controlador (50) configurado para enviar señales electrónicas al mecanismo de expulsión (14) para dirigir la expulsión del medicamento (38) desde dicha cámara (42), y configurado para alterar selectivamente la dosificación del medicamento (38) mediante cambios seleccionados en dicha señal electrónica". (Resumen); y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2010/250280 de Sutherland, que divulga "Esta invención se refiere a un sistema para la gestión de datos relacionados con el uso de un dispositivo de administración de medicamentos por parte de pacientes. El dispositivo de administración de medicamentos incluye: una fuente de medicamento, un medio de dispensación de medicamentos, un medio de recopilación de datos para recopilar datos relacionados con el uso del dispositivo de administración de medicamentos por parte del paciente, un medio de almacenamiento de datos para almacenar los datos, y un medio de comunicación para transmitir los datos a al menos un servicio web. El al menos un servicio web puede compartir preferentemente los datos con al menos un programa informático. El al menos un servicio web también se puede adaptar para recibir información o datos desde al menos un programa informático, que pueden quedar en cola, almacenarse o transmitirse al dispositivo de administración de medicamentos". El documento

WO2008116165 también se refiere a la administración de medicamentos por inhalación. (Resumen).

Sumario de la invención

- 5 La invención está definida en la reivindicación adjunta 1. Las realizaciones divulgadas en el presente documento se consideran ejemplos, a menos que se definan como realizaciones de la invención. Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método de administración pulmonar a un sujeto, encontrándose al menos un principio farmacológicamente activo en un material vegetal, comprendiendo el método la administración pulmonar del principio al sujeto utilizando un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para vaporizar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio al calentar de manera controlada el material vegetal, en donde la al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio se selecciona para lograr al menos un efecto farmacocinético (FC) predeterminado y/o al menos un efecto farmacodinámico (FD) predeterminado inducido por el principio en cuestión.
- 10
- 15 Según algunas realizaciones, la cantidad vaporizada predeterminada se determina en función de al menos un efecto FC y/o al menos un efecto FD relacionado con una población.

Según algunas realizaciones, el método incluye, además, ajustar la cantidad vaporizada predeterminada para lograr el efecto FC predeterminado y/o el efecto FD predeterminado en función de datos indicativos de al menos un efecto FC y/o al menos un efecto FD inducido por el principio en cuestión.
- 20 Según algunas realizaciones, el método incluye, además, generar los datos monitorizando el al menos un efecto FC y/o el al menos un efecto FD inducido por el principio en cuestión.
- 25 Según algunas realizaciones, el método incluye la administración pulmonar de al menos dos cantidades vaporizadas predeterminadas según una pauta posológica predefinida.

Según algunas realizaciones, el método incluye ajustar la pauta posológica para lograr el efecto FC predeterminado y/o el efecto FD predeterminado en función de al menos un efecto FC y/o al menos un efecto FD inducido por el principio en cuestión.
- 30 Según algunas realizaciones, el método incluye, además, generar los datos monitorizando el al menos un efecto FC y/o el al menos un efecto FD inducido por el principio en cuestión.
- 35 Según algunas realizaciones, monitorizar un efecto FC y/o un efecto FD incluye recibir datos que indiquen al menos un efecto FD en el sujeto desde al menos un sensor que esté en comunicación con un controlador asociado con el dispositivo inhalador.
- 40 Según algunas realizaciones, el ajuste de la cantidad vaporizada predeterminada y/o la pauta posológica se basa en los datos recibidos a través de un dispositivo de interfaz de usuario.

Según algunas realizaciones, el ajuste de la cantidad vaporizada predeterminada y/o la pauta posológica se efectúa en tiempo real.
- 45 Según algunas realizaciones, la monitorización de un efecto FC y/o un efecto de FD inducido por el principio en el sujeto se efectúa a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar.

Según algunas realizaciones, el efecto FC incluye una concentración del principio en un volumen determinado de un fluido corporal y una concentración del principio en una masa determinada de tejido corporal.
- 50 Según algunas realizaciones, el efecto FD incluye un efecto deseado, un efecto no deseado, un efecto terapéutico, un efecto adverso y el nivel de un biomarcador.
- 55 Según algunas realizaciones, el método incluye ajustar al menos uno del efecto FC predeterminado y/o el efecto FD predeterminado, en función de los datos recibidos a través de un dispositivo de interfaz de usuario.

Según algunas realizaciones, en donde el efecto FD predeterminado pertenece a un perfil FD predeterminado, que oscila entre un nivel mínimo del efecto deseado y un nivel de efecto no deseado.
- 60 Según algunas realizaciones de la divulgación, el perfil FD predeterminado oscila entre un nivel mínimo del efecto deseado y un nivel mínimo del efecto no deseado.

Según algunas realizaciones, el perfil FD predeterminado oscila entre un nivel mínimo del efecto deseado y un nivel superior al nivel mínimo del efecto no deseado.
- 65 Según algunas realizaciones, definir al menos uno del efecto deseado y/o el efecto no deseado comprende recibir

instrucciones del sujeto.

Según algunas realizaciones, el biomarcador incluye un biomarcador detectado de forma invasiva y un biomarcador detectado de forma no invasiva.

5 Según algunas realizaciones, los biomarcadores detectados de forma no invasiva incluyen: frecuencia cardíaca, nivel de oxigenación (SpO₂), tensión arterial, la frecuencia respiratoria, temperatura corporal, volumen de inhalación, expresión facial, fasciculaciones, calambres musculares, espasmos, sudoración, coordinación mano-ojo, expansión vascular ocular, enrojecimiento de la conjuntiva y/o la esclerótica, variación en la presión intraocular, habilidad motora, ataxia, taquicardia sinusal, temblores, arritmia cardíaca, nivel de conductancia/impedancia de la piel, crisis epilépticas, electromiografía (EMG), electrocardiograma (ECG), foto-pletismograma (PPG), respuesta galvánica de la piel (GSR), inhibición visual azul-marrón, inhibición visual de máscara H, inhibición auditiva latente, inhibición visual latente, colores y palabras de Stroop, reacción simple (tarea de conflicto), conmutación de conjuntos cognitivos, razonamiento lógico, tiempo de toma de decisiones, procesamiento rápido de información, laberinto de percepción, conducción simulada, búsqueda visual, estimación del tiempo, percepción del tiempo, búsqueda visual, búsqueda atencional, copia de símbolos, cancelación de carta, tachado alfabético, cancelación D2, Brickenkamp D2, prueba de copia dígitos (DDCT), prueba de sustitución símbolo-dígito (SDST), prueba de sustitución dígito-símbolo (DSST), vigilancia de dígitos, vigilancia, prueba de vigilancia auditiva, tarea de vigilancia de Wesnes/Warburton, procesamiento rápido de información, atención dividida CRT+seguimiento, atención selectiva, tarea de atención enfocada, tarea de atención emocional, fusión de aleteo auditivo, fusión flash, fusión crítica de parpadeo (CFF), atención continua, aprendizaje emparejado-asociado, aprendizaje de listas de palabras, prueba de 15 palabras, acondicionamiento introductorio, retardo en el recuerdo de palabras, retardo en el reconocimiento de palabras, retardo en el reconocimiento de imágenes, presentación de palabras, reconocimiento de palabras, memoria de trabajo numérica, memoria numérica, escaneo de memoria, Brown/Peterson auditiva, Brown/Peterson visual, memoria espacial visual, prueba de imagen fragmentada, prueba de Pauli, expansión de bloques, expansión de dígitos, expansión de dígitos (hacia adelante), expansión de dígitos (hacia atrás), vocabulario WAIS, similitud WAIS, fluidez de palabras, fluidez verbal, tiempo de actuación (retardo en reconocimiento de palabras), tiempo de actuación (memoria de trabajo numérica), tiempo de ejecución (vigilancia de dígitos), tiempo de ejecución (procesamiento rápido de información), tiempo de ejecución (retardo en reconocimiento de imágenes), tiempo de actuación (procesamiento de información visual), CRT de tiempo de reacción simple, RT visual complejo, RT de elección visual, VRT, velocidad de respuesta visual, ART, RT acústico, rastreo de laberinto de alambre, espiral aritmética, tarea de seguimiento crítico, prueba de trazo, complejo de seguimiento, sistema Viena de seguimiento (Viena Test System), flexibilidad de cierre, diseño de bloques WAIS, comparación de imágenes WAIS, copia de dígitos, motor manipulador, habilidades motrices finas, análisis grafológico, golpeo de placas, coordinación de alcance lateral mano brazo, alcance aleatorio del brazo visual, control y coordinación motora, comportamiento motor.

40 Según algunas realizaciones, el efecto deseado corresponde a un síntoma que incluye dolor, migraña, depresión, déficit de función cognitiva, déficit de atención, hiperactividad, trastornos de ansiedad, diarrea, náuseas, vómitos, insomnio, delirios, variaciones del apetito, disfunción sexual, espasticidad, aumento de la presión intraocular, disfunción de la vejiga, tics, síntomas de Tourette, síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT), síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), hipertensión, síntomas hemorrágicos, choque séptico y cardiogénico, adicción y dependencia a las drogas, síntomas de abstinencia, temblores y otros trastornos del movimiento.

45 Según algunas realizaciones, el efecto FD es un efecto psicotrópico y/o un efecto somático.

50 Según algunas realizaciones, el efecto psicotrópico corresponde a un síntoma que incluye paranoia, ansiedad, ataques de pánico, euforia, pseudoalucinación, ataxia, efectos sedantes, variación de la percepción consciente, jovialidad, metacognición e introspección, aumento de recuerdos (memoria episódica), amnesia, variación de la sensualidad, una variación en la percepción de la sensibilidad y una variación en la libido, mareo, ataxia, euforia, alteraciones perceptivas, distorsión del tiempo, intensificación de las experiencias sensoriales comunes, memoria a corto plazo y atención, reacciones alteradas, actividades especializadas, fluidez verbal, dependencia y depresión.

55 Según algunas realizaciones, el efecto somático corresponde a un síntoma que incluye náuseas, fasciculaciones, calambres de relajación muscular, espasmos, sudoración, ataxia, variación en la actividad motora, sequedad de boca y sensación de manos y pies fríos o calientes, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento del flujo sanguíneo cerebral, dilatación de los conductos bronquiales, dilatación de los vasos sanguíneos, enrojecimiento de los ojos y dilatación de las pupilas, boca seca, sed, hambre o ansia de comida.

60 Según algunas realizaciones, el método expuesto en el presente documento sirve para la administración pulmonar a un sujeto de al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, estando al menos uno de ellos en al menos un material vegetal, comprendiendo el método administrar de forma independiente los principios al sujeto usando el dispositivo configurado para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio, en donde el calentamiento se efectúa de manera que la primera cantidad vaporizada predeterminada se administra al sujeto sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente

con la segunda cantidad vaporizada predeterminada.

Según algunas realizaciones, la planta incluye *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Acacia* spp., *Amanita muscaria*, yagé, *Atropa belladonna*, *Areca catechu*, *Brugmansia* spp., *Brunfelsia latifolia*, *Desmanthus illinoensis*, *Banisteriopsis caapi*, *Trichocereus* spp., *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Cestrum* spp., *Erythroxylum coca*, *Solenostemon scutellarioides*, *Arundo donax*, *Coffea arabica*, *Datura* spp., *Desfontainia* spp., *Diplopterys cabrerana*, *Ephedra sinica*, *Claviceps purpurea*, *Paullinia cupana*, *Argyrea nervosa*, *Hyoscyamus niger*, *Tabernanthe iboga*, *Lagochilus inebrians*, *Justicia pectoralis*, *S. bracteatum tortuosum*, *Piper methysticum*, *Catha edulis*, *Mitragyna speciosa*, *Leonotis leonurus*, *Nymphaea* spp., *Nelumbo* spp., *Sophora secundiflora*, *Mucuna pruriens*, *Mandragora officinarum*, *Mimosa tenuiflora*, *Ipomoea violacea*, *Psilocybe* spp., *Panaeolus* spp., *Myristica fragrans*, *Turbina Corymbosa*, *Passiflora incarnata*, *Lophophora williamsii*, *Phalaris* spp., *Duboisia hopwoodii*, *Papaver somniferum*, *Psychotria viridis* spp., *Salvia divinorum*, *Combretum quadrangulare*, *Trichocereus pachanoi*, *Heimia salicifolia*, *Stipa robusta*, *Solandra* spp., *Hypericum perforatum*, *Peganum harmala*, *Tabernaemontana* spp., *Camellia sinensis*, *Nicotiana tabacum*, *rusticum*, *Viola theiodora*, *Voacanga africana*, *Lactuca virosa*, *Artemisia absinthium*, *Ilex paraguariensis*, *Anadenanthera* spp., *Corynanthe yohimbe*, *Calea zacatechichi*, *Coffea* spp. (*Rubiaceae*), *Sapindaceae*, *Camellia* spp., *Malvaceae* spp., *Aquifoliaceae* spp., *Hoodia* spp., *Chamomilla recutita*, *Passiflora incarnata*, *Camellia sinensis*, *Mentha piperita*, *Mentha spicata*, *Rubus idaeus*, *Eucalyptus globulus*, *Lavandula officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Melissa officinalis*, *Aloe vera*, angélica, anís, ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), *Berberis*, marrubio fétido, loto azul, bardana, manzanilla, alcaravea, uña de gato, clavo, consuelda, seda de maíz, grama, damiana, damiana, diente de león, efedra, eucalipto, onagra, hinojo, matricaria, árbol de flecos, ajo, jengibre, ginkgo, ginseng, vara de oro, sello de oro, centella asiática, té verde, guaraná, espino, lúpulo, cola de caballo, hisopo, nuez de cola, kratom, lavanda, melisa, regaliz, cola de león (dagga salvaje), raíz de maca, malvavisco, reina de los prados, cardo de leche, agripalma, pasiflora, pasiflora, menta, amapola espinosa, portulaca, hoja de frambuesa, amapola silvestre, salvia, saw palmetto, bala, sinicuichi (abridor de sol), hierbabuena, cálamo aromático, alharma (*Peganum harmala*), tomillo, cúrcuma, valeriana, ñame salvaje, ajeno, milenrama, yerba mate, yohimbe, y cualquier parte y combinación de los mismos.

Según algunas realizaciones, la planta incluye *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*.

Según algunas realizaciones, el principio farmacológicamente activo incluye Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBDL), cannabicitol (CBL), cannabielsoína (CBE), cannabidivarina (CBDV), tetrahydrocannabivarina (THCV) y cannabitol (CBT).

Según algunas realizaciones, el principio farmacológicamente activo incluye Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

Según un aspecto de las realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un sistema para administrar a un sujeto por vía pulmonar al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentre en un material vegetal, que incluye:

un dispositivo inhalador de dosis medida, configurado para vaporizar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio al calentar de forma controlada el material vegetal; y

un controlador en comunicación con el dispositivo inhalador, configurado para seleccionar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio para lograr al menos un efecto FC predeterminado y/o al menos un efecto FD predeterminado inducido por el principio en el sujeto.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método para la administración pulmonar a un sujeto de al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, estando al menos uno de ellos en al menos un material vegetal, el método incluye administrar de forma independiente los principios al sujeto usando un dispositivo inhalador de dosis medida, configurado para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio tras calentar de manera controlada el material vegetal, en donde el calentamiento se efectúa de manera que la primera cantidad vaporizada predeterminada se administra al sujeto sucesivamente, de forma concomitante y/o al menos solapándose parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada, y en donde cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios induce en el sujeto de forma independiente al menos un efecto farmacocinético (FC) y/o al menos un efecto farmacodinámico (FD).

Según algunas realizaciones, el intervalo de tiempo entre la administración del primer principio y la administración del segundo oscila entre cero minutos y 30 minutos.

Según algunas realizaciones, el efecto FD incluye un efecto deseado, un efecto no deseado, un efecto terapéutico, un efecto adverso y el nivel de un biomarcador.

Según algunas realizaciones, la cantidad vaporizada predeterminada del primer principio afecta al nivel del efecto de FD inducido por el segundo principio.

Según algunas realizaciones, la cantidad vaporizada predeterminada del primer principio aumenta el nivel del efecto deseado inducido por el segundo principio.

- 5 Según algunas realizaciones, la cantidad vaporizada predeterminada del primer principio reduce el nivel del efecto no deseado inducido por el segundo principio.

Según algunas realizaciones, el primer principio y el segundo principio inducen sinérgicamente un efecto deseado.

- 10 Según algunas realizaciones, cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios se selecciona para lograr al menos un efecto FC predeterminado y/o al menos un efecto FD predeterminado inducido en el sujeto de forma independiente por cada uno de los principios.

- 15 Según algunas realizaciones, cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios se determina en función de al menos un efecto FC y/o al menos un efecto FD relacionado con una población.

- 20 Según algunas realizaciones, el método incluye, además, ajustar al menos una de la primera cantidad vaporizada predeterminada y la segunda cantidad vaporizada predeterminada para lograr el efecto FC predeterminado y/o el efecto FD predeterminado en función de los datos indicativos de al menos un efecto FC y/o al menos un efecto FD inducido en el sujeto por el principio.

Según algunas realizaciones, el método incluye, además, generar los datos monitorizando el al menos un efecto FC y/o el al menos un efecto FD inducido en el sujeto por al menos uno del primer principio y el segundo principio.

- 25 Según algunas realizaciones, el método incluye, además, la administración pulmonar de al menos dos cantidades vaporizadas predeterminadas de al menos uno del primer principio y el segundo principio según una pauta posológica predefinida.

- 30 Según algunas realizaciones, el método incluye, además, ajustar la pauta posológica para lograr el efecto FC predeterminado y/o el efecto FD predeterminado en función del al menos un efecto FC y/o el al menos un efecto FD inducido en el sujeto por al menos uno del primer principio y el segundo principio.

- 35 Según algunas realizaciones, el método incluye, además, generar los datos monitorizando el al menos un efecto FC y/o el al menos un efecto FD inducido en el sujeto por al menos uno del primer principio y el segundo principio.

Según algunas realizaciones, la monitorización del efecto FC y/o del efecto FD se efectúa a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar.

- 40 Según algunas realizaciones, la monitorización incluye recibir datos que indiquen al menos un efecto FD en el sujeto desde al menos un sensor que está en comunicación con un controlador asociado con el dispositivo inhalador.

Según algunas realizaciones, el ajuste se basa en los datos recibidos a través de un dispositivo de interfaz de usuario.

- 45 Según algunas realizaciones, el ajuste se efectúa en tiempo real.

Según algunas realizaciones, la monitorización del efecto FC y/o el efecto FD inducido en el sujeto por al menos uno del principio y el segundo principio se efectúa a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar.

- 50 Según algunas realizaciones, el efecto FC incluye una concentración de cada uno de los principios en un volumen determinado de un fluido corporal y una concentración de cada uno de los principios en una masa determinada de un tejido corporal.

- 55 Según algunas realizaciones, el efecto FD pertenece a un perfil FD predeterminado, que oscila entre un nivel mínimo del efecto deseado y un nivel de efecto no deseado.

Según algunas realizaciones, el perfil FD predeterminado oscila entre un nivel mínimo del efecto deseado y un nivel mínimo del efecto no deseado.

- 60 Según algunas realizaciones, el perfil FD predeterminado oscila entre un nivel mínimo del efecto deseado y un nivel superior al nivel mínimo del efecto no deseado.

Según algunas realizaciones, definir al menos uno del efecto deseado y/o el efecto no deseado incluye recibir instrucciones del sujeto.

- 65 Según algunas realizaciones, el biomarcador incluye un biomarcador detectado de forma invasiva y un biomarcador

detectado de forma no invasiva.

Según algunas realizaciones, el biomarcador detectado de forma no invasiva incluye: frecuencia cardíaca, nivel de oxigenación (SpO₂), tensión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, volumen de inhalación, expresión facial, fasciculaciones, calambres musculares, espasmos, sudoración, coordinación mano-ojo, expansión vascular ocular, enrojecimiento de la conjuntiva y/o la esclerótica, variación en la presión intraocular, habilidad motora, ataxia, taquicardia sinusal, temblores, arritmia cardíaca, nivel de conductancia/impedancia de la piel, crisis epilépticas, electromiografía (EMG), electrocardiograma (ECG), foto-pletismograma (PPG), respuesta galvánica de la piel (GSR), inhibición visual azul-marrón, inhibición visual de máscara H, inhibición auditiva latente, inhibición visual latente, colores y palabras de Stroop, reacción simple (tarea de conflicto), conmutación de conjuntos cognitivos, razonamiento lógico, tiempo de toma de decisiones, procesamiento rápido de información, laberinto de percepción, conducción simulada, búsqueda visual, estimación del tiempo, percepción del tiempo, búsqueda visual, búsqueda atencional, copia de símbolos, cancelación de carta, tachado alfabético, cancelación D2, Brickenkamp D2, prueba de copia dígitos (DDCT), prueba de sustitución símbolo-dígito (SDST), prueba de sustitución dígito-símbolo (DSST), vigilancia de dígitos, vigilancia, prueba de Pauli, expansión de bloques, expansión de dígitos, expansión de dígitos (hacia adelante), expansión de dígitos (hacia atrás), vocabulario WAIS, similitud WAIS, fluidez de palabras, fluidez verbal, tiempo de actuación (retardo en reconocimiento de palabras), tiempo de actuación (memoria de trabajo numérica), tiempo de ejecución (vigilancia de dígitos), tiempo de ejecución (procesamiento rápido de información), tiempo de ejecución (retardo en reconocimiento de imágenes), tiempo de actuación (procesamiento de información visual), CRT de tiempo de reacción simple, RT visual complejo, RT de elección visual, VRT, velocidad de respuesta visual, ART, RT acústico, rastreo de laberinto de alambre, espiral aritmética, tarea de seguimiento crítico, prueba de trazo, complejo de seguimiento, sistema Viena de seguimiento (Viena Test System), flexibilidad de cierre, diseño de bloques WAIS, comparación de imágenes WAIS, copia de dígitos, motor manipulador, habilidades motrices finas, análisis grafológico, golpeo de placas, coordinación de alcance lateral mano brazo, alcance aleatorio del brazo visual, control y coordinación motora, comportamiento motor.

Según algunas realizaciones, el efecto deseado corresponde a un síntoma, el síntoma incluye dolor, migraña, depresión, déficit de función cognitiva, déficit de atención, hiperactividad, trastornos de ansiedad, diarrea, náuseas, vómitos, insomnio, delirios, variaciones del apetito, disfunción sexual, espasticidad, aumento de la presión intraocular, disfunción de la vejiga, tics, síntomas de Tourette, síntomas del trastorno de estrés posttraumático (TEPT), síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), hipertensión, síntomas hemorrágicos, choque séptico y cardiogénico, adicción y dependencia a las drogas, síntomas de abstinencia, temblores y otros trastornos del movimiento.

Según algunas realizaciones, el efecto FD es un efecto psicotrópico y/o un efecto somático.

Según algunas realizaciones, el efecto psicotrópico corresponde a un síntoma, el síntoma incluye paranoia, ansiedad, ataques de pánico, euforia, pseudoalucinación, ataxia, efectos sedantes, variación de la percepción consciente, jovialidad, metacognición e introspección, aumento de recuerdos (memoria episódica), amnesia, variación de la sensualidad, una variación en la percepción de la sensibilidad y una variación en la libido, mareo, ataxia, euforia, alteraciones perceptivas, distorsión del tiempo, intensificación de las experiencias sensoriales comunes, memoria a corto plazo y atención, reacciones alteradas, actividades especializadas, fluidez verbal, dependencia y depresión.

Según algunas realizaciones, el efecto somático corresponde a un síntoma, el síntoma incluye náuseas, fasciculaciones, calambres de relajación muscular, espasmos, sudoración, ataxia, variación en la actividad motora, sequedad de boca y sensación de manos y pies fríos o calientes, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento del flujo sanguíneo cerebral, dilatación de los conductos bronquiales, dilatación de los vasos sanguíneos, enrojecimiento de los ojos y dilatación de las pupilas, boca seca, sed, hambre o ansia de comida.

Según algunas realizaciones, la al menos una planta incluye *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Acacia* spp., *Amanita muscaria*, yagé, *Atropa belladonna*, *Areca catechu*, *Brugmansia* spp., *Brunfelsia latifolia*, *Desmanthus illinoensis*, *Banisteriopsis caapi*, *Trichocereus* spp., *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Cestrum* spp., *Erythroxylum coca*, *Solenostemon scutellarioides*, *Arundo donax*, *Coffea arabica*, *Datura* spp., *Desfontainia* spp., *Diplopterys cabrerana*, *Ephedra sinica*, *Claviceps purpurea*, *Paullinia cupana*, *Argyrea nervosa*, *Hyoscyamus niger*, *Tabernanthe iboga*, *Lagochilus inebrians*, *Justicia pectoralis*, *S. braceletium tortuosum*, *Piper methysticum*, *Catha edulis*, *Mitragyna speciosa*, *Leonotis leonurus*, *Nymphaea* spp., *Nelumbo* spp., *Sophora secundiflora*, *Mucuna pruriens*, *Mandragora officinarum*, *Mimosa tenuiflora*, *Ipomoea violacea*, *Psilocybe* spp., *Panaeolus* spp., *Myristica fragrans*, *Turbina corymbosa*, *Passiflora incarnata*, *Lophophora williamsii*, *Phalaris* spp., *Duboisia hopwoodii*, *Papaver somniferum*, *Psychotria viridis* spp., *Salvia divinorum*, *Combretum quadrangulare*, *Trichocereus pachanoi*, *Heimia*

salicifolia, *Stipa robusta*, *Solandra* spp., *Hypericum perforatum*, *Peganum harmala*, *Tabernaemontana* spp., *Camellia sinensis*, *Nicotiana tabacum*, *rusticum*, *Viola theiodora*, *Voacanga africana*, *Lactuca virosa*, *Artemisia absinthium*, *Ilex paraguariensis*, *Anadenanthera* spp., *Corynanthe yohimbe*, *Calea zacatechichi*, *Coffea* spp. (*Rubiaceae*), *Sapindaceae*, *Camellia* spp., *Malvaceae* spp., *Aquifoliaceae* spp., *Hoodia* spp., *Chamomilla recutita*, *Passiflora incarnata*, *Camellia sinensis*, *Mentha piperita*, *Mentha spicata*, *Rubus idaeus*, *Eucalyptus globulus*, *Lavandula officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Melissa officinalis*, *Aloe vera*, angélica, anís, ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), *Berberis*, marrubio fétido, loto azul, bardana, manzanilla, alcaravea, uña de gato, clavo, consuelda, seda de maíz, grama, damiana, damiana, diente de león, efedra, eucalipto, onagra, hinojo, matricaria, árbol de flecos, ajo, jengibre, ginkgo, ginseng, vara de oro, sello de oro, centella asiática, té verde, guaraná, espino, lúpulo, cola de caballo, hisopo, nuez de cola, kratom, lavanda, melisa, regaliz, cola de león (dagga salvaje), raíz de maca, malvavisco, reina de los prados, cardo de leche, agripalma, pasiflora, pasiflora, menta, amapola espinosa, portulaca, hoja de frambuesa, amapola silvestre, salvia, saw palmetto, bala, sinicuichi (abridor de sol), hierbabuena, cálamo aromático, alharma (*Peganum harmala*), tomillo, cúrcuma, valeriana, ñame salvaje, ajeno, milenrama, yerba mate, yohimbe, y cualquier parte y combinación de los mismos.

Según algunas realizaciones, la al menos una planta incluye *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*.

Según algunas realizaciones, al menos uno del primer principio farmacológicamente activo y el segundo principio farmacológicamente activo incluye Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBDL), cannabicitol (CBL), cannabielsoína (CBE), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabitrilol (CBT).

Según algunas realizaciones, al menos uno del primer principio farmacológicamente activo y el segundo principio farmacológicamente activo incluye Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un sistema para la administración pulmonar a un sujeto de al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, al menos uno de los cuales está en al menos un material vegetal, incluyendo el sistema:

un dispositivo inhalador de dosis medida configurado de forma independiente, que administra los principios al sujeto calentando el al menos un material vegetal para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio; y
un controlador en comunicación con el dispositivo inhalador, configurado para efectuar el calentamiento del primer vaporizado predeterminado sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada.
en donde cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios se selecciona para inducir en el sujeto de forma independiente al menos un efecto FC y/o al menos un efecto FD.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un sistema que incluye:

un dispositivo inhalador de dosis medida para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal, calentando de forma controlada el material vegetal para vaporizar la al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio; y
un controlador en comunicación con el dispositivo inhalador, configurada para controlar la cantidad vaporizada predeterminada en función de los datos que indican al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio en el sujeto.

Según algunas realizaciones, los datos se pueden obtener a través de al menos un sensor configurado para monitorizar el efecto farmacodinámico y/o mediante un dispositivo de interfaz de usuario configurado para introducir datos obtenibles desde al menos un sensor para monitorizar el efecto farmacodinámico.

Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para recibir datos de configuración de funcionamiento en relación con la cantidad vaporizada predeterminada desde un dispositivo de control remoto.

Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para recibir los datos del sensor y/o del dispositivo de interfaz de usuario.

Según algunas realizaciones, el controlador está en comunicación directa y/o indirecta con el sensor y/o el dispositivo de interfaz.

Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada controlando al menos uno de un flujo de aire, una temperatura de calentamiento, un índice de calentamiento, un patrón de calentamiento, una duración de calentamiento y cualquier combinación de los mismos.

Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada controlando el tiempo de administración pulmonar.

Según algunas realizaciones, el control se efectúa en tiempo real.

5 Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para ajustar la cantidad vaporizada predeterminada y así lograr un efecto farmacocinético predeterminado y/o un efecto farmacodinámico predeterminado en función del efecto farmacodinámico.

10 Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para efectuar el ajuste de la cantidad vaporizada predeterminada en tiempo real.

Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para efectuar una pauta posológica predefinida que incluye administrar al menos dos cantidades vaporizadas predeterminadas.

15 Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para ajustar la pauta posológica a fin de lograr un efecto farmacocinético predeterminado y/o un efecto farmacodinámico predeterminado en función del efecto farmacodinámico.

20 Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para efectuar el ajuste de la pauta posológica en tiempo real.

Según algunas realizaciones, el sistema incluye al menos un sensor configurado para monitorizar el efecto farmacodinámico.

25 Según algunas realizaciones, el sistema incluye un dispositivo de interfaz de usuario.

Según algunas realizaciones, el dispositivo de interfaz de usuario incluye un dispositivo de salida de datos para proporcionar información a al menos uno del sujeto, facultativo, unidad de memoria y dispositivo remoto.

30 Según algunas realizaciones, el dispositivo de interfaz de usuario incluye un dispositivo *smartphone*.

Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para monitorizar al menos uno del al menos un efecto farmacocinético predeterminado y/o el al menos un efecto farmacodinámico predeterminado en función de los datos recibidos a través del dispositivo de interfaz de usuario.

35 Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para efectuar el ajuste de la cantidad vaporizada predeterminada en tiempo real.

40 Según algunas realizaciones, el sensor incluye una pantalla táctil, un acelerómetro, un sensor de proximidad, un sensor de infrarrojos, una cámara, un magnetómetro, un sensor de ubicación y orientación del usuario, un giroscopio, una brújula, un micrófono, un termómetro, un sensor de humedad, un sensor de frecuencia cardíaca, un sensor de tensión arterial, un sensor de conductancia/impedancia de la piel, un nivel de oxigenación en sangre (SpO₂), un sensor de volumen de inhalación y un sensor de flujo de aire.

45 Según algunas realizaciones, el sistema incluye al menos una unidad de dosis, incluyendo la unidad de dosis el material vegetal.

Según algunas realizaciones, el sistema incluye una pluralidad de unidades de dosis, estando el dispositivo inhalador configurado para usar al menos una de las unidades de dosis.

50 Según algunas realizaciones, cada una de las unidades de dosis incluye un material vegetal que tiene una composición diferente del al menos un principio farmacológicamente activo.

55 Según algunas realizaciones, el controlador está configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada seleccionando al menos una de las unidades de dosis según la composición del al menos un principio farmacológicamente activo.

60 Según algunas realizaciones, el dispositivo inhalador configurado por el controlador para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, estando al menos uno de ellos en al menos un material vegetal, el dispositivo está configurado para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio, en donde el calentamiento se efectúa de manera que la primera cantidad vaporizada predeterminada se administra al sujeto sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada.

65

Según algunas realizaciones, la planta incluye *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Acacia* spp., *Amanita muscaria*, yagé, *Atropa belladonna*, *Areca catechu*, *Brugmansia* spp., *Brunfelsia latifolia*, *Desmanthus illinoensis*, *Banisteriopsis caapi*, *Trichocereus* spp., *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Cestrum* spp., *Erythroxylum coca*, *Solenostemon scutellarioides*, *Arundo donax*, *Coffea arabica*, *Datura* spp., *Desfontainia* spp., *Diplopterys cabrerana*, *Ephedra sinica*, *Claviceps purpurea*, *Paullinia cupana*, *Argyrea nervosa*, *Hyoscyamus niger*, *Tabernanthe iboga*, *Lagochilus inebrians*, *Justicia pectoralis*, *S. braceletium tortuosum*, *Piper methysticum*, *Catha edulis*, *Mitragyna speciosa*, *Leonotis leonurus*, *Nymphaea* spp., *Nelumbo* spp., *Sophora secundiflora*, *Mucuna pruriens*, *Mandragora officinarum*, *Mimosa tenuiflora*, *Ipomoea violacea*, *Psilocybe* spp., *Panaeolus* spp., *Myristica fragrans*, *Turbina Corymbosa*, *Passiflora incarnata*, *Lophophora williamsii*, *Phalaris* spp., *Duboisia hopwoodii*, *Papaver somniferum*, *Psychotria viridis* spp., *Salvia divinorum*, *Combretum quadrangulare*, *Trichocereus pachanoi*, *Heimia salicifolia*, *Stipa robusta*, *Solandra* spp., *Hypericum perforatum*, *Peganum harmala*, *Tabernaemontana* spp., *Camellia sinensis*, *Nicotiana tabacum*, *rusticum*, *Virola theiodora*, *Voacanga africana*, *Lactuca virosa*, *Artemisia absinthium*, *Ilex paraguariensis*, *Anadenanthera* spp., *Corynanthe yohimbe*, *Calea zacatechichi*, *Coffea* spp. (Rubiaceae), *Sapindaceae*, *Camellia* spp., *Malvaceae* spp., *Aquifoliaceae* spp., *Hoodia* spp., *Chamomilla recutita*, *Passiflora incarnata*, *Camellia sinensis*, *Mentha piperita*, *Mentha spicata*, *Rubus idaeus*, *Eucalyptus globulus*, *Lavandula officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Melissa officinalis*, *Aloe vera*, angélica, anís, ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), *Berberis*, marrubio fétido, loto azul, bardana, manzanilla, alcaravea, uña de gato, clavo, consuelda, seda de maíz, grama, damiana, damiana, diente de león, efedra, eucalipto, onagra, hinojo, matricaria, árbol de flecos, ajo, jengibre, ginkgo, ginseng, vara de oro, sello de oro, centella asiática, té verde, guaraná, espino, lúpulo, cola de caballo, hisopo, nuez de cola, kratom, lavanda, melisa, regaliz, cola de león (dagga salvaje), raíz de maca, malvavisco, reina de los prados, cardo de leche, agripalma, pasiflora, pasiflora, menta, amapola espinosa, portulaca, hoja de frambuesa, amapola silvestre, salvia, saw palmetto, bala, sinicuichi (abridor de sol), hierbabuena, cáalamo aromático, alharma (*Peganum harmala*), tomillo, cúrcuma, valeriana, fiame salvaje, ajeno, milenrama, yerba mate, yohimbe, y cualquier parte y combinación de los mismos.

Según algunas realizaciones, la planta incluye *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*.

Según algunas realizaciones, el principio farmacológicamente activo incluye Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabichromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBDL), cannabiciol (CBL), cannabielsoína (CBE), cannabidivarina (CBDV), tetrahydrocannabivarina (THCV) y cannabitol (CBT).

Según algunas realizaciones, el principio farmacológicamente activo incluye Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método de administración pulmonar a un sujeto de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal; el método incluye:

la administración pulmonar del principio al sujeto desde un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para vaporizar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de forma controlada el material vegetal; la monitorización de al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido en el sujeto por el principio;

el ajuste de la al menos una cantidad vaporizada predeterminada para así lograr al menos un efecto farmacocinético predeterminado y/o al menos un efecto farmacodinámico predeterminado en función de los datos generados a través de la monitorización.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método para registrar al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico, inducido por la administración pulmonar a un sujeto de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal; el método incluye:

la administración pulmonar al sujeto de una cantidad vaporizada predeterminada del principio desde un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para vaporizar la cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de manera controlada el material vegetal;

opcionalmente, la determinación de al menos un efecto farmacocinético en el sujeto a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar;

la determinación de al menos un efecto farmacodinámico en el sujeto a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar;

en donde el efecto farmacodinámico incluye un efecto deseado, un efecto no deseado, un efecto terapéutico, un efecto adverso y el nivel de un biomarcador.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método de administración pulmonar de al menos un principio farmacológicamente activo a un paciente (también denominado en el presente documento, de forma indistinta, "usuario" o "sujeto"), comprendiendo el método la administración pulmonar del principio al paciente desde un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para liberar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de manera controlada una forma sólida de una sustancia que

comprende el principio, en donde la al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio se selecciona de modo que manifieste en el paciente al menos un perfil farmacocinético preseleccionado y/o al menos un perfil farmacodinámico preseleccionado del principio.

5 Según algunas realizaciones, el método comprende, además:

determinar al menos un parámetro farmacocinético y/o al menos una variable farmacocinética y/o al menos un parámetro farmacodinámico inducido por la administración pulmonar del principio al paciente desde el dispositivo; en función del parámetro farmacocinético y/o la variable farmacocinética y/o el parámetro farmacodinámico, determinar la cantidad vaporizada predeterminada que manifiesta el perfil farmacocinético preseleccionado y/o el perfil farmacodinámico preseleccionado del principio en el paciente; y configurar el dispositivo para administrar la al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio.

15 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, cada uno del parámetro farmacocinético y/o la variable farmacocinética y/o el parámetro farmacodinámico se determina para un paciente individual, de manera que la cantidad vaporizada predeterminada se determine de forma personal para el paciente.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la administración pulmonar comprende:

20 determinar al menos un parámetro farmacodinámico personal y/o al menos un parámetro farmacocinético personal en un paciente individual, para así determinar si la administración pulmonar de la al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio manifiesta el perfil farmacodinámico preseleccionado y/o el perfil farmacocinético preseleccionado en dicho paciente individual;
25 si la administración pulmonar de la al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio no manifiesta el perfil farmacodinámico y/o farmacocinético preseleccionado en dicho paciente individual, determinar una cantidad vaporizada ajustada del principio que manifieste el perfil farmacodinámico y/o farmacocinético preseleccionado en dicho paciente individual; y
reconfigurar el dispositivo para administrar la cantidad vaporizada ajustada,
30 de modo que, tras la reconfiguración, la cantidad vaporizada ajustada sea la cantidad vaporizada predeterminada.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el parámetro farmacodinámico personal se selecciona del grupo que consiste en un efecto terapéutico percibido en primera persona, un efecto adverso percibido en primera persona y un biomarcador (su presencia o un nivel de este).

35 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el biomarcador se selecciona del grupo que consiste en un biomarcador detectado de forma invasiva y un biomarcador detectado de forma no invasiva.

40 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el biomarcador detectado de forma no invasiva se selecciona del grupo que consiste en: frecuencia cardíaca, nivel de oxigenación (SpO₂), tensión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, volumen de inhalación, expresión facial, fasciculaciones, calambres musculares, espasmos, sudoración, coordinación mano-ojo, expansión vascular ocular, enrojecimiento de la conjuntiva y/o la esclerótica, variación en la presión intraocular, habilidad motora, ataxia, taquicardia sinusal, temblores, arritmia cardíaca, nivel de conductancia/impedancia de la piel, crisis epilépticas, electromiografía (EMG), electrocardiograma (ECG), foto-pletismograma (PPG), respuesta galvánica de la piel (GSR), inhibición visual azul-marrón, inhibición visual de máscara H, inhibición auditiva latente, inhibición visual latente, colores y palabras de Stroop, reacción simple (tarea de conflicto), conmutación de conjuntos cognitivos, razonamiento lógico, tiempo de toma de decisiones, procesamiento rápido de información, laberinto de percepción, conducción simulada, búsqueda visual, estimación del tiempo, percepción del tiempo, búsqueda visual, búsqueda atencional, copia de símbolos, cancelación de carta, tachado alfabético, cancelación D2, Brickenkamp D2, prueba de copia dígitos (DDCT), prueba de sustitución símbolo-dígito (SDST), prueba de sustitución dígito-símbolo (DSST), vigilancia de dígitos, vigilancia, prueba de vigilancia auditiva, tarea de vigilancia de Wesnes/Warburton, procesamiento rápido de información, atención dividida CRT+seguimiento, atención selectiva, tarea de atención enfocada, tarea de atención emocional, fusión de aleteo auditivo, fusión flash, fusión crítica de parpadeo (CFF), atención continua, aprendizaje emparejado-asociado, aprendizaje de listas de palabras, prueba de 15 palabras, acondicionamiento introductorio, retardo en el recuerdo de palabras, retardo en el reconocimiento de palabras, retardo en el reconocimiento de imágenes, presentación de palabras, reconocimiento de palabras, memoria de trabajo numérica, memoria numérica, escaneo de memoria, Brown/Peterson auditiva, Brown/Peterson visual, memoria espacial visual, prueba de imagen fragmentada, prueba de Pauli, expansión de bloques, expansión de dígitos, expansión de dígitos (hacia adelante), expansión de dígitos (hacia atrás), vocabulario WAIS, similitud WAIS, fluidez de palabras, fluidez verbal, tiempo de actuación (retardo en reconocimiento de palabras), tiempo de actuación (memoria de trabajo numérica), tiempo de ejecución (vigilancia de dígitos), tiempo de ejecución (procesamiento rápido de información), tiempo de ejecución (retardo en reconocimiento de imágenes), tiempo de actuación (procesamiento de información visual), CRT de tiempo de reacción simple, RT visual complejo, RT de elección visual, VRT, velocidad de respuesta visual, ART, RT acústico, rastreo de laberinto de alambre, espiral aritmética, tarea de seguimiento crítico, prueba de trazo, complejo de seguimiento, sistema Viena de

seguimiento (Viena Test System), flexibilidad de cierre, diseño de bloques WAIS, comparación de imágenes WAIS, copia de dígitos, motor manipulador, habilidades motrices finas, análisis grafológico, golpeo de placas, coordinación de alcance lateral mano brazo, alcance aleatorio del brazo visual, control y coordinación motora, comportamiento motor.

5 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el efecto terapéutico percibido en primera persona corresponde a un síntoma, seleccionándose el síntoma del grupo que consiste en dolor, migraña, depresión, déficit de función cognitiva, déficit de atención, hiperactividad, trastornos de ansiedad, diarrea, náuseas, vómitos, insomnio, delirios, variaciones del apetito, disfunción sexual, espasticidad, aumento de la presión intraocular, disfunción de la vejiga, tics, síntomas de Tourette, síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT), síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), hipertensión, síntomas hemorrágicos, choque séptico y cardiogénico, adicción y dependencia a las drogas, síntomas de abstinencia, temblores y otros trastornos del movimiento.

15 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el efecto adverso percibido en primera persona es un efecto adverso psicotrópico y/o un efecto adverso somático.

20 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el efecto adverso psicotrópico corresponde a un síntoma, seleccionándose el síntoma del grupo que consiste en paranoia, ansiedad, ataques de pánico, euforia, pseudoalucinación, ataxia, efectos sedantes, variación de la percepción consciente, jovialidad, metacognición e introspección, aumento de recuerdos (memoria episódica), amnesia, variación de la sensualidad, una variación en la percepción de la sensibilidad y una variación en la libido, mareo, ataxia, euforia, alteraciones perceptivas, distorsión del tiempo, intensificación de las experiencias sensoriales comunes, memoria a corto plazo y atención, reacciones alteradas, actividades especializadas, fluidez verbal, dependencia y depresión.

25 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el efecto adverso somático corresponde a un síntoma, seleccionándose el síntoma del grupo que consiste en náuseas, fasciculaciones, calambres de relajación muscular, espasmos, sudoración, ataxia, variación en la actividad motora, sequedad de boca y sensación de manos y pies fríos o calientes, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento del flujo sanguíneo cerebral, dilatación de los conductos bronquiales, dilatación de los vasos sanguíneos, enrojecimiento de los ojos y dilatación de las pupilas, boca seca, sed, hambre o ansia de comida.

35 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la administración pulmonar comprende, además:

configurar el dispositivo para administrar una cantidad vaporizada ajustada del principio, seleccionándose la cantidad vaporizada ajustada para que manifieste en el paciente un perfil farmacodinámico reelegido del principio, de modo que, tras la configuración, la cantidad vaporizada ajustada sea la cantidad vaporizada predeterminada y el perfil farmacodinámico reelegido sea el perfil farmacodinámico preseleccionado.

40 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo está configurado para administrar la cantidad vaporizada predeterminada de manera que una desviación de la cantidad vaporizada real del principio, a partir de la cantidad vaporizada predeterminada del principio, sea de menos del 20 % de la cantidad vaporizada predeterminada.

45 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una desviación de un perfil farmacocinético real del perfil farmacocinético preseleccionado es menos del 40 % del perfil farmacocinético preseleccionado.

50 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una desviación de un perfil farmacodinámico percibido del perfil farmacodinámico preseleccionado en al menos un momento es menos del 25 % del perfil farmacodinámico preseleccionado.

55 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el perfil farmacodinámico preseleccionado se selecciona del grupo que consiste en:

un perfil farmacodinámico dentro de un nivel inferior al nivel mínimo de un efecto terapéutico,
un perfil farmacodinámico que oscila desde un nivel mínimo del efecto terapéutico hasta un nivel máximo del efecto terapéutico en el que no se manifiesta ni se percibe un efecto adverso, y
un perfil farmacodinámico dentro de un nivel superior al nivel mínimo de un efecto adverso.

60 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el perfil farmacodinámico oscila desde un nivel mínimo del efecto terapéutico hasta un nivel máximo del efecto terapéutico en el que no se manifiesta ni se percibe un efecto adverso (dentro de una ventana terapéutica).

65 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una desviación del perfil

farmacodinámico percibido del perfil farmacodinámico preseleccionado en al menos un momento es de menos del 25 % por debajo del perfil farmacodinámico preseleccionado.

5 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la variable farmacocinética se selecciona del grupo que consiste en el peso corporal, la altura del cuerpo, el género, la edad, el índice de masa corporal y la masa corporal magra.

10 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el parámetro farmacocinético se selecciona del grupo que consiste en una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$), un tiempo para alcanzar una concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) y la exposición total a lo largo del tiempo ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$).

15 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el parámetro farmacocinético y/o el parámetro farmacodinámico se determina mientras se monitoriza al menos un parámetro adicional seleccionado del grupo que consiste en:

un parámetro vital seleccionado del grupo que consiste en: frecuencia cardíaca, nivel de oxigenación (SpO_2), tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura corporal;
una función pulmonar seleccionada del grupo que consiste en: volumen espiratorio forzado (VEF1), flujo mesoespiratorio máximo (FMEM), capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés), capacidad vital forzada (CVF), capacidad pulmonar total (CPT) y volumen residual (VR);
20 un marcador hematológico seleccionado del grupo que consiste en: nivel de hemoglobina, cociente de hematocrito, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, diferencial de glóbulos blancos y recuento de plaquetas;
un parámetro de coagulación seleccionado del grupo que consiste en: tiempo de protrombina (TP), cociente de protrombina (CP) y cociente internacional normalizado (CIN);
25 un marcador de función renal seleccionado del grupo que consiste en: depuración de la creatinina (CL_{cr} , por sus siglas en inglés), concentración sérica de urea (BUN, por sus siglas en inglés) y velocidad de filtración glomerular (VFG); y
un marcador de la función hepática seleccionado del grupo que consiste en: nivel de aspartato aminotransferasa (AST), nivel sérico de glutamato-oxalacetato transaminasa (SGOT), nivel de fosfatasa alcalina y nivel de γ -glutamilo transferasa (GGT).
30

35 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método como se describe en el presente documento sirve para administrar por vía pulmonar al paciente al menos dos principios farmacológicamente activos, en donde el dispositivo está configurado para administrar de forma independiente una cantidad vaporizada predeterminada de cada uno de los al menos dos principios farmacológicamente activos.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método sirve para administrar los al menos dos principios farmacológicamente activos en un intervalo de tiempo predeterminado.

40 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método sirve para administrar cada uno de los al menos dos principios farmacológicamente activos de forma independiente en una cantidad vaporizada predeterminada, en donde la sustancia comprende los al menos dos principios farmacológicamente activos.

45 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método sirve para administrar una pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas del principio farmacológicamente activo, siendo la pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas iguales o diferentes entre sí.

50 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas se administra desde el dispositivo a intervalos de tiempo predeterminados, siendo los intervalos de tiempo iguales o diferentes.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo está en comunicación con el sistema de circuitos de la interfaz del paciente.

55 Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para administrar a un paciente por vía pulmonar una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo, tras calentar de forma controlada una forma sólida de una sustancia que comprende el principio, en donde:

60 la cantidad vaporizada predeterminada sirve para manifestar un perfil farmacocinético preseleccionado y/o un perfil farmacodinámico preseleccionado del principio en el paciente; y
la cantidad vaporizada predeterminada del principio se determina determinando al menos un parámetro farmacocinético y/o al menos una variable farmacocinética y/o al menos un parámetro farmacodinámico inducido por la liberación pulmonar del principio en el paciente desde el dispositivo.
65

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo está configurado para su uso en comunicación con un sistema de circuitos de la interfaz del paciente.

5 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo es capaz de liberar la cantidad vaporizada predeterminada de manera que una desviación de la cantidad vaporizada real del principio, a partir de la cantidad vaporizada predeterminada del principio, sea de menos del 20 % de la cantidad vaporizada predeterminada.

10 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo es capaz de liberar la cantidad vaporizada predeterminada de manera que una desviación de un perfil farmacocinético real, a partir del perfil farmacocinético preseleccionado, sea de menos del 40 % del perfil farmacocinético preseleccionado.

15 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo es capaz de liberar la cantidad vaporizada predeterminada de manera que una desviación de un perfil farmacodinámico percibido, a partir del perfil farmacodinámico preseleccionado en al menos un momento, sea de menos del 25 % del perfil farmacodinámico preseleccionado.

20 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la administración pulmonar, el principio, la cantidad vaporizada predeterminada, el perfil farmacocinético preseleccionado y/o el perfil farmacodinámico preseleccionado del principio en el paciente, el al menos un parámetro farmacocinético y/o al menos una variable farmacocinética y/o al menos un parámetro farmacodinámico, el perfil farmacodinámico reelegido, la cantidad vaporizada ajustada y la determinación de cualquiera de los anteriores, son como se describen en cualquiera de las respectivas realizaciones.

25 Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un sistema de circuitos de la interfaz del paciente utilizado con un dispositivo inhalador de dosis medida, estando configurado el dispositivo para administrar a un paciente por vía pulmonar una pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas de al menos un principio farmacológicamente activo, comprendiendo el sistema de circuitos de la interfaz del paciente:

30 un controlador;
una entrada de datos;
un módulo de comunicación;
en donde:

35 la pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas se administra desde el dispositivo a intervalos de tiempo predeterminados, las cantidades y/o los intervalos de tiempo son iguales o diferentes;
la pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas y los intervalos de tiempo predeterminados comprenden una dosis, una dosificación y/o una pauta posológica, y la entrada de datos está configurada para recibir la dosis y/o la pauta posológica;
40 la entrada de datos está configurada para interactuar con el paciente en tiempo real durante la administración pulmonar del principio para obtener retroalimentación del paciente;
el controlador está configurado para modificar reiteradamente, según la retroalimentación, la dosis y/o pauta posológica, para así hallar una dosis ajustada y/o pauta posológica que comprenda una cantidad vaporizada predeterminada ajustada e intervalos de tiempo ajustados; y
45 el módulo de comunicación está configurado para comunicar la dosis ajustada, la dosificación ajustada y/o la pauta posológica ajustada al dispositivo IDM.

50 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la dosis y/o pauta posológica se seleccionan para manifestar al menos un perfil farmacocinético preseleccionado y/o al menos un perfil farmacodinámico preseleccionado del principio en el paciente.

55 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema de circuitos de la interfaz del paciente está configurado en un dispositivo portátil personal, un dispositivo de mano, un dispositivo portátil (sobre ropa o cuerpo), un dispositivo de muñeca o un dispositivo para gafas integrado.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo portátil personal se selecciona del grupo que consiste en un *smartphone*, un dispositivo de mano, un dispositivo portátil (sobre ropa o cuerpo), un dispositivo de muñeca o un dispositivo para gafas integrado.

60 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema de circuitos de la interfaz del paciente comprende una memoria en comunicación con el controlador, estando configurada la memoria para almacenar la dosis y/o la pauta posológica y los datos de uso del paciente.

65 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el controlador está configurado para modificar la dosis y/o la pauta posológica en respuesta a los datos de uso.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema de circuitos de la interfaz del paciente está configurado para proporcionar un conjunto de herramientas para obtener al menos un parámetro farmacodinámico personal y/o al menos un parámetro farmacocinético personal del paciente.

5 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el parámetro farmacodinámico personal se selecciona de un grupo que consiste en un efecto terapéutico percibido en primera persona, un efecto adverso percibido en primera persona y un biomarcador.

10 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el conjunto de herramientas comprende al menos una aplicación interactiva para ayudar al paciente a expresar un nivel de al menos uno del efecto terapéutico percibido en primera persona y/o un nivel del efecto adverso percibido en primera persona y/o un nivel del biomarcador.

15 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la aplicación interactiva es un juego instalado en un *smartphone* en el que se configura la interfaz del paciente.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un sistema que comprende:

20 un dispositivo inhalador de dosis medida para la administración pulmonar a un paciente de al menos una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo; y
un sistema de circuitos de la interfaz del paciente en comunicación con el dispositivo;
en donde al menos uno del sistema de circuitos de la interfaz del paciente y el dispositivo está configurado para
modificar la configuración de funcionamiento según al menos una de las entradas de datos directas e indirectas
recibidas en tiempo real del paciente que utiliza el dispositivo, comprendiendo la configuración de funcionamiento
25 una dosis y/o pauta posológica para la administración pulmonar del principio al paciente.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema está configurado para ajustar la configuración de funcionamiento mientras mantiene la dosis y/o la pauta posológica dentro de un intervalo de seguridad personalizado definido por el paciente, dentro del cual se previene la causa de daños al
30 paciente.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la configuración de funcionamiento comprende, además, uno o más protocolos para cronometrar la transferencia de la dosis y/o pauta posológica y/o los datos de uso entre los componentes del sistema.

35 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la configuración de funcionamiento define un calendario para el sistema de circuitos de la interfaz del paciente y recordarle que utilice el dispositivo.

40 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema comprende al menos un sensor para medir al menos un parámetro farmacodinámico personal del paciente.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la interfaz del paciente está configurada en un *smartphone* personal y el sensor es un componente estándar del *smartphone*.

45 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sensor se selecciona de un grupo que consiste en una pantalla táctil, una cámara, un acelerómetro y un micrófono.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sensor es un sensor de flujo incluido dentro del dispositivo, estando el sensor configurado para detectar un volumen de inhalación del paciente y así estimar el al menos un parámetro farmacodinámico personal del paciente en función de una correlación entre el volumen de inhalación y el parámetro farmacodinámico personal.

50 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sensor es un sensor de flujo incluido dentro del dispositivo, estando el sensor configurado para detectar un volumen de inhalación del paciente y así estimar el al menos un parámetro farmacodinámico personal del paciente en función de una correlación entre el volumen de inhalación y el parámetro farmacodinámico personal.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la entrada de datos directa comprende una indicación voluntaria proporcionada por el paciente con el uso del sistema de circuitos de la interfaz del paciente.

60 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la entrada de datos indirecta comprende un efecto terapéutico percibido en primera persona y/o un efecto adverso percibido en primera persona obtenido del paciente a través del sistema de circuitos de la interfaz del paciente.

65 Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema comprende, además, una interfaz para el médico en comunicación con el sistema de circuitos de la interfaz del paciente y el dispositivo,

estando configurada la interfaz del médico para que un médico seleccione la configuración de funcionamiento.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el sistema comprende, además, un servidor de base de datos en comunicación con al menos uno del dispositivo, la interfaz del médico y el sistema de circuitos de la interfaz del paciente.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la interfaz del médico está configurada para comunicarse con el servidor de la base de datos para generar la dosis y/o la pauta posológica para el paciente, y en donde la configuración de funcionamiento incluye la dosis y/o la pauta posológica.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la configuración de funcionamiento se modifica según los datos de uso del paciente.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el dispositivo comprende un dispensador de sustancia, configurado para proporcionar el principio, y un controlador para accionar el dispensador para administrar por vía pulmonar al paciente el principio vaporizado.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método para operar un dispositivo inhalador de dosis medida, configurado para administrar por vía pulmonar a un paciente al menos un principio farmacéuticamente activo, comprendiendo el método:

seleccionar una dosis y/o pauta posológica para la administración pulmonar del principio al paciente que utiliza el dispositivo;

obtener, en tiempo real durante la administración pulmonar del principio, una indicación relacionada con al menos un efecto farmacodinámico personal y/o al menos un efecto farmacocinético personal en el paciente; ajustando automáticamente la dosis y/o pauta posológica según la indicación. Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el parámetro farmacodinámico personal se selecciona del grupo que consiste en un efecto terapéutico percibido en primera persona, un efecto adverso percibido en primera persona y un biomarcador (su presencia y/o un nivel de este).

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el efecto terapéutico percibido en primera persona es una reducción del nivel de un síntoma y el efecto adverso percibido en primera persona es un efecto psicotrópico y/o un efecto adverso somático.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la dosis y/o pauta posológica se preselecciona para manifestar en el paciente una acumulación inicial del principio y/o para mantener en el paciente un perfil farmacocinético preseleccionado y/o un perfil farmacodinámico preseleccionado del principio durante un período de tiempo que es al menos tan prolongado como la administración pulmonar del principio.

Según algunas de las realizaciones descritas en el presente documento (para el método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema), el dispositivo está configurado para administrar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de forma controlada una forma sólida de una sustancia que comprende el principio.

Según algunas de las realizaciones descritas en el presente documento (para el método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema) la sustancia es un material vegetal.

Según algunas de las realizaciones descritas en el presente documento (para el método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema) la planta se selecciona del grupo que consiste en *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Acacia* spp., *Amanita muscaria*, yagé, *Atropa belladonna*, *Areca catechu*, *Brugmansia* spp., *Brunfelsia latifolia*, *Desmanthus illinoensis*, *Banisteriopsis caapi*, *Trichocereus* spp., *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Cestrum* spp., *Erythroxylum coca*, *Solenostemon scutellarioides*, *Arundo donax*, *Coffea arabica*, *Datura* spp., *Desfontainia* spp., *Diplopterys cabrerana*, *Ephedra sinica*, *Claviceps purpurea*, *Paullinia cupana*, *Argyrea nervosa*, *Hyoscyamus niger*, *Tabernanthe iboga*, *Lagochilus inebrians*, *Justicia pectoralis*, *S. braceletium tortuosum*, *Piper methysticum*, *Catha edulis*, *Mitragyna speciosa*, *Leonotis leonurus*, *Nymphaea* spp., *Nelumbo* spp., *Sophora secundiflora*, *Mucuna pruriens*, *Mandragora officinarum*, *Mimosa tenuiflora*, *Ipomoea violacea*, *Psilocybe* spp., *Panaeolus* spp., *Myristica fragrans*, *Turbina Corymbosa*, *Passiflora incarnata*, *Lophophora williamsii*, *Phalaris* spp., *Duboisia hopwoodii*, *Papaver somniferum*, *Psychotria viridis* spp., *Salvia divinorum*, *Combretum quadrangulare*, *Trichocereus pachanoi*, *Heimia salicifolia*, *Stipa robusta*, *Solandra* spp., *Hypericum perforatum*, *Peganum harmala*, *Tabernaemontana* spp., *Camellia sinensis*, *Nicotiana tabacum*, *rusticum*, *Viola theiodora*, *Voacanga africana*, *Lactuca virosa*, *Artemisia absinthium*, *Ilex paraguariensis*, *Anadenanthera* spp., *Corynanthe yohimbe*, *Calea zacatechichi*, *Coffea* spp. (*Rubiaceae*), *Sapindaceae*, *Camellia* spp., *Malvaceae* spp., *Aquifoliaceae* spp., *Hoodia* spp., *Chamomilla recutita*, *Passiflora incarnata*, *Camellia sinensis*, *Mentha piperita*, *Mentha spicata*, *Rubus idaeus*, *Eucalyptus globulus*, *Lavandula officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Melissa officinalis*, *Aloe vera*, angélica, anís, ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), *Berberis*, marrubio fétido, loto azul, bardana, manzanilla, alcaravea, uña de gato, clavo, consuelda, seda de maíz, grama, damiana, damiana, diente de león, efedra, eucalipto, onagra, hinojo, matricaria, árbol de flecos, ajo, jengibre, ginkgo, ginseng, vara de oro, sello de oro, centella asiática, té verde, guaraná, espino, lúpulo, cola de caballo, hisopo, nuez

de cola, kratom, lavanda, melisa, regaliz, cola de león (dagga salvaje), raíz de maca, malvavisco, reina de los prados, cardo de leche, agripalma, pasiflora, pasiflora, menta, amapola espinosa, portulaca, hoja de frambuesa, amapola silvestre, salvia, saw palmetto, bala, sinicuichi (abridor de sol), hierbabuena, cálamo aromático, alharma (*Peganum harmala*), tomillo, cúrcuma, valeriana, ñame salvaje, ajeno, milenrama, yerba mate, yohimbe, y cualquier parte y combinación de los mismos.

Según algunas de las realizaciones descritas en el presente documento (para el método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema) la planta se selecciona del grupo que consiste en *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*.

Según algunas de las realizaciones descritas en el presente documento (para el método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema), el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBDL), cannabiciol (CBL), cannabielsoína (CBE), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabitriol (CBT).

Según algunas de las realizaciones descritas en el presente documento (para el método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema), el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

Según algunas de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, cualquiera del método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema descrito en el presente documento es para su uso en el tratamiento de una dolencia médica en un sujeto que lo necesite.

Según algunas de las realizaciones descritas en el presente documento (para el método, dispositivo, sistema de circuitos o sistema) la dolencia médica o un síntoma asociado con la misma mejora mediante la administración pulmonar del al menos un principio farmacéuticamente activo.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y/o científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por una persona experta en la materia a la que pertenece la divulgación. Aunque pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento durante la puesta en práctica o en los ensayos de las realizaciones de la invención, a continuación, se describen métodos y/o materiales a modo de ejemplo. En caso de conflicto, la memoria descriptiva de la patente, que incluye las definiciones, será la que rija. Además, los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser necesariamente limitantes.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Algunas realizaciones de la invención se describen en el presente documento, únicamente a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos. A continuación, con referencia específica a los dibujos detallados, se hace hincapié en que las particularidades mostradas son a modo de ejemplo y tienen el fin de explicar ilustrativamente las realizaciones de la invención. En este sentido, la descripción, junto con los dibujos, hace que sea evidente para las personas expertas en la materia cómo pueden ponerse en práctica las realizaciones de la invención.

En los dibujos:

la FIG. 1 (técnica anterior) es una fotografía de un dispositivo inhalador de dosis medidas (Syqe Inhaler Exo™), según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 2 expone gráficos comparativos que muestran los niveles plasmáticos de Δ^9 -THC tras la inhalación de una dosis única de $15,1 \pm 0,1$ mg de cannabis flos molido, que contiene $3,08 \pm 0,02$ mg de Δ^9 -THC, utilizando un dispositivo inhalador de dosis medidas según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 3 expone un gráfico que muestra la intensidad del dolor en escala visual analógica (EVA) después de la inhalación de una dosis única de $15,1 \pm 0,1$ mg de cannabis flos molido, que contiene $3,08 \pm 0,02$ mg de Δ^9 -THC.

La FIG. 4 expone un gráfico que muestra la tensión arterial y la frecuencia cardíaca después de la inhalación de una dosis única de $15,1 \pm 0,1$ mg de cannabis flos molido, que contiene $3,08 \pm 0,02$ mg de Δ^9 -THC.

La FIG. 5 expone un gráfico que muestra la puntuación de satisfacción por la inhalación de cannabis flos molido en comparación con fumar cannabis flos.

La FIG. 6 es un gráfico de barras que expone la media y los límites de confianza del 95 % de los niveles plasmáticos $C_{\text{máx}}$ por mg de Δ^9 -THC administrado por vía intravenosa, vaporización y fumado (técnica anterior, véase el Ejemplo 2 de más adelante), en comparación con la $C_{\text{máx}}$ plasmática de Δ^9 -THC obtenida por inhalación usando un dispositivo según algunas realizaciones de la presente divulgación. Los números entre paréntesis representan referencias relacionadas como se indica en el Ejemplo 2 de más adelante.

La FIG. 7 es un gráfico de barras que expone la variabilidad entre personas (coeficiente de variación, CV (%)) de la $C_{\text{máx}}$ plasmática de Δ^9 -THC obtenida mediante vaporización, de forma fumada, oral y oromucosa (técnica anterior, véase el Ejemplo 2 de más adelante) en comparación con la $C_{\text{máx}}$ plasmática de Δ^9 -THC obtenida por inhalación usando un dispositivo según algunas realizaciones de la presente divulgación. Los números entre

paréntesis representan referencias relacionadas, como se indica en el Ejemplo 2 de más adelante.

La FIG. 8 expone un ejemplo representativo de la administración pulmonar de tres cantidades vaporizadas predeterminadas (la dosificación calculada) durante un período de tiempo de 3 horas, según lo determinado para el Paciente X.

La FIG. 9 es un diagrama esquemático de un sistema que comprende un dispositivo inhalador, una interfaz del médico y/o una interfaz del paciente, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 10 es un diagrama de flujo de un método para prescribir a un paciente una pauta posológica personalizada, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

Las FIGS. 11A, 11B, 11C y 11D son un diagrama esquemático (FIG. 11A) e impresiones de pantalla (FIGS. 11B, 11C y 11D) de una interfaz del médico para seleccionar y prescribir una pauta posológica a un paciente, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 12 es un diagrama de flujo de un método para obtener un parámetro farmacodinámico (FD) personal de un paciente y modificar una pauta posológica en consecuencia, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

Las FIGS. 13A, 13B, 13C, 13D y 13E son impresiones de pantalla de una interfaz del paciente (FIGS. 13A, 13C, 13E) y representaciones gráficas de los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos esperados del paciente antes y después de que se obtenga un efecto FD personal (FIGS. 13B y 13D, respectivamente), según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 14 es un diagrama de flujo de un método para obtener uno o más biomarcadores usando un dispositivo portátil personal y/o usando el dispositivo inhalador, y opcionalmente modificando la dosis y/o pauta posológica en consecuencia, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

Las FIGS. 15A, 15B y 15C son impresiones de pantalla de una interfaz del paciente que comprende varias aplicaciones para obtener biomarcadores y/o para ayudar a un paciente a determinar un efecto terapéutico y/o adverso percibido, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 16 es un diagrama esquemático de un dispositivo inhalador de dosis medida, configurado para proporcionar la administración pulmonar controlada automatizada de uno o más principios activos, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

Las FIGS. 17A-D son diagramas esquemáticos de una configuración de un dispositivo inhalador (FIG. 17A) y un cartucho, también denominado en el presente documento, de forma indistinta, "unidad de dosis" o "cartucho de dosis", de un dispositivo inhalador que comprende opcionalmente dosis diferentes (FIG. 17B) y otras características opcionales del mismo (FIGS. 17C-D), según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 18 es un diagrama de flujo de un método para tratar a un paciente individual usando un sistema según la FIG. 9, mientras se mantiene al paciente dentro de una ventana terapéutica personalizada, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 19 expone un diagrama de flujo de un procedimiento para determinar y administrar una dosificación personal y/o una pauta posológica para tratar el dolor neurológico de un sujeto humano.

La FIG. 20 es una representación gráfica de una pauta posológica para el tratamiento del dolor y el insomnio mediante la administración pulmonar de un principio activo, en donde la línea roja representa el nivel de dolor y la línea verde representa el nivel en sangre del principio activo, en donde el principio activo es analgésico además de sedante.

La FIG. 21 es una representación gráfica de una pauta posológica para el tratamiento del dolor mediante la administración pulmonar de una combinación de dos principios activos, THC y CBD, en donde la línea discontinua representa el nivel del efecto adverso (psicotrópico) y la línea continua representa el nivel de dolor, y en donde el THC se inhala usando una unidad de dosis de 0.5 mg (triángulo vacío), 1,2 mg (triángulo gris) y 2,4 mg (triángulo negro), y el CBD se inhala utilizando una unidad de dosis de 25 mg (diamante vacío).

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación, en algunas de sus realizaciones, se refiere a la farmacología y, más en concreto, pero no exclusivamente, a los métodos, dispositivos y sistemas para la administración pulmonar controlada de principios activos.

Como se explicó anteriormente, las dificultades asociadas con la administración controlada de principios farmacéuticamente activos a partir de sustancias naturales, según las prácticas farmacológicas aceptadas, limitan el uso medicinal de algunas sustancias naturales evaluadas clínicamente, tales como sustancias activas que se encuentran en plantas y hierbas; el ejemplo más destacado es el cannabis. La falta de capacidades de determinación y control de dosis exactas y precisas es uno de los principales obstáculos para la adición de sustancias naturales como componentes principales en el arsenal de productos farmacéuticos disponibles para el tratamiento de muchas dolencias médicas. Así mismo, la falta de un método para administrar principios activos a partir de sustancias naturales según la reglamentación y protocolos farmacéuticos estándar y aceptados disuade a los facultativos de prescribir tratamientos basados en ellos.

La reglamentación farmacológica estándar dicta que el tratamiento de una dolencia médica con un principio farmacéuticamente activo debe basarse en una dosis terapéuticamente eficaz, que se administrará según una pauta posológica terapéuticamente eficaz, haciendo todos los esfuerzos posibles para mantener un equilibrio entre los

efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Como se explicó con más detalle anteriormente, en el documento WO 2012/085919 se ha divulgado un inhalador de dosis medida (IDM), capaz de administrar con precisión y uniformidad principios activos obtenidos de plantas, como los cannabinoides del cannabis. La FIG. 1 expone un ejemplo representativo de un dispositivo de inhalación de este tipo. Al idear la presente divulgación, se postuló que dicho dispositivo IDM podía salvar la distancia entre el uso de sustancias naturales que comprenden principios farmacéuticamente activos prometedores y el reglamento farmacológico estándar, aunque estricto, para el uso de cualquier principio farmacéuticamente activo en el tratamiento de cualquier dolencia médica.

Si bien la presente divulgación se reduce a la práctica, los presentes inventores han realizado un estudio farmacocinético ("FC") y farmacodinámico ("FD") ("estudio FC/FD") de liberación pulmonar (inhalación) en un sujeto humano de un cannabinoide del cannabis, que se ha realizado según protocolos farmacológicos ya aceptados, y que demostró que se puede utilizar un dispositivo IDM exacto y preciso para administrar al menos un cannabinoide del cannabis. Este estudio también demostró que el dispositivo IDM utilizado en el mismo es mucho más efectivo y más eficiente para liberar dosis precisas y reproducibles de principio(s) farmacéuticamente activo(s) vaporizado(s) del cannabis, en comparación con otros métodos y dispositivos conocidos en la técnica. Como se utilizan en el presente documento, los términos "farmacocinético/farmacodinámico" y "FC/FD" significan farmacocinético y/o farmacodinámico.

Los resultados del estudio abren la puerta a la administración pulmonar de una gama variada de materiales vegetales naturales mediante prácticas y reglamentos farmacéuticos ampliamente aceptados utilizando dicho dispositivo IDM preciso. Dicha administración pulmonar puede usarse en el tratamiento de una gran variedad de dolencias médicas en las que los principios vaporizables de dichos materiales vegetales naturales son beneficiosos para tratar la dolencia médica y/o mejorar un síntoma de la dolencia.

Este estudio FC/FD ha demostrado la capacidad de proporcionar los medios analíticos para la determinación y personalización de una dosis y/o pauta posológica terapéuticamente eficaz para tratar el dolor neurológico en un sujeto humano. Dicha dosis y/o pauta posológica pueden mantener el tratamiento dentro de los límites de la ventana terapéutica de THC en el sujeto humano, es decir, la dosis y/o la pauta posológica pueden proporcionar un perfil farmacocinético exacto y/o reproducible que proporciona un perfil farmacodinámico preseleccionado o predeterminado de THC en el sujeto que lo necesite.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "ventana terapéutica" y "ventana farmacéutica" son intercambiables y se refieren al intervalo de efectos farmacodinámicos inducidos por un intervalo de dosis de uno o más principios farmacéuticamente activos, que proporcionan un equilibrio entre uno o más efectos deseados (positivos) y uno o más efectos adversos (negativos). Según algunas realizaciones, la ventana farmacéutica/terapéutica se denomina "perfil farmacodinámico". La ventana puede referirse a un momento determinado o puede abarcar un período de tiempo de cualquier duración, incluyendo, por ejemplo, minutos, horas, días o más, menos o en cualquier período de tiempo intermedio. La deseabilidad e indeseabilidad de un efecto se puede definir en función de una variedad de criterios, e incluyen, sin limitación, consultorios médicos, normativas y reglamentos, normas culturales y demográficas, factores genéticos y preferencias y tolerancias personales. Por ejemplo, la deseabilidad e indeseabilidad de un efecto se puede definir en función del propósito del tratamiento y en función de valores generalmente aceptables y, opcionalmente, puede tener en cuenta otros parámetros, como la preferencia, capacidad y actividad del paciente. Cabe señalar que un efecto determinado puede considerarse deseado en algunos casos y no deseado en otros, y viceversa.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, los métodos, dispositivos y sistemas proporcionados en el presente documento son capaces de vaporizar una cantidad vaporizada predeterminada de un principio activo que induce uno o más efectos farmacodinámicos predeterminados en un sujeto determinado o en una población de sujetos, en donde el efecto farmacodinámico predeterminado pertenece a un perfil farmacodinámico predeterminado que puede oscilar entre un nivel mínimo de un efecto deseado y cualquier nivel de un efecto no deseado.

En algunas realizaciones, esta ventana farmacéutica abarca los efectos farmacodinámicos que van desde el nivel más bajo de un tratamiento eficaz de una dolencia médica (efecto terapéutico; por ejemplo, alivio del dolor) a un nivel más alto de efectos adversos tolerables (por ejemplo, efecto psicotrópico tolerable, como se describe en el presente documento). Opcionalmente, la ventana terapéutica puede correlacionarse con un equilibrio seleccionado entre efectos terapéuticos y adversos. Por ejemplo, los efectos no deseados son lo suficientemente tolerables o incluso están minimizados, mientras que los efectos deseados alcanzan al menos un nivel mínimo aceptable o un nivel mínimo obligatorio (por ejemplo, preservar la vida o preservar la función de un órgano o sistema del usuario). Opcionalmente, un efecto adverso puede limitarse según la probabilidad de que se produzcan daños graves o irreparables en el estado o bienestar del sujeto. Sin embargo, pueden obtenerse varios equilibrios alternativos y se puede elegir entre ventanas terapéuticas opcionales en función de las preferencias del usuario.

En todo esto, el término "paciente" se usa indistintamente con los términos "sujeto", "usuario" y "una persona que lo necesite" para hacer referencia la persona que utiliza cualquiera de los dispositivos y sistemas proporcionados en el

presente documento y que es objeto de cualquiera de los métodos proporcionados en el presente documento.

Se puede correlacionar una ventana terapéutica, a través de un perfil farmacocinético, con un intervalo de cantidades de uno o más principios farmacéuticamente activos. Por ejemplo, una ventana terapéutica puede definirse como un intervalo de cantidades de uno o más principios farmacéuticamente activos que abarcan desde una cantidad que confiere un efecto deseado (un efecto terapéutico, en cuyo caso la cantidad es una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz) y una cantidad que causa más de un nivel aceptable o tolerable de efectos no deseados (por ejemplo, efectos adversos). Así pues, por ejemplo, un principio farmacéuticamente activo que tiene una ventana terapéutica estrecha debe administrarse con mucho cuidado y control para permanecer entre la cantidad terapéuticamente eficaz y la cantidad que provoca un efecto adverso.

Un índice terapéutico se puede expresar en términos de cociente terapéutico (CT), que es el cociente entre la dosis tóxica (DT) o la dosis letal (DL) y la dosis efectiva (DE). Cuanto mayor sea el CT, más seguro será el fármaco. Por ejemplo, el tetrahidrocannabinol (THC) tiene un índice terapéutico de 1000 y, por lo tanto, se considera un principio activo seguro, mientras que la digoxina, un glucósido cardíaco, tiene un índice terapéutico de aproximadamente 2:1, lo que significa que es un fármaco que requiere niveles importantes de análisis farmacológicos de la sangre. Por consiguiente, una ventana terapéutica se ve afectada, en algunas realizaciones, por el índice terapéutico del uno o más principios farmacéuticamente activos y de las combinaciones de los mismos.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método para la administración pulmonar a un paciente de al menos un principio farmacológicamente activo, que se lleva a cabo mediante la administración pulmonar del principio al paciente utilizando un dispositivo inhalador de dosis medida, en donde el dispositivo está configurado para liberar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de manera controlada una sustancia que contiene el principio, en donde la cantidad se establece para lograr al menos un efecto predeterminado en un sujeto, tal como un efecto farmacodinámico predeterminado.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método para vaporizar al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal y que es adecuado para su administración pulmonar en un paciente, que se lleva a cabo utilizando un dispositivo inhalador de dosis medida, en donde el dispositivo está configurado para liberar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de manera controlada el material vegetal, en donde la cantidad se establece para lograr al menos un efecto farmacocinético predeterminado y/o al menos un efecto farmacodinámico predeterminado inducido en el sujeto por dicho principio tras la administración pulmonar del principio al paciente.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona el uso de un dispositivo inhalador de dosis medida para vaporizar al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal adecuado para su administración pulmonar en un paciente, en donde el dispositivo está configurado para liberar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de manera controlada el material vegetal, en donde la cantidad se establece para lograr al menos un efecto farmacocinético predeterminado y/o al menos un efecto farmacodinámico predeterminado inducido en el sujeto por dicho principio, tras la administración pulmonar del principio al paciente.

Debe entenderse que el principio farmacéuticamente activo puede estar en forma sólida o líquida, y además cabe señalar que el principio está contenido en la forma sólida de una sustancia descrita en el presente documento. Según algunas realizaciones de la presente divulgación, el principio farmacéuticamente activo se puede vaporizar por calor, por tanto, puede liberarse de la sustancia mediante vaporización inducida por calor.

Según algunas realizaciones, la sustancia que contiene al menos un principio activo vaporizable es, por ejemplo, un material vegetal. En algunas realizaciones, el principio activo es un principio de origen natural, es decir, el principio se genera (se produce) de forma natural en la planta. Alternativamente, la sustancia es un material orgánico que contiene, o consiste en, por ejemplo, uno o más materiales vegetales naturales, o un material sintético que puede comprender al menos un principio activo vaporizable. En algunas realizaciones, la forma sólida de una sustancia comprende una pluralidad de principios activos vaporizables obtenidos o extraídos de fuentes naturales u orgánicas, tales como plantas, hongos, bacterias y similares.

En algunas realizaciones, la sustancia es una materia vegetal natural. En una realización de la presente divulgación, la materia vegetal se procesa sin dañar el principio activo vaporizable de la materia vegetal. Opcionalmente, la materia vegetal conserva una estructura vegetal macroscópica.

La cantidad de sustancia utilizada en el dispositivo IDM puede determinarse en función del contenido del principio vaporizable contenido en el mismo, y en la cantidad vaporizada predeterminada requerida para ser liberada del mismo. La cantidad de sustancia utilizada en el dispositivo IDM puede oscilar entre 20 y 500 mg, de 10 a 200 mg, de 9 a 150 mg, de 8 a 100 mg, de 7 a 50 mg, de 5 a 20 mg, de 1 a 10 mg, de 10 a 70 mg, de 10 a 60 mg, de 12 a 50 mg, de 12 a 40 mg, de 15 a 40 mg, de 12 a 30 mg o de 12 a 25 mg.

Los términos "principio farmacéuticamente activo", "principio biológicamente activo", "principio activo" y "principio" se

utilizan en el presente documento indistintamente y se refieren a un compuesto, un polímero, un conjugado o un complejo, o a cualquier combinación de los mismos, que ejerce un efecto fisiológico o psicológico cuando se administra a un sujeto. Normalmente, el principio farmacéuticamente activo o la sustancia biológicamente activa ejerce un efecto fisiológico o psicológico deseado en la liberación pulmonar del mismo a través de una vía sistémica (por ejemplo, la sangre, la linfa) a un órgano objetivo. El principio puede ser de origen natural o sintético. Los ejemplos no limitantes de principios activos incluyen principios activos del SNC, principios quimioterapéuticos, principios sedantes o analgésicos y un principio psicotrópico. En el contexto de realizaciones de la presente divulgación, el principio farmacéuticamente activo es un principio de origen natural que se encuentra en una sustancia de origen natural (por ejemplo, una sustancia vegetal natural, como se describe en el presente documento), o un metabolito del mismo. Estos términos también abarcan, a menos que se indique otra cosa, dos o más principios.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, el método se lleva a cabo utilizando un IDM que es capaz de administrar de forma reproducible y precisa una cantidad de al menos un principio vaporizable calentando una forma sólida de una sustancia. Dichos requisitos de un IDM se cumplen, como ejemplo no limitante, con un IDM como el descrito en la Solicitud de patente n.º 13/997.302 o WO 2012/085919.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, el dispositivo IDM es un dispositivo como el descrito en el documento WO 2012/085919, incluyendo cualquiera de las realizaciones descritas en el mismo, y cualquier combinación de las mismas.

El término "cantidad vaporizada", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de un principio que está en forma de vapor, mientras que la forma/cantidad de vapor se obtiene por medio de los elementos calefactores del dispositivo IDM. En el presente documento cabe señalar que, en algunas realizaciones, la cantidad de principio vaporizado en el contexto de la presente descripción no es una cantidad estimada, sino que representa la cantidad real vaporizada tras dicho calentamiento.

El término "cantidad vaporizada predeterminada" se refiere a una cantidad que se libera intencional o conscientemente del dispositivo IDM, cuya magnitud se determina por elección o por el diseño de un protocolo de dosis y/o pauta posológica, como se ha descrito en el presente documento. En el contexto de algunas realizaciones, el término "dosis" representa una cantidad vaporizada predeterminada. Cabe señalar que una cantidad vaporizada predeterminada se correlaciona con una cantidad disponible presente en el dispositivo, y que la cantidad disponible presente en el dispositivo se puede medir previamente, o se puede medir la cantidad disponible presente en el dispositivo junto con el acto de administración y, por lo tanto, se puede preestablecer, reiniciar, ajustar y/o reajustar la cantidad vaporizada predeterminada en consecuencia.

Determinación de la dosis inicial y calibración del dispositivo

Según algunas realizaciones, el método se realiza de tal manera que la cantidad vaporizada predeterminada se selecciona/controla para manifestar un perfil farmacocinético preseleccionado (también denominado en el presente documento "predeterminado") y/o un perfil farmacodinámico preseleccionado o predeterminado del principio en el paciente.

En algunas realizaciones, la cantidad vaporizada predeterminada se selecciona/determina al azar, mientras que el dispositivo IDM está configurado para vaporizar y administrar esta cantidad de manera uniforme y precisa en cualquier número de usos e inhalaciones, utilizando cualquier fuente del principio activo (sustancia; material vegetal, combinación de material vegetal con otro material, etc.). Según algunas realizaciones, se puede determinar una cantidad vaporizada predeterminada de un principio en función de la medición de la cantidad de principio por unidad de masa de la sustancia a partir de la cual se vaporizará el principio. Dicha medición se puede realizar mediante procedimientos estándar; por tanto, se pueden estandarizar varios lotes y fuentes de la sustancia según la cantidad relativa del principio por unidad de masa de la sustancia.

En el presente documento cabe señalar que según algunas realizaciones de la presente divulgación, la manifestación de un perfil farmacocinético y/o farmacodinámico preseleccionado significa que la cantidad vaporizada del principio se ha predeterminado en función de estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) realizados en al menos un sujeto mediante la administración pulmonar del principio, utilizando un dispositivo IDM que está configurado para liberar una cantidad vaporizada uniforme y precisa del principio al calentar una sustancia sólida que lo comprenda. También cabe señalar en el presente documento que, según algunas realizaciones de la presente divulgación, la manifestación de un perfil farmacocinético preseleccionado significa que se ha identificado al menos un perfil farmacocinético deseado y que se ha demostrado que al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio afecta a ese perfil farmacocinético deseado en un sujeto. También cabe señalar en el presente documento que, según algunas realizaciones de la presente divulgación, la manifestación de un perfil farmacodinámico preseleccionado significa que se ha identificado al menos un perfil farmacodinámico deseado y que se ha demostrado que al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio afecta a ese perfil farmacodinámico deseado en un sujeto.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, los términos "preseleccionado" y "predeterminado" se refieren a, o se usan indistintamente con los términos "previsto", "deseado" o "deseable", o con los términos "eficaz", "necesario"

y "terapéutico".

También cabe señalar en el presente documento que la identificación de un perfil farmacocinético deseado y/o un perfil farmacodinámico deseado se consigue normalmente mediante la realización de estudios FC/FD de un principio farmacéuticamente activo específico en un sujeto concreto o un grupo del mismo. También cabe señalar en el presente documento que la capacidad de realizar estudios FC/FD estándar y ampliamente aceptados en un sujeto concreto o un grupo del mismo para un principio farmacéuticamente activo, que se administra por inhalación (administración pulmonar) al liberar de manera controlada y reproducible una cantidad vaporizada del principio calentando una muestra sólida de una sustancia, es posible (factible), por ejemplo, con un dispositivo IDM tal como se describe en el documento WO 2012/085919, que puede utilizar un material vegetal como fuente del (de los) principio(s) activo(s).

En algunas realizaciones, el término "cantidad vaporizada predeterminada" también se usa en el presente documento para describir la cantidad del principio que se determina en función de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD), es decir, una cantidad vaporizada que se haya determinado determinando los efectos (parámetros) FC/FD del principio en uno o más pacientes.

En algunas realizaciones, configurar el dispositivo IDM para liberar una cantidad predeterminada como se define en el presente documento significa, en algunas realizaciones, calibrar el dispositivo para manifestar un FC preseleccionado y/o un perfil FD preseleccionado.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método se lleva a cabo ajustando la cantidad vaporizada predeterminada para lograr un efecto farmacocinético predeterminado y/o un efecto farmacodinámico predeterminado en función de los datos que indican al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio en el sujeto.

En algunas realizaciones, el método incluye, además, generar los datos indicativos monitorizando al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio en el sujeto.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método se lleva a cabo monitorizando y/o determinando al menos un efecto farmacocinético y/o al menos una variable farmacocinética y/o al menos un efecto farmacodinámico, según se definen estos términos en el presente documento, que son inducidos por la administración pulmonar del principio farmacéuticamente activo a un paciente que utilice el dispositivo IDM; en función del efecto farmacocinético y/o la variable farmacocinética y/o el efecto farmacodinámico, se determina la cantidad vaporizada predeterminada que manifiesta el perfil farmacocinético preseleccionado y/o el perfil farmacodinámico preseleccionado del principio en el paciente; y se ajusta el dispositivo IDM para administrar la cantidad vaporizada predeterminada del principio.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "perfil farmacocinético" se refiere a una concentración corporal de un principio farmacéuticamente activo, o un metabolito del mismo (por ejemplo, un metabolito activo), es decir, una concentración del principio o un metabolito del mismo en un sistema fisiológico de un organismo (cuerpo entero, sangre, plasma, linfa, tejido, órgano y similares) al que se le ha administrado el compuesto, en función del tiempo. Normalmente, el perfil farmacocinético (FC) se tiene en cuenta desde el momento en el que se administra el compuesto hasta un momento en el que el compuesto ya no es detectable en el organismo o hasta cualquier período de tiempo intermedio entre la administración del compuesto y un momento en el que ya no es detectable en el organismo (por ejemplo, debido a la excreción); así pues, un perfil FC describe la concentración corporal en un sistema fisiológico específico de un compuesto específico entre la administración y la disipación, que se ve afectada por los mecanismos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción/secreción del compuesto. Dado que cada organismo, y cada organismo individual dentro del género de un organismo, reacciona de manera diferente a la administración del principio, un perfil FC puede ser diferente y, en algunos casos, variar mucho de un sujeto a otro, y puede ser diferente dentro de un sujeto individual en función del estado fisiológico en el que se encuentre en ese momento, la dolencia médica que tenga, las condiciones ambientales e incluso la hora del día.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, un perfil farmacocinético se logra proporcionando a un sujeto uno o más de:

una dosis (una única cantidad de un compuesto o un principio que se le está administrando); y/o una pauta posológica (una pluralidad de dosis predeterminadas que pueden ser de diferentes cantidades o de cantidades similares, proporcionada en varios intervalos de tiempo, que pueden ser diferentes o similares en términos de duración). En algunas realizaciones, una pauta posológica también abarca el tiempo de un período de administración (por ejemplo, período de administración del principio o período de tratamiento).

Alternativamente, una pauta posológica es una pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas de la pluralidad, administradas a intervalos de tiempo predeterminados.

Cabe señalar que el perfil FC se puede determinar según un cambio de un efecto FC (parámetro) en función del tiempo, o de una combinación de efectos de FC en función del tiempo.

Normalmente, un perfil FC se evalúa según la concentración en una escala de tiempo, utilizando los efectos FC medidos directa y/o indirectamente. Por ejemplo, un perfil FC puede ser una concentración plasmática de un principio farmacéuticamente activo determinado en un sujeto en función del tiempo.

El término "perfil farmacocinético preseleccionado", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un perfil FC que ha sido seleccionado como deseable. Puede seleccionarse un perfil FC preseleccionado que haya resultado eficaz para lograr un efecto farmacodinámico deseado en un sujeto, como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones (por ejemplo, mantener a un sujeto dentro de una ventana terapéutica, como se describe en el presente documento).

Los términos "parámetro farmacocinético", "efecto farmacocinético" se utilizan indistintamente en el presente documento para hacer referencia a un efecto fisiológico medible y cuantificable en un sujeto, que se refiere a la presencia de un principio farmacéuticamente activo en un sujeto. Los efectos FC son expresiones directas o indirectas de un grupo de procesos fisiológicos que incluyen absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de un principio farmacéuticamente activo en un sujeto.

Los efectos FC normalmente incluyen, sin limitación:

C_t , que es la concentración de un principio tal cual se determina, mide o evalúa en un sistema fisiológico específico (por ejemplo, en el plasma), después de la administración (por ejemplo, administración pulmonar) de una dosis o una pauta posológica de este en un sujeto;
 $C_{máx}$, que es la concentración pico de un principio tal cual se determina, mide o evalúa en un sistema fisiológico específico (normalmente en el plasma), después de su administración al sujeto;
 $T_{máx}$, que es el tiempo transcurrido entre la administración y la llegada a la $C_{máx}$;
 área bajo la curva ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$; cero al infinito), que es la integral de la curva de concentración en función del tiempo, normalmente después de una sola dosis o en equilibrio;
 $C_{mín}$, que es la concentración más baja del principio en el organismo antes de que se administre la siguiente dosis;
 $T_{mín}$, que es el tiempo transcurrido hasta que se detecta $C_{mín}$ o hasta que se administra la siguiente dosis;
 $C_{última}$, que es la última concentración cuantificable observada;
 λ_z , que es la constante del índice de fase terminal;
 vida media de eliminación ($t_{1/2}$), que es el tiempo necesario para que la concentración del principio alcance la mitad de cualquier valor seleccionado;
 constante del índice de eliminación (k_E), que es la velocidad a la que se elimina un principio del organismo;
 índice de administración (k_{in}), que es el índice de administración requerido para equilibrar la eliminación;
 depuración, que es el volumen de plasma que se depura del principio por unidad de tiempo;
 biodisponibilidad, que es la fracción disponible sistémicamente de un principio; y
 fluctuación, que es la fluctuación pico-valle de una dosis, o un intervalo de pauta posológica, en equilibrio.

Como herramienta para evaluar el perfil FC en un miembro de una población (un sujeto) de sujetos individuales similares (similar en el sentido biológico, como en un grupo de humanos), las variables FC, que se ha demostrado que están correlacionadas con un perfil FC en un subconjunto de la población, pueden utilizarse para generalizar (extrapolar) el perfil FC de cada uno de las personas que componen la población completa.

El término "variable farmacocinética", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la propiedad de un sujeto que no depende necesariamente de un principio farmacéuticamente activo o a un método de administración a un sujeto de un principio farmacéuticamente activo, y proporciona información relativa a los factores que afectan a los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de un principio activo en el sujeto.

Las variables farmacocinéticas normalmente incluyen, sin limitación, peso corporal, altura corporal, índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera, masa corporal magra (MCM), edad y género, raza, enfermedades subyacentes, historial del paciente (por ejemplo, exposición previa al principio o a otros principios) y la medicación simultánea. Debe entenderse que las variables FC dependen de la composición genética y epigenética de cada sujeto individual y, por lo tanto, pueden usarse para predecir con cierto grado de precisión los perfiles de FC/FD en un sujeto individual. Sin embargo, la personalización/individualización de un tratamiento basada en la administración de un principio farmacéuticamente activo se basa normalmente en la adquisición de datos de parámetros/efectos FC/FD personales que se utilizan para determinar la dosis y la pauta posológica para un sujeto individual. En general, la desviación de los parámetros individuales de los parámetros promedio establecidos para una población amplia es notablemente pequeña.

En el contexto de algunas realizaciones de la presente divulgación, el término "tratamiento" se refiere a una cualquiera de: una única administración pulmonar de un principio a una dosis determinada; una serie fija y limitada de administraciones pulmonares de un principio, administrado en la misma dosis o en diferentes dosis en el mismo intervalo de dosis o en diferentes intervalos de dosis (pauta posológica); un tratamiento crónico que se administra como serie limitada, pero sin un término planificado del tratamiento (tratamiento continuo); y/o cualquier combinación de estos. Normalmente, la serie de dosis predeterminadas administrada a intervalos predeterminados se denomina

en el presente documento "pauta posológica del tratamiento" o "pauta posológica".

Según algunas realizaciones del método expuesto en el presente documento, la administración pulmonar del principio comprende una dosis única administrada como una cantidad vaporizada predeterminada liberada por el dispositivo IDM en una sola sesión de inhalación, o la dosis se puede administrar a un paciente como varias inhalaciones simultáneas. Alternativamente, la serie de dosis, cada una administrada a través de una o más cantidades vaporizadas predeterminadas, y administrada a intervalos de tiempo predeterminados, se denomina en el presente documento "pauta posológica". Por esta razón, una pauta posológica está definida por una o más dosis, se administra en una o más cantidades vaporizadas predeterminadas, a intervalos de tiempo predeterminados, en donde cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas, las dosis y los intervalos de tiempo pueden ser iguales o diferentes.

En el contexto de realizaciones de la presente divulgación, un perfil farmacocinético de un principio farmacéuticamente activo determinado es el resultado de la dosis y/o pauta posológica mediante la cual se administra un principio a un paciente o, como alternativa, según algunas realizaciones, el perfil FC es un medio para proporcionar al paciente un perfil farmacodinámico específico preseleccionado o deseado de otro modo del principio.

Como se utiliza en el presente documento, el término "perfil farmacodinámico" se refiere al efecto de un principio farmacéuticamente activo en un sujeto en función del tiempo. Por consiguiente, el término "perfil farmacodinámico" se refiere a la suma de todas las expresiones y respuestas biológicas de un organismo en función del tiempo, tras la administración de un principio farmacéuticamente activo. Un perfil farmacodinámico suele ser el resultado directo o indirecto del (de los) efecto(s) farmacocinético(s) en cualquier momento determinado, o un perfil farmacocinético del principio en el paciente, durante un período de tiempo determinado.

Un perfil farmacodinámico representa un cambio/variación del (de los) efecto(s) farmacodinámico(s) determinado(s) directa y/o indirectamente en función del tiempo.

Los términos "parámetro farmacodinámico", "efecto farmacodinámico", tal y como se utilizan indistintamente en el presente documento, se refieren a un grupo de efectos relacionados con un sujeto y un principio activo farmacéutico, que se manifiestan en el sujeto tras administrar el principio al sujeto. Normalmente, los parámetros farmacodinámicos dependen de las variables FC del sujeto y de los efectos FC del sujeto.

Normalmente, los parámetros farmacodinámicos se pueden determinar, sin limitación, mediante un efecto terapéutico (deseable) (por ejemplo, efecto terapéutico percibido en primera persona), un efecto adverso (no deseado) (por ejemplo, un efecto adverso percibido en primera persona), y mediante la determinación del nivel de un biomarcador (que indica un efecto terapéutico y/o adverso), tal y como se describen estos términos más adelante. Un perfil farmacodinámico que puede ser un perfil farmacodinámico preseleccionado (deseado), según algunas realizaciones de la presente divulgación, está definido por la ventana terapéutica de un principio determinado en un sujeto determinado, tal y como se define este término en el presente documento.

Un perfil farmacodinámico (FD) suele ser una evaluación y/o medición dependiente del tiempo en una escala que va desde la ausencia de respuesta, pasa por la aparición de un efecto terapéutico deseado (por debajo de un umbral de efecto terapéutico), atraviesa la ventana terapéutica, pasa por la aparición de un efecto adverso (por encima de un umbral de efecto adverso) y llega hasta un efecto tóxico.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, la administración pulmonar y/o el estudio FC/FD (medición de cualquier parámetro farmacocinético y/o farmacodinámico) se puede realizar opcionalmente mientras se monitoriza al menos un parámetro fisiológico adicional seleccionado del grupo que consiste en:

un parámetro vital seleccionado del grupo que consiste en: frecuencia cardíaca, nivel de oxigenación (SpO₂), tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura corporal;

una función pulmonar seleccionada del grupo que consiste en: volumen espiratorio forzado (VEF1), flujo mesoespiratorio máximo (FMEM), capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés), capacidad vital forzada (CVF), capacidad pulmonar total (CPT) y volumen residual (VR);

un marcador hematológico seleccionado del grupo que consiste en: nivel de hemoglobina, cociente de hematocrito, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, diferencial de glóbulos blancos y recuento de plaquetas; un parámetro de coagulación seleccionado del grupo que consiste en: tiempo de protrombina (TP), cociente de protrombina (CP) y cociente internacional normalizado (CIN);

un marcador de función renal seleccionado del grupo que consiste en: depuración de la creatinina (CL_{cr}, por sus siglas en inglés), concentración sérica de urea (BUN, por sus siglas en inglés) y velocidad de filtración glomerular (VFG); y

un marcador de la función hepática seleccionado del grupo que consiste en: nivel de aspartato aminotransferasa (AST), nivel sérico de glutamato-oxalacetato-transaminasa (SGOT), nivel de fosfatasa alcalina y nivel de γ -glutamilo transferasa (GGT).

Por tanto, los resultados de dicho estudio FC/FD, realizado para uno o más sujetos, puede utilizarse para determinar una cantidad vaporizada predeterminada inicial de al menos un principio farmacológicamente activo que, una vez

administrado a través de un dispositivo IDM configurado para la administración pulmonar del mismo, genera un perfil farmacocinético preseleccionado inicial y/o un perfil farmacodinámico preseleccionado inicial del principio en un paciente concreto, y se puede usar, además, para calibrar y preestablecer dispositivos IDM similares para administrar una cantidad vaporizada predeterminada inicial para lograr resultados iniciales uniformes similares.

Los efectos y perfiles FD también se pueden determinar o estimar en función de datos estadísticos relativos a una población, tal y como se denomina este término con anterioridad en el presente documento en el contexto de los efectos FC, en función de la aproximación de que cuando uno o más criterios y variables determinados se tienen en cuenta de forma opcional, tales como la edad, peso, etc., el efecto FD inducido por un principio activo determinado en un sujeto puede inferir el efecto FD del principio en otro sujeto.

Como se expone en el presente documento, la precisión y uniformidad del dispositivo inhalador al vaporizar y administrar al menos un principio activo como una cantidad vaporizada predeterminada permiten que se utilice para realizar estudios FC/FD en uno o más sujetos. Dichos estudios se basan en la capacidad de registrar los efectos FC/FD de forma precisa y uniforme.

Por consiguiente, se proporciona un método para registrar al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico, inducido por la administración pulmonar a un sujeto de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal; efectuándose el método mediante:

la administración pulmonar al sujeto de una cantidad vaporizada predeterminada del principio desde un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para vaporizar la cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de manera controlada el material vegetal;
opcionalmente, la determinación de al menos un efecto farmacocinético en el sujeto a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar;
la determinación de al menos un efecto farmacodinámico en el sujeto a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar;
en donde el efecto farmacodinámico se selecciona del grupo que consiste en un efecto deseado, un efecto no deseado, un efecto terapéutico, un efecto adverso y el nivel de un biomarcador.

Personalización

Como se explicó anteriormente, algunos estudios FC/FD o algunas partes de los mismos se basan en parámetros de población y en cohortes, generando datos de dosis y/o pautas posológicas promedio o estandarizados, aunque, en realidad, un perfil FC/FD pueda variar de un paciente a otro e incluso en un mismo paciente, dependiendo de la dolencia fisiológica, su estado mental, la dolencia médica y las condiciones ambientales que existan en dicho momento. Por tanto, una cantidad vaporizada predeterminada de un principio (dosis y/o pauta posológica preestablecidas) puede resultar inadecuada para una persona específica en un momento dado y por cualquier motivo individual. Así pues, con el fin de proporcionar un tratamiento optimizado para una persona determinada, en cualquiera de los métodos aquí presentes, cada uno de los parámetros y/o variables farmacocinéticos y/o farmacodinámicos puede determinarse además para un paciente individual, de manera que la cantidad vaporizada predeterminada se obtenga individualmente para dicho paciente.

Cabe señalar que, según algunas realizaciones de la presente divulgación, aunque un paciente pueda comenzar la administración pulmonar utilizando una cantidad vaporizada predeterminada inicial que no se haya determinado en función de los parámetros y variables personales/individuales del paciente, el método incluye una etapa opcional en la que los parámetros y variables personales del paciente se tienen en cuenta para determinar la cantidad vaporizada predeterminada. Así, según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método puede incluir la personalización de la cantidad vaporizada predeterminada que proporciona el perfil FC/FD preseleccionado. La etapa de personalización que se expone a continuación puede sustituir a la calibración previa del dispositivo IDM; o como etapa complementaria después de la calibración del dispositivo IDM.

Por consiguiente, el (los) efecto(s) farmacocinético(s) y/o la(s) variable(s) farmacocinética(s) y/o el (los) efecto(s) farmacodinámico(s) se determinan de forma independiente para un paciente individual, de modo que la cantidad vaporizada predeterminada sea determinada personalmente para dicho paciente. Cabe señalar en el presente documento que se puede obtener un parámetro farmacocinético personal directamente realizando un estudio FC en el paciente monitorizando la concentración del principio en el paciente (por ejemplo, utilizando muestras de sangre y/u otros medios), o aplicando un cálculo basado en variables FC personales y otras variables personales que puedan afectar a los perfiles FC/FD de ese paciente.

Alternativamente, según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método puede incluir recopilar, observar o monitorizar y determinar de otro modo al menos un efecto farmacodinámico y/o efecto farmacocinético personal en un sujeto individual para determinar si la administración pulmonar de la cantidad vaporizada inicial predeterminada del principio manifiesta el perfil farmacodinámico y/o farmacocinético preseleccionado (deseable); si la administración pulmonar de la cantidad vaporizada predeterminada del principio no manifiesta el perfil farmacodinámico y/o farmacocinético preseleccionado/determinado, determinar una cantidad

vaporizada ajustada del principio que manifiesta el perfil farmacodinámico y/o farmacocinético preseleccionado; y ajustar, reiniciando, calibrando de nuevo o reconfigurando el dispositivo para administrar una cantidad vaporizada ajustada, de modo que, al reconfigurar el dispositivo IDM, la cantidad vaporizada ajustada sea entonces la cantidad vaporizada predeterminada.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, la personalización de la administración pulmonar y/o el estudio FC/FD se pueden realizar opcionalmente mientras se monitoriza al menos un parámetro fisiológico adicional, como se ha descrito en el presente documento. Opcionalmente, la monitorización de al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido en el sujeto por el principio se lleva a cabo a intervalos de tiempo predeterminados antes, durante y/o después de la administración pulmonar.

Según algunas realizaciones, la monitorización de un efecto farmacocinético y/o un efecto farmacodinámico se lleva a cabo mediante la recepción de datos que indican estos efectos en el sujeto desde al menos un sensor que está en comunicación con un controlador, pues estos términos se explican a continuación asociados con el dispositivo inhalador expuesto en el presente documento.

Cabe destacar que un parámetro farmacodinámico personal puede ser un efecto terapéutico percibido en primera persona, un efecto adverso percibido en primera persona y un biomarcador obtenido y/o medido (un nivel o presencia de este) en el paciente individual. Según algunas realizaciones, la adquisición/determinación del efecto terapéutico percibido en primera persona, el efecto adverso percibido en primera persona y/o el biomarcador la puede realizar voluntariamente el paciente, o involuntariamente por medios automáticos. El método, según algunas realizaciones del mismo, se efectúa pues determinando una cantidad vaporizada ajustada del principio en función del parámetro farmacodinámico personal, y configurando el dispositivo para administrar la cantidad vaporizada ajustada; por lo que la cantidad vaporizada ajustada es la cantidad vaporizada predeterminada. Dicho de otro modo, la cantidad vaporizada ajustada es la cantidad vaporizada predeterminada personalizada, que se basa en parámetros farmacodinámicos personales obtenidos para un paciente individual, después de administrarse una cantidad vaporizada predeterminada determinada para una población general y usando variables FC poblacionales. Alternativamente, una respuesta esperada se puede utilizar como parámetro para confirmar la identidad de un usuario. Por ejemplo, se le indica a un usuario que realice una tarea en un momento determinado antes y/o después de la administración y el valor medido se compara con un valor esperado comparable registrado para ese mismo usuario, opcionalmente en circunstancias similares.

Efecto percibido en primera persona

Un "efecto percibido en primera persona" es una evaluación subjetiva de un paciente respecto a un efecto de un principio o tratamiento determinado en el cuerpo del paciente. El efecto percibido en primera persona puede incluir uno o más de un efecto terapéutico percibido en primera persona o un efecto adverso percibido en primera persona.

Un efecto psicotrópico corresponde opcionalmente a un síntoma que pueda percibir el paciente. Cabe señalar que, en algunos casos, es posible que el paciente no perciba con precisión un efecto psicotrópico. Entre los ejemplos de síntomas psicotrópicos se incluyen, sin limitación, paranoia, ansiedad, ataques de pánico, euforia, pseudoalucinación, efectos sedantes, variación de la percepción consciente, jovialidad, metacognición e introspección, aumento de recuerdos (memoria episódica), amnesia, variación de la sensualidad, una variación en la percepción de la sensibilidad y una variación en la libido, mareo, ataxia, euforia, alteraciones perceptivas, distorsión del tiempo, intensificación de las experiencias sensoriales comunes, memoria a corto plazo y atención, reacciones alteradas, actividades especializadas, fluidez verbal, dependencia, melancolía y depresión.

Un efecto somático a veces corresponde a un síntoma que puede percibir o medir el paciente. Entre los ejemplos de síntomas somáticos se incluyen, sin limitación, dolor, migraña, náuseas, sequedad de boca y sensación de manos y pies fríos o calientes, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento del flujo sanguíneo cerebral (por ejemplo, síntomas de migraña, "presión en la cabeza"), dilatación de los conductos bronquiales (por ejemplo, tos y dificultad para respirar), dilatación de los vasos sanguíneos (por ejemplo, escalofríos, enrojecimiento de la piel, rubor), enrojecimiento de los ojos y dilatación de las pupilas, boca seca, sed, hambre o ansia de comida.

Efectos deseados - Efectos terapéuticos

Un "efecto terapéutico percibido en primera persona" es una evaluación subjetiva de un paciente respecto a un efecto beneficioso (deseado) de un principio determinado en el cuerpo del paciente. En algunas realizaciones, un efecto deseado incluye un alivio de un síntoma y/o un alivio de la causa de una dolencia médica. Por ejemplo, si el efecto terapéutico deseado se define como un alivio del dolor, el paciente puede informar de un nivel de dolor mediante un protocolo de evaluación de escala de dolor. Un protocolo de escala de dolor mide la intensidad del dolor de un paciente y/u otras características. En el contexto de realizaciones de la presente divulgación, un protocolo de escala de dolor se basa en el autoinforme (subjetivo), en datos de observación y/o de comportamiento proporcionados por el paciente, mientras que los datos fisiológicos entran dentro de la definición de biomarcadores, es decir, datos objetivos. En general, todas las evaluaciones (subjetivas) percibidas en primera persona por un paciente pueden utilizarse como retroalimentación para la autovaloración y personalización de un tratamiento.

Un efecto terapéutico percibido en primera persona puede estar asociado con o corresponder, directa o indirectamente, a un síntoma de la dolencia médica por la que se está tratando al paciente. En algunos casos, un paciente puede percibir un cambio en el nivel percibido del síntoma, y cuando el síntoma de la dolencia médica se alivia (una disminución en el nivel del síntoma), la persona percibe este cambio como un efecto terapéutico del principio administrado durante el tratamiento. Así pues, según realizaciones, un efecto terapéutico percibido en primera persona corresponde a una reducción del nivel de un síntoma como, aunque sin limitación, dolor, migraña, depresión, déficit de función cognitiva, déficit de atención, hiperactividad, trastornos de ansiedad, diarrea, náuseas, vómitos, insomnio, delirios, variaciones del apetito, disfunción sexual, espasticidad, aumento de la presión intraocular, disfunción de la vejiga, tics, síntomas de Tourette, síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT), síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), hipertensión, síntomas hemorrágicos, choque séptico y cardiogénico, adicción y dependencia a las drogas, síntomas de abstinencia, temblores y otros síntomas de trastornos del movimiento.

En algunas realizaciones, un efecto terapéutico percibido en primera persona puede incluir un efecto que no esté asociado con o corresponda, directa o indirectamente, a un síntoma de la dolencia médica por la que se está tratando al paciente, pero, no obstante, será beneficioso para el paciente que está experimentando dicho síntoma. Por ejemplo, cuando un síntoma incluye una forma de malestar (por ejemplo, dolor o náuseas), un paciente puede beneficiarse de un estado psicoactivo en el que el malestar puede ser menos notable o más tolerable. Un ejemplo de tal efecto deseado es causar un sopor moderado temporal durante el dolor. En algunas realizaciones, el mismo efecto puede ser terapéutico o adverso, dependiendo de su intensidad y/o del momento en que se dé y/u otras circunstancias.

Efectos no deseados - Efectos adversos

Un "efecto adverso percibido en primera persona" está asociado con la aparición y/o un aumento en el nivel de un síntoma no deseado que no esté necesariamente asociado con la dolencia médica que se está tratando, ya que este es provocado, directa o indirectamente, por un parámetro farmacocinético del principio farmacéuticamente activo que se administra al paciente.

Según algunas realizaciones, un efecto no deseado percibido en primera persona puede ser un efecto mental, un efecto psicotrópico y/o un efecto somático, en donde el efecto mental y/o psicotrópico está relacionado principalmente con la actividad del SNC que abarca la percepción, conciencia, efectos cognitivos y conductuales, y el efecto somático está relacionado con todos los demás sistemas corporales e incluye, sin limitación, efectos gastrointestinales, neuromusculares, cardiovasculares, convulsiones, endocrinos y similares.

Un efecto adverso percibido en primera persona es una evaluación subjetiva del paciente respecto al efecto adverso de un principio determinado en el cuerpo del paciente. En general, todas las evaluaciones de efectos adversos percibidos en primera persona (subjetivos) por parte del paciente pueden utilizarse como retroalimentación para la personalización del tratamiento y la autovaloración.

Biomarcadores

Si bien la percepción de un efecto es una evaluación subjetiva del efecto y, por lo general, es complicada de cuantificar, un biomarcador es una evaluación cuantitativa más objetiva y que, normalmente, se puede medir de un efecto. Así, el término "biomarcador", como se utiliza en el presente documento, es un indicador medible del perfil FD en un momento determinado, y normalmente consiste en una manifestación somática, biológica y/o química directa y/o indirecta del efecto terapéutico y/o de un efecto adverso. Dicho de otro modo, un biomarcador es cualquier cantidad objetivamente medible que se puede utilizar como indicador del estado de una dolencia médica, el efecto de un principio específico en el estado de una dolencia médica u otro estado fisiológico de un organismo. Cabe señalar que algunos de los efectos terapéuticos/adversos solo pueden evaluarse cualitativamente, y algunos pueden evaluarse indirectamente, por ejemplo, midiendo una reacción deteriorada mediante la aplicación de una prueba de rendimiento.

En el contexto de realizaciones de la presente divulgación, los biomarcadores se dividen en el grupo de biomarcadores detectados de forma invasiva y el grupo de biomarcadores detectados de forma no invasiva. En general, todos los datos de biomarcadores (objetivos) en el paciente recopilados por cualquier medio, medición por observación, medición del sensor y similares, se pueden utilizar como retroalimentación para la personalización del tratamiento y la autovaloración. Cabe señalar que algunos biomarcadores detectados de forma invasiva pueden detectarse y medirse de forma no invasiva y viceversa.

Entre los ejemplos de biomarcadores detectados de forma no invasiva se incluyen, sin limitación, frecuencia cardíaca, nivel de oxigenación (SpO₂), tensión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, volumen de inhalación, expresiones faciales, respuestas esquelétomusculares involuntarias (ataxia, temblores, fasciculaciones, calambres musculares, espasmos, etc.), habilidades motoras voluntarias, sudoración, coordinación mano-ojo, expansión vascular ocular, enrojecimiento de la conjuntiva y/o la esclerótica, variaciones en la presión intraocular, taquicardia sinusal, arritmia cardíaca, niveles de conductancia/impedancia de la piel, convulsiones, electromiografía (EMG), electrocardiograma (ECG), fotopletismograma (PPG), respuesta galvánica de la piel (GSR), inhibición visual azul-

marrón, inhibición visual de máscara H, inhibición auditiva latente, inhibición visual latente, colores y palabras de Stroop, reacción simple (tarea de conflicto), conmutación de conjuntos cognitivos, razonamiento lógico, tiempo de toma de decisiones, procesamiento rápido de información, laberinto de percepción, conducción simulada, búsqueda visual, estimación del tiempo, percepción del tiempo, búsqueda visual, búsqueda atencional, copia de símbolos, cancelación de carta, tachado alfabético, cancelación D2, Brickenkamp D2, prueba de copia dígitos (DDCT), prueba de sustitución símbolo-dígito (SDST), prueba de sustitución dígito-símbolo (DSST), vigilancia de dígitos, vigilancia, prueba de vigilancia auditiva, tarea de vigilancia de Wesnes/Warburton, procesamiento rápido de información, atención dividida CRT+seguimiento, atención selectiva, tarea de atención enfocada, tarea de atención emocional, fusión de aleteo auditivo, fusión flash, fusión crítica de parpadeo (CFF), atención continua, aprendizaje emparejado-asociado, aprendizaje de listas de palabras, prueba de 15 palabras, acondicionamiento introductorio, retardo en el recuerdo de palabras, retardo en el reconocimiento de palabras, retardo en el reconocimiento de imágenes, presentación de palabras, reconocimiento de palabras, memoria de trabajo numérica, memoria numérica, escaneo de memoria, Brown/Peterson auditiva, Brown/Peterson visual, memoria espacial visual, prueba de imagen fragmentada, prueba de Pauli, expansión de bloques, expansión de dígitos, expansión de dígitos (hacia adelante), expansión de dígitos (hacia atrás), vocabulario WAIS, similitud WAIS, fluidez de palabras, fluidez verbal, tiempo de actuación (retardo en reconocimiento de palabras), tiempo de actuación (memoria de trabajo numérica), tiempo de ejecución (vigilancia de dígitos), tiempo de ejecución (procesamiento rápido de información), tiempo de ejecución (retardo en reconocimiento de imágenes), tiempo de actuación (procesamiento de información visual), CRT de tiempo de reacción simple, RT visual complejo, RT de elección visual, VRT, velocidad de respuesta visual, ART, RT acústico, rastreo de laberinto de alambre, espiral aritmética, tarea de seguimiento crítico, prueba de trazo, complejo de seguimiento, sistema Viena de seguimiento (Viena Test System), flexibilidad de cierre, diseño de bloques WAIS, comparación de imágenes WAIS, copia de dígitos, motor manipulador, habilidades motrices finas, análisis grafológico, golpeo de placas, coordinación de alcance lateral mano brazo, alcance aleatorio del brazo visual, control y coordinación motora, comportamiento motor y EEG.

Las descripciones completas de biomarcadores detectados de forma no invasiva, en el contexto de principios farmacéuticamente activos obtenidos del cannabis, incluyen, sin limitación, un estudio de Zuurman, L. *et al.* [British Journal of Clinical Pharmacology, 2009, 67(1), pág. 5-21.

En el contexto de algunas realizaciones de la presente divulgación, la evaluación, observación o registro de un efecto deseado/terapéutico percibido en primera persona y/o un efecto adverso/no deseado percibido en primera persona se puede utilizar en cualquier momento, incluso cuando un biomarcador no invasivo no esté disponible para el paciente o el facultativo para realizar la monitorización de los efectos FD para definir una cantidad vaporizada predeterminada durante la calibración inicial, y/o para ajustar la cantidad durante la autovaloración o la personalización del dispositivo utilizado en el tratamiento. Alternativamente, un usuario o un facultativo puede optar por no utilizar un biomarcador no invasivo por cualquier motivo. Opcionalmente, se puede utilizar un dispositivo de medición de biomarcadores invasivos para monitorizar la cantidad de al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio en el paciente, especialmente si ya está instalado en o sobre el paciente y al que se puede acceder y proporcionar la información requerida. En algunas realizaciones, se utilizan al menos dos de un efecto percibido, un biomarcador no invasivo y un biomarcador invasivo para medir y/o estimar los mismos efectos o efectos FD diferentes inducidos en un usuario por el uno o más principios farmacéuticamente activos. Cabe señalar que los sensores para monitorizar los efectos FD pueden usarse como parte de un proceso de retroalimentación manual y/o automático para determinar y/o ajustar una cantidad vaporizada predeterminada de un principio fuera de línea o en tiempo real.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "tiempo real" se refiere a una referencia (registro, detección, medición, informe, representación, reacción, etc.) a un evento o una serie de eventos, en donde la referencia se produce esencialmente al mismo tiempo y/o al mismo índice que el (los) evento(s). Por "esencialmente al mismo tiempo y/o al mismo índice" se entiende que un solo evento y su referencia correspondiente están separados temporalmente por un tiempo de respuesta que oscila entre cero y 30 minutos (0-30 minutos), 0-20 minutos, 0-10 minutos, 0-5 minutos, 0-1 minuto, 0-45 segundos, 0-30 segundos, 0-20 segundos, 0-10 segundos, 0-5 segundos, 0-1 segundo, 0-750 milisegundos, 0-500 milisegundos, 0-250 milisegundos, 0-100 milisegundos, 0-50 milisegundos, 0-10 milisegundos o 0-1 milisegundos.

Opcionalmente, "tiempo real" se refiere a una referencia (registro, detección, medición, informe, representación, reacción, etc.) a un evento o una serie de eventos, en donde la referencia se produce esencialmente entre la administración de un principio activo y la disipación de al menos un efecto farmacodinámico inducido en el sujeto por el principio administrado. En algunas realizaciones, "en tiempo real" se refiere a un evento o a una serie de eventos que se producen entre dos eventos de inhalación de administración de fármacos, programados para que se produzcan entre la administración de un principio activo y la disipación de al menos un efecto farmacodinámico inducido en el sujeto por el principio administrado. Opcionalmente, el evento o serie de eventos en "tiempo real" incluye el ajuste del tiempo y/o la cantidad del evento de inhalación de administración de fármaco posterior según los datos que indican uno o más efectos del evento de inhalación de administración de fármaco anterior. En algunas realizaciones, dicha disipación significa que el efecto alcanza un grado que está por debajo de la detección de un sensor determinado y/o para ser percibido por el usuario, según corresponda.

En el contexto de realizaciones de la presente divulgación, el término "medición en tiempo real" se refiere a la

referencia hecha por un sensor en respuesta a un evento que se produce en un sujeto en comunicación con el sensor. En algunas realizaciones, una medición en tiempo real es la monitorización, informe, registro, análisis, procesamiento, presentación, visualización y transmisión continua, esporádica, regular o sistemática de un efecto farmacodinámico mediante un sensor determinado que está en comunicación con un sujeto.

Si bien algunos efectos FD son esencialmente subjetivos, como el nivel autoinformado de un síntoma, la determinación de algunos efectos FD se ha estandarizado para conferir objetividad o al menos permitir una escala comparativa que pueda generalizarse en una población de sujetos, como en el caso de las escalas de dolor, en las que un cambio en el nivel de dolor se considera un efecto FD.

Los protocolos de escala de dolor adoptan varias formas y están disponibles para recién nacidos, lactantes, niños y niñas, adolescentes, adultos, personas mayores y personas que tienen dificultades para la comunicación. Los ejemplos de protocolos de escala de dolor incluyen, sin limitación, escala de Alder Hey (*Alder Triage Pain Score*), escala *Behavioral Pain scale* (BPS), cuestionario breve del dolor (BPI), lista de indicadores no verbales de dolor (CNPI), herramienta *Critical-care Pain Observation Tool* (CPOT), escala COMFORT, cuestionario Dallas para el dolor, escala *Descriptor differential scale* (DDS), índice *Dolorimeter Pain Index* (FDI), sistema de evaluación de síntomas de Edmonton, escala de dolor de caras-revisada (FPS-R), escala rostro, piernas, actividad, llanto y consolabilidad, índice algofuncional de Lequesne, cuestionario del dolor McGill (MPQ), escala de dolor y discapacidad cervical (NPAD), caja numérica de 11 puntos (BS-11), escala de calificación numérica (NRS-11), índice de discapacidad de Oswestry (ODI), escala de resultados en cuidados paliativos (PCOS), cuestionario de discapacidad por dolor lumbar de Roland-Morris (RMDQ), programa *Support Team Assessment Schedule* (STAS), escala de clasificación del dolor Wong-Baker FACES, escala visual analógica (EVA), escala *Disease-Specific Pain Scale* (DSPI), cuestionario de dolor pediátrico (PPQ), perfil de dolor en lactantes prematuros (PIPP), índice Schmidt de dolor por picadura, escala de dolor por picadura de Starr, cuestionario de autoeficacia del dolor (PSEQ), escala funcional específica del paciente (PSFS), escala *Colorado Behavioral Numerical Pain Scale* (para pacientes sedados), AUSCAN: específica de la enfermedad, para evaluar los resultados de la artrosis de la mano, WOMAC: específica de la enfermedad, para evaluar los resultados de la artritis de rodilla, iniciativa *Osteoarthritis Research Society International-Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (OARSI-OMERACT), y similares.

Para un ejemplo no limitante, la escala de calificación numérica (NRS-11) es una escala de 11 puntos para la autoevaluación del dolor por parte del paciente para adultos y niños de 10 años o más, que proporciona un nivel de dolor numérico: 0 es sin dolor; 1-3 es dolor leve (persistente, molesto, que interfiere poco con las AVD); 4-6 es dolor moderado (interfiere significativamente con las actividades de la vida diaria o AVD); y 7-10 es dolor intenso (incapacitante; imposible realizar las AVD).

Para otro ejemplo no limitante, la escala analógica visual o la escala visual analógica (EVA) es una escala de respuesta psicométrica, que se puede utilizar en cuestionarios o interfaces del paciente interactivas; es un instrumento de medición de características subjetivas o actitudes que no se pueden medir ni mecánica, ni química, ni físicamente. Al responder a una pregunta de la EVA, los encuestados especifican su nivel de acuerdo con una declaración, indicando una posición a lo largo de una línea continua entre dos puntos finales. Este aspecto continuo (o "analógico") de la escala la diferencia de las escalas discretas, como la escala de Likert. Existen pruebas que demuestran que las escalas visual analógicas tienen características métricas superiores a las escalas discretas, y por tanto, se puede aplicar en las mediciones una gama más amplia de métodos estadísticos. La EVA se puede comparar y correlacionar con otras escalas lineales, tal como la escala de Likert o la escala de Borg, mientras la sensibilidad y la reproducibilidad de los resultados son, en general, muy similares, aunque la EVA puede ser más práctica y útil que las otras escalas en algunos casos.

Una tecnología, que permite medir el dolor de forma objetiva y combina varios de los biomarcadores mencionados con anterioridad, se proporciona, por ejemplo, en los documentos WO 2009/063463 y WO 2010/134068. Esta tecnología está diseñada para la clasificación y monitorización del dolor en sujetos con capacidad de respuesta, despiertos, semidespiertos o sedados.

Otras tecnologías no invasivas de determinación del nivel de biomarcadores, como los sistemas automáticos de reconocimiento de expresiones faciales para estimar el nivel de dolor [Ashraf, A.B. *et al.*, Image and Vision Computing, 2009, 27(12), págs. 1788-1796; Hu, Y. *et al.*, Conference: IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition - FGR, 2008, p. 1-6] y sistemas de medición EMG inalámbricos ultraminiatura [Yamaguchi, *et al.*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2007 104-5), págs. e22-7], para la estimación del dolor y otros biomarcadores, pueden integrarse en los métodos expuestos en el presente documento mediante interfaces y sistemas tal y como se expone a continuación.

Los biomarcadores detectados de forma invasiva incluyen cualquier indicador que requiera que se coloque un sensor dentro del cuerpo del paciente, incluida la penetración cutánea, o que requiera una muestra tomada del interior del cuerpo del paciente para cuantificar el indicador. Por ejemplo, la extracción de sangre de una vena del paciente con una aguja o mediante punción en la piel, para medir la concentración de cualquier indicador o factor (biomarcador), se considera una medición invasiva y, por lo tanto, estos biomarcadores se consideran biomarcadores detectados de forma invasiva.

Autovaloración

En los casos en que un paciente experimente, por cualquier motivo, la insuficiencia de una dosis y/o pauta posológica preestablecidas, independientemente de si la cantidad vaporizada predeterminada del principio (la dosis y/o la pauta posológica preestablecidas) se han obtenido individualmente para ese paciente o no, este paciente puede desear reajustar la cantidad vaporizada predeterminada del principio (dosis y/o pauta posológica) según la dolencia fisiológica o la dolencia mental que sufra en ese momento, o por cualquier otra razón. Esta opción se considera una autovaloración del principio y forma parte de un proceso de retroalimentación manual para determinar una cantidad vaporizada predeterminada de un principio.

Así pues, cuando el perfil FD requiere una nueva selección, la administración pulmonar del principio activo desde el dispositivo IDM incluye, además, etapas que permiten al paciente autovalorar la cantidad vaporizada predeterminada, o que un facultativo altere y reajuste la cantidad vaporizada predeterminada del principio según sea necesario.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones preferidas de la presente divulgación, la administración pulmonar del principio farmacéuticamente activo incluye, además, configurar el dispositivo para administrar una cantidad vaporizada ajustada del principio, mientras que la cantidad vaporizada ajustada se selecciona para que manifieste un perfil farmacodinámico reelegido del principio en el paciente, de modo que, tras la configuración, la cantidad vaporizada ajustada se convierta en la cantidad vaporizada predeterminada y el perfil farmacodinámico reelegido se considere un perfil farmacodinámico preseleccionado.

En algunas realizaciones, el reajuste se efectúa sin volver a determinar un efecto FC y/o FD en el paciente.

Retroalimentación automática

Según algunas realizaciones, el ajuste o reajuste de la cantidad vaporizada predeterminada de un principio (dosis y pauta posológica del mismo) incluye un proceso de retroalimentación automático basado en datos de parámetros farmacodinámicos personales.

Los datos de parámetros farmacodinámicos personales incluyen opcionalmente al menos un efecto terapéutico percibido en primera persona y al menos un efecto adverso percibido en primera persona; y pueden incluir, además, al menos un dato de nivel del biomarcador.

Como se explicó anteriormente, el nivel obtenido automáticamente de un biomarcador puede ser un biomarcador detectado de forma invasiva y un biomarcador detectado de forma no invasiva. Según las realizaciones de la presente divulgación, el nivel obtenido automáticamente de un biomarcador es el de un biomarcador detectado de forma no invasiva.

Por tanto, en algunas de las realizaciones de la presente divulgación, el método incluye adicionalmente:

medir, adquirir o determinar automáticamente o de otro modo al menos un parámetro farmacodinámico personal en el paciente en forma de un efecto terapéutico percibido y/o adverso percibido y/o un nivel de al menos un biomarcador, denominados en conjunto en el presente documento "información o datos de retroalimentación farmacodinámica personal"; volver a determinar automáticamente una cantidad vaporizada ajustada del principio en función de los datos de retroalimentación farmacodinámica personal adquiridos automáticamente o, en general, ajustar la dosis y la pauta posológica según los datos de retroalimentación farmacodinámica personal adquiridos; configurar automáticamente el dispositivo para administrar la cantidad vaporizada ajustada, para, de ese modo, manifestar un perfil FC y/o FD preseleccionado o reelegido en el paciente; mediante lo cual, para esa persona concreta, la cantidad vaporizada ajustada se convierte en la cantidad vaporizada predeterminada del principio farmacéuticamente activo y el perfil FC y/o FD reelegido se convierte en el perfil FC y/o FD preseleccionado.

Cabe destacar en el presente documento que la determinación automática de cualquier efecto FD o la determinación automática de la cantidad vaporizada del principio farmacéuticamente activo se puede aplicar total o parcialmente en cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, incluida la calibración inicial del dispositivo IDM, la reconfiguración del dispositivo durante el proceso de personalización y/o el proceso de autovaloración.

Administración concomitante

Cabe destacar en el presente documento que el método y/o dispositivo, según algunas de cualquiera de las realizaciones preferidas de la presente divulgación, es adecuado para la administración pulmonar a un paciente de más de un principio farmacológicamente activo, en donde el dispositivo está configurado para administrar de forma independiente una cantidad vaporizada predeterminada de cada uno de los principios de forma controlada, precisa y reproducible.

Según algunas realizaciones, la administración concomitante de más de un principio activo se lleva a cabo para lograr un equilibrio deseado entre los efectos terapéuticos (deseados; positivos, queridos) y los efectos adversos (no deseados; negativos, no queridos). Dicho equilibrio se puede lograr, por ejemplo, cuando un principio activo, aunque tenga algún efecto terapéutico directo o ninguno, tenga la capacidad de reducir un efecto adverso causado por el otro principio activo administrado de forma concomitante. En otro ejemplo, diferentes principios activos inducen efectos deseados similares y acumulativos y diferentes efectos no deseados no acumulativos; en cuyo caso, estos dos principios pueden administrarse de forma concomitante para inducir un efecto deseado acumulativo (por ejemplo, doble), mientras induce sustancialmente un efecto no deseado menor (por ejemplo, único), en comparación con una dosis doble de cada uno administrada individualmente. Opcionalmente, el segundo principio tiene un efecto que reduce y/o cambia la naturaleza de un efecto adverso del primer principio. En tales casos, la cantidad del primer principio (y el propio efecto deseado) puede aumentar sin aumentar y, opcionalmente, mientras disminuye los efectos no deseados de la misma. Este enfoque permite una dosis más alta para lograr un efecto deseado en el tratamiento mientras se mantienen niveles reducidos de efectos adversos.

Según algunas realizaciones, estos dos o más principios pueden estar contenidos en la misma sustancia o en más de una sustancia. En algunas realizaciones, al menos uno de los principios está en al menos un material vegetal. Así pues, según algunas realizaciones, el dispositivo y el método expuestos en el presente documento están configurados para administrar cada uno de al menos dos principios farmacológicamente activos independientemente en una cantidad vaporizada predeterminada, en donde la sustancia que se calienta en el dispositivo comprende ambos o todos estos principios farmacológicamente activos. Alternativamente, el dispositivo comprende más de una sustancia, que comprende los principios farmacológicamente activos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de administración pulmonar a un sujeto de al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, en donde al menos uno de los principios se encuentra en al menos un material vegetal; el método se lleva a cabo administrando independientemente los principios al sujeto usando un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio tras calentar de forma controlada el material vegetal, en donde el calentamiento se efectúa de manera que la primera cantidad vaporizada predeterminada se administra al sujeto sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada, y en donde cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios induce en el sujeto independientemente al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método de administración pulmonar a un sujeto de al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, al menos uno de los cuales está en al menos un material vegetal; el método se lleva a cabo de la siguiente manera:

administrando independientemente los principios al sujeto usando un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio tras calentar de manera controlada el al menos un material vegetal, en donde el calentamiento se efectúa de manera que la primera cantidad vaporizada predeterminada se administra al sujeto sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada, y en donde cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios induce en el sujeto independientemente al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico.

La administración pulmonar de más de un principio activo a un sujeto (un paciente) se conoce generalmente en la técnica como administración concomitante. El término "administración concomitante" como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración concomitante de más de un principio activo a un sujeto, mientras que en el contexto de las realizaciones expuestas en el presente documento, el término "concomitante" significa que los principios activos administrados de forma concomitante están presentes en el sujeto (FC), o inducen un efecto (FD) de otra manera en períodos de tiempo similares, idénticos o solapados parcialmente. En algunas realizaciones, el intervalo de tiempo entre la administración de al menos un principio (primero) y la administración de al menos otro principio (segundo) oscila entre cero minutos y 30 minutos.

En el contexto de la administración concomitante de más de un principio activo, las expresiones "sustancialmente simultáneo" y "sucesión rápida" corresponden a las expresiones "concomitante" y "solapado parcialmente", como se utiliza en el presente documento, es decir, lo que significa que el período de tiempo entre una inhalación de un primer principio y una inhalación de un segundo principio es lo suficientemente corta para ser considerada una sola inhalación. Opcionalmente, se realizan varias inhalaciones durante 5-30 minutos. Opcionalmente, cada inhalación en dicha "sucesión rápida" administra al usuario una cantidad diferente o una composición de uno o más principios farmacéuticamente activos. Opcionalmente, dos o más de las inhalaciones proporcionan la misma composición y cantidad del uno o más principios farmacéuticamente activos. En algunas realizaciones, en un momento en el que un primer principio activo inhalado previamente induce al menos un efecto FD en el sujeto, se realiza una

inhalación de un segundo principio. En algunas realizaciones, la administración concomitante de más de un principio activo mediante la liberación del mismo en sucesión rápida significa que los principios inhalados tienen esencialmente el mismo efecto que habrían tenido si se hubieran inhalado en una sola inhalación.

- 5 Según algunas realizaciones, el intervalo de tiempo entre la administración del primer principio y la administración del segundo oscila entre cero minutos y 30 minutos.

Según algunas realizaciones, cada uno de estos principios puede administrarse en una cantidad vaporizada predeterminada. Así pues, el dispositivo y el método expuestos en el presente documento son capaces y están
10 diseñados para administrar la pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas, en donde estas cantidades vaporizadas pueden ser iguales o diferentes.

Según algunas realizaciones, cada uno de estos principios puede administrarse en un intervalo de tiempo predeterminado. Así pues, el dispositivo y el método expuestos en el presente documento son capaces y están
15 diseñados para administrar la pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas a intervalos de tiempo predeterminados, en donde estos intervalos de tiempo pueden ser iguales o diferentes.

Según algunas realizaciones, el dispositivo y el método expuestos en el presente documento son capaces y están
20 diseñados para administrar una pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios farmacológicamente activos, en donde las cantidades vaporizadas predeterminadas y los intervalos de tiempo predeterminados pueden ser, cada uno, iguales o diferentes entre sí.

En algunas realizaciones, la administración concomitante se basa en las interdependencias entre uno o más efectos de FD inducidos por principios individuales, es decir, un efecto FD de un principio influye en el nivel de un efecto FD inducido por el otro principio. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las cantidades vaporizadas predeterminadas del primer principio afectan al nivel del efecto farmacodinámico inducido por el segundo principio. Opcionalmente, la cantidad vaporizada predeterminada del primer principio aumenta el nivel de un efecto deseado inducido por el segundo principio (potenciación). Opcionalmente, la cantidad vaporizada predeterminada del primer principio reduce el nivel del efecto no deseado inducido por el segundo principio. Opcionalmente, el primer principio y el segundo principio inducen sinérgicamente un efecto deseado.
25
30

En algunas realizaciones, el método de administración pulmonar de más de un principio activo expuesto anteriormente incluye, además:
ajustar al menos una de la primera cantidad vaporizada predeterminada y la segunda cantidad vaporizada predeterminada para lograr el efecto farmacocinético predeterminado y/o el efecto farmacodinámico predeterminado en función de los datos indicativos de al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido en el sujeto por el principio.
35

En algunas realizaciones, el método incluye, además, generar datos indicativos monitorizando al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido en el sujeto por al menos uno del primer principio y el segundo principio.
40

A modo de ejemplo no limitante, se puede llevar a cabo una administración simultánea de THC y CBD utilizando el dispositivo y los métodos proporcionados en el presente documento. En este ejemplo, una pauta posológica de tratamiento del dolor se efectúa mediante la inhalación de THC en dosis de 5 mg de cantidades vaporizadas predeterminadas tomadas seis veces al día. Esto se combina con tres inhalaciones por día de 300 mg de CBD para tratar la inflamación. Los dos principios farmacológicamente activos pueden administrarse simultánea o secuencialmente, es decir, en 6-9 sesiones de inhalación.
45

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método para vaporizar al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, al menos uno de los cuales está en al menos un material vegetal y es adecuado para su administración pulmonar a un paciente, lo que se lleva a cabo utilizando un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio tras calentar de manera controlada el material vegetal, en donde, tras la administración pulmonar de los principios al sujeto, el calentamiento se efectúa de manera que la primera cantidad vaporizada predeterminada se administra al sujeto sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada, y en donde, tras la administración pulmonar de los principios al sujeto, cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios induce en el sujeto, de forma independiente, al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico.
50
55
60

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un uso de un dispositivo inhalador de dosis medida para vaporizar al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, al menos uno de los cuales está en al menos un material vegetal y es adecuado para su administración pulmonar a un paciente, en donde el dispositivo está configurado para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada
65

predeterminada del segundo principio tras calentar de forma controlada el material vegetal, y en donde, tras la administración pulmonar de los principios al sujeto, el calentamiento se efectúa de manera que la primera cantidad vaporizada predeterminada se administra al sujeto sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada, y en donde, tras la administración pulmonar de los principios al sujeto, cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios induce en el sujeto, de forma independiente, al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico.

Método de tratamiento

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un método para tratar a un paciente que padece una dolencia médica que se puede tratar administrando por vía pulmonar un principio farmacéuticamente activo vaporizable. El método, según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, se lleva a cabo mediante la administración pulmonar del principio al paciente desde un dispositivo inhalador de dosis medida configurado para liberar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio tras calentar de forma controlada una forma sólida de una sustancia que comprende el principio. Según algunas realizaciones, la cantidad vaporizada predeterminada del principio se selecciona para manifestar en el paciente al menos un perfil farmacocinético preseleccionado y/o al menos un perfil farmacodinámico preseleccionado del principio.

Las dolencias médicas representativas no limitantes, tratables por vía pulmonar liberando un principio farmacéuticamente activo vaporizable, incluyen dolor neuropático, dolor de miembro fantasma, dolor nociceptivo, dolor psicógeno (psiquialgia o dolor somatomorfo), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (EM), epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+), espasticidad, síndrome de Dravet, convulsiones, epilepsia, trastornos psiquiátricos, trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), insomnio, delirios, aumento de la presión intraocular, disfunción de la vejiga, tics, síntomas de Tourette, variaciones del apetito, disfunción sexual, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome del intestino irritable (SII), hipertensión, choque séptico y cardiogénico, adicción y dependencia a las drogas, temblores y otros trastornos del movimiento.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método se lleva a cabo mediante el uso de un dispositivo IDM que está configurado para liberar una cantidad vaporizada predeterminada, de manera que una desviación de una cantidad vaporizada real del principio, a partir de la cantidad vaporizada predeterminada del principio, es del 20 % o menos, 15 % o menos, 10 % o menos o 5 % o menos de la cantidad vaporizada predeterminada.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método se lleva a cabo de manera que una desviación de un perfil farmacocinético real del perfil farmacocinético preseleccionado sea del 40 % o menos que el perfil farmacocinético preseleccionado. Alternativamente, la desviación es del 35 % o menos, 30 % o menos, 25 % o menos o 20 % o menos. Cabe destacar que la desviación puede estar en el perfil farmacocinético o en uno o más parámetros farmacocinéticos que componen el perfil, por ejemplo, C_t o $C_{máx}$. Se espera que tales desviaciones sean bajas debido a la baja intervariabilidad de los efectos FC obtenidos cuando se utiliza un dispositivo IDM exacto, uniforme y preciso.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método se lleva a cabo de tal manera que una desviación entre el perfil FD percibido y el perfil FD preseleccionado en cualquier momento dado es del 25 % o menos, 20 % o menos, 15 % o menos, 10 % o menos o 5 % o menos. La desviación entre el perfil FD percibido del perfil FD preseleccionado en cualquier momento determinado se puede evaluar determinando un efecto FD, como se explicó con anterioridad. Se espera que la desviación también sea baja debido a la baja intervariabilidad de los efectos farmacocinéticos explicados anteriormente.

Dado que el dispositivo se puede configurar para administrar cualquier cantidad precisa de manera uniforme para así manifestar en el paciente un efecto FD preseleccionado o predeterminado, el dispositivo y el método expuestos en el presente documento pueden generar un perfil FD preseleccionado o predeterminado que se puede controlar con precisión para que esté:

dentro de un nivel inferior al nivel mínimo de un efecto deseado (por ejemplo, por debajo de la ventana terapéutica; véase, en la FIG. 8, el área debajo de la línea discontinua horizontal inferior);
que oscile dentro de un nivel mínimo de dicho efecto deseado hasta un nivel máximo de dicho efecto deseado en el que un efecto no deseado es tolerable y/o aceptable, es decir, sustancialmente bajo o no manifestado o no percibido (por ejemplo, dentro de la ventana terapéutica; véase, en la FIG. 8, el área entre las líneas discontinuas horizontales inferior y superior); y
dentro de un nivel superior a un nivel mínimo, un efecto no deseado (por ejemplo, por encima de la ventana terapéutica; véase, en la FIG. 8, el área debajo de la línea discontinua horizontal inferior).

En algunas realizaciones, un nivel mínimo de un efecto adverso se correlaciona con un nivel máximo de un efecto terapéutico en el que no se detecta ni se percibe un efecto adverso.

En algunas realizaciones, el nivel del perfil farmacodinámico, que es superior al nivel mínimo de un efecto adverso, es uno en donde el nivel más alto del efecto adverso es un nivel aceptable del efecto adverso. Cualquiera de un factor personal, medicinal y legal puede determinar la aceptabilidad del nivel del efecto adverso, tales como, por ejemplo, las preferencias personales, hábitos y resistencia, cuestiones de seguridad farmacéutica y profesional, así como cuestiones legales y sociales.

En algunas realizaciones, un "nivel mínimo de un efecto terapéutico" significa un efecto terapéutico mínimo detectable. Opcionalmente, un nivel mínimo de este tipo es al menos suficiente para justificar el tratamiento de una persona con una dosis y/o pauta posológica determinadas con una o más sustancias. Tal justificación puede basarse, por ejemplo, en el tipo y la gravedad de los efectos adversos y en el efecto de que el tratamiento puede ejercer el nivel mínimo sobre el bienestar del paciente. Opcionalmente, con efecto terapéutico mínimo se entiende el efecto mínimo que percibe la persona que está siendo tratada. Opcionalmente, la justificación para administrar una dosis y/o pauta posológica con el objetivo de lograr efectos FC/FD por debajo de la ventana terapéutica puede ser lograr un tratamiento profiláctico o reducir las consecuencias de un dolor agudo (dolor repentino) y/o prevenir la aparición de tolerancia al tratamiento.

Como se explicó anteriormente, según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el perfil FD preseleccionado corresponde a la ventana terapéutica del principio en el paciente, es decir, oscila entre un nivel mínimo del efecto terapéutico y un nivel máximo del efecto terapéutico en el que es aceptable un efecto adverso.

En cualquier perfil FD preseleccionado, el método y el dispositivo proporcionan una gran precisión y reproducibilidad; así pues, según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, la desviación del perfil farmacodinámico percibido desde el perfil farmacodinámico preseleccionado en cualquier momento determinado es del 25 % o menos, 20 % o menos, 10 % o menos o 5 % o menos por debajo del perfil FD preseleccionado, y/o del 25 % o menos, 20 % o menos, 10 % o menos o 5 % o menos por encima de dicho perfil FD preseleccionado.

Entre los ejemplos no limitantes de una dolencia médica tratable mediante administración pulmonar de un principio farmacéuticamente activo vaporizable se encuentra el dolor, que se puede tratar con THC vaporizado a partir de cannabis.

Un inhalador de dosis medida (IDM)

Según un aspecto de algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un dispositivo inhalador de dosis medida (IDM) configurado para la administración pulmonar a un paciente de una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo, en donde:

el dispositivo está configurado para administrar dicha cantidad vaporizada predeterminada de dicho principio tras calentar de manera controlada una forma sólida de una sustancia que comprende dicho principio; la cantidad vaporizada predeterminada se selecciona de modo que proporciona un perfil farmacocinético preseleccionado y/o un perfil farmacodinámico preseleccionado del principio en el paciente; y la cantidad vaporizada predeterminada se obtiene midiendo al menos un parámetro farmacocinético y/o al menos un parámetro farmacodinámico inducido por la administración pulmonar del principio en el paciente desde el dispositivo IDM (estudios FC/FD).

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método para controlar un inhalador de dosis medida; efectuándose el método mediante:

el calentamiento del material vegetal para vaporizar al menos una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en el material vegetal; y el control de la cantidad vaporizada predeterminada en función de los datos que indican al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio en el sujeto.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método para operar un IDM para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentre en un material vegetal; efectuándose el método mediante:

la selección de al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio para así lograr al menos un efecto farmacocinético predeterminado y/o al menos un efecto farmacodinámico predeterminado inducido por el principio en el sujeto; y la vaporización de al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio utilizando el dispositivo inhalador de dosis medida para calentar de manera controlada el material vegetal.

Según algunas realizaciones de la divulgación, el dispositivo IDM está configurado, además, para comunicarse con un circuito de interfaz del paciente e integrarse en un sistema diseñado para permitir la adquisición y entrada de datos FC/FD, el almacenamiento de registros de pacientes, la calibración, ajuste, reinicio y redeterminación automática o manual de la preconfiguración inicial del dispositivo por parte del paciente y/o por un facultativo, como se describirá

con mayor detalle más adelante.

Como se explicó anteriormente y se demostró en el estudio FC/FD expuesto en el apartado "Ejemplos" de más adelante, la intervariabilidad FC/FD entre la cohorte del estudio fue notablemente baja y se proporcionó mediante el uso de un dispositivo IDM preciso y uniforme, según realizaciones de la presente divulgación.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el método y el dispositivo expuestos en el presente documento también se caracterizan por una alta precisión, uniformidad, precisión y reproducibilidad, que se expresan por una desviación mínima entre la cantidad vaporizada real del principio que inhala el paciente y la cantidad vaporizada predeterminada del principio.

Según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, el dispositivo IDM para la vaporización controlada de al menos un principio activo farmacéuticamente activo, a partir de al menos un tipo de sustancia, mediante la aplicación de calor, comprende:

al menos un cartucho (también denominado en el presente documento "unidad de dosis") que contiene una sustancia que comprende al menos un principio activo farmacéuticamente activo;
un elemento calefactor, adaptado para aplicar calor a la sustancia para vaporizar el principio farmacéuticamente activo; y un mecanismo adaptado para mover el cartucho con respecto a un controlador para activar el elemento calefactor.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, una sustancia organizada como una pluralidad de cartuchos dispuestos en una cinta, una bala o un cargador, comprendiendo la sustancia el principio activo farmacéuticamente activo. Opcionalmente, el principio activo farmacéuticamente activo es un principio farmacéuticamente activo restringido. Opcional o adicionalmente, el principio activo farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que comprende: tetrahidrocannabinol (THC), salvinatorina A, benzoilmetilecgonina, dimetiltriptamina, psilocibina. Opcional o adicionalmente, la sustancia está organizada con una cantidad predeterminada del principio activo farmacéuticamente activo por unidad de área de cada cartucho en la cinta, la bala o el cargador. Opcional o adicionalmente, el grosor del cartucho oscila de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 2,0 mm. Opcional o adicionalmente, la cinta, la bala o el cargador comprenden de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 100 gramos de la sustancia. Opcional o adicionalmente, la cinta, la bala o el cargador comprenden una cantidad suficiente del principio activo farmacéuticamente activo para al menos dos tratamientos. Opcional o adicionalmente, el cartucho comprende una primera capa de material acoplada a la sustancia, comprendiendo la primera capa aberturas lo suficientemente grandes para dejar escapar el gas, pero lo suficientemente pequeñas como para contener residuos de la sustancia calentada. Opcional o adicionalmente, el diámetro de las aberturas oscila entre 25 µm y 500 µm. Opcional o adicionalmente, el cartucho comprende una segunda capa de material acoplada a la sustancia, estando adaptada la segunda capa para transmitir calor a la sustancia sin distribuir sustancialmente el calor a través de la segunda capa. Opcional o adicionalmente, el elemento calefactor y la sustancia se mantienen entre la primera y la segunda capa.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, una unidad de inhalador, comprendiendo la unidad de inhalador una boquilla para la inhalación del principio farmacéuticamente activo, formando la boquilla la comunicación fluida con una cámara de vapor del dispositivo, comprendiendo la cámara de vapor el principio activo farmacéuticamente activo y vaporizado.

Opcionalmente, la boquilla comprende una válvula unidireccional para controlar el flujo de fluido fuera de la cámara de vapor. Opcional o adicionalmente, el dispositivo comprende, además, un sensor en comunicación fluida con la boquilla, estando adaptado el sensor para estimar el caudal de aire y enviar una señal a un controlador, estando adaptado el controlador para vaporizar el principio farmacéuticamente activo según el caudal de aire.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, un controlador configurado para sincronizar la aplicación de calor con el movimiento de un cartucho y/o con el caudal de aire efectuado por inhalación.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, un circuito para controlar (controlador) la activación del elemento calefactor.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, una interfaz de comunicación para comunicarse con uno o más ordenadores y/o sistemas externos y/o interfaces paciente/médico.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, un medidor con visualización de dosis para proporcionar una salida de datos visual de la vaporización del principio farmacéuticamente activo.

En una realización de la divulgación, el dispositivo es portátil y no pesa más de 300 gramos.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, una memoria adaptada para contener al menos uno de los datos de prescripción y los datos de uso, estando acoplada la memoria al controlador, estando

adaptado el controlador para controlar al menos uno del elemento calefactor y el mecanismo según los datos de dosis y/o pauta posológica.

5 En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, una identificación única adaptada para rastrear el uso del dispositivo por parte de un paciente asociado.

En una realización de la divulgación, el dispositivo comprende, además, un sensor adaptado para detectar la violación física del dispositivo.

10 Según una realización de la divulgación, se proporciona un método para la vaporización controlada de un principio activo farmacéuticamente activo a partir de una sustancia, estando organizada la sustancia como un cartucho, comprendiendo el método: aplicar calor en un área del cartucho para vaporizar una cantidad predeterminada del principio activo farmacéuticamente activo y;

15 mover el cartucho con respecto a una fuente de calor. Alternativamente, el elemento calefactor está comprendido dentro del cartucho y el cartucho se mueve con respecto a los contactos eléctricos para activar el elemento calefactor.

En una realización de la divulgación, el método comprende, además, ajustar al menos uno del tiempo y la velocidad del movimiento para vaporizar el principio activo farmacéuticamente activo según un perfil de administración. Opcionalmente, la sustancia comprende una estructura vegetal macroscópica.

20 En una realización de la divulgación, la vaporización comprende vaporizar durante la administración pulmonar.

En una realización de la divulgación, la aplicación de calor comprende aplicar calor para alcanzar una temperatura objetivo en menos de 500 milisegundos después de una señal de inicio.

25 Según una realización de la divulgación, se proporciona un método para la vaporización controlada de al menos un principio activo farmacéuticamente activo a partir de al menos un tipo de sustancia mediante la aplicación de calor, comprendiendo el método:

30 calentar con un gatillo para usuario múltiples áreas de sustancia organizadas como uno o más cartuchos para liberar el al menos un principio activo farmacéuticamente activo.

Opcionalmente, las áreas comprenden diferentes principios activos farmacéuticamente activos.

35 Se proporciona, de conformidad con una realización de la divulgación, un método de fabricación de un cartucho de sustancia que comprende un principio activo farmacéuticamente activo, estando adaptado el cartucho para su uso con un dispositivo para aplicar automáticamente calor localizado para vaporizar el principio farmacéuticamente activo, comprendiendo el método:

40 triturar la sustancia sin dañar sustancialmente de forma física el principio activo farmacéuticamente activo; tamizar la sustancia triturada para aislar las partículas pequeñas; medir la concentración de principios activos farmacéuticamente activos de las partículas pequeñas; y prensar las partículas pequeñas en el cartucho.

45 En una realización de la divulgación, el tamizado se realiza una pluralidad de veces para aislar partículas de diferentes tamaños.

En una realización de la divulgación, el tamaño de las partículas oscila de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 700 µm.

50 En una realización de la divulgación, el prensado se realiza sobre un material que tiene aberturas con un tamaño menor que el tamaño de las partículas pequeñas.

En una realización de la divulgación, el método comprende, además, marcar el cartucho con la concentración del principio activo farmacéuticamente activo.

55 Se proporciona, de conformidad con una realización de la divulgación, un cartucho para la administración de fármacos terapéuticos que comprende una sustancia que comprende un principio activo farmacéuticamente activo, estando organizada dicha sustancia con una cantidad predeterminada del principio activo farmacéuticamente activo por unidad de área de dicha cinta (cartucho), y un elemento calefactor comprendido en el mismo.

60 En una realización de la divulgación, la pluralidad de cartuchos está organizada como un rollo de cinta, una bala o un cargador.

Aplicación ilustrativa

65 Según algunas realizaciones y aspectos de la presente divulgación, todos y cada uno del método, dispositivo, interfaz,

sistema o subsistema expuestos en el presente documento se puede usar para tratar una dolencia médica tratable con un principio farmacológicamente activo, que se puede vaporizar a partir de una sustancia sólida. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la sustancia es un material vegetal.

- 5 Algunas plantas que se pueden utilizar en el contexto de la presente divulgación, incluyen, sin limitación, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Acacia* spp., *Amanita muscaria*, yagé, *Atropa belladonna*, *Areca catechu*, *Brugmansia* spp., *Brunfelsia latifolia*, *Desmanthus illinoensis*, *Banisteriopsis caapi*, *Trichocereus* spp., *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Cestrum* spp., *Erythroxylum coca*, *Solenostemon scutellarioides*, *Arundo donax*, *Coffea arabica*, *Datura* spp., *Desfontainia* spp., *Diplopterys cabrerana*, *Ephedra sinica*, *Claviceps purpurea*, *Paullinia cupana*, *Argyrea nervosa*, *Hyoscyamus niger*, *Tabernanthe iboga*, *Lagochilus inebrians*, *Justicia pectoralis*, *S. braceletium tortuosum*,
 10 *Piper methysticum*, *Catha edulis*, *Mitragyna speciosa*, *Leonotis leonurus*, *Nymphaea* spp., *Nelumbo* spp., *Sophora secundiflora*, *Mucuna pruriens*, *Mandragora officinarum*, *Mimosa tenuiflora*, *Ipomoea violacea*, *Psilocybe* spp., *Panaeolus* spp., *Myristica fragrans*, *Turbina Corymbosa*, *Passiflora incarnata*, *Lophophora williamsii*, *Phalaris* spp., *Duboisia hopwoodii*, *Papaver somniferum*, *Psychotria viridis* spp., *Salvia divinorum*, *Combretum quadrangulare*,
 15 *Trichocereus pachanoi*, *Heimia salicifolia*, *Stipa robusta*, *Solandra* spp., *Hypericum perforatum*, *Peganum harmala*, *Tabernaemontana* spp., *Camellia sinensis*, *Nicotiana tabacum*, *rusticum*, *Viola theiodora*, *Voacanga africana*, *Lactuca virosa*, *Artemisia absinthium*, *Ilex paraguariensis*, *Anadenanthera* spp., *Corynanthe yohimbe*, *Calea zacatechichi*, *Coffea* spp. (*Rubiaceae*), *Sapindaceae*, *Camellia* spp., *Malvaceae* spp., *Aquifoliaceae* spp., *Hoodia* spp., *Chamomilla recutita*, *Passiflora incarnate*, *Camellia sinensis*, *Mentha piperita*, *Mentha spicata*, *Rubus idaeus*, *Eucalyptus globulus*,
 20 *Lavandula officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Melissa officinalis*, cualquier parte y cualquier combinación de las mismas.

- Otras plantas y materiales vegetales que se pueden utilizar de manera beneficiosa para vaporizar al menos una sustancia farmacéuticamente activa en el contexto de las realizaciones de la presente divulgación incluyen, sin limitación, *Aloe vera*, angélica, anís, ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), *Berberis*, marrubio fétido, loto azul, bardana,
 25 manzanilla, alcaravea, uña de gato, clavo, consuelda, seda de maíz, grama, damiana, damiana, diente de león, efedra, eucalipto, onagra, hinojo, matricaria, árbol de flecos, ajo, jengibre, ginkgo, ginseng, vara de oro, sello de oro, centella asiática, té verde, guaraná, espino, lúpulo, cola de caballo, hisopo, nuez de cola, kratom, lavanda, melisa, regaliz, cola de león (dagga salvaje), raíz de maca, malvavisco, reina de los prados, cardo de leche, agripalma, pasiflora, pasiflora, menta, amapola espinosa, portulaca, hoja de frambuesa, amapola silvestre, salvia, saw palmetto, bala, sinicuichi
 30 (abridor de sol), hierbabuena, cáalamo aromático, alharma (*Peganum harmala*), tomillo, cúrcuma, valeriana, ñame salvaje, ajeno, milenrama, yerba mate, yohimbe, y cualquier parte y combinación de los mismos.

- En algunas realizaciones, el principio activo es un terpenoide, alcaloide o cannabinoide. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el principio activo es un diterpenoide como, aunque no se limita a, la salvinorina A de la salvia. En otras
 35 realizaciones, el principio activo es un alcaloide como, aunque no se limita a, la benzoilmetilecgonina de la planta de coca, o el principio activo es una triptamina como la psilocibina de los hongos. En realizaciones alternativas, la sustancia activa es la dimetiltriptamina (DMT) de una variedad de plantas. En realizaciones adicionales, el principio activo es la nicotina del tabaco. En realizaciones adicionales, el principio activo es un terpenoide, por ejemplo, limoneno, α -pineno, β -mirceno, linalol, β -cariofileno, cariofileno, nerolidol o fitol, presentes en diversas formas
 40 vegetales.

Según algunas realizaciones, el material vegetal se selecciona del grupo que consiste en *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*, y según algunas realizaciones, la planta es *Cannabis sativa*.

- 45 El cannabis es una fuente natural de cannabinoides vaporizables, que constituyen una clase de diversos compuestos químicos que actúan sobre los receptores cannabinoides que se encuentran en las células de los seres humanos y otros animales. Los cannabinoides, que incluyen endocannabinoides (producidos en animales), fitocannabinoides (que se encuentran en el cannabis y algunas otras plantas) y cannabinoides sintéticos (fabricados químicamente), se sabe que se unen a proteínas receptoras de forma natural y reprimen la liberación de neurotransmisores en el cerebro. El
 50 principal compuesto psicoactivo del cannabis es el fitocanabinoide Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC).

- El cannabidiol (CBD) es otro componente principal de la planta, que representa hasta un 40 % en extractos de la resina vegetal. Hay al menos 85 cannabinoides diferentes aislados en el cannabis que manifiestan efectos variados, que incluyen cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBDL), cannabiciol (CBL),
 55 cannabielsoína (CBE), cannabitriol (CBT), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarina (THCV) y otros tipos diversos.

- El tetrahidrocannabinol (delta-9-tetrahidrocannabinol; Δ^9 -THC; THC) es el principal componente psicoactivo de la planta de cannabis. El Δ^9 -THC y Δ^8 -THC imitan la acción de la anandamida, un neurotransmisor producido
 60 naturalmente en mamíferos. Estos dos THC producen los efectos psicoactivos asociados con el cannabis al unirse a los receptores cannabinoides CB1 y CB2 en el cerebro; se ha informado que manifiesta aproximadamente la misma afinidad por el receptor CB1 que por el CB2. El THC parece aliviar el dolor moderado (analgésico) y ser neuroprotector, aunque los estudios también muestran que el THC reduce la neuroinflamación y estimula la neurogénesis.

- 65 El cannabidiol (CBD) no se considera psicoactivo y se pensó que no afectaba la psicoactividad del THC. Sin embargo, las pruebas recientes demuestran que los fumadores de cannabis con un cociente más alto de CBD/THC tienen menos

probabilidades de experimentar síntomas similares a los de la esquizofrenia. Esto está respaldado por pruebas psicológicas, en las que los participantes experimentan efectos de tipo psicótico menos intensos cuando se administra concomitantemente THC intravenoso con CBD.

El cannabidiol tiene una afinidad diferente por los receptores CB1 y CB2 en comparación con el THC (el CBD tiene una mayor afinidad por el receptor CB2 que por el receptor CB1), pero actúa como un antagonista indirecto de los agonistas cannabinoides. Recientemente se descubrió que era un antagonista del nuevo receptor cannabinoide putativo, GPR55, un GPCR expresado en el núcleo caudado y el putamen. También se ha demostrado que el cannabidiol actúa como agonista del receptor 5-HT_{1A}, una acción que está involucrada en sus efectos antidepresivos, ansiolíticos y neuroprotectores. También se informa de que el CBD alivia las convulsiones, la inflamación, la ansiedad y las náuseas.

Se sabe que el CBD juega un papel en la prevención de la pérdida de memoria a corto plazo asociada con el THC en los mamíferos. Se ha sugerido el CBD como principio terapéutico en el tratamiento de la esquizofrenia. Los investigadores descubrieron la capacidad del CBD para "apagar" la actividad del ID1, el gen responsable de la metástasis en el cáncer de mama y otros tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama triple negativo particularmente agresivo.

Así pues, según algunas realizaciones de la presente divulgación, el principio farmacológicamente activo es un cannabinoide seleccionado del grupo que consiste en Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBDL), cannabiciol (CBL), cannabielsoína (CBE), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabitriol (CBT), y según algunas realizaciones, el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

Como se ha mencionado anteriormente, La administración pulmonar de cannabinoides del cannabis fumándolo es la vía de administración más frecuente utilizada por la mayoría de los pacientes a los que se les prescribe cannabis. Las vías de administración oral y/u oromucosa sustancialmente menores del cannabis o extractos del mismo se atribuyen parcialmente a la absorción lenta y errática de los cannabinoides con la administración oral, que deriva a menudo en un inicio retardado y, en ocasiones, en un alcance insatisfactorio de analgesia. Sin embargo, aunque fumar demuestra ser un método rápido y eficiente de administración de cannabinoides que da como resultado la primera aparición de efectos después de aproximadamente 7 minutos, la biodisponibilidad del tetrahidrocannabinol (THC) es heterogénea y oscila entre el 2 y el 56 % debido, principalmente, a la variabilidad en la profundidad de la inhalación, la duración de la bocanada, el tiempo de retención de la respiración y el hecho de que se supone que aproximadamente el 30 % de la dosis de THC se destruye por pirólisis mientras se fuma.

Como se explicó anteriormente, para mejorar la eficiencia, precisión y uniformidad de la administración de cannabinoides por inhalación, mientras se evitan al mismo tiempo los riesgos de enfermedades relacionadas con el tabaquismo causadas por subproductos pirolíticos nocivos, algunas realizaciones de la presente divulgación se basan en el uso de un dispositivo IDM sin combustión y sin humo, tal como el que se enseña en el documento WO/2012/085919, que ha demostrado ser más adecuado para la administración pulmonar de cannabinoides del cannabis.

En algunas realizaciones, el método de administración pulmonar descrito en el presente documento utiliza THC o, más específicamente, Δ^9 -THC como principio farmacéuticamente activo. En algunas realizaciones, la dosis de THC (cantidad vaporizada predeterminada) es de aproximadamente 0,1-10 mg, que se ha demostrado que es un analgésico saludable para una variedad heterogénea de dolencias con dolor neuropático. Una dosis tan baja de THC se puede vaporizar de forma precisa y uniforme a partir de cannabis natural en una cantidad que oscila de 5 a 50 mg, de 6 a 50 mg, de 7 a 40 mg, de 8 a 40 mg, de 8 a 30 mg, de 9 a 40 mg, de 9 a 35 mg, de 10 a 35 mg, de 11 a 30 mg, de 12 a 30 mg, de 12 a 27 mg o de 12 a 25 mg, dependiendo de la cantidad total de Δ^9 -THC disponible en el cannabis. En algunas realizaciones preferidas, el cannabis contiene aproximadamente un 20 % de Δ^9 -THC, y la cantidad de cannabis utilizada en el inhalador para cada dosis oscila de 15,0 a 25,0 mg.

En algunas realizaciones, una dosis única de $3,08 \pm 0,02$ mg de Δ^9 -THC total disponible en una muestra de cannabis que contiene aproximadamente un 20 % de Δ^9 -THC, administrada en una sola inhalación, elevó el nivel plasmático $C_{\text{máx}}$ de Δ^9 -THC en un paciente a 38 ± 10 ng/ml y proporcionó una reducción del 45 % de la intensidad del dolor, que se revirtió en 90 minutos.

Como lo demuestra el estudio FC/FD expuesto en el apartado "Ejemplos" de más adelante, cargar el IDM con alícuotas de cannabis de aproximadamente 15 mg y calentar cada una a aproximadamente 190 °C durante menos de aproximadamente 3 segundos, produjo aproximadamente el 52 % del Δ^9 -THC total disponible en el material vegetal para inhalación. Una producción tan alta de Δ^9 -THC es sobresaliente en comparación con la producción de Δ^9 -THC medida en diferentes tipos de procedimientos conocidos en la técnica en los que se fuma. Por ejemplo, se ha informado de que los niveles plasmáticos de Δ^9 -THC que proporciona el hecho de fumarlo varían ampliamente y se han estimado en alrededor de solo un 20-37 % del Δ^9 -THC total disponible en el material vegetal para su inhalación, en donde el resto se pierde por combustión (23-30 %) y por el humo que sale del extremo (40-50 %). Es más, incluso aplicando

vaporizadores y técnicas de vaporización de uso común, como Volcano®, calentar a 200 °C una dosis de 200 mg de brotes de flores crudos de cannabis, que contenía un 18 % de THC, produjo una administración de THC de solo un 22 %. Esta diferencia en la eficiencia de extracción entre los diversos vaporizadores conocidos en la técnica y el dispositivo IDM y los métodos descritos en el presente documento se basa, entre otras cosas, en varios atributos mecánicos únicos del IDM, lo que permite la precisión y la uniformidad requerida para la calibración FC/FD de los mismos.

Entre otras propiedades ventajosas de los métodos y dispositivos expuestos en el presente documento, que suponen, según algunas realizaciones del mismo, la vaporización de cannabinoides del cannabis a temperaturas de 155-218 °C, se ha demostrado que los hidrocarburos aromáticos polinucleares, así como los niveles de monóxido de carbono, benceno, tolueno y alquitrán en partículas se redujeron drásticamente en la fase de vapor del cannabis. Este hallazgo contrasta bastante con los productos producidos al fumar cannabis. Aunque no se monitorizaron los productos de combustión, se espera que la ingesta nociva utilizando el dispositivo IDM utilizado según la presente divulgación sea muy pequeña o nula en función de las siguientes observaciones: (1) cada dosis consistió en una pequeña cantidad (aproximadamente 15 mg) de cannabis con una alta concentración de THC (aproximadamente 20 %); (2) a diferencia del cannabis quemado, que se convierte en ceniza, el material residual después de la evaporación obtuvo un aspecto uniforme de color ámbar; (3) los pacientes no informaron de sensación de ardor en las vías respiratorias superiores; (4) no se midió ningún aumento del cannabinoide (un producto de la oxidación del THC) en los residuos; y (5) no se detectó transformación de Δ^9 - a Δ^8 -THC en los residuos.

Los presentes inventores han demostrado un perfil FC/FD de Δ^9 -THC similar al previamente informado en la técnica usando Δ^9 -THC purificado y, por lo tanto, cuantificado. Como se demuestra en el apartado "Ejemplos" de más adelante, el método de inhalación empleado por los presentes inventores consigue con éxito la administración pulmonar de THC, que se caracteriza por una rápida absorción, seguida de una disminución bifásica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo: una fase de rápida disminución correspondiente a la distribución del THC en los tejidos y al amplio almacenamiento, seguida de una fase de liberación prolongada desde el tejido adiposo a la sangre y su eliminación.

Los presentes inventores compararon la concentración plasmática pico ($C_{\text{máx}}$) del Δ^9 -THC obtenido por inhalación sin humo, de conformidad con el método descrito en el presente documento de los niveles $C_{\text{máx}}$ conocidos en la técnica para varias vías de administración de cannabis. Como se explica en el apartado "Ejemplos" de más adelante, el método de inhalación descrito en el presente documento produjo el mayor aumento de $C_{\text{máx}}$ por mg de THC disponible en el material cannabinoide utilizado: media de 12,3 ng/ml/mg de THC en comparación con los 6,1-9,0 del vaporizador Volcano y los 0,6-4,6 de los cigarrillos que se fuman habitualmente. Además, la variabilidad interindividual en las concentraciones pico de THC obtenidas mediante el método descrito en el presente documento fue considerablemente menor en comparación con la variabilidad interindividual obtenida en la técnica: 25,3 % frente al 47-85 % del vaporizador, el 32-115 % de los cigarrillos fumados, el 42-115 % de la administración oral y el 59-67 % de la vía de administración oromucosa.

Así, en algunas realizaciones, el método de administración pulmonar descrito en el presente documento proporciona una alta resolución para determinar y controlar la cantidad de un principio farmacéuticamente activo. En algunas realizaciones, las cantidades (dosis) vaporizadas individuales preseleccionadas de, por ejemplo, THC, se liberan electrónicamente (calentando una porción de cannabis previamente pesada), en incrementos de cantidad de 0,1 mg, que van de 0,1 a 6,0 mg, 0,3 a 1,7 mg, 0,1 a 2,0 mg, 0,2 a 1,9 mg, 0,2 a 1,8 mg, 0,3 a 1,8 mg, 0,3 a 1,6 mg, 0,4 a 1,6 mg, 0,5 a 2,0 mg, 0,6 a 2,0 mg o de 0,3 a 0,9 mg, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre ellos.

Según las realizaciones del método proporcionado en el presente documento, se desarrollan protocolos predictivos FC/FD para cannabinoides vaporizados en función de los datos clínicos acumulados individualmente para cada paciente, así como en una cohorte de pacientes, que explican la dosis y la pauta posológica administrada en función de parámetros individuales y poblacionales, como se describió con anterioridad. Estos protocolos simulan con precisión el perfil FC de un paciente después de administrar una dosis predeterminada o una pauta posológica predeterminada y, en paralelo, predicen el perfil FD que se compone de alivio de los síntomas (efecto terapéutico) y niveles psicoactivos (efecto adverso). Cuando el nivel subterapéutico y el nivel psicoactivo adverso se correlacionan con los parámetros FC y del paciente, se obtiene una ventana terapéutica relativamente estrecha en la que el dispositivo IDM puede mantener con precisión al paciente automatizando las cantidades vaporizadas específicas preseleccionadas (dosis y/o pauta posológica).

Mediante la introducción de los datos del paciente, el protocolo calcula la dosis y la pauta posológica recomendados para ese paciente específico con el fin de permanecer dentro de la ventana terapéutica durante un período específico.

En una realización, la dosis y la pauta posológica calculadas para permanecer dentro de la ventana terapéutica durante 3 horas en un paciente masculino de 35 años con un IMC de 22 es de 1,2 mg a $t=0$; 1,0 mg a $t=10$ minutos; y 0,5 mg a $t=60$ minutos (véase la FIG. 8).

Según estas realizaciones, el dispositivo administra de forma selectiva diferentes dosis a diferentes intervalos de tiempo para prevenir efectos adversos y al mismo tiempo aliviar los síntomas.

Un sistema para la administración pulmonar

Como se explicó anteriormente, el método y el dispositivo expuestos en el presente documento son muy adecuados para la personalización, autovaloración, mecanización y automatización de un modo de administración complejo y desafiante y del tratamiento de una variedad de dolencias médicas; aunque cualquier protocolo de tratamiento personalizado presenta desafíos, un tratamiento basado en la administración pulmonar de principios activos vaporizados por el calor de sustancias naturales es una tarea que hasta ahora no se había conseguido.

Una vez que se han resuelto el problema de la precisión, uniformidad y reproducibilidad utilizando el dispositivo IDM divulgado en el presente documento y la necesidad de calibrar y preajustar el dispositivo para permanecer dentro de una ventana terapéutica deseada, en función de los parámetros experimentales FC/FD ampliamente aceptados, tal y como se divulga en el presente documento, los presentes inventores han concebido un sistema integrado que puede controlar el dispositivo utilizando los datos de entrada recopilados de una variedad de fuentes y, así, proporcionar un tratamiento altamente personalizado y efectivo para cualquier paciente determinado, también en tiempo real.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un sistema que incluye:

un dispositivo inhalador de dosis medida para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal, calentando de manera controlada el material vegetal para vaporizar una cantidad vaporizada predeterminada del principio de la planta; y
un controlador asociado con el dispositivo inhalador y configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un sistema para administrar a un sujeto por vía pulmonar al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal; incluyendo el sistema:

un dispositivo inhalador de dosis medida, configurado para vaporizar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio al calentar de forma controlada el material vegetal; y
un controlador configurado para seleccionar la al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio para lograr al menos un efecto farmacocinético predeterminado y/o al menos un efecto farmacodinámico predeterminado inducido por el principio en el sujeto.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un sistema para administrar a un sujeto por vía pulmonar al menos un primer principio farmacológicamente activo y un segundo principio farmacológicamente activo, al menos uno de los cuales está en al menos un material vegetal; incluyendo el sistema:

un dispositivo inhalador de dosis medida configurado de forma independiente, que administra los principios al sujeto calentando el al menos un material vegetal para vaporizar al menos una primera cantidad vaporizada predeterminada del primer principio y al menos una segunda cantidad vaporizada predeterminada del segundo principio; y
un controlador configurado para efectuar el calentamiento del primer vaporizado predeterminado sucesivamente, de forma concomitante y/o solapándose al menos parcialmente con la segunda cantidad vaporizada predeterminada, en donde cada una de las cantidades vaporizadas predeterminadas de cada uno de los principios se selecciona para inducir en el sujeto de forma independiente al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un sistema que incluye:

un dispositivo inhalador de dosis medida para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal, calentando de manera controlada el material vegetal para vaporizar una cantidad vaporizada predeterminada del principio de la planta; y
un controlador asociado con el dispositivo inhalador y configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada, en donde el controlador está configurado para recibir datos de configuración de funcionamiento relativos a la cantidad vaporizada predeterminada desde un dispositivo de control remoto. En algunas realizaciones, el dispositivo de control remoto está configurado para recibir datos que indican al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio en el sujeto, y está configurado adicionalmente para determinar y transmitir los datos de configuración de funcionamiento relativos a la cantidad vaporizada predeterminada.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un sistema que incluye:

un dispositivo inhalador de dosis medida para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos una cantidad

vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal, calentando de manera controlada el material vegetal para vaporizar una cantidad vaporizada predeterminada del principio de la planta; y

5 un controlador asociado con el dispositivo inhalador y configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada en función de los datos que indican al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio en el sujeto.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un sistema que incluye un dispositivo inhalador de dosis medida para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos una cantidad predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo. El sistema incluye, además, al menos un sensor para monitorizar en el sujeto al menos un efecto farmacodinámico inducido por el principio, por ejemplo, un efecto psicoactivo; y una unidad de procesamiento asociada con el dispositivo inhalador y con dicho al menos un sensor. En algunas realizaciones, la unidad de procesamiento está configurada para determinar la cantidad predeterminada en función de los datos recibidos desde el sensor. La cantidad, que está siendo determinada y controlada, puede ser una dosis única o una pauta posológica.

Los datos indicativos se pueden obtener de diversas fuentes, tales como datos estadísticos de un efecto farmacodinámico inducido por el principio en una población, el historial, las preferencias y hábitos de un usuario, una prescripción médica y otros similares. En algunas realizaciones, los datos indicativos se pueden obtener mediante al menos un sensor configurado para monitorizar los efectos farmacodinámicos en un sujeto y/o mediante un dispositivo de interfaz de usuario configurado para introducir los datos obtenibles de tales sensores. En algunas realizaciones, el controlador está configurado para recibir datos indicativos relativos a un efecto farmacodinámico desde un sensor y/o un dispositivo de interfaz de usuario.

Según algunas realizaciones, el controlador está en comunicación directa y/o indirecta con un sensor y/o un dispositivo de interfaz, es decir, el controlador puede asociarse mediante comunicación directa con la fuente de los datos indicativos (sensor y/o dispositivo de interfaz), o asociarse con la misma mediante un dispositivo de control remoto.

Según algunas realizaciones, el sistema incluye un dispositivo inhalador como el descrito anteriormente, un controlador como el descrito anteriormente y al menos un sensor y/o una interfaz de usuario como los descritos anteriormente, cada uno configurado independientemente para proporcionar al controlador datos que indiquen al menos un efecto FD inducido en el sujeto por el principio activo.

Según un aspecto de algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un sistema que incluye, sin limitación:

35 un dispositivo inhalador de dosis medida para administrar por vía pulmonar a un sujeto al menos una cantidad vaporizada predeterminada de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal, calentando de manera controlada el material vegetal para vaporizar una cantidad vaporizada predeterminada del principio de la planta;
40 al menos un sensor para monitorizar al menos un efecto farmacodinámico en el sujeto inducido por el principio y/o un dispositivo de interfaz de usuario para introducir los datos obtenidos desde al menos un sensor para monitorizar al menos un efecto farmacodinámico en el sujeto inducido por el principio; y
un controlador asociado con el dispositivo inhalador y con el al menos un sensor.

45 En algunas realizaciones, el controlador utilizado en el sistema descrito en el presente documento está configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada controlando el calentamiento de la sustancia (por ejemplo, el material vegetal). Se efectúa un calentamiento controlado del material vegetal, por ejemplo, controlando al menos una de la temperatura de calentamiento, el patrón de calentamiento (qué parte del material vegetal calentar), el índice de calentamiento (cuántas veces el material vegetal se expone al calor), la duración del calentamiento (cuánto tiempo el material vegetal se expone al calor en cualquier evento de calentamiento determinado) y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el controlador está configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada controlando el flujo de aire en el dispositivo inhalador, por ejemplo, controlando la apertura del conducto, las válvulas y obturadores del dispositivo inhalador.

En algunas realizaciones, el controlador está configurado para controlar la cantidad vaporizada predeterminada controlando el tiempo de uno o más eventos de inhalación. Por ejemplo, la cantidad vaporizada predeterminada se administra en más de un evento de inhalación, y el controlador está configurado para generar al menos una señal de alerta para que el sujeto use el dispositivo inhalador en los momentos indicados, a los intervalos de tiempo indicados y en cualquier otro programa, para así completar la administración al sujeto por vía pulmonar de la cantidad vaporizada predeterminada.

En algunas realizaciones, controlando los parámetros de calentamiento y flujo de aire mencionados con anterioridad en el dispositivo inhalador, el controlador se usa para ajustar la cantidad vaporizada predeterminada y así lograr un efecto farmacocinético predeterminado y/o un efecto farmacodinámico predeterminado en función del efecto

farmacodinámico. En algunas realizaciones, el controlador está configurado para efectuar el ajuste de la cantidad vaporizada predeterminada en tiempo real.

En general, el controlador se utiliza para llevar a cabo programas de tratamiento más complejos, como una pauta posológica, la administración de más de un principio activo, cada uno con una dosis y/o pauta posológica diferente, y/u otros ajustes relacionados con la dosis y el tiempo. En algunas realizaciones, se puede configurar un controlador para ajustar la pauta posológica a fin de lograr un efecto farmacocinético predeterminado y/o un efecto farmacodinámico predeterminado en función del efecto farmacodinámico. En algunas realizaciones, el controlador está configurado para efectuar una pauta posológica predefinida que comprende administrar al menos dos cantidades vaporizadas predeterminadas. En algunas realizaciones, el controlador está configurado para el ajuste en tiempo real de varias configuraciones de funcionamiento del dispositivo inhalador y de los parámetros de la administración pulmonar.

Según algunas realizaciones, el sistema incluye, además, o puede estar en comunicación con un dispositivo de interfaz de usuario, que se puede utilizar para introducir información y datos en el controlador, y/o para visualizar, transmitir o emitir datos e información de salida de datos del controlador. En algunas realizaciones, la interfaz de usuario comprende un dispositivo de salida de datos para proporcionar información a al menos uno de los siguientes: el sujeto, el facultativo, una unidad de memoria y un dispositivo remoto (un servidor, un monitor, un sistema/dispositivo de monitorización remoto y similares). En algunas realizaciones, el dispositivo de interfaz de usuario incluye un dispositivo *smartphone*. Un *smartphone* puede incluir una pantalla táctil, un micrófono, un altavoz, un receptor GPS, un acelerómetro, un termómetro, un detector de luz y similares.

En algunas realizaciones, el controlador está configurado para monitorizar al menos uno del al menos un efecto farmacocinético predeterminado y/o el al menos un efecto farmacodinámico predeterminado en función de los datos recibidos a través del dispositivo de interfaz de usuario. Por consiguiente, el controlador está configurado para ajustar la cantidad vaporizada predeterminada en tiempo real.

La FIG. 9 es un diagrama esquemático de un sistema que comprende un dispositivo IDM (también denominado en el presente documento "dispositivo inhalador"), una interfaz del médico y/o una interfaz del paciente, según algunas realizaciones de la divulgación.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM 901 está configurado para comunicarse con una interfaz del médico 903 y/o con una interfaz del paciente 905. En algunas realizaciones, el dispositivo IDM 901 está configurado para recibir entradas de datos desde una o ambas interfaces 903 y/o 905. De manera adicional o alternativa, el dispositivo IDM 901 está configurado para enviar salidas de datos a una o ambas interfaces 903 y/o 907.

En algunas realizaciones, la comunicación entre los componentes del sistema se realiza a través de uno o más medios de transferencia de datos, tal como una conexión USB, una conexión por cable, una conexión inalámbrica y/o cualquier protocolo de comunicación por cable y/o inalámbrico adecuado.

En algunas realizaciones, la comunicación entre los componentes del sistema se realiza a través de uno o más módulos de comunicación, tal como el módulo de comunicación 907 del dispositivo IDM 901, el módulo de comunicación 909 de la interfaz del médico 903 y/o el módulo de comunicación 911 de la interfaz del paciente 905.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM 901 comprende un controlador 913 configurado, por ejemplo, para activar el calentamiento de la sustancia y así vaporizar el principio activo, controlar el perfil de calentamiento y/o la activación del calor, controlar un mecanismo de introducción de cartuchos del dispositivo IDM, leer datos de una memoria 919 del dispositivo IDM 901, controlar el uso de energía y/u otras funciones. En algunas realizaciones, el controlador 913 se comunica con una memoria 919. Opcionalmente, la memoria 919 está configurada para almacenar datos de prescripción, datos de uso personal, detalles del paciente, efectos FD personales obtenidos del paciente, modificaciones de dosis y/o pauta posológica, parámetros obtenidos del paciente en respuesta a un cambio en una dosis y/o pauta posológica, y/u otros valores o información. En algunas realizaciones, el controlador 913 activa la administración pulmonar del principio activo según los datos de dosis y/o pauta posológica almacenados en la memoria 919. En algunas realizaciones, la memoria 919 está configurada para almacenar datos de uso y/o datos de retroalimentación del paciente con respecto a una dosis y/o pauta posológica específica y/o con respecto a un perfil FD preseleccionado (deseado) del principio activo en el paciente.

En algunas realizaciones, la interfaz del médico 903, que comprende, por ejemplo, uno o más de un controlador 915, una memoria 921 y/o un módulo de comunicación 909, está configurada en un ordenador personal (*tablet*, ordenador portátil, ordenador de escritorio u otros), un dispositivo móvil, tal como un *smartphone*, un dispositivo de mano, un dispositivo portátil (sobre ropa o cuerpo), un dispositivo de muñeca o un dispositivo para gafas integrado, un monitor de clínica u hospital y/o cualquier otro dispositivo adecuado. Opcionalmente, el médico tiene acceso remoto al dispositivo IDM 901. De manera adicional o alternativa, el médico activa el dispositivo IDM 901 directamente. En algunas realizaciones, el médico preprograma (precalibra o preconfigura) el dispositivo IDM 901 con una cantidad vaporizada predeterminada (dosis y/o pauta posológica) adecuada para un paciente individual. En algunas realizaciones, los datos se envían desde la interfaz del médico 903 a la interfaz del paciente 905, por ejemplo, para

dar instrucciones al paciente o para efectuar ajustes preestablecidos.

En algunas realizaciones, la interfaz del paciente 905, que comprende, por ejemplo, uno o más de un controlador 917, una memoria 923 y/o un módulo de comunicación 911, está configurada en un ordenador personal (*tablet*, ordenador portátil, ordenador de escritorio u otros), un dispositivo móvil, tal como un *smartphone* y/o en el propio dispositivo IDM 901.

En algunas realizaciones, la interfaz del paciente 905 recibe una entrada de datos 929. La entrada de datos se puede recibir desde uno o más de la interfaz del paciente, la interfaz del médico, el servidor de la base de datos, el dispositivo IDM. Los ejemplos de varios tipos de entradas de datos pueden incluir una dosis y/o pauta posológica definida por el médico y recibida en la interfaz del médico, un efecto FD actual personal del paciente insertado por el paciente y/u obtenido del paciente, estadísticas de uso personal registradas, por ejemplo, en el servidor de la base de datos y/o en la memoria del dispositivo IDM, la indicación de la duración de la inhalación y/o el volumen de inhalación detectado por el dispositivo IDM y/u otros tipos de entrada de datos.

En algunas realizaciones, la interfaz del paciente 905 comprende un monitor 927. Opcionalmente, el monitor es un monitor interactivo, por ejemplo, una pantalla táctil de un *smartphone*, un dispositivo de mano, un dispositivo portátil (sobre ropa o cuerpo), un dispositivo de muñeca o un dispositivo para gafas integrado.

En algunos casos, ciertas funciones, como la transferencia de datos al médico, el acceso a la base de datos para adquirir información, como las instrucciones de usuario/paciente, y/u otras funciones están habilitadas gracias a la interfaz del paciente 905, mientras que otras funciones, como la modificación de la cantidad (dosis) vaporizada predeterminada y/o la pauta posológica (pluralidad de dosis), los protocolos de visualización de otros pacientes y/u otras funciones, no están habilitadas por la interfaz de paciente 905. Opcionalmente, el médico establece las definiciones de acceso a la interfaz del paciente para un paciente individual.

En algunas realizaciones, la interfaz del paciente 905 y/o el dispositivo IDM 901 están configurados para notificar al paciente cada vez que se debe realizar una administración pulmonar (una inhalación).

Opcionalmente, el aviso se proporciona automáticamente en función de una pauta posológica programada almacenada en la memoria. De manera adicional o alternativa, el aviso lo establece el paciente. De manera adicional o alternativa, el aviso lo emite el médico.

En algunas realizaciones, uno o más de los componentes del sistema se comunica con un servidor de base de datos 925, recibiendo la entrada de datos de la base de datos y/o enviando la información a la base de datos. En algunas realizaciones, la base de datos comprende datos individuales del paciente, por ejemplo, incluyendo el historial médico del paciente, los datos transmitidos por el dispositivo IDM 901, los datos de entrada del médico, los datos de entrada del paciente y/u otra información. Opcionalmente, el servidor de la base de datos está configurado para realizar cálculos con los datos. En algunas realizaciones, el servidor de la base de datos 925 comprende datos colectivos, que incluyen, por ejemplo, uno o más de los resultados de experimentos clínicos, resultados de otros pacientes, datos de investigación y/u otros datos. Opcionalmente, el servidor de la base de datos 925 se comunica con una pluralidad de sistemas de tratamiento que utilizan varios pacientes. Los datos de varias interacciones entre los pacientes y el dispositivo IDM se recopilan en la base de datos central, aprendiendo de forma continua los patrones de uso individuales de los pacientes y recomendando la dosis y/o la pauta posológica en consecuencia. La utilización de la base de datos colectivos de usuarios puede mejorar la generación de dosis y/o pautas posológicas predictivas y predicas para pacientes nuevos y actuales, mejorando el índice de éxito terapéutico global del tratamiento.

En algunas realizaciones, según los datos de retroalimentación personal obtenidos del paciente usando el dispositivo IDM 901 y/o a través de la interfaz del paciente 905, la cantidad vaporizada predeterminada (dosis y/o pauta posológica) es automáticamente modificada por el controlador 917 de la interfaz del paciente y/o por el controlador 913 del dispositivo IDM para compensar las configuraciones inadecuadas o el mal uso del dispositivo IDM, por ejemplo, en una situación en la que el paciente no use el dispositivo IDM cuando se le indique y/o cuando el uso del dispositivo IDM se lleve a cabo en un momento diferente al pauta posológica preestablecida. Se pueden realizar una o más acciones en respuesta, por ejemplo, posponer la siguiente dosis, aumentar o disminuir la siguiente dosis (y/o dosis siguientes) y/o alterar de otro modo la pauta posológica.

En algunas realizaciones, un paciente que usa el dispositivo IDM 901 puede desear programar su dosis y/o pauta posológica de manera que los posibles efectos adversos interfieran menos con las actividades diarias del paciente. Si bien ciertos efectos adversos son tolerables en el hogar o en un momento determinado del día, y son una compensación aceptable respecto al alivio de los síntomas, estos efectos adversos pueden ser no deseables cuando el paciente realice actividades como conducir, asistir a una reunión y/u otras actividades. Opcionalmente, utilizando la interfaz del paciente 905 y/o activando directamente el dispositivo IDM 901, el paciente programará una dosis y/o pauta posológica de una manera que interfiera menos con sus actividades planeadas.

De manera adicional o alternativa, el dispositivo IDM 901 y/o la interfaz del paciente 905 están configurados para imponer activamente una determinada dosis y/o pauta posológica, por ejemplo, basándose en la entrada de datos

proporcionada por el paciente. En un ejemplo, el paciente inserta sus actividades diarias planificadas y el horario de esas actividades, y la dosis y/o la pauta posológica se modifican automáticamente en consecuencia. Opcionalmente, la dosis y/o la pauta posológica se modifican automáticamente para garantizar que el paciente se encuentre en condiciones adecuadas para realizar la actividad planificada, por ejemplo, para garantizar que durante la conducción el nivel de un efecto adverso sea relativamente bajo o no se perciba.

En algunas realizaciones, el paciente puede modificar voluntariamente la dosis y/o la pauta posológica, por ejemplo, utilizando la interfaz del paciente 905. Opcionalmente, el alcance de las modificaciones es limitado para prevenir un estado en el que el paciente esté en riesgo, por ejemplo, prevenir una sobredosis.

En algunas realizaciones, el paciente puede simplemente utilizar el dispositivo IDM 901, incluso cuando no se le indique específicamente. En dicho caso, la siguiente dosis y/o pauta posológica puede modificarse automáticamente en respuesta al uso. Opcionalmente, se notifican al paciente las modificaciones de la dosis y/o pauta posológica a través de la interfaz del paciente 905. De manera adicional o alternativa, dichos cambios se notifican al médico, por ejemplo, a través de la interfaz del médico 903.

La FIG. 10 es un diagrama de flujo de un método para prescribir una pauta posológica a un paciente utilizando un dispositivo IDM para la administración de al menos un principio activo, según algunas realizaciones de la divulgación.

En algunas realizaciones, un médico puede decidir tratar a un paciente efectuando la administración pulmonar de uno o más principios activos mediante un dispositivo IDM (1001).

En algunas realizaciones, los datos del paciente, como uno o más de, por ejemplo, las variables FC (por ejemplo, edad, género, IMC, etc.), de estado fisiopatológico, farmacogenéticas y/o farmacogenómicas y/u otros parámetros se insertan en el sistema (1003), por ejemplo, lo hace el médico y/u otro profesional de la clínica. Opcionalmente, los parámetros del paciente y las variables personales se insertan a través de la interfaz del médico.

En algunas realizaciones, se genera (1005) una dosis y/o pauta posológica sugerida. Opcionalmente, la dosis y/o pauta posológica se genera automáticamente, por ejemplo, mediante el *software* de la interfaz del médico. De manera adicional o alternativa, el médico planifica la dosis y/o la pauta posológica. En algunas realizaciones, la dosis y/o pauta posológica se genera vinculando los datos del paciente insertados con una dosis y/o pauta posológica predefinidas utilizando los datos de una base de datos, o según los datos de retroalimentación personal o, por ejemplo, según una tabla de consulta.

En algunas realizaciones, se produce (1007) una simulación de un perfil FC/FD esperado del paciente para la dosis y/o pauta posológica seleccionadas. En algunas realizaciones, se simula un perfil FC/FD esperado, incluyendo, por ejemplo, los efectos terapéuticos y/o efectos adversos. En algunas realizaciones, mediante la correlación entre el perfil farmacodinámico y/o el perfil farmacocinético y los datos personales del paciente, se selecciona una ventana terapéutica. Opcionalmente, las simulaciones del perfil FC/FD y/o la ventana terapéutica preseleccionada se muestran gráficamente al médico, por ejemplo, en un monitor de la interfaz del médico. Al tener en cuenta las simulaciones, un médico puede decidir modificar la dosis y/o la pauta posológica para adaptarlo mejor (personalizarlo) al paciente (1009). En algunos casos, el médico puede decidir cambiar la dosis propuesta y/o los parámetros de la pauta posológica, tal como una o más de la dosis, dosificación, pauta posológica o duración total del tratamiento, y/u otros parámetros del tratamiento.

En algunos casos, el tratamiento incluye la administración de dos o más sustancias, simultánea o secuencialmente, para obtener un efecto terapéutico deseado en el paciente. El sistema, según algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación, proporciona la capacidad de utilizar el IDM para administrar más de un principio farmacéuticamente activo (de una o más sustancias) en cualquier proporción o cantidades vaporizadas predeterminadas, para así manifestar un perfil FD preseleccionado (por ejemplo, mantener a un paciente individual dentro de la ventana terapéutica calculada por el paciente). En algunas realizaciones, se administran selectivamente diferentes dosis según una pauta posológica para prevenir efectos adversos al tiempo que se alivian los síntomas.

En algunas realizaciones, se prescriben al paciente (1011) la dosis y/o pauta posológica seleccionadas (y opcionalmente perfeccionadas).

En algunas realizaciones, como seguimiento y durante un período de tiempo en el que se trata al paciente (por ejemplo, durante varias horas, durante un día, a lo largo de una semana, durante un mes, y/o períodos más largos, más cortos o intermedios), el médico recibe una o más indicaciones, tales como indicaciones relacionadas con el uso general del dispositivo por parte del paciente, las indicaciones relativas a la dosis y/o pauta posológica administrada al paciente, la sustancia consumida por el paciente, uno o más efectos FD personales del paciente, por ejemplo, en relación con la presencia de efectos adversos, como el nivel psicoactivo, y/o indicaciones relacionadas con la intensidad de los síntomas, como el nivel de dolor y/o el nivel de uno o más biomarcadores y/u otras indicaciones (1013). Opcionalmente, se proporcionan una o más indicaciones en tiempo real. De manera adicional o alternativa, las indicaciones se proporcionan al final de una administración pulmonar del principio. De manera adicional o alternativa, las indicaciones se proporcionan a petición del médico. De manera adicional o alternativa, el paciente decide cuándo enviar las

indicaciones al médico.

En algunas realizaciones, las indicaciones son transmitidas al médico por el dispositivo IDM y/o por la interfaz del paciente, automáticamente y/o como respuesta a una instrucción del médico y/o del paciente. Opcionalmente, una o más indicaciones se almacenan en la base de datos para futuras referencias.

En algunas realizaciones, en función de las indicaciones proporcionadas, la dosis y/o la pauta posológica se ajusta o modifica de otro modo (1015). Opcionalmente, la modificación se realiza en tiempo real. En algunas realizaciones, se modifica una dosis y/o pauta posológica específica, opcionalmente en tiempo real. En algunas realizaciones, la dosis y/o la pauta posológica se modifican teniendo en cuenta los límites superior e inferior del efecto FD, definidos individualmente por el paciente. Un límite superior puede permitir una dosis y/o una pauta posológica por encima de las cuales surgen efectos adversos sustanciales. Un límite inferior puede permitir una dosis y/o pauta posológica por debajo de las cuales un síntoma, que estaba destinado a ser tratado mediante la administración del principio activo, no se alivia lo suficiente.

Las FIGS. 11A, 11B, 11C y 11D son un diagrama esquemático (FIG. 11A) e impresiones de pantalla (FIGS. 11B, 11C y 11D) de una interfaz del médico para seleccionar y prescribir una dosis y/o pauta posológica a un paciente, según algunas realizaciones de la divulgación.

La FIG. 11A ilustra una pantalla general 1107 de una interfaz del médico. En algunas realizaciones, el médico inserta los datos del paciente a través de la entrada de datos 1109.

En algunas realizaciones, se le muestra al médico una representación gráfica de un perfil farmacocinético 1111 esperado y/o preseleccionado y/o un perfil farmacodinámico 1113 esperado y/o preseleccionado. Opcionalmente, se muestran uno o más de los perfiles, por separado o juntos, con respecto a una serie temporal 1115, que incluyen, por ejemplo, la duración (por ejemplo, una escala horaria) con la que se trata a un paciente. En algunas realizaciones, se define una ventana terapéutica 1117 estableciendo un límite superior 1119 y un límite inferior 1121.

En algunas realizaciones, la dosis y/o pauta posológica se selecciona para que los perfiles FC/FD esperados y/o preseleccionados se ajusten a un intervalo de la ventana terapéutica 1117.

En algunas realizaciones, un límite se define como un valor constante, expuesto como una línea recta, por ejemplo, como se muestra en la FIG. 11A. Alternativamente, un límite puede comprender un conjunto variable de valores y exponerse como una línea curva. Por ejemplo, el límite inferior 1121 representa un efecto terapéutico deseable, el límite superior 1119 representa un efecto adverso aceptable, y se puede establecer un umbral de $C_{m\acute{a}x}$ más alto del perfil farmacocinético para una parte inicial del tratamiento, por ejemplo, para acelerar el alivio de los síntomas, y el umbral $C_{m\acute{a}x}$ puede ir disminuyendo a medida que el tratamiento continúa según lo deseado. En algunas realizaciones, se selecciona y/o ajusta una dosis y/o pauta posológica para lograr una acumulación inicial del principio activo en el paciente, por ejemplo, en una parte inicial del tratamiento y, después, para proporcionar una dosificación continua y mantener al paciente en un estado equilibrado (dosificación de mantenimiento). En general, una acumulación inicial del principio se basa en una cantidad relativamente elevada del principio en comparación con las cantidades administradas en la dosificación de mantenimiento.

En algunas realizaciones, por ejemplo, al perfeccionar una cantidad vaporizada predeterminada del principio (dosis y/o pauta posológica) para un paciente individual, un médico puede realizar una o más de: subir y/o bajar el límite 1119 y/o el límite 1121, subir y/o bajar los picos del perfil 1113 y/o del perfil 1111, extender y/o acortar la duración del tratamiento a lo largo del eje del tiempo, y/u otras modificaciones.

Cabe señalar que la representación gráfica se muestra en el presente documento como un ejemplo y que se pueden usar varias representaciones gráficas, tal como un gráfico de barras. En algunas realizaciones, el perfil 1111 y/o el perfil 1113 pueden exponerse de forma discontinua, por ejemplo, como un conjunto de puntos.

La FIG. 11B ilustra una simulación de un perfil farmacocinético esperado de un paciente usando una cantidad vaporizada predeterminada administrada según una pauta posológica predeterminada, según algunas realizaciones. En este ejemplo de una pantalla de interfaz del médico, un médico puede completar los datos del paciente 1101 (como el género, peso, altura, fármaco administrado, ID del paciente y/u otros datos), y obtener una extrapolación del perfil farmacocinético del paciente individual, como se muestra, por ejemplo, en el gráfico 1103, que simula la concentración plasmática de un principio activo en el paciente a lo largo del tiempo.

De forma similar, la FIG. 11C ilustra una extrapolación 1105 del perfil farmacodinámico esperado del paciente individual, que muestra un nivel de efectos adversos en el paciente a lo largo del tiempo.

La FIG. 11D muestra una impresión de pantalla de la interfaz del médico, según algunas realizaciones de la divulgación. El gráfico 1103 representa un perfil farmacocinético simulado y el gráfico 1105 representa un perfil farmacodinámico simulado, que se muestran en un eje de una serie temporal 1115, que en este ejemplo representa un período de 8 horas. Una escala de parámetros farmacodinámicos del paciente se divide visualmente en secciones

que indican, por ejemplo, un estado de "dolor" (por debajo de un nivel de efecto terapéutico), que indican el estado "óptimo" (dentro de la ventana terapéutica) y que indican, por ejemplo, el estado "psicoactivo" (por encima de un nivel de efecto adverso) según lo definido por el paciente individual, y se muestran los perfiles FC/FD simulados como gráficos con respecto a estas secciones. En esta simulación, se proporciona una primera dosis a las 8:00, lo que da lugar a un cambio en los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos, y se sube de la sección "con dolor" a la sección "óptima". Se muestra una segunda dosis proporcionada a las 11:00 para mantener al paciente dentro de la ventana terapéutica "óptima".

La FIG. 12 es un diagrama de flujo de un método para obtener datos de retroalimentación de un paciente y modificar/ajustar una dosis y/o pauta posológica en consecuencia, según algunas realizaciones de la divulgación.

En algunas realizaciones, se obtiene un efecto FD personal del paciente (1201).

En algunas realizaciones, el efecto FD se relaciona con un efecto adverso, tal como un nivel psicoactivo, un efecto terapéutico, tal como un nivel de dolor, y/o un cambio en cualquiera de esos niveles del mismo. El efecto FD puede incluir una cuantificación absoluta del nivel y/o una cuantificación relativa del nivel, evaluada, por ejemplo, con respecto a un nivel medido antes de la administración de una dosis única y/o antes de una administración de dosificación y/o pauta posológica. El efecto FD se puede obtener antes, durante y/o después de la administración de una dosis única y/o antes, durante y/o después de la administración de una dosificación y/o pauta posológica y/o antes, durante y/o después de un período de tiempo general durante el cual se proporciona tratamiento al paciente.

En algunas realizaciones, el efecto FD lo proporciona directamente el paciente, por ejemplo, utilizando la interfaz del paciente. En algunas realizaciones, el paciente puede ajustar manualmente una representación visual del efecto FD en función de una determinación personal del nivel del efecto FD. En un ejemplo, el paciente puede subir o bajar una barra de un gráfico que representa el nivel de dolor, por ejemplo, en una pantalla táctil de un teléfono móvil y/o cualquier otro dispositivo personal en el que esté configurada la interfaz del paciente.

En algunas realizaciones, los pacientes que no pueden expresar los niveles del efecto de FD pueden utilizar un conjunto interactivo de herramientas que les ayuden a determinar su nivel actual del efecto FD, por ejemplo, como se describe adicionalmente en el presente documento.

Adicional o alternativamente a un efecto FD consciente, percibido en primera persona e indicado por el paciente, un efecto FD personal, como un biomarcador, se obtiene a través de la interfaz del paciente y/o el sistema, por ejemplo, utilizando un sensor. En algunas realizaciones, uno o más componentes estándar de un teléfono móvil y/u ordenador personal en los que la interfaz del paciente está configurada como un sensor para obtener el parámetro. Algunos componentes que pueden usarse como sensores para obtener efectos FD del paciente pueden incluir: una pantalla táctil, que se puede utilizar, por ejemplo, para evaluar la destreza, coordinación ojo-mano y/o estado de memoria y cognición; se pueden utilizar un giroscopio, acelerómetro, sensor de proximidad y/o un sensor de gestos, tal como un sensor de infrarrojos, por ejemplo, para evaluar las habilidades motoras; se puede utilizar una cámara y/o fuente de luz, por ejemplo, para detectar el seguimiento visual, la varianza sacádica, la expansión vascular ocular, la dilatación y/o pulsación de la pupila; se puede utilizar una iluminación RGB, por ejemplo, para evaluar la percepción ambiental; se puede utilizar un magnetómetro y/o GPS, por ejemplo, para evaluar la orientación; se puede utilizar un altavoz y/o micrófono, por ejemplo, para evaluar las habilidades auditivas y/o vocales; se puede utilizar un sensor de temperatura y/o humedad, por ejemplo, para evaluar la temperatura corporal.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM está configurado para obtener datos de retroalimentación personal. En un ejemplo, el dispositivo IDM comprende un sensor de flujo y/o un sensor de presión.

Opcionalmente, se obtiene una indicación relacionada con la respiración del paciente utilizando el sensor de flujo y/o presión. En algunas realizaciones, el sensor está adaptado para detectar el volumen de una inhalación. Dado que puede existir una correlación entre el volumen de inhalación y un efecto FD, como un nivel de dolor, en algunas realizaciones se inicia una medición de flujo y/o presión para determinar un efecto FD en el paciente.

Una vez que se obtienen uno o más efectos FD personales, la dosis y/o la pauta posológica pueden modificarse en consecuencia (1203). En algunas realizaciones, se modifica la dosis y/o la pauta posológica, por un lado, para mejorar o cambiar el estado del paciente según la indicación proporcionada, y, por otro lado, para lograr un perfil farmacodinámico preseleccionado, tal como para mantener al paciente dentro de la ventana terapéutica (entre un límite inferior de un efecto terapéutico que proporciona alivio de los síntomas y un límite superior de un efecto adverso en el que la intensidad del efecto adverso todavía es tolerable). En algunas realizaciones, el dispositivo IDM se puede configurar para que, cuando esté por debajo de un efecto terapéutico mínimo, la entrada de datos del paciente pueda aumentar la dosis y/o ajustar la pauta posológica en frecuencia y/o en cantidad. Opcionalmente, la dosis y/o la pauta posológica se modifican para obtener un nivel por encima de un efecto terapéutico mínimo. De manera adicional o alternativa, la dosis y/o la pauta posológica se modifican tanto como lo permita el nivel máximo de un efecto adverso.

Las FIGS. 13A, 13B, 13C, 13D y 13E son impresiones de pantalla de una interfaz del paciente (FIG. 13A, FIG. 13C y FIG. 13E) y representaciones gráficas de perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos esperados del paciente antes

y después de obtener la entrada de datos del efecto FD personal del paciente (13B y 13D, respectivamente), según algunas realizaciones de la divulgación.

La FIG. 13B expone un ejemplo de una pauta posológica calculada de 3 horas para un determinado paciente (Paciente X, 35 años y con un IMC de 22). Según un ejemplo de una pauta posológica calculada, para mantener al Paciente X dentro de la ventana terapéutica durante 3 horas, se realizó un perfil FC representado por la curva roja en la FIG. 13B. Se requiere que el paciente X sea sometido a la administración pulmonar de un principio activo usando un dispositivo IDM de dosis medida según algunas realizaciones de la presente divulgación, en los siguientes horarios y dosis: 00 minutos - 1,2 mg; 10 minutos - 1,0 mg; 60 minutos - 0,5 mg. La curva azul representa un ejemplo de un perfil FD calculado a las dosis indicadas. Como se observa, la pauta posológica calculada mantiene al Paciente X dentro de los niveles límite, es decir, por debajo del nivel de efecto adverso y por encima del nivel de efecto terapéutico, es decir, en una ventana terapéutica 1303 que oscila entre 2,5 y 7,5 en la escala de efectos de psicoactividad adversa.

En la FIG. 13C, durante y/o después del tratamiento, el Paciente X indica el deseo de alterar el límite de efectos adversos, por ejemplo, subiendo la barra de nivel de psicoactividad 1301 en la pantalla de interfaz del paciente. Al subir la barra, el paciente puede indicar que está dispuesto a aumentar el nivel de tolerancia de un efecto psicoactivo adverso. La ventana terapéutica, como se muestra en la FIG. 13D, se redefine de nuevo en función de la entrada de datos del paciente, por ejemplo, la ventana se reduce a un intervalo de 2,5 a 5 en la escala de psicoactividad. En consecuencia, la dosis y/o pauta posológica administrada en dicho momento se puede modificar. Por ejemplo, una cantidad vaporizada predeterminada que está planificada para la administración pulmonar en, por ejemplo, 60 minutos desde la administración pulmonar inicial, se reduce de 0,5 mg a 0,3 mg en un intento por reducir el nivel de un efecto adverso (efecto psicoactivo) que está experimentando el paciente.

En algunas realizaciones, la dosis y/o la pauta posológica se modifican automáticamente, en función de la entrada de datos del paciente. De manera adicional o alternativa, la entrada de datos del paciente y/o los perfiles simulados se transfieren al médico, de forma automática y/o porque lo pide el paciente, y el médico modifica la pauta posológica.

Cabe señalar que la sensibilidad de un paciente al efecto terapéutico y/o adverso puede variar a lo largo del día para dicho paciente, por ejemplo, demostrando una mayor sensibilidad al dolor por la noche, mostrando unas capacidades cognitivas reducidas por la mañana, y por tanto, siendo menos susceptible a un efecto terapéutico por la noche, o más susceptible a un efecto adverso por la mañana.

Adicional o alternativamente a la intensidad del efecto adverso, un paciente puede indicar el nivel del efecto terapéutico y/u otras condiciones, con lo que la dosis y/o la pauta posológica se modificarán en consecuencia.

La FIG. 13E muestra una aplicación de interfaz del paciente que incluye una barra deslizable ajustable 1305 que el paciente puede mover. En algunas realizaciones, la aplicación muestra al paciente la estimación de su estado en dicho momento, calculada en función de uno o más de los siguientes: la dosis y/o pauta posológica predeterminadas, la entrada de datos previa obtenida del paciente, por ejemplo, que incluye biomarcadores y/u otros efectos FD directos y/o indirectos personales, el historial de tratamiento y efectos del paciente individual, el registro de uso del paciente, la dolencia médica del paciente, la información de una base de datos colectiva y/u otra información.

Durante el tratamiento y/o después del tratamiento, el paciente puede arrastrar la barra deslizable para reflejar el perfil FD que percibe. Por ejemplo, si el paciente experimenta un efecto terapéutico completo (por ejemplo, si el paciente ya no tiene dolor), el paciente puede mover la barra deslizable a un estado "óptimo" (por ejemplo, a un estado "psicoactivo").

Con el uso de la entrada de datos obtenida del paciente, la interfaz del paciente puede modificar automáticamente la siguiente dosis y/o pauta posológica. En algunas realizaciones, se muestra al paciente una indicación de la modificación 1307, por ejemplo, notificando al paciente que se aumenta la cantidad de la siguiente dosis. Opcionalmente, la aplicación está configurada para solicitar la confirmación 1309 del paciente y, así, cambiar la dosis y/o la pauta posológica.

En algunas realizaciones, la entrada de datos del paciente y/o la configuración modificada se transfieren automáticamente a la interfaz del médico. En algunos casos, el médico puede decidir cambiar manualmente la dosis recién definida y/o la configuración de la pauta posológica.

La FIG. 14 es un diagrama de flujo de un método para medir uno o más biomarcadores usando un dispositivo portátil personal y/o usando el dispositivo IDM, y modificando la dosis y/o pauta posológica en consecuencia, según algunas realizaciones de la divulgación.

En algunas realizaciones, se miden uno o más biomarcadores (1401). En algunas realizaciones, los biomarcadores indican la existencia y/o alcance de efectos adversos en un paciente tratado. Opcionalmente, las mediciones de biomarcadores se utilizan para determinar una ventana terapéutica para un paciente individual y/o para controlar la dosis y/o la pauta posológica y, así, mantener al paciente dentro de la ventana terapéutica.

Los efectos adversos, tales como el deterioro cognitivo y otros efectos psicoactivos, pueden ser distintos entre pacientes dependiendo de varios rasgos genéticos y biológicos. Por tanto, en algunas realizaciones, los biomarcadores individuales, como los biomarcadores del SNC, se obtienen del paciente utilizando, por ejemplo, uno o más sensores en el sistema, y/o uno o más sensores configurados en el dispositivo de interfaz del paciente, tales como sensores de teléfonos móviles, por ejemplo, como se ha descrito con anterioridad.

Los métodos de evaluación de biomarcadores no invasivos pueden incluir una o más evaluaciones del movimiento sacádico de los ojos (tal como los movimientos sacádicos), pruebas de memoria, seguimiento adaptativo, evaluación de golpeo con los dedos, evaluación del balanceo corporal, vinculación de escala visual-analógica y/u otros métodos de evaluación.

En algunas realizaciones, se pueden realizar varias pruebas de biomarcadores no invasivas conocidas en la técnica, tales como tareas cognitivas, que incluyen, por ejemplo, tiempo de reacción, atención, extensión visual-espacial, memoria de nombres, memoria narrativa, memoria de caras, asociación nombre-cara, construcción, fluidez verbal, nombre de objetos, memoria implícita, razonamiento lógico y/u otras tareas cognitivas.

En algunas realizaciones, las mediciones de los biomarcadores se comunican al médico (1403). Opcionalmente, las mediciones del efecto FD se almacenan en una memoria del dispositivo IDM y/o en una memoria de la interfaz del paciente. De manera adicional o alternativa, las mediciones del efecto FD se cargan en una base de datos. Opcionalmente, las mediciones del efecto FD se comparan con las mediciones del efecto FD almacenadas en la base de datos, que incluyen, por ejemplo, mediciones previas del efecto FD del paciente individual, mediciones del efecto FD de otros pacientes, mediciones del efecto FD de la bibliografía, etc.

En algunas realizaciones, la dosis y/o la pauta posológica se modifican según las mediciones del efecto FD (1405).

Las FIGS. 15A, 15B y 15C son impresiones de pantalla de una interfaz del paciente, que comprenden varias aplicaciones para obtener los datos del efecto FD y/o para ayudar a un paciente a determinar una cantidad vaporizada del principio (dosis y/o pauta posológica), según algunas realizaciones de la divulgación.

En la aplicación que se muestra en el presente documento a modo de ejemplo, que se puede instalar en un dispositivo portátil personal, como un teléfono móvil y/o una *tablet*, un paciente realiza de forma interactiva una o más tareas, que pueden incorporarse como parte de un juego o similar, basadas en un efecto FD personal que puede evaluarse en función de la tarea. En algunas realizaciones, la intensidad del efecto adverso, tal como el nivel psicoactivo del paciente, lo deduce automáticamente la aplicación. De manera adicional o alternativa, la aplicación ayuda al paciente a expresar su efecto terapéutico y/o adverso percibido, que luego se puede proporcionar como entrada de datos al sistema.

Las tareas que se muestran en el presente documento, por ejemplo, incluyen el seguimiento de un objetivo con el dedo (FIG. 15A), el seguimiento visual de un objetivo (FIG. 15B), la alineación de un objetivo (FIG. 15C).

Otras aplicaciones pueden incluir diversas mediciones de efectos FD personales usando las actividades y métodos conocidos en la técnica, por ejemplo: conducción simulada, clasificación de tarjetas, pruebas de habilidad aritmética, estimación de tiempo, copia de símbolos, seguimiento adaptativo, tiempo de reacción, habilidades de dibujo y/o redacción, y/u otras aplicaciones, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente.

La FIG. 16 es un diagrama esquemático de un dispositivo IDM de dosis medida configurado para proporcionar una administración pulmonar controlada automatizada de uno o más principios activos, según algunas realizaciones de la divulgación.

En algunas realizaciones, el dispositivo 1601 comprende un dispensador de sustancias 1603, por ejemplo, un dispensador de sustancias que contiene el principio farmacéuticamente activo y permite que el principio farmacéuticamente activo se vaporice a partir del mismo. En algunas realizaciones, el dispensador de sustancias comprende o está en comunicación con una fuente de al menos una sustancia a partir de la que se origina el principio activo, y un mecanismo para procesar la sustancia y obtener un principio activo liberable, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente.

La sustancia puede comprender varias formas, tales como, por ejemplo, una masa sólida, partículas sólidas o un polvo. Opcionalmente, la sustancia está contenida en un cartucho, una cápsula y/u otros recipientes. En algunas realizaciones, el mecanismo de procesamiento incluye uno o más de, por ejemplo, calentamiento (por ejemplo, para vaporizar), conversión en aerosol, generación de una reacción química, por ejemplo, mezclándolo con otros materiales, liberación de una sustancia desde un recipiente, por ejemplo, al romper una cápsula, propulsión de presión, movilización y/u otros tipos de procesamiento. Alternativamente, el principio activo ya está listo para su uso y no requiere ningún procesamiento antes de administrarlo al usuario calentando la sustancia.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM 1601 comprende el módulo de entrada de datos 1605. Opcionalmente, el módulo de entrada de datos 1605 está configurado para recibir datos relativos a una dosis y/o una pauta posológica

según las cuales el principio activo se administrará al paciente. De manera adicional o alternativa, el módulo de entrada de datos 1605 está configurado para recibir una o más indicaciones desde un sensor (no se muestra en esta figura), comprendido dentro del dispositivo 1601 y/o configurado fuera del dispositivo 1601.

5 En algunas realizaciones, el dispositivo IDM 1601 comprende un controlador 1607, configurado para iniciar y/o modificar y/o detener la administración pulmonar del principio farmacéuticamente activo. En algunas realizaciones, el controlador 1607 opera el dispensador de sustancia 1603, por ejemplo, activando el calentamiento de la sustancia mediante un elemento calefactor. En algunas realizaciones, el controlador 1607 activa la administración de una cantidad vaporizada predeterminada del principio, tal como la dosis y/o la pauta posológica recibidas como entrada de datos. En algunas realizaciones, el controlador 1607 controla el flujo del principio activo, por ejemplo, activando una o más válvulas. En algunas realizaciones, el controlador está adaptado para liberar el principio en función del caudal de dicho momento.

15 En algunas realizaciones, el dispositivo IDM 1601 comprende una salida de datos 1609. Opcionalmente, la salida de datos 1609 está configurada como una boquilla que acoplará el paciente. De forma alternativa a la boquilla, la salida de datos 1609 puede configurarse como una mascarilla de oxígeno, un accesorio similar a un chupete para los lactantes y/u otras estructuras adecuadas para administrar el flujo de vapores al paciente.

20 En algunas realizaciones, los componentes del dispositivo 1601, tales como el dispensador de sustancias y/o el controlador y/u otros componentes, están contenidos dentro de una carcasa 1611. Opcionalmente, la carcasa está configurada y dimensionada para ser utilizada como dispositivo de mano.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM 1601 comprende un mecanismo de control de flujo.

25 Opcionalmente, el flujo de vapores se controla mediante una o más válvulas. En algunas realizaciones, el flujo se selecciona y/o se modifica según el paciente individual, por ejemplo, cronometrando la administración y permitiendo el flujo del principio activo al paciente solo durante la inhalación del paciente, indicada, por ejemplo, por un sensor incorporado en el dispositivo IDM. En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para modificar el flujo y permitir que el paciente identifique instintivamente cuándo dejar de inhalar, cuándo inhalar más profundamente y/o cuándo cambiar de otro modo el ritmo y/o la intensidad de la respiración. En un ejemplo, el dispositivo administra un pulso con un volumen de flujo aumentado para indicar al paciente que cese la inhalación.

35 En algunas realizaciones, el flujo se selecciona y/o se modifica para reducir la cantidad de principio activo que permanece atrapada dentro del conducto de salida del dispositivo y que no se administra al paciente. En algunos casos, la cantidad de principio activo atrapada se reduce a una cantidad predefinida y conocida mediante el control del flujo.

40 En algunas realizaciones, el flujo lo controla el controlador 1607. Opcionalmente, el flujo se controla según los datos recibidos en el módulo de entrada de datos 1605, los datos adquiridos por un sensor y/u otras indicaciones.

Una ventaja potencial de un dispositivo que comprende un mecanismo de control de flujo que es operable por un paciente individual puede incluir una precisión mejorada de la administración al paciente con respecto al tiempo y/o a las cantidades vaporizadas predeterminadas del principio activo suministrado por el dispositivo, mejorando el rendimiento del sistema/dispositivo IDM.

45 La FIG. 17A es un diagrama esquemático de una configuración de un dispositivo IDM 1701, según algunas realizaciones de la divulgación.

50 En esta configuración, el dispensador de sustancia 1703 comprende un cartucho de sustancia 1705, un elemento calefactor 1707 y un alimentador 1709 que mueve el cartucho de sustancia con respecto al elemento calefactor 1707, por ejemplo, para que esté en contacto con o cerca del elemento calefactor.

55 En algunas realizaciones, el elemento calefactor está configurado para proporcionar calentamiento localizado, por ejemplo, mediante conducción, convección y/o radiación. En algunas realizaciones, una sustancia se calienta con suficiente rapidez a una temperatura adecuada para formar vapores de un principio farmacéuticamente activo vaporizable contenido en la misma. En algunas realizaciones, la sustancia está organizada como un elemento móvil, que se puede activar de forma selectiva y/o local. Opcionalmente, la sustancia se organiza en diseños compactos. Opcionalmente, cada diseño representa una cantidad vaporizada predeterminada.

60 En algunas realizaciones, los vapores liberados de la sustancia se acumulan dentro de una cámara de vapor 1711, desde donde discurren hacia el paciente a través de un conducto de salida.

Opcionalmente, hay colocada una válvula 1713 a lo largo del conducto para controlar el índice de flujo.

65 En algunas realizaciones, el dispositivo 1701 comprende una boquilla 1715 desde la cual se administran los vapores al paciente en respuesta a la inhalación. Alternativamente, la boquilla 1715 se puede conectar a otros elementos, por

ejemplo, a una mascarilla y/o cánula nasal, opcionalmente con oxígeno suplementario, por ejemplo, para administrar tratamiento a pacientes debilitados. Opcionalmente, la boquilla está en comunicación fluida con la válvula 1713.

En algunas realizaciones, el dispositivo 1701 comprende una fuente de energía 1717, por ejemplo, una batería, un resorte enrollado manualmente y/o un enchufe de pared.

En algunas realizaciones, el dispositivo 1701 comprende un controlador 1719, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente, configurado para controlar como un todo una o más de la válvula 1713, la fuente de energía 1717 y/o el dispensador de sustancia 1703 y/o controlar por separado los componentes del dispensador de sustancia. En algunas realizaciones, el controlador 1719 verifica que un cartucho de sustancia esté autorizado para su uso.

En algunas realizaciones, el controlador 1719 está en comunicación con una memoria 1721, que puede ser leída por el controlador y/o escribirse en este.

La figura 17B muestra un cartucho 1723, que comprende una pluralidad de cartuchos de sustancia 1725 diferentes. Cada cartucho 1725 contiene una o más sustancias 1727 destinadas a la vaporización (por ejemplo, material vegetal), contenidas dentro de un elemento calefactor 1729 que funciona como la carcasa del cartucho. En algunas realizaciones, el elemento calefactor 1729 tiene el diseño de una red de alambres en forma de jaula que envuelve la sustancia. En algunas realizaciones, para vaporizar el principio activo, la corriente eléctrica pasa a través del elemento calefactor 1729, calentando la sustancia contenida en el cartucho individual específico.

Según algunas realizaciones, el sistema proporcionado en el presente documento incluye al menos una unidad de dosis que incluye material vegetal que contiene el principio activo. En algunas realizaciones, el sistema comprende una pluralidad de unidades de dosis y el controlador está configurado para utilizar al menos una de las unidades de dosis para vaporizar el principio activo de la unidad de dosis.

En algunas realizaciones, el sistema comprende una pluralidad de unidades de dosis, cada una de las cuales comprende un material vegetal que tiene una composición diferente de al menos un principio farmacológicamente activo. En algunas realizaciones, un subconjunto de unidades de dosis tiene esencialmente la misma composición de principio(s) activo(s). En algunas realizaciones, una pluralidad de unidades tiene los mismos principios pero en diferentes proporciones de cantidad. Según algunas realizaciones, el controlador del sistema está configurado para seleccionar al menos una de las unidades de dosis en función de su composición de principio activo. Por ejemplo, el controlador se puede usar para seleccionar una unidad de dosis que tiene un material vegetal que incluye un activo, y luego seleccionar otra unidad de dosis para vaporizar un principio activo diferente. El controlador también se puede usar para efectuar diferentes temperaturas de calentamiento para diferentes duraciones, de modo que se vaporicen diferentes principios a partir de la misma unidad de dosis en función de sus variadas temperaturas de vaporización. En algunas realizaciones, el controlador está configurado para seleccionar una secuencia de unidades de dosis que tiene la misma o diferente composición para inhalación al mismo tiempo o en sucesión rápida, proporcionando así una combinación de principios y/o una cantidad superior de la que se puede administrar con una unidad de dosis única.

A continuación, se hace referencia a las FIGS. 17C-D, que son vistas esquemáticas de una unidad de dosis 2300 (cartucho de vaporización de sustancia de dosificación) desmontada y montada según algunas realizaciones.

Las FIGS. 17C-D exponen ilustraciones esquemáticas de una unidad de dosis (cartucho de vaporización de sustancia de dosificación o cartucho), según algunas realizaciones, que muestra la unidad de dosis 2300 con la sustancia 2304 que contiene uno o más principios activos y que encaja en la abertura 2303 del bastidor 2308 que forma parte de la carcasa 2301 (FIG. 17C), y un elemento calefactor resistivo 2306 en contacto térmico y que se extiende a través de dos superficies opuestas de la sustancia 2304 (FIG. 17D). En algunas realizaciones, el elemento calefactor resistivo 2306 se extiende a través de solo una superficie de la sustancia 2304, mientras que, en otras realizaciones, se extiende sobre más de dos superficies opuestas de la misma.

En algunas realizaciones, las cantidades premedidas o conocidas de una sustancia que contiene uno o más principios activos se ensamblan sobre y/o dentro de una unidad de dosis 2300. Opcionalmente, la unidad de dosis 2300 comprende:

la sustancia 2304, opcionalmente formada, por ejemplo, mediante aplanamiento, para su rápida evaporación; un soporte mecánico para la sustancia 2304 (por ejemplo, soporte por contención dentro de la abertura 2303 del bastidor 2308 de la carcasa 2301, que opcionalmente tiene diseño de bastidor); medios para facilitar el transporte de la unidad de dosis 2300 (por ejemplo, mandíbulas de cierre 2302); y/o medios para calentar (vaporizar) la sustancia 2304 (por ejemplo, un elemento calefactor resistivo 2306, por ejemplo, una malla).

Opcionalmente, al menos una porción de la unidad de dosis 2300 que comprende al menos una porción de la sustancia 2304 (o al menos todas las porciones calentadas de la sustancia 2304) es permeable al paso del aire, de manera que el aire pueda atravesar la sustancia al calentarla y llevar consigo el principio vaporizado por calor.

Opcionalmente, la unidad de dosis es desechable. Las ventajas potenciales de una unidad de dosis desechable incluyen: contención de los residuos del principio activo para su eliminación; estrecha integración del soporte de dosificación y el transporte para un transporte de dosificación fiable dentro de un aparato de dosificación; y/o necesidad reducida de mantener y/o monitorizar las porciones del sistema de dosificación (como un elemento calefactor vaporizador) que están sometidas a condiciones que podrían degradar el rendimiento con el tiempo.

Opcionalmente, la unidad de dosis es para su uso en una sola inhalación. Las ventajas potenciales de una unidad de dosis de un solo uso incluyen mejorar la precisión y/o fiabilidad en el control de la cantidad vaporizada del principio bioactivo con la configuración del inhalador. Por ejemplo, la concentración y/o dispersión de un principio activo en la sustancia 2304 puede controlarse durante la fabricación con cierto grado de precisión. En general, el grado de variación en la salida de datos del dispositivo (por ejemplo, la cantidad de principio activo vaporizada e inhalada) puede mantenerse dentro de una tolerancia de menos del +/-15 % de la salida de datos prevista. Otros factores que pueden tener un efecto sobre las variaciones en la salida de datos del dispositivo incluyen las condiciones ambientales, los hábitos de uso del usuario y el estado del usuario en dicho momento.

En algunas realizaciones, la unidad de dosis 2300 comprende una carcasa 2301 que tiene una abertura o cámara de recepción 2303. Opcionalmente, la carcasa 2301 comprende una tira aplanada y alargada, mientras que la cámara receptora 2303 comprende una abertura encuadrada por la tira (bastidor 2308). Durante la preparación de la unidad de dosis 2300, la sustancia 2304 se inserta en la cámara receptora 2303. Opcionalmente, la sustancia está conformada para encajar en la cámara receptora 2303 antes o durante la inserción, de manera que se adapte al diseño aplanado de la cámara receptora 2303. Una ventaja potencial es que la sustancia 2304 se mantenga en un formato aplanado, ya que un área de superficie mayor y/o un grosor uniforme permiten potencialmente un calentamiento y/o flujo de aire más rápido y/o distribuido de manera más uniforme durante la vaporización y administración.

En algunas realizaciones, las dimensiones de la sustancia 2304 son, por ejemplo, aproximadamente 6x10 mm a través del área de la superficie expuesta y aproximadamente 1 mm de grosor. Opcionalmente, el grosor de la sustancia 2304 se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1-1,0 mm o es de un grosor mayor, menor o intermedio. Opcionalmente, el área de la cara de la sustancia 2304 está en el intervalo de aproximadamente 20-100 mm²; por ejemplo 20 mm², 40 mm², 50 mm², 60 mm², 80 mm², u otra área de la cara mayor, menor o intermedia. La sustancia 2304 se forma opcionalmente con un diseño cuadrado o sustancialmente cuadrado (por ejemplo, aproximadamente 8x8x1 mm); opcionalmente, la sustancia 2304 es oblonga con un cociente lateral, por ejemplo, de 1: 2, 1: 3, 1: 4, 1:10 u otro cociente mayor, menor o intermedio de longitudes laterales. Opcionalmente, la sustancia 2304, por ejemplo, tiene unas dimensiones de aproximadamente 30x2x0,5 mm. La sustancia correspondiente 2304 en peso es de aproximadamente 15 mg en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, el peso de la sustancia 2304 se selecciona dentro de un intervalo de aproximadamente 1-100 mg u otro intervalo que tenga los mismos límites, mayores, menores y/o intermedios.

Una ventaja potencial es rodear la sustancia 2304 con una carcasa de encuadramiento 2301 para una mayor estabilidad mecánica. Por ejemplo, la sustancia 2304 comprende potencialmente partículas de sustancia individuales, de modo que la sustancia 2304 pueda desprender partículas, especialmente si se mueve o se dobla. La contención dentro del bastidor del cartucho 2308 permite que la sustancia 2304 se mueva dentro del sistema sin aplicar tensiones directamente en la misma. En algunas realizaciones, la longitud y el ancho totales del cartucho son de aproximadamente 20x10 mm u otro tamaño mayor, menor o intermedio. Durante la fabricación, una carcasa de encuadramiento es una ventaja potencial para la formación de una muestra de sustancia del tamaño correcto para ocluir de forma ajustada un conducto a través del cual fluye el aire para recoger los volátiles liberados durante el calentamiento de la sustancia.

En algunas realizaciones, la vaporización de un principio activo comprende el calentamiento mediante el elemento calefactor resistivo 2306 u otra forma de elemento calefactor resistivo. La malla resistiva comprende opcionalmente un material que presenta un calentamiento resistivo sustancial; por ejemplo, nicromo (resistividad habitual de aproximadamente 1-1,5 $\mu\Omega\cdot m$), FeCrAl (resistividad habitual de aproximadamente 1,45 $\mu\Omega\cdot m$), acero inoxidable (resistividad habitual de aproximadamente 10-100 $\mu\Omega\cdot m$) y/o cuproníquel (resistividad habitual de aproximadamente 19-50 $\mu\Omega\cdot m$). Según la elección del material (por ejemplo, metal), los parámetros como la longitud y el ancho, el grosor, el tamaño de abertura y/o el patrón de abertura del elemento calefactor se ajustan para comprender una resistencia total a través del elemento de calentamiento resistivo que esté, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,05-1 Q, 0,5-2 Q, 0,1-3 Q, 2-4 Q o dentro de otro intervalo con los mismos límites o límites mayores, inferiores y/o intermedios.

Opcionalmente, durante el ensamblaje, el elemento calefactor resistivo 2306 está conectado a la carcasa 2301 en una posición superpuesta a la sustancia 2304 en uno o más lados. Por ejemplo, el elemento calefactor resistivo 2306 tiene una forma de U que se extiende a ambos lados del bastidor 2308 desde la superficie dorsal 2309A para plegarse alrededor del extremo de la carcasa 2311 y extenderse hacia atrás a lo largo de la superficie ventral 2309B. Opcionalmente, el elemento calefactor resistivo 2306 se extiende alrededor de la cámara 2303 de manera que la sustancia 2304 contenida dentro de la cámara 2303 quede rodeada por el elemento calefactor 2306. En algunas realizaciones, el elemento calefactor resistivo 2306 (por ejemplo, la malla) comprende una pluralidad de paneles separados, por ejemplo, un panel a cada lado del cartucho. Opcionalmente, los paneles están eléctricamente

conectados entre sí. Una ventaja potencial de la contención de malla a los dos lados de la sustancia 2304 es una mayor velocidad y/o uniformidad de vaporización tras la aplicación de una corriente en el elemento calefactor 2306. En algunas realizaciones, el elemento calefactor está integrado total o parcialmente dentro de la sustancia 2304. Opcionalmente, un elemento calefactor está integrado parcial o totalmente dentro del bastidor 2308 de la carcasa 2301; por ejemplo, la carcasa 2301 se moldea originalmente con el elemento calefactor 2306 en su sitio, y/o el elemento calefactor 2306 se presiona en su sitio a alta temperatura en otra fase de la fabricación.

En algunas realizaciones, el elemento calefactor resistivo 2306 comprende un cociente de área superficial abierta (abertura) a cerrada (material de malla) de entre aproximadamente 1:1 (50 %) y 1:3 (33 %). En algunas realizaciones, el cociente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10-20 %, aproximadamente 20-40 %, aproximadamente 30-50 %, aproximadamente 40-70 %, aproximadamente 60-80 %, aproximadamente 70-90 %, u otro intervalo de cocientes que tengan los mismos límites, mayores, menores o intermedios. En algunas realizaciones, las aberturas de la malla se encuentran en el intervalo de aproximadamente 10 μm , aproximadamente 25 μm , 32 μm , 50 μm , 75 μm , 100 μm , 200 μm , 300-750 μm , 700-1200 μm u otro intervalo mayor, menor o intermedio. Opcionalmente, al menos dos aberturas tienen diferentes tamaños y/o formas. En algunas realizaciones, la malla es una malla de acero inoxidable 400/0,03 316, con orificios de 0,033 mm, 400 orificios por cada 6,4 cm^2 (1 pulgada cuadrada), en donde cada orificio mide aproximadamente 0,033 mm (33 μm) con un alambre de 0,03 mm de espesor.

En algunas realizaciones, el elemento calefactor resistivo 2306 comprende una lámina resistiva grabada (por ejemplo, una lámina grabada en un lazo continuo u otra forma, y revestida por un polímero tal como poliimida y/o caucho de silicona). Opcionalmente, se perfora una lámina resistiva revestida a través del revestimiento para permitir el flujo de aire durante la volatilización de la sustancia de dosificación. En algunas realizaciones, se añade un fusible a la lámina resistiva, por ejemplo, como un componente añadido y/o como una región de lazo fabricada deliberadamente fina, para así proporcionar un método para destruir el elemento calefactor después de su uso (enviando una corriente apropiadamente alta a través del elemento calefactor durante un período de tiempo suficiente).

En algunas realizaciones, el elemento calefactor resistivo 2306 se fija a la carcasa del cartucho 2301 presionando la malla sobre la carcasa usando una temperatura lo suficientemente alta para que la carcasa se derrita y/o se ablande de manera que la malla se integre en el material de la carcasa. En algunas realizaciones, la carcasa comprende un material inerte, térmicamente resistente y no conductor. En algunas realizaciones, el material de carcasa utilizado comprende, por ejemplo, un polímero de cristal líquido (LCP), poliéter éter cetona (PEEK), Ultem, Teflon, Torlon, Amodel, Rytan, Forton, Xydear, Radel, Udel, polipropileno, Propylux, polisulfona u otro material polimérico.

Una ventaja potencial del LCP y/o PEEK es una buena resistencia a temperaturas superiores a la temperatura necesaria para vaporizar una sustancia contenida en el cartucho. En algunas realizaciones, la unión de la malla con la carcasa se produce a una temperatura de aproximadamente 280 °C (u otra temperatura lo suficientemente alta para fundir y/o ablandar el LCP o PEEK). El LCP y PEEK proporcionan la ventaja potencial de una buena estabilidad térmica a temperaturas más bajas, por ejemplo, a una temperatura de vaporización de aproximadamente 230 °C.

Una ventaja potencial de proporcionar un elemento calefactor, tal como el elemento calefactor resistivo 2306, en cada unidad de dosis individual es proporcionar uniformidad de rendimiento entre usos. Potencialmente, una porción del principio bioactivo con el que entra en contacto un elemento calefactor permanece adherida al elemento calefactor después del enfriamiento. Esta acumulación tiene el potencial de afectar al rendimiento de la vaporización. El calentamiento remoto (por radiación y/o conductancia indirecta, por ejemplo) produce potencialmente un sistema que tiene una inercia térmica relativamente alta (que necesita una mayor energía de calentamiento) en comparación con el calentamiento por conducción directa mediante un electrodo de contacto. El problema de la contaminación del electrodo de contacto se elimina diseñándolo para un solo uso. Unas menores exigencias de calentamiento aumentan potencialmente la seguridad y/o la longevidad del dispositivo. Potencialmente, unas menores exigencias de calentamiento también reducen la demanda de suministro de energía, permitiendo realizaciones con una mayor portabilidad, una vida útil de la carga más prolongada y/o menores gastos (por ejemplo, para sistemas que tengan elementos calefactores alimentados por batería).

En algunas realizaciones, la unidad de dosis 2300 (cartucho) comprende un elemento de bloqueo para su uso en el transporte de cartuchos. El elemento de bloqueo comprende, por ejemplo, mandíbulas de cierre 2302. El bloqueo permite el acoplamiento de uno o más elementos vinculados de un mecanismo de transporte del sistema de dosificación, para así inmovilizar y/o mover el cartucho. El movimiento del cartucho y/o la protección contra movimientos no deseados pueden ocurrir durante el ciclo de vida del cartucho, por ejemplo: cuando el cartucho se coloca en una cola de cartuchos que comprende una pluralidad de cartuchos dispuestos para su uso, cuando el cartucho avanza en la cola, cuando se selecciona un cartucho para su uso, cuando un cartucho se coloca en posición para su uso, cuando se utiliza realmente un cartucho y/o cuando se desecha un cartucho o, alternativamente, cuando se mueve a la posición "utilizado" en la cola de cartuchos.

Los vapores producidos se recogen opcionalmente en una cámara de vapor y se administran al paciente.

Una ventaja potencial de los cartuchos calentados individualmente puede incluir un control más preciso de las cantidades vaporizadas predeterminadas de principio activo que se administran al paciente, por ejemplo, en

comparación con una tira móvil de cartuchos calentada por un elemento calefactor fijo. La carga y el calentamiento individual de un cartucho específico en un momento determinado pueden mejorar la precisión del dispositivo IDM.

La FIG. 18 es un diagrama de flujo de un método de tratamiento de un paciente individual utilizando un sistema según la FIG. 9, mientras se mantiene al paciente dentro de una ventana terapéutica, según algunas realizaciones de la divulgación.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM está programado con una cantidad vaporizada predeterminada (dosis y/o pauta posológica) (1801). Opcionalmente, la dosis y/o la pauta posológica la establece el médico en el dispositivo inhalador, ya sea de forma manual (por ejemplo, activando botones del propio dispositivo) y/o utilizando la interfaz del médico. De manera adicional o alternativa, la dosis y/o la pauta posológica se establecen en el dispositivo IDM según las instrucciones enviadas desde la interfaz del paciente.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM está configurado opcionalmente para seleccionar al menos una cantidad vaporizada predeterminada para una sesión de inhalación, que puede incluir una pluralidad de inhalaciones, en función del contenido de la unidad de dosis, y controlando al menos uno de entre el calentamiento y el flujo de aire en el dispositivo con el fin de controlar la cantidad vaporizada predeterminada de un principio activo proporcionado al usuario. Dicho de otro modo, en función de las propiedades de la sustancia, que está envasada en la unidad de dosis, es decir, la cantidad de principio(s) activo(s) disponible en la misma para su vaporización, el dispositivo se puede configurar para vaporizar algunos o todos los principios activos disponibles en la sustancia en una inhalación única o en varias, en donde la capacidad de control de la cantidad vaporizada en cada inhalación se consigue mediante el control del nivel y la duración del calentamiento, y la salida y duración de los flujos de aire en el dispositivo.

En algunas realizaciones, el dispositivo IDM se activa para administrar el principio activo al paciente (1803). En algunas realizaciones, los datos de retroalimentación directa y/o indirecta del paciente se obtienen en tiempo real (1805). Opcionalmente, los datos de retroalimentación se obtienen durante una administración pulmonar (una sesión de inhalación). Por lo general, un tratamiento puede comenzar con una administración pulmonar y terminar entre 5 y 20 minutos después, por ejemplo, cuando el perfil farmacodinámico preseleccionado se haya manifestado completamente para el principio activo y/o en un momento posterior. De manera adicional o alternativa, los datos de retroalimentación se obtienen durante una serie de administraciones pulmonares, por ejemplo, durante un período de tiempo de 1 hora, 3 horas, 5 horas, 9 horas, 12 horas o períodos de tiempo intermedios, más largos o más cortos. Un protocolo puede incluir de 5 a 10 administraciones pulmonares por día, en intervalos de tiempo que oscilan entre 15-180 minutos entre administraciones pulmonares sucesivas.

En algunas realizaciones, los datos de retroalimentación que se obtienen del paciente incluyen los efectos FD personales, tales como los efectos terapéuticos, por ejemplo, la intensidad de los síntomas y/o efectos adversos, por ejemplo, un estado psicoactivo del paciente.

En algunas realizaciones, la interfaz del paciente interactúa con el paciente para obtener los datos de retroalimentación. En algunas realizaciones, las preguntas que se realizan al paciente relacionadas con su estado actual se muestran en una pantalla y el paciente responde a las preguntas. Tal pregunta puede exponerse, por ejemplo, en forma de barra que indique el nivel de dolor, por ejemplo, que el paciente sube y/o baja. De manera adicional o alternativa, los datos de retroalimentación se obtienen mediante una o más aplicaciones, tales como juegos, con las que interactúa el paciente. Opcionalmente, los niveles de biomarcadores no invasivos se estiman analizando la entrada de datos del paciente cuando interactúa con la interfaz de usuario. De manera adicional o alternativa, los datos de retroalimentación del paciente se obtienen midiendo varios biomarcadores utilizando uno o más sensores, por ejemplo, utilizando los componentes de un *smartphone*, un dispositivo de mano, un dispositivo portátil (sobre ropa o cuerpo), un dispositivo de muñeca o un dispositivo para gafas integrado, para que actúen como sensores de biomarcadores no invasivos.

En algunas realizaciones, los efectos personales FD se obtienen periódicamente, por ejemplo, casi a diario, cada día, cada semana, cada mes, a demanda, tal como antes de una dosis y/o una serie de dosis, antes y/o después de alteraciones en la dosificación y/o pauta posológica, u otros.

En algunas realizaciones, en respuesta a los efectos FD, se modifica una dosis y/o pauta posológica (1809). Opcionalmente, la dosis y/o la pauta posológica se modifican para lograr el efecto deseado, por ejemplo, reducir el nivel de dolor del paciente, mientras se mantiene al paciente dentro de una ventana terapéutica. En algunas realizaciones, la dosis y/o pauta posológica son modificadas de forma repetida por la interfaz del paciente. Las modificaciones pueden realizarse una pluralidad de veces, por ejemplo, durante, entre o después de una o más administraciones pulmonares y/o durante un período de tiempo total de tratamiento (días, semanas, meses, años) durante el cual se trata al paciente. La modificación está limitada por unos límites de seguridad, tales como las dosis que pueden poner en riesgo al paciente.

En algunas realizaciones, la interfaz del paciente y/o el dispositivo IDM recuerdan al paciente que debe realizar una o más administraciones pulmonares (1811). Dicho recordatorio puede proporcionarse como una señal visual (por ejemplo, una indicación luminosa), un sonido, una vibración, una notificación en un dispositivo portátil/de mano, por

ejemplo, un *smartphone*, un dispositivo de mano, un dispositivo portátil (sobre ropa o cuerpo), un dispositivo de muñeca o un dispositivo para gafas integrado, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los datos de uso del paciente se registran y almacenan en la memoria del dispositivo IDM y/o en la memoria de la interfaz del paciente. Opcionalmente, se modifica la administración del principio activo, potencialmente en tiempo real, según los datos de uso. Por ejemplo, en el caso de que el paciente se pierda una o más administraciones pulmonares, la dosis y/o la pauta posológica pueden modificarse automáticamente para establecer la administración de, por ejemplo, una mayor cantidad de principio activo en las siguientes una o más administraciones pulmonares.

En algunas realizaciones, pueden repetirse cualquiera o más de las acciones descritas en 1801-1811. Ventajosamente, la obtención de los efectos FD personales y/o los datos de uso del paciente de forma repetida puede proporcionar un ajuste continuo de la dosis y/o la pauta posológica, proporcionando un tratamiento personalizado preciso, exacto y flexible para el paciente en función de un efecto real del tratamiento en el paciente individual.

Las dimensiones y valores divulgados en el presente no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos enumerados. En cambio, a menos que se especifique lo contrario, está previsto que cada una de estas dimensiones signifique tanto el valor mencionado como un intervalo funcionalmente equivalente que rodee dicho valor. Por ejemplo, está previsto que una dimensión divulgada como "10 μm " signifique "aproximadamente 10 μm ".

Como se utiliza en el presente documento, los intervalos numéricos precedidos por la expresión "aproximadamente" no deben considerarse limitados al intervalo mencionado. Por el contrario, debe entenderse que los intervalos numéricos precedidos por la expresión "aproximadamente" incluyen un intervalo aceptado por las personas expertas en la materia para cualquier elemento determinado en microcápsulas o formulaciones según la presente divulgación.

La expresión "aproximadamente", como se usa en el presente documento, quiere decir dentro de un intervalo de error aceptable de un valor específico según lo determinado por una persona experta en la materia, que dependerá, en parte, de cómo se mida o se determine el valor, es decir, de las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 10 %, más preferentemente hasta el 5 %, y aún más preferentemente hasta el 1 % de un valor determinado. Cuando se describen valores específicos en la solicitud y las reivindicaciones, salvo que se indique lo contrario, el significado de la expresión "aproximadamente" está dentro de un intervalo de error aceptable del valor específico.

Los verbos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugaciones significan "que incluye, pero no se limita a".

La expresión "que consiste en" significa "que incluye y se limita a".

La expresión "que consiste esencialmente en" significa que la composición, el método o las microcápsulas pueden incluir ingredientes, etapas y/o partes adicionales, pero solo si los ingredientes, etapas y/o partes adicionales no alteran de forma material las características básicas y novedosas de la composición, método o estructura reivindicada.

Como se utilizan en el presente documento, las formas en singular "uno", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la expresión "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo mezclas de estos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "método" hace referencia a las maneras, medios, técnicas y procedimientos para realizar una tarea determinada, que incluyen, aunque no se limitan a, esas maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos o que pueden desarrollarse fácilmente a partir de las maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los que practican la técnica química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

Se aprecia que ciertas características de la invención que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse de forma separada o en cualquier combinación secundaria adecuada o como sea adecuado en cualquier otra realización descrita de la divulgación. Ciertas características descritas en el contexto de diversas realizaciones no deben considerarse características esenciales de dichas realizaciones, a menos que la realización sea inviable sin esos elementos.

Las diversas realizaciones y aspectos de la presente invención, tal como se definen anteriormente y tal como se reivindica, más adelante, en la sección de reivindicaciones, encuentran soporte experimental en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

A continuación, se hace referencia a los siguientes ejemplos que, junto con las descripciones anteriores, ilustran

algunas realizaciones de la divulgación de una manera no limitante.

EJEMPLO 1

5 Estudios farmacocinéticos

Se realizó un estudio para caracterizar la variabilidad interindividual de los niveles plasmáticos de Δ^9 -THC durante la fase de absorción tras utilizar un dispositivo IDM de mano de dosis medida, configurado para la administración pulmonar de cantidades predeterminadas del principio activo Δ^9 -THC a partir de una sustancia sólida (sustancia vegetal obtenida del cannabis) al calentar la sustancia.

El estudio se utilizó para evaluar más a fondo el efecto farmacodinámico de la administración pulmonar de Δ^9 -THC respecto a la reducción del dolor desde un punto de referencia utilizando una escala de dolor en escala visual analógica (EVA) de 10 cm (siendo 0 sin dolor y 10 el peor dolor posible); para monitorizar los efectos adversos, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, y para estimar el grado de satisfacción con el uso del IDM en una escala del 0 al 10.

Cohorte de estudio

El estudio se realizó en la unidad Pain Research Unit of Rambam Health Care Campus, en Haifa, Israel. Los pacientes de la cohorte se inscribieron en el estudio después de cumplir con los siguientes criterios:

- (a) ser mayor de 18 años;
- (b) padecer dolor neuropático de cualquier tipo durante al menos 3 meses;
- (c) pauta posológica analgésica estable durante al menos 60 días que incluya cannabis medicinal;
- (d) función hepática normal (definida como un nivel de aspartato aminotransferasa inferior al triple del nivel normal), función renal normal (definida como un nivel de creatinina sérica inferior a 133 $\mu\text{mol/l}$) y hematocrito normal (superior al 38 %);
- (e) prueba de embarazo negativa (definida por la prueba de embarazo con gonadotropina coriónica humana β), cuando fuera aplicable;
- (f) posesión de una licencia válida del Ministerio de Salud de Israel para recibir cannabis medicinal.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de una enfermedad cardíaca o pulmonar importante, antecedentes de trastornos psíquicos, embarazo o lactancia, o presencia de un dolor no neuropático.

35 Protocolo del estudio FC/FD

El estudio FC/FD se llevó a cabo en función de un protocolo de diseño sin enmascaramiento de dosis única. Se evaluó el historial médico de todos los pacientes y el médico del estudio los exploró físicamente. Se continuó con la medicación habitual que tenían durante todo el ensayo. Se pidió a los pacientes que se abstuvieran de consumir cannabis durante las 12 horas previas al ensayo.

Después de 3 administraciones pulmonares demostrativas con éxito, los participantes inhalaban una dosis única vaporizada de $15,1 \pm 0,1$ mg de cannabis flos durante unos 3 segundos.

Se extrajeron muestras de sangre inmediatamente antes y 1, 2, 3, 4, 5, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la inhalación para monitorizar los niveles plasmáticos de Δ^9 -THC y su metabolito activo 11-hidroxi Δ^9 -THC (11-OH-THC). La sangre completa se recogió en tubos Vacutainer® de tapa violeta de 13 x 75 mm que contenían EDTA. Las muestras se mantuvieron en hielo y se centrifugaron en 30 minutos. El plasma se dividió en alícuotas en criotubos Nunc de polipropileno de 3,6 ml (Thomas Scientific), almacenados en congelación a -20°C y analizados en 6 semanas. El análisis de concentración de los cannabinoides en el plasma se realizó en *NMS Labs* (Willow Grove, Pensilvania, EE. UU.) mediante el método de cromatografía de gases/espectrometría de masas multidimensional.

La reducción de la intensidad del dolor se evaluó como un efecto terapéutico al pedir a los participantes que indicaran la intensidad del dolor que sentían en ese momento en una escala visual analógica (EVA) de 100 mm entre 0 (sin dolor) y 100 (el peor dolor posible) al principio del estudio (antes de la inhalación) y a los 20 y 90 minutos después de la administración pulmonar del principio farmacéuticamente activo del cannabis. Los efectos adversos, en forma de síntomas psicotrópicos, se registraron a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración pulmonar, junto con los informados espontáneamente por los participantes. Los efectos adversos se evaluaron según criterios estandarizados en términos de gravedad, frecuencia, duración y relación con el principio activo del estudio. Los efectos adversos se clasificaron utilizando la tabla *NIH Division of AIDS* para puntuar la gravedad de las experiencias adversas de los adultos. La tensión arterial y la frecuencia del pulso también se registraron antes, durante y después de la administración pulmonar.

A los 100 y 120 minutos después del tratamiento, se evaluó la satisfacción en cuanto a la experiencia con la administración pulmonar de vapores, en comparación con el método de uso habitual (fumar), utilizando una regla EVA de 100 mm con los límites "nada" en 0 y "mucho".

Medicación del estudio FC/FD

La sustancia en bruto empleada fue cannabis flos de calidad farmacéutica (Bedrocan BV, Veendam, Holanda) que contenía dronabinol (Δ^9 -THC) al 19,9 %, cannabidiol (CBD) al 0,1 % y cannabinol (CBN) al 0,2 %. La sustancia en bruto no contenía pesticidas ni metales pesados (menos de 0,2 ppm de plomo, menos de 0,02 ppm de mercurio y menos de 0,02 ppm de cadmio). Los materiales extraños (tallos, insectos y otros parásitos) se eliminaron de la sustancia en bruto. Se confirmó su pureza microbiológica (recuento microbiano aeróbico total de menos de 10 UFC/gramo, recuento total de levaduras y mohos de menos de 10 UFC/gramo y ausencia de *P. aeruginosa*, *S. aureus* y bacterias gramnegativas tolerantes a la bilis).

La sustancia de cannabis flos se molió suavemente mientras conservaba todos los compuestos en forma virgen, lo que produjo una sustancia físicamente modificada que contenía un 20,4 % del Δ^9 -THC activo. El cannabis molido se proporcionó en cartuchos precargados que contenían $15,1 \pm 0,1$ mg cada uno.

Dispositivo IDM

El dispositivo IDM del estudio era un IDM de dosis medida de mano del tamaño de la palma de la mano (Syqe IDM™) que funcionaba con baterías, diseñado para vaporizar varias dosis de principios farmacéuticamente activos, lo que resultó en la liberación pulmonar de principio(s) activo(s) vaporizable(s) (véanse la "Técnica anterior", la FIG. 1 y el documento WO/2012/085919). El IDM consistía en una bala de varios cartuchos, un contador de cartuchos, una luz indicadora y un conmutador de encendido. Cada cartucho se precargó con $15,1 \pm 0,1$ mg pesados previamente de la sustancia (cannabis flos) preparados como ha descrito anteriormente, conteniendo cada uno aproximadamente $3,08 \pm 0,02$ mg de Δ^9 -THC en función del análisis de sustancias. El proceso de vaporización y administración pulmonar se desencadenó instantáneamente con la fuerza de inhalación del paciente y duró aproximadamente 3 segundos. La transición a la siguiente administración pulmonar se realizó deslizando el indicador de dosis. Cada cartucho se calentó a aproximadamente 190 °C en aproximadamente 470 ms y se mantuvo con precisión durante 2.530 ms. La eficiencia del proceso de vaporización de THC fue $52,7 \pm 2,7$ % (datos no mostrados), lo que indicó una baja variabilidad entre las dosis administradas por vía pulmonar. El dispositivo permitido para inhalación oscilaba entre 1 y 30 l/minuto, participando del control de flujo en tiempo real, y con un mecanismo de eliminación de espacio muerto anatómico automatizado, que garantizaba de que todos los vapores pasaran por la tráquea después de la inhalación.

El dispositivo requería una formación mínima para el usuario. El dispositivo controló y registró electrónicamente todo el proceso de administración pulmonar, lo que permitía almacenar y cargar registros de datos de tratamiento. El dispositivo IDM permitió además el propósito de "dosis única", la administración instantánea y no requirió procesamiento previo ni ninguna intervención del usuario que no fuera la inhalación.

Datos de los parámetros farmacocinéticos y análisis estadístico

La concentración pico de THC ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) se obtuvieron directamente a partir de los datos experimentales (muestras de sangre). El área bajo la curva (AUC) temporal de concentración de THC en plasma se determinó mediante análisis no compartimental trapezoidal lineal (*WinNonlin Pro*, versión de *software* 2.0; Pharsight, Mountain View, California, EE. UU.). El AUC se extrapoló al infinito ($AUC_{0 \rightarrow \text{infinito}}$) por la adición de $C_{\text{última}}/\lambda_z$, donde $C_{\text{última}}$ y λ_z son la última concentración de THC medida y la pendiente terminal en la escala Ln, respectivamente. Para aquellos participantes que demostraron un nivel de THC en plasma residual en el momento cero ($C_0 > 0$), el $AUC_{0 \rightarrow \text{infinito}}$ se obtuvo a partir de la ecuación: $AUC_{0 \rightarrow \text{infinito}} = AUC_{0 \rightarrow \text{última}} + C_{\text{última}}/\lambda_z - C_0/\lambda_z$, donde C_0/λ_z es el AUC residual de dosis anteriores [véase Rowland M, Tozer TN. "Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications", 3ª ed., Williams y Wilkins, Media, Pensilvania, 1995].

Los resultados se muestran en el presente documento como valores medios ± 1 de desviación estándar ($\pm$ DE). Para cada uno de los efectos medidos (intensidad del dolor en EVA, tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y puntuación de satisfacción), se trazaron la media y el intervalo de confianza (CI) del 95 % en diferentes momentos. Las diferencias entre los valores de intensidad del dolor en EVA y las puntuaciones de satisfacción, antes y después de la inhalación, se analizaron mediante la prueba t de Student emparejada con dos colas. Los valores de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca se compararon entre diferentes momentos mediante ANOVA unidireccional. Los valores $p < 0,05$ se aceptaron como significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el *software* estadístico Minitab, versión 16.

En el estudio participaron ocho pacientes. Los datos de las características demográficas y de referencia de los pacientes se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

	Participante							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Género	M	M	M	M	F	F	F	M
Edad (años)	35	41	44	25	41	53	69	28

(continuación)

	Participante							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Peso (kg)	122	73	80	58	89	56	85	71
IMC	35,6	21,8	26,4	17,9	30,8	23,3	34	23,7
Causa del dolor								
Lesión de la médula espinal			✓					
SDRC	✓	✓					✓	✓
Radiculopatía lumbosacra					✓	✓		
Dolor neuropático pélvico				✓				
Duración del dolor (meses)	32	87	30	36	36	75	147	48
Consumo de cannabis								
Dosificación: (g de cannabis/mes)	20-30	20-30	20-30	15-20	2-5	20-30	15-20	30-40
Medicamentos concomitantes								
Opiáceos		✓					✓	✓
Antidepresivos	✓	✓						✓
Anticonvulsivos	✓	✓					✓	✓
Benzodiazepinas	✓							
Esteroides		✓						
AINE. Bloqueadores beta. Otros	✓		✓	✓	✓		✓	

Los participantes fueron predominantemente hombres (62,5 %), con edades comprendidas entre 25 y 69 años (edad media $\pm$ DE = 42 ± 14). El peso medio y el índice de masa corporal $\pm$ DE fueron 79 ± 21 kg y 27 ± 6 , respectivamente. Todos los participantes sufrían dolor neuropático: 4 tenían síndrome de dolor regional complejo (SDRC), 2 tenían radiculopatía lumbosacra, 1 tenía dolor neuropático pélvico y 1 tenía dolor relacionado con una lesión en la médula espinal. El tiempo medio desde el diagnóstico del dolor neuropático hasta que se apuntaron al estudio fue de 48 meses (intervalo: 30-147). Todos los pacientes fueron tratados de forma rutinaria con cannabis flos, inhalado fumando 2-3 veces al día.

La dosis media mensual fue de 20 a 30 gramos (intervalo: 2-5 gramos hasta 30-40 gramos de dosis mensual).

La Tabla 2 expone los datos farmacocinéticos obtenidos para el Δ^9 -THC tras la inhalación de una dosis única de $15,1 \pm 0,1$ mg de cannabis flos que contenía $3,08 \pm 0,02$ mg de Δ^9 -THC, autoadministrada por 8 pacientes adultos como se ha descrito en el presente documento (véase la Tabla 1 anterior). La variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de cannabinoides tras la inhalación de la dosis única se expone en la FIG. 2 y en la Tabla 2 de a continuación.

Tabla 2

Participante	C _{máx} (ng/l)	T _{máx} (minutos)	AUC (ng-min/l)
A	46	3	495
B	53	2	825
C	29	3	850
D	30	5	491
E	38	2	284
F	46	2	724
G	39	3	712
H	26	4	473
Media	38	3	607
DE	10	1	200

Dos pacientes presentaban THC plasmático residual, por encima del límite de cuantificación, al principio del estudio. En los seis pacientes restantes, el THC se detectó por primera vez en la muestra de sangre extraída 1 minuto después de la inhalación. La C_{máx} media en plasma de TCH para todo el grupo fue de 38 ± 10 ng/ml y se produjo tras 3 ± 1 minutos, el THC-AUC_{0→infinito} medio fue de 607 ± 200 ng-min/ml. No se controlaron los niveles plasmáticos medibles del metabolito activo (11-OH-THC) dentro del marco temporal de la muestra de sangre (0-120 minutos). La intensidad

del dolor EVA basal media de referencia fue de $7,5 \pm 1,4$. Se observó una respuesta analgésica significativa 20 minutos después de la inhalación (diferencia de 3,4 puntos, IC del 95 %: [2,1; 4,9], $P = 0,001$). Los valores EVA obtenidos a los 90 minutos después de la dosificación mostraron resultados prácticamente idénticos a los de referencia, como se muestra en la FIG. 3.

Los efectos adversos fueron mínimos, reversibles y bien tolerados. Siete pacientes (87,5 %) experimentaron mareos durante los primeros 10 minutos después de la inhalación, pero el efecto retrocedió rápidamente a partir de entonces. Tres pacientes se recuperaron completamente en 15 minutos y todos los demás en los 30 minutos posteriores a la inhalación.

Como se representa en la FIG. 4, en comparación con la referencia, se observó una disminución significativa dudosa de la tensión arterial (TA) sistólica media 30 minutos después de la inhalación, que persistió durante 90 minutos (de 133 ± 13 a 122 ± 10 y 121 ± 11 mm Hg a los 30 y 90 minutos después de la inhalación, respectivamente; $P = 0,068$). No se midieron diferencias significativas en la tensión arterial diastólica media y la frecuencia cardíaca durante el período de estudio (para la TA diastólica: de 82 ± 9 a 75 ± 10 y 81 ± 12 mm Hg a los 0,30 y 90 minutos después de la inhalación, respectivamente; $P = 0,410$; Para frecuencia cardíaca: de 71 ± 12 a 72 ± 11 y 69 ± 13 lpm a los 0,30 y 90 minutos después de la inhalación, respectivamente; $P = 0,873$).

Como se muestra en la FIG. 5, todos los pacientes seleccionaron la administración pulmonar utilizando el dispositivo IDM como su modo de tratamiento preferido en comparación con fumarlo, que era su modo de uso en esos momentos (puntuación de satisfacción de $9,37 \pm 0,52$ en comparación con $5,37 \pm 2,61$, IC del 95 % para la diferencia media: [1,72; 6,28], $P = 0,004$).

Los efectos adversos observados en el estudio fueron mínimos, reversibles y retrocedieron rápidamente de conformidad con los estudios clínicos que conllevan dosis bajas de THC liberadas del cannabis y administradas por inhalación, como se ha mencionado anteriormente. Ningún participante se retiró debido a problemas de tolerabilidad.

EJEMPLO 2

Análisis comparativos

Los datos obtenidos en los estudios descritos en el Ejemplo 1 se analizaron comparativamente con la administración por vía fumada, oromucosa, oral e intravenosa del Δ^9 -THC y la inhalación usando el vaporizador Volcano® disponible en el mercado.

Niveles de $C_{\text{máx}}$ plasmáticos por mg de administración de Δ^9 -THC

Los presentes inventores han comparado los resultados del THC obtenidos mediante administración pulmonar según el método descrito en el presente documento con los datos publicados en la técnica (Técnica anterior), siendo los resultados comparativos los que se exponen gráficamente en la FIG. 6.

Así, la administración intravenosa de Δ^9 -THC, como modo de administración de referencia, produjo los niveles de $C_{\text{máx}}$ plasmáticos más elevados por mg de Δ^9 -THC administrado: 43,8 (según lo informado por Olsson, *et al.*, Clin Pharmacol Ther, 1980; 28(3):409-16; la columna designada "Olsson (3)" en la FIG. 6), y 32,8, 23,8 ng en plasma de Δ^9 -THC/ml (según lo informado por D'Souza *et al.*, Neuropsychopharmacology, 2004; 29(8):1558-72; la columna designada "D'Souza (14)" en la FIG. 6).

Entre los modos alternativos de administración de Δ^9 -THC, el método de administración pulmonar descrito en el presente documento produjo el mayor aumento de $C_{\text{máx}}$ por mg de Δ^9 -THC disponible en la sustancia de cannabis utilizada: media de 12,3 ng/ml/mg de Δ^9 -THC en comparación con los 6,1-9,0 del vaporizador Volcano® (las columnas designadas "Abrams (9)" y "Abrams (20)"; Abrams *et al.*, Clin Pharmacol Ther, 2007; 82(5):572-8; Abrams *et al.*, Clin Pharmacol Ther, 2011; 90(6):844-51, respectivamente) y los 0,6-4,6 de los cigarrillos que se fuman habitualmente (las columnas designadas "Olsson (3)", "Hunault (15)", "Hunault (16)" y "Huestis (17)": Hunault *et al.*, Psychopharmacology (Berl), 2008; 201(2):171-81; Hunault *et al.*, Toxicol Appl Pharmacol, 2010; 246(3):148-53; Huestis *et al.*, Clin Pharmacol Ther, julio de 1992; 52(1):31-41).

El índice de absorción y distribución de THC al fumar podría derivar en que la $C_{\text{máx}}$ fuera un artefacto del protocolo de muestreo; es decir, el muestreo aleatorio sobre un gran número de picos y valles individuales después de cada calada podría haber producido respuestas pico artificiales. Esta restricción llevó a los investigadores a utilizar una bomba de extracción continua con velocidades ajustables para un muestreo de sangre secuencial rápido con el fin de caracterizar la fase de absorción de la marihuana fumada. Estos informaron de un aumento de la $C_{\text{máx}}$ media de 3,54 o 4,28 ng/ml por mg de Δ^9 -THC, observado después de la primera calada a un cigarrillo de Δ^9 -THC al 1,75 % o 3,55 %, respectivamente. El protocolo para fumar consistió en una inhalación de 2 segundos de duración, un período de retención de 10 segundos y un período de exhalación y descanso de 72 segundos.

Los resultados obtenidos por los presentes inventores fueron superiores en un factor de 2,9 a 3,5 en comparación con

los obtenidos por Huestis *et al.*, lo que puede indicar uno o más de: un período de inhalación un 33 % más largo, la falta de humo que sale por el extremo y la mínima destrucción pirolítica del THC durante el proceso de vaporización en el dispositivo IDM (FIG. 6).

5 Variabilidad interindividual en la $C_{m\acute{a}x}$ de THC

La FIG. 7 expone los datos de variabilidad interindividual en las concentraciones pico plasmáticas de Δ^9 -THC obtenidas mediante el método descrito en el presente documento y los datos comparativos conocidos en la técnica (Técnica anterior). Como se observa en la FIG. 7, la variabilidad interindividual de la $C_{m\acute{a}x}$ del dispositivo IDM según las realizaciones de la presente divulgación fue del 25,3 %.

Varios estudios han informado de valores de coeficiente de variación (CV) del 47-85 % para el vaporizador (las columnas designadas "Abrams (9)" y "Abrams (20)" en la FIG. 7), 32-115 % para cuando se fuman cigarrillos (columnas designadas "Olsson (3)", "Hunault (15)" y "Huestis (17)"), 42-115 % para la administración oral (Olsson (3), Karschner (4) y Lile (21); Karschner *et al.*, Clin Chem. 2011; 57(1):66-75; Lile *et al.*, J Clin Pharmacol. 2013; 53 (7): 680-90) y 59-67 % para la vía de administración oromucosa (Karschner (4)), como se ilustra en la FIG. 7.

La mayoría de los estudios expuestos en la FIG. 7 se realizaron en condiciones experimentales y de dosificación controladas. En las condiciones de la "vida real", se espera una mayor variabilidad interindividual.

La interviabilidad de la $C_{m\acute{a}x}$ relativamente baja puede atribuirse a las características del dispositivo IDM probado que garantizan un administración completa de gran eficiencia del (de los) principio(s) vaporizado(s) en los pulmones, independientemente del patrón de inhalación del paciente individual.

25 EJEMPLO 3

Determinación de la ventana terapéutica y personalización del perfil FD

De conformidad con el método de administración pulmonar personalizado descrito en el presente documento, se calculó una dosis y una pauta posológica para mantener el tratamiento dentro de una ventana terapéutica predeterminada para un paciente individual, denominado en el presente documento como "Paciente X", durante 3 horas, usando un algoritmo desarrollado específicamente para un dispositivo inhalador de dosis medida utilizado según algunas realizaciones de la presente divulgación. Los cálculos de la ventana terapéutica se basaron en la concentración de THC en el plasma y el cuerpo (perfil FC de THC), como se sabe en la técnica, combinada con las variables FC del Paciente X (por ejemplo, el IMC, su edad, género, etc.), como se describió con anterioridad.

Para el Paciente X se determinaron una dosificación (una pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas) y una pauta posológica (intervalos de tiempo entre dosis) mediante un algoritmo que simula un perfil farmacocinético de ese paciente en función de los estudios farmacocinéticos expuestos anteriormente y otros estudios FC realizados en una población de sujetos y variables FC poblacionales, opcionalmente, en combinación con los efectos FD definidos como se describe anteriormente para el dispositivo IDM y, en paralelo, estimulando el perfil farmacodinámico que se espera manifestar, teniendo en cuenta el nivel de efecto terapéutico deseado y el nivel de efecto adverso tolerable. Por lo tanto, el perfil FD previsto resultante corresponde a una ventana terapéutica que permitiría al Paciente X experimentar tanto el efecto terapéutico del tratamiento de los síntomas (alivio del dolor) como los niveles tolerables de actividad psicotrópica (efectos psicotrópicos adversos relacionados con el SNC).

El algoritmo proporciona una dosificación y una pauta posológica deseadas para lograr un perfil FD deseado en función de los efectos y variables FC.

La FIG. 8 expone un ejemplo representativo de una administración pulmonar calculada para el Paciente X de tres cantidades vaporizadas predeterminadas (la dosificación calculada) durante un período de tiempo de 3 horas. El Paciente X es un varón de 35 años que tiene un IMC de 22.

Según los perfiles FC/FD previstos, para mantener el efecto del THC dentro de la ventana terapéutica durante 3 horas, como se expone con la curva roja en la FIG. 8, el Paciente X debía inhalar THC vaporizado a partir de cannabis utilizando el dispositivo IDM de dosis medida utilizado en los Ejemplos 1 y 2 anteriores, según algunas realizaciones de la presente divulgación, en los siguientes intervalos de tiempo y cantidades vaporizadas predeterminadas (la dosificación y la pauta posológica calculadas): a los 00 minutos - 1,2 mg; a los 10 minutos - 1,0 mg; y a los 60 minutos - 0,5 mg. La curva azul representa el perfil FD calculado a la dosificación indicada. Como se observa, la pauta posológica calculada mantiene al Paciente X dentro de los niveles tolerables de actividad adversa del SNC, es decir, por debajo del nivel de efectos adversos y por encima del nivel mínimo de percepción de los síntomas (es decir, por encima del efecto terapéutico mínimo).

El dispositivo IDM y el algoritmo utilizados en el método de administración pulmonar descrito en el presente documento proporcionan la capacidad de utilizar dicho dispositivo IDM para la administración pulmonar de principios activos en una cantidad o cantidades vaporizadas predeterminadas (dosificación y pauta posológica predeterminadas), en donde

el dispositivo IDM se calibra y configura en función de los datos FC/FD y variables y/o datos FC personales, para así obtener el perfil FC preseleccionado deseable, que se selecciona con el fin de obtener un perfil FD preseleccionado (deseable) y mantener los efectos del principio dentro de una ventana terapéutica predeterminada que se haya seleccionado para un paciente individual.

El siguiente es un ejemplo de un procedimiento para determinar y administrar una dosificación y/o una pauta posológica personal para tratar a un sujeto humano mediante administración pulmonar usando un dispositivo inhalador, según algunas realizaciones de la presente divulgación. El procedimiento se ilustra en el diagrama de flujo 1900 expuesto en la FIG. 19.

La provisión de datos del paciente (véase 1901 en la FIG. 19) puede incluir información sobre las propiedades del paciente, incluyendo, por ejemplo, uno o más de la edad, género, peso, IMC, actividad esperada del paciente, etc., una dosis y/o pauta posológica recomendada y/o un síndrome o indicación para el que se administra el tratamiento. Opcionalmente, la provisión de datos del paciente (1901) también incluye datos de FC/FD de uno o más usos anteriores de un inhalador para el (los) mismo(s) principio(s) activo(s) y posiblemente también para la misma indicación. Opcionalmente, la provisión de datos del paciente (1901) incluye una correlación o un conjunto de correlaciones entre una dosis y el perfil FC y/o perfil FD del paciente durante un período de tiempo registrado en una o más administraciones anteriores de la misma una o más sustancias farmacéuticamente activas. Opcionalmente, la provisión de datos del paciente (1901) incluye datos reunidos a partir de perfiles FC/FD de una pluralidad de usuarios o una población a la que pertenece el usuario.

Opcionalmente, la provisión de datos del paciente (1901) incluye instrucciones de tratamiento y/o preferencias de tratamiento. Algunos ejemplos de instrucciones o preferencias de tratamiento pueden incluir: ninguna dosis durante una ventana temporal determinada; permitir más somnolencia en general (por ejemplo, para pacientes encamados) o en un momento determinado (por ejemplo, tratamiento inicial y/o durante la noche y/o frente a síntomas excesivos); requerir estar alerta en un período de tiempo determinado (por ejemplo, cuando un paciente espera necesitar estar alerta), y similares. A dichas instrucciones se les puede dar un valor ponderado; por ejemplo, un paciente puede ser menos inflexible con algunas instrucciones que con otras, por ejemplo, el paciente puede preferir tener más somnolencia por la noche, pero puede indicar que debe estar alerta para una prueba a las 10 AM.

La instrucción puede tener un efecto relativo en el sentido de que algunos efectos pueden tolerarse hasta cierto punto solo para cumplir con una instrucción determinada. Por ejemplo, un paciente puede indicar que debe estar alerta para conducir a menos que el dolor esté por encima de un determinado valor.

Aún incluidas en la provisión opcional de datos del paciente (1901), las instrucciones de tratamiento se pueden proporcionar en cualquier momento durante un período de tratamiento; por ejemplo, antes de comenzar el tratamiento, un paciente puede proporcionar instrucciones de tratamiento y/o preferencias de tratamiento. En cualquier momento a partir de entonces, un paciente puede introducir indicaciones y/o preferencias adicionales. Por ejemplo, un paciente puede utilizar en cualquier momento una interfaz de usuario asociada con el dispositivo para dar instrucciones con respecto a una futura (por ejemplo, siguiente) dosis (o más de una dosis). Dichas instrucciones pueden incluir que no se tomará una dosis en un período de tiempo determinado o que se debe tomar antes de un momento determinado, etc. Opcionalmente, dichas instrucciones pueden incluir un ajuste de la ventana terapéutica preferida y/o aceptable del usuario, lo que constituye un efecto terapéutico suficiente y/o lo que constituye un nivel máximo (tolerable) de efectos adversos.

Opcionalmente, la provisión de datos del paciente (1901) se actualiza para reflejar cuándo se inhaló una dosis, la cantidad de dosis y/o cómo funcionó el dispositivo en el acto de inhalación (por ejemplo, si la inhalación fue exitosa o si falló debido a un mal funcionamiento del dispositivo y/o uso inadecuado). Esto puede interpretarse como una indicación del estado del usuario y/o mal funcionamiento del dispositivo y/o cantidad de sustancia activa inhalada (factor de eficiencia). Dichos datos pueden utilizarse para ajustar la pauta posológica y/o emitir una notificación al usuario y/o al facultativo.

Opcionalmente, cuando una pauta posológica requiere que el usuario administre una dosis, es posible que se le solicite al usuario que lo haga, visualmente y/o mediante sonido, a través de al menos una interfaz de usuario. Cuando se le solicite, el usuario puede tener la opción de rechazar seleccionando la opción de "posponer" y, opcionalmente, establecer la próxima vez que tomará la siguiente dosis. Como respuesta, el dispositivo puede reajustar la pauta posológica (por ejemplo, el siguiente tamaño de dosis y horario) y/o notificar al usuario que no es posible o que probablemente tenga un efecto adverso determinado.

Opcionalmente, si un usuario pierde un intervalo de tiempo asignado para una dosis determinada, pueden ocurrir uno o más de los siguientes: (a) la pauta posológica se ajusta para compensar el retardo; (b) se envía una notificación al usuario (posiblemente mediante una alarma y/o vibración); (c) se envía una notificación a un cuidador y/o un facultativo.

La generación de la dosificación y/o la pauta posológica inicial (véase 1902 en la FIG. 19) se puede efectuar de la siguiente manera: según la dosificación y/o la pauta posológica recomendadas (véanse los detalles a continuación) y los datos del

paciente (1901), se propone una dosificación y/o pauta posológica inicial (1902). La dosis y/o pauta posológica inicial (1902) puede incluir la dosificación recomendada según las normas conocidas y/o puede ajustarse teniendo en cuenta los datos relacionados con el tratamiento o tratamientos previos del paciente usando un inhalador y las instrucciones y/o preferencias del tratamiento.

Teniendo en cuenta la posología y/o pauta posológica recomendada, las instrucciones de tratamiento pueden incluir algunas restricciones más estrictas que otras. Por ejemplo, no se puede sobrepasar una dosis máxima permitida independientemente de las preferencias del usuario, y el dispositivo se puede configurar para no permitir una sobredosis. De forma similar, se puede prescribir una dosis mínima obligatoria que no pueda evitarse independientemente de las preferencias del usuario, y el dispositivo puede configurarse para emitir una alerta de incumplimiento de la posología al usuario y/o al cuidador y/o al personal médico en tales casos. Opcionalmente, las restricciones pueden imponerse de antemano (por ejemplo, en función de un índice terapéutico de una o más sustancias activas y/o de conformidad un programa trazado o aprobado por un médico) y/o periódicamente o de forma continua (por ejemplo, como resultado de los eventos específicos que van ocurriendo cuando el usuario utiliza el dispositivo).

Opcionalmente, la creación de la pauta posológica inicial (1902) para el paciente se efectúa cuando se le asigna por primera vez un inhalador y una pauta posológica. En tal caso, el paciente debe inhalar la primera dosis o las primeras dosis bajo supervisión (por ejemplo, durante un período de 2 horas o más). Durante este período de tiempo, se observan los síntomas del paciente y los efectos FD, registrados y medidos antes de la primera dosis y luego ocasionalmente al menos durante el período supervisado. De manera adicional o alternativa, una o más inhalaciones se monitorizan mediante análisis de sangre para extraer algunos efectos FC o un perfil FC completo. Esto puede incluir la administración de varias dosis diferentes con el fin de establecer una dosificación y/o una pauta posológica inicial personalizada. Cuando se obtienen y analizan los efectos FC, se puede registrar una primera correlación (concentración en sangre a lo largo del tiempo en función de la cantidad/dosis vaporizada predeterminada). Esta correlación puede seguir siendo la misma para un paciente determinado siempre que no se produzcan cambios importantes de peso o cambios en la función renal y/o hepática. Una segunda correlación, tal como un efecto FD en función de la concentración en sangre a lo largo del tiempo, se puede utilizar como ya se sabe para la población en general. En función de las dos correlaciones, se puede determinar por paciente una correlación individual de dosis inicial/FD a lo largo del tiempo. Opcionalmente, se mide y utiliza una correlación directa para un paciente determinado entre un efecto FD a lo largo del tiempo en función de la cantidad/dosis vaporizada predeterminada.

La recepción de retroalimentación FCFD (véase 1903 en la FIG. 19) se efectúa para incluir al menos una de varias clases de indicaciones/información de usuario, que incluyen indicaciones de usuario semicontroladas (voluntaria o involuntariamente) e indicaciones de usuario no controladas (involuntariamente).

La recepción de retroalimentación FCFD (1903) puede incluir recibir indicaciones y/o información controladas por el usuario, en donde el usuario puede proporcionar datos de entrada con respecto al efecto percibido y/o detectado y/o un intervalo de efecto deseado. Por ejemplo, introducir una o más respuestas a la pregunta a través de la interfaz de usuario del dispositivo y/o que lo haga un facultativo (por ejemplo, que clasifique la intensidad del dolor y/o la intensidad de un efecto psicoactivo), mientras que el usuario tiene control sobre la entrada de datos que proporciona. Una respuesta puede incluir una calificación en una escala (por ejemplo, una escala de dolor de 1 a 10), una respuesta Sí/No (por ejemplo, si desaparecieron las náuseas o si se comió la comida sin vomitar) y/o una descripción temporal de un efecto ("¿Cuándo notó que el dolor comenzó a disiparse?", "¿Cómo se sintió el dolor durante el tiempo desde la inhalación hasta la pregunta?", etc.). La pregunta puede ser periódica (por ejemplo, una vez al día o cada varias horas, o tras inhalación, o como requisito antes de la inhalación) y puede limitarse a solo una parte del período de tratamiento. Por ejemplo, la pregunta puede cubrir las primeras 6, 12 o 24 horas para determinar una pauta posológica y luego repetirse periódicamente (por ejemplo, una vez al día o una vez a la semana o una vez al mes o según se desee) para confirmar la pauta posológica y/o reajustarla en función de los avances.

La recepción de retroalimentación FCFD (1903) puede incluir la recepción de una indicación semicontrolada por el usuario, en donde el usuario puede participar en la medición del estado del usuario; aunque el cumplimiento de la posología por parte del usuario es necesario para estas indicaciones, el usuario tiene poco o ningún control sobre el resultado. Por ejemplo, un usuario puede recibir las instrucciones de que debe conectar sensor a su cuerpo que se comunique con el dispositivo o permita detectar una propiedad (por ejemplo, enrojecimiento de los ojos). Opcionalmente y como alternativa, una interfaz de usuario puede analizar al usuario, por ejemplo, siguiendo sus pupilas y/o pidiéndole al usuario que realice una tarea. Entre los ejemplos de tareas se pueden incluir, sin limitación, seguir con los ojos una marca que haya en la pantalla; arrastrar una marca por la pantalla siguiendo un patrón y sin tocar los límites; completar tareas mentales (como resolver ecuaciones matemáticas o responder preguntas); analizar su memoria mediante juegos; y pruebas de concentración.

La recepción de retroalimentación FCFD (1903) puede incluir recibir una indicación no controlada por el usuario, en donde el inhalador o un dispositivo asociado con el inhalador puede detectar una o más propiedades de un usuario como una indicación del estado del usuario y utilizar eso como una indicación de uno o más efectos en el usuario de la pauta posológica de dosis inhalada. Por ejemplo, detectar la temperatura de la boca durante la inhalación y/o el tamaño de la pupila sin avisar al usuario, cada uno de los cuales puede indicar un efecto FD y, por tanto, servir como

un efecto FD; detectar los temblores o una variación de los temblores; y detectar la frecuencia cardíaca y/o la tensión arterial, por ejemplo, mediante la interacción con un sensor que lleve puesto el usuario y/o que esté implantado en el usuario.

Opcionalmente y como alternativa, la detección de las propiedades del flujo de aire en el dispositivo se puede utilizar como una indicación del estado del usuario, en donde dichas propiedades de flujo de aire pueden incluir uno o más del caudal y/o el índice de aumento en el caudal y/o un grado y/o índice de variación en el flujo durante un evento de inhalación. Por ejemplo, teniendo en cuenta los cambios de uno o más valores de referencia, lo que puede indicar, por ejemplo, una mejora o una disminución en su bienestar (por ejemplo, manifestado por la fuerza y/o el dolor que puede afectar a las propiedades/patrones de inhalación del usuario) y/o concentración o atención.

Si es necesario, se genera una pauta posológica ajustada (véase 1904 en la FIG. 19) para generar una dosis y/o pauta posológica ajustada. Es posible que se requiera una dosis y/o pauta posológica ajustada cuando ocurran uno o más de los siguientes:

1. Uno o más síntomas tratados no se alivian lo suficiente;
2. uno o más efectos psicoactivos superan un umbral determinado;
3. el equilibrio efecto terapéutico/adverso está por debajo de un umbral determinado; y/o
4. Se produce un cambio en las circunstancias que debe tenerse en cuenta (por ejemplo, dolor repentino o que no se haya realizado una inhalación).

Cabe señalar que una determinada actividad de un principio puede considerarse un efecto deseado o un efecto no deseado, entre otras cosas, en diferentes circunstancias y para diferentes sujetos. Por ejemplo, con un principio activo que es analgésico, sedante y/o alucinógeno, puede ser que la propiedad analgésica sea un efecto terapéutico y la propiedad alucinógena sea un efecto adverso. En cuanto a la sedación, en algunas circunstancias, esta puede ser un efecto deseado del tratamiento, mientras que, en otras, puede ser no deseado.

Opcionalmente y como alternativa, durante generación de una pauta posológica ajustada (1904), la dosificación y/o pauta posológica incluye un segundo principio activo (o más de dos principios) que se coadministra para reducir un efecto secundario no deseado del fármaco.

En la FIG. 20 se muestra un ejemplo de una pauta posológica para tratar los síntomas del dolor neuropático, los episodios ocasionales de dolor intercurrente (DIC) y el insomnio debido al dolor.

La FIG. 20 es una representación gráfica de una pauta posológica para el tratamiento del dolor y el insomnio mediante la administración pulmonar de un principio activo, en donde la línea roja representa el nivel de dolor y la línea verde representa el nivel en sangre del principio activo, en donde el principio activo es analgésico, así como sedante, y se inhala usando varias dosis durante la vigilia.

Como puede observarse en la FIG. 20, se administran por vía pulmonar cantidades vaporizadas predeterminadas (la dosificación calculada) durante un día desde que la persona se despierta aproximadamente a las 6:30 a.m., hasta que se duerme después de las 10:30 p.m., en donde el paciente es, por ejemplo, un hombre de 35 años que tiene un IMC de 22. El paciente sufre de dolor neuropático crónico, episodios ocasionales dolor intercurrente (DIC) (una vez al día) e insomnio debido al dolor, en concreto, dificultad para conciliar el sueño. Según lo anterior, se predicen los perfiles FC/FD y se propone una pauta posológica inicial para mantener el efecto del principio activo (como el THC) dentro de la ventana terapéutica durante al menos 12 horas. La pauta posológica incluye una primera dosis de, por ejemplo, 1,2 mg tomados a las 7 a.m. en vista del aumento del dolor durante la noche, cuando no se administró ningún tratamiento, seguidos de 0,5 mg cada 1,5 horas.

En este ejemplo, el efecto terapéutico requiere un valor mínimo, que se determina en función de una dosis mínima necesaria para percibir una terapia, efecto y una dosis máxima efectivos, que se determinan según al menos uno o más efectos FC/FD y, opcionalmente, en función del valor mínimo. El valor mínimo puede variar según los síntomas o la enfermedad que se esté tratando. El valor máximo puede variar, por ejemplo, según la hora del día y el horario y las preferencias del paciente.

La FIG. 20 también muestra que esta pauta posológica redujo el dolor (línea roja) desde un valor elevado antes de las 7 a.m. hasta un valor que se mantiene dentro de la ventana permitida hasta aproximadamente las 2:30 p.m., cuando el paciente experimentó un DIC de dolor intenso. Como respuesta, se ajusta la ventana terapéutica. El umbral elevado de la dosis aumenta en este ejemplo ya que, en vista del dolor intenso, cierta cantidad de efectos psicoactivos excesivos se vuelve tolerable e incluso deseada. Adicionalmente, el intervalo inferior de la ventana se subió porque aumentó la dosis requerida para aliviar el dolor.

Como puede observarse también en la FIG. 20, un episodio de DIC se trata administrando una inhalación de 2,4 mg, lo que da como resultado la reducción esperada del dolor con un alto efecto sedante concomitante. Una vez que el dolor vuelve a un nivel tolerable, se restablece la ventana terapéutica inicial y se reanuda la pauta posológica inicial. Este regreso a la pauta posológica inicial y el restablecimiento de la ventana terapéutica pueden ser bruscos, como

se muestra, o graduales. Adicionalmente, el valor superior y el valor inferior de la ventana pueden cambiar simultáneamente o en momentos diferentes, como se muestra.

Como puede observarse también en la FIG. 20, la dosificación se ajusta a la hora designada por el paciente (de antemano o en tiempo real) como hora de acostarse. Esto se debe a que el efecto FD de la somnolencia cambió de un efecto adverso a un efecto terapéutico. El paciente administra una dosis de 2,4 mg aproximadamente 30 minutos antes de la hora prevista para dormir. Antes de despertar, la dosis puede ajustarse de forma gradual o brusca para que no haya posibilidad de que una inhalación nocturna tenga un efecto excesivo por la mañana.

EJEMPLO 4

Protocolo de administración pulmonar

A continuación, se muestra un ejemplo de uso del método, dispositivo y sistema expuestos en el presente documento, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

Un dispositivo IDM, por ejemplo, como el descrito en el presente documento en las FIGS. 16 y/o 17, está cargado con una pluralidad de cartuchos pesados previamente, conteniendo cada uno una sustancia que comprende uno o más principios farmacéuticamente activos vaporizables. El IDM se precalibra y preajusta para liberar una cantidad vaporizada predeterminada del principio farmacéuticamente activo según los datos FC/FD obtenidos para una población y/o efectos FC de un paciente concreto, como se describió con anterioridad.

El sistema, por ejemplo, como se describió anteriormente en la FIG. 9, está precargado con información personal relativa al paciente (por ejemplo, variables FC) y su estado e historial médico, con datos relativos a la cantidad de vaporización predeterminada y los intervalos de tiempo para la administración pulmonar del principio (dosificación y pauta posológica), datos relativos a un perfil farmacocinético preseleccionado y/o un perfil farmacodinámico preseleccionado, datos relativos a un efecto terapéutico deseado y un efecto adverso tolerable (ventana terapéutica) seleccionados o determinados para el paciente, datos relativos a los umbrales de seguridad en diversas condiciones (toxicidad, al dormir, habilidades de alerta y motoras, funciones cognitivas, al descansar, etc.) y datos relativos a usos anteriores del sistema, si estuvieran disponibles.

Durante el uso inicial, el paciente utiliza el sistema para ejecutar un conjunto de pruebas de inicialización para que el paciente determine el estado de referencia antes de su exposición al principio activo mediante el uso de una pluralidad de procedimientos de recopilación de datos objetivos (biomarcadores medibles) y subjetivos (percepción informada) no invasivos de varios efectos FD personales. Estas pruebas de referencia se ejecutan periódicamente, es decir, cada hora, casi a diario, cada día, cada semana, cada mes, a demanda y antes de la administración y alteración de la dosis/pauta posológica. Cabe señalar que los efectos FD personales se pueden obtener antes de la administración pulmonar, es decir, antes de que se haya administrado cualquier principio al paciente y, por lo tanto, se consideran valores de referencia de los efectos FD personales. Por ejemplo, si un efecto FD personal es un nivel de dolor, el sistema registra el nivel de dolor bajo la influencia de una cantidad cero del principio.

Luego, el paciente usa el dispositivo IDM mientras se monitorizan todos o algunos de los biomarcadores, objetivos y subjetivos, después de una administración pulmonar de una cantidad vaporizada predeterminada del principio o una pluralidad de cantidades vaporizadas predeterminadas del principio, administrados a intervalos de tiempo predeterminados (una dosificación/pauta posológica predeterminada).

En algunas realizaciones, la monitorización comprende la determinación de los efectos FD personales. El paciente puede proporcionar voluntariamente varios parámetros a través de, por ejemplo, una interfaz del paciente, mientras que otros los puede recopilar de forma independiente el sistema a través de sensores y/o una interfaz del facultativo. Los parámetros percibidos en primera persona, como un efecto terapéutico percibido (por ejemplo, un nivel de dolor) y un efecto adverso percibido (por ejemplo, un nivel psicoactivo) se insertan en el sistema, por ejemplo, mediante la interacción del paciente con una pantalla de interfaz del paciente. Una aplicación para obtener parámetros percibidos en primera persona puede, por ejemplo, mostrar de forma visual al paciente un gráfico, tal como un gráfico de barras, que el paciente puede modificar en función de su noción percibida de los efectos.

Otros efectos FD personales pueden incluir la presencia y/o niveles de biomarcadores.

En algunas realizaciones, la presencia y/o el nivel de biomarcadores se determina utilizando uno o más sensores. Opcionalmente, los sensores son componentes comunes de un dispositivo personal móvil, tal como un *smartphone*, un dispositivo de mano, un dispositivo portátil (sobre ropa o cuerpo), un dispositivo de muñeca o un dispositivo para gafas integrado, que se utilizan para recopilar indicaciones a partir de las cuales se pueden deducir los biomarcadores. Alternativamente, los biomarcadores se detectan y miden a través de elementos externos emparejados con el dispositivo personal móvil.

Los componentes que pueden usarse como sensores para obtener un parámetro del paciente pueden incluir: una pantalla táctil, que se puede utilizar, por ejemplo, para evaluar la destreza, coordinación ojo-mano y/o estado de

memoria y cognición; se pueden utilizar un giroscopio, acelerómetro, sensor de proximidad y/o un sensor de gestos, tal como un sensor de infrarrojos, por ejemplo, para evaluar las habilidades motoras; se puede utilizar una cámara y/o fuente de luz, por ejemplo, para detectar el seguimiento visual, la varianza sacádica, la expansión vascular ocular, la dilatación y/o pulsación de la pupila; se puede utilizar una iluminación RGB, por ejemplo, para evaluar la percepción ambiental; se puede utilizar un magnetómetro y/o GPS, por ejemplo, para evaluar la orientación; se puede utilizar un altavoz y/o micrófono, por ejemplo, para evaluar las habilidades auditivas y/o vocales; se puede utilizar un sensor de temperatura y/o humedad, por ejemplo, para evaluar la temperatura corporal.

Pueden determinarse biomarcadores adicionales con la ayuda de una o más aplicaciones configuradas, por ejemplo, en la interfaz del paciente y/o en el dispositivo IDM, que están diseñados para analizar el estado cognitivo, mental, motor y/o físico del paciente.

Los métodos de evaluación de biomarcadores pueden incluir una o más de: la evaluación de los movimientos sacádicos oculares (tal como el movimiento sacádico), pruebas de memoria, seguimiento adaptativo, evaluación de golpeo con los dedos, evaluación del balanceo corporal, vinculación de escala visual-analógica y/u otros métodos de evaluación. En algunas realizaciones, las aplicaciones están diseñadas para analizar al paciente utilizando diversas tareas cognitivas conocidas en la técnica, que incluyen, por ejemplo, tiempo de reacción, atención, extensión visual-espacial, razonamiento espacio-temporal, memoria de nombres, memoria narrativa, memoria de caras, asociación nombre-cara, construcción, fluidez verbal, nombre de objetos, memoria implícita, razonamiento lógico y/u otras tareas cognitivas.

En algunas realizaciones, los parámetros recopilados se almacenan en una memoria de la interfaz del paciente, por ejemplo, como se describe en la FIG. 9. Opcionalmente, los parámetros recopilados se transfieren a la interfaz del médico, por ejemplo, como se describe en la FIG. 9. En algunos casos, los parámetros se transfieren en tiempo real durante el uso del dispositivo IDM.

Durante el uso, si los síntomas del paciente no se mitigan y/o se presentan efectos adversos por encima de un umbral determinado según las medidas objetivas y/o subjetivas, o por cualquier otro motivo, se pueden modificar la dosis y/o la pauta posológica. En algunas realizaciones, el paciente inicia una modulación de dosis/pauta posológica introduciendo los efectos FD percibidos en primera persona a través de la interfaz del paciente. Los sistemas pueden realizar un conjunto de recopilación de datos relacionados con otros efectos FD, objetivos y subjetivos, analizar los datos en correlación con los efectos FD percibidos en primera persona e introducidos por el paciente y con los valores límite de seguridad, y alertar al paciente sobre la dosis/pauta posológica permitida, recomendada y/o prescrita en comparación. Por ejemplo, el sistema puede alertar al paciente/facultativo sobre una dosis/pauta posológica no segura o sobre una dosis/pauta posológica ineficaz, y/o alertar al paciente/facultativo sobre una dosis/pauta posológica diferente según la dosis/pauta posológica prescrita o las experiencias pasadas registradas en la base de datos del sistema y/o notificar al paciente sobre las consecuencias de cualquier dosis/pauta posológica determinada por hora del día, actividad y ubicación ("demasiado temprano", "demasiado lejos de casa", "en un vehículo en movimiento" y similares). La personalización basada en FD de la dosis/pauta posológica se monitoriza y registra para futuras referencias, y puede traducirse en la redeterminación de una cantidad y pauta posológica iniciales vaporizadas.

Después de esto, la interfaz del paciente modifica automáticamente la dosis y/o la pauta posológica, al mismo tiempo que restringe la modulación con los umbrales de seguridad y/u otros umbrales, tales como los umbrales inicialmente definidos por el médico. De manera adicional o alternativa, el médico, al recibir los efectos FD personales, modifica la dosis y/o pauta posológica, por ejemplo, utilizando la interfaz del paciente, y las instrucciones se transfieren a la interfaz del paciente y/o al dispositivo IDM. Opcionalmente, el médico vuelve a seleccionar un perfil FD personal para el paciente y/o vuelve a seleccionar una dosis/pauta posológica personal para adaptarse a la ventana terapéutica del paciente. De manera adicional o alternativa, el paciente y/o el médico operan el dispositivo IDM manualmente (por ejemplo, activando botones o conmutadores del dispositivo) para establecer la dosis y/o pauta posológica deseada.

EJEMPLO 5

Tratamiento con una combinación de principios activos

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, el tratamiento de combinación de principios activos puede incluir principios activos que proporcionen un efecto sinérgico, principios activos que proporcionen el mismo efecto, pero cada uno con diferentes ventajas o desventajas, principios activos que se potencien o atenúen entre sí, u otros principios activos (por ejemplo, alterar la ventana terapéutica efectiva o el índice terapéutico entre sí), principios activos que proporcionan un efecto contradictorio, tales como, por ejemplo, el THC se contrarresta con el CBD, y principios activos que tienen efectos que se contrarrestan pero que son deseados y, por tanto, deben separarse.

Los posibles beneficios de un tratamiento combinado que se efectúa, según algunas realizaciones, por ejemplo, mediante el uso del dispositivo descrito por la presente, incluyen, sin limitación, la dosificación precisa de cada uno de la pluralidad de principios activos y para cada evento y proporción precisa de inhalación entre principios activos y/o eventos de inhalación.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la capacidad de administrar pautas posológicas completas que suponen dosis variables y/o intervalos de tiempo de administración variables para cada principio. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir un depósito o uno o más cargadores de unidades de dosis, al menos algunos de los cuales comprenden diferentes cantidades y/o combinaciones de uno o más principios activos. Por consiguiente, se puede seleccionar una

unidad de dosis o un conjunto de unidades de dosis para proporcionar un resultado o combinación deseados. De manera adicional o alternativa, la combinación se proporciona controlando la cantidad de principio activo que se deja vaporizar desde una o más de las unidades de dosis, que se efectúa por la temperatura y la duración del calentamiento de la sustancia que comprende los principios (por ejemplo, el material vegetal) y/o controlando el flujo de aire a través de la sustancia.

Otras ventajas del tratamiento combinado que se proporcionan actualmente pueden incluir un mayor cumplimiento de la posología y una reducción de los errores del usuario, que se efectúa al menos mediante un seguimiento preciso de los mismos, y los ajustes de pauta posológica realizados en tiempo real para corregir errores y/o responder a eventos inesperados.

El control sobre el tratamiento de combinación puede incluir la administración simultánea o sustancialmente simultánea de más de un principio activo, que puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando:

- i. una unidad de dosis que tiene más de un principio activo;
- ii. una pluralidad de unidades de dosis que tienen diferentes combinaciones de principios activos utilizadas de forma controlada en sucesión rápida; y/o
- iii. uso simultáneo de una pluralidad de unidades de dosis que tienen diferentes principios activos.

El tiempo entre los eventos de inhalación de dos o más principios activos o composiciones de principios activos diferentes se puede seleccionar en función de sus efectos FC y/o FD y el solapamiento deseado o la falta de este entre los principios activos, opcionalmente, teniendo en cuenta el efecto que podría tener un principio activo sobre los efectos FC y/o FD del otro cuando se encuentre en el usuario al mismo tiempo. Opcionalmente, se presta atención para reducir el número de inhalaciones y así mejorar la comodidad y/o el cumplimiento de la posología del paciente.

Una pauta posológica de administración concomitante, según algunas realizaciones de la presente divulgación, incluye, por ejemplo, uno o más de:

- i. cada principio activo tiene su propia pauta posológica independiente;
- ii. los principios activos se administran de manera dependiente (por ejemplo, el segundo principio activo se administra dentro de un período de tiempo determinado después de la administración del primer principio activo);
- iii. los principios activos administrados a demanda, por ejemplo, se administra una dosis inmediata tras pedirlo el usuario para tratar el dolor repentino o para reducir un efecto psicoactivo;

Una administración simultánea de dos (o más) principios activos puede incluir el uso de:

- a. una planta (por ejemplo, cannabis) que tenga más de un principio activo de origen natural en sí misma (nota: la variedad de la planta se puede elegir para proporcionar una proporción de principio activo deseada);
- b. mezclar más de un material vegetal con diferentes combinaciones de fármacos; por ejemplo, comprendiendo cada uno un principio activo diferente o teniendo un primer principio activo en exceso en comparación con el otro material vegetal que comprende un segundo principio activo en exceso;
- c. una combinación de principios activos extraídos, u opcionalmente añadir uno o más extractos que comprenden uno o más principios activos a un material vegetal que también comprende uno o más principios activos. Se puede administrar una pauta posológica de administración concomitante,

según algunas realizaciones de la presente divulgación, proporcionando diferentes unidades de dosis que comprenden diferentes principios activos dentro del dispositivo y controlando el tiempo relativo de vaporización de los mismos para así permitir la vaporización selectiva de los diferentes principios activos o composición de principios activos, cada uno para diferentes eventos de inhalación (por ejemplo, seleccionando una unidad de dosis que tenga una composición deseada y/o vinculando una pluralidad de unidades de dosis para proporcionar una cantidad/combinación deseada de principios activos).

Algunas combinaciones de principios activos, que se pueden administrar de manera efectiva utilizando el dispositivo y los métodos proporcionados en el presente documento, según las realizaciones de la presente divulgación, incluyen, sin limitación, nicotina y THC, cafeína y THC y CBD y THC.

Un ejemplo de un tratamiento combinado para atenuar la psicoactividad inducida por THC incluye, sin limitación, una dosis de 10-60 mg de CBD administrada por inhalación antes de, durante o después de la inhalación de THC o tras la aparición/observación/percepción de psicoactividad inducida por THC mediante inhalaciones repetidas a intervalos de hasta 1 minuto durante un máximo de seis dosis (totalizando hasta 360 mg de CBD al día) o hasta la reducción de los síntomas.

Un tratamiento combinado alternativo para atenuar la psicoactividad inducida por THC incluye, sin limitación, una dosis de 10-40 mg de limoneno administrada por inhalación antes de, durante o después de la inhalación de THC o tras la aparición/observación/percepción de psicoactividad inducida por THC mediante inhalaciones repetidas a intervalos de hasta 1 minuto durante un máximo de seis dosis (totalizando hasta 240 mg de limoneno al día) o hasta la reducción de los síntomas.

La Tabla 3 siguiente expone una pauta posológica de dosificación útil en el tratamiento de trastornos y enfermedades que responden a la administración concomitante de THC y CBD usando el dispositivo y los métodos expuestos en el presente documento. Las pautas posológicas representan el tratamiento peri-trastorno/evento, episódico y crónico (período de tratamiento de 12 horas) para pacientes de envergadura media.

Tabla 3

Trastorno/enfermedad	Pauta posológica
Lesión cerebral isquémica neonatal	CBD: 1-10 mg/kg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,1-0,5/kg (kg = peso corporal)
Reflejo de succión deteriorado - retraso del desarrollo	CBD: 1-10 mg/kg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,1-0,5/kg
Autismo	CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg
TDAH	CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg
Epilepsia	Prevención - CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg x 2-6/día Ataque - CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de 0,5-5 mg de THC. Si es necesario, la administración de THC puede continuar en el mismo intervalo de dosificación hasta la sedación
Migraña/cefalea en brotes	Prevención - CBD: 10-60 mg/2-6 seguidos por intervalos de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg x 2-6/día Ataque - CBD: 10-60 mg/2-6 seguidos por intervalos de 5-20 minutos de 5-5 mg de THCO hasta la sedación.
Alzheimer (EA)	CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg
Accidente cerebrovascular	CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg
Trastornos neurodegenerativos	CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg
Distonía	CBD: 10-60 mg x 2-6/día, cada uno seguido por un intervalo de 5-20 minutos de THC: 0,2-2 mg

A continuación, se muestra un ejemplo para el tratamiento de un paciente con dolor de espalda con una combinación de THC y CBD. El tratamiento se administra utilizando un dispositivo según la presente divulgación. La pauta posológica se realiza para mantener al paciente dentro de la siguiente ventana terapéutica:

1. el dolor debe mantenerse por debajo de un umbral determinado, al menos mientras el paciente esté despierto;
2. los efectos psicoactivos deben mantenerse por debajo de un umbral determinado que permitirá al paciente tener un nivel deseado de actividad y conciencia;
3. el nivel de psicoactividad puede aumentar en casos de dolor repentino y durante la noche, cuando se prefiere la somnolencia.

La FIG. 21 es una representación gráfica de una pauta posológica para el tratamiento del dolor mediante la administración pulmonar de una combinación de dos principios activos, THC y CBD, en donde la línea discontinua representa el nivel del efecto adverso (psicotrópico) y la línea continua representa el nivel de dolor, y en donde el THC se inhala usando una unidad de dosis de 0.5 mg (triángulo vacío), 1,2 mg (triángulo gris) y 2,4 mg (triángulo negro), y el CBD se inhala utilizando una unidad de dosis de 25 mg (diamante vacío).

Como puede observarse en la FIG. 21, el paciente recibe una unidad de dosis que contiene una dosis de 25 mg de CBD unos 20 minutos antes de cada dosis de THC, comenzando cuando el paciente se despierta por la mañana. La primera unidad de dosis contiene 1,2 mg de THC, Esta es más que la dosis habitual porque se requiere para eliminar la acumulación de dolor residual que se produjo durante la noche. A esto le sigue el uso de una unidad de dosis que contiene 25 mg de CBD más 0,5 mg de dosis vinculadas de THC aproximadamente una vez cada dos horas. Como se observa en la FIG. 21, el nivel de dolor disminuye y permanece constante mientras que la psicoactividad se mantiene en un nivel bajo.

Como puede observarse también en la FIG. 21, aproximadamente a las 2 p.m., después de que el paciente tome una dosis de precursor de CBD, el dolor repentino se manifiesta inesperadamente. Este evento se introduce en el sistema del dispositivo a través de la interfaz del usuario y, en consecuencia, se indica al usuario (con o sin la intervención del médico) que se administre una dosis de 2,4 mg de THC. Esta dosis grande de THC se toma de forma concomitante con una dosis adicional de 25 mg de CBD para reducir o prevenir un aumento previsto de la psicoactividad, y aproximadamente dos horas después de administrar la dosis grande de THC, se administra otra dosis más de CBD.

Como puede observarse también en la FIG. 21, una vez que el dolor repentino haya disminuido, se reanuda la dosificación combinada de 25 mg de CBD más 0,5 mg de THC. Cabe señalar que, en un primer momento, la dosis combinada se toma en vista del exceso de THC tomado antes debido al dolor repentino.

Por último, como puede observarse en la FIG. 21, se desea un estado de somnolencia antes de acostarse y, por lo tanto, el umbral de psicoactividad cambia para permitir un nivel más alto del efecto adverso. Por consiguiente, la última dosis es una dosis alta de 1,2 mg de THC tomada sola sin un precursor de CBD.

EJEMPLO 6

Entrada y salida de datos de la interfaz de usuario/médico

La siguiente es una presentación de las categorías de entrada de datos de la interfaz de usuario, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

De manera general y opcional, la interfaz de usuario puede proporcionar retroalimentación del usuario que indique uno o más de:

1. la identidad del usuario;
2. los efectos adversos o terapéuticos percibidos o medidos relacionados con el tratamiento/dosis/pauta posológica;
3. las instrucciones/solicitudes del usuario con respecto al momento y/o efectos terapéuticos o adversos aceptables y/o deseados.

La identidad del usuario se puede monitorizar mediante la respuesta del usuario (contraseña, introducción de un patrón u otra solicitud compleja) o por medios biométricos (reconocimiento facial y/o de voz, huellas dactilares, exploración de la retina). La actividad del uso (sostén/agarre del dispositivo, inhalación, inactivo) se puede monitorizar mediante detección de calor, carga eléctrica y acelerometría.

Los efectos terapéuticos o adversos percibidos o medidos pueden incluir uno o más de los efectos relacionados con el tratamiento (dolor/náuseas/nivel FD) y/o efectos secundarios (FD), y pueden proporcionarse en diferentes categorías de indicaciones.

Opcionalmente, el usuario puede recibir preguntas periódicamente (por ejemplo, una vez al día o cada varias horas o al prepararse para la inhalación o como requisito antes de la inhalación) que pueden limitarse solo a una parte del período de tratamiento. Por ejemplo, la pregunta puede cubrir las primeras 6, 12 o 24 horas para determinar una pauta posológica y, después, repetirse periódicamente (por ejemplo, una vez al día o una vez a la semana o una vez al mes o según se desee) para confirmar la pauta posológica y/o reajustarla en vista del progreso.

Opcionalmente, el usuario puede interactuar con la interfaz a voluntad.

La interfaz del usuario se puede utilizar para indicaciones/información controladas por el usuario. Los ejemplos incluyen la entrada voluntaria de datos o en respuesta a una pregunta por parte del dispositivo y/o un facultativo (por ejemplo, una respuesta a una solicitud para calificar un grado de dolor y/o un grado de efecto psicoactivo).

Una indicación semicontrolada del usuario se ejemplifica con un usuario que participa en la medición de su propio estado. En tales casos, se requiere cierto cumplimiento de la posología por parte del usuario para estas indicaciones, aunque el usuario tiene poco o ningún control sobre las consecuencias, ya que estas se expresan en la salida de datos y la respuesta del dispositivo, tal como la determinación de la cantidad vaporizada predeterminada.

Los ejemplos incluyen:

- un usuario que se somete a un sensor (por ejemplo, enrojecimiento de los ojos o sensor de frecuencia cardíaca);
- un usuario que realiza una prueba, como jugar a un juego o indicar al usuario que realice una tarea, como por ejemplo, que siga una marca en una pantalla con los ojos mientras se monitorizan sus pupilas, que arrastre una marca por la pantalla siguiendo un patrón y sin tocar los límites; que complete tareas mentales, como resolver ecuaciones matemáticas o responder preguntas detalladas; que juegue a juegos de memoria y/o concentración; etc.

Una indicación no controlada por el usuario incluye una interfaz de usuario que está asociada con la detección de una o más propiedades del usuario para proporcionar una indicación del estado del usuario y utilizar esa información para controlar la determinación de la cantidad vaporizada predeterminada. la dosis y/o la pauta posológica, controlando así uno o más efectos terapéuticos/adversos en el usuario.

5 Los ejemplos incluyen:

detectar la temperatura de la boca o el tamaño de la pupila, que pueden indicar un efecto FD elevado;
 detectar temblores o una variación de los temblores;
 10 detectar la frecuencia cardíaca y/o la tensión arterial, por ejemplo, mediante la interacción con un sensor que lleva puesto el usuario y/o que esté implantado en el usuario;
 detectar las propiedades del flujo de aire en el dispositivo inducidas por el usuario. Tales propiedades del flujo de aire pueden incluir uno o más del caudal y/o el índice de aumento en el caudal y/o un grado y/o índice de variación en el flujo durante un evento de inhalación. Por ejemplo, tener en cuenta los cambios de uno o más valores de
 15 referencia, lo que puede indicar, por ejemplo, una mejora o una disminución en el bienestar (por ejemplo, manifestado por la fuerza y/o el dolor que puede afectar las propiedades/patrones de inhalación para el usuario).

Opcionalmente, el usuario puede proporcionar instrucciones/solicitudes a través de la interfaz de usuario al dispositivo por adelantado y/o durante la sesión de inhalación.

20 Los ejemplos incluyen:

definir una pauta posológica/efecto detectado determinado para guardarlo con el fin de que pueda repetirse en usos futuros. Por ejemplo, el usuario puede definir un estado psicoactivo como un estado "predeterminado"
 25 deseado, mientras que otro puede definirse como "suficientemente libre de dolor" y otro como "bueno para el desempeño de tareas específicas (por ejemplo, para conducir). Tales designaciones pueden estar sometidas a restricciones impuestas por el dispositivo en función de, por ejemplo, la entrada de datos de un médico o una dosis máxima permitida durante un período de tiempo, y similares. Opcionalmente, en inhalaciones posteriores, se le puede pedir al usuario que indique cómo de bien se logró este efecto deseado, con el fin de mejorar la pauta posológica de dosificación de forma continua. Las solicitudes de pauta posológica general (por ejemplo, horas de sueño en las que la somnolencia se convierte en un efecto deseado y deja de ser un efecto secundario no deseado;
 30 momentos en los que se necesita estar especialmente consciente, como en el trabajo o estudiando o cuando se conduce). Opcionalmente, una solicitud de dosis o una solicitud de pauta posológica o una pauta posológica de dosificación propuesta por el usuario se envía a un médico para su aprobación antes de ser implementada por el dispositivo.
 35 Opcionalmente, la solicitud se envía solo cuando el dispositivo no puede ejecutar la solicitud sin sobrepasar las restricciones introducidas previamente. Opcionalmente, algunas restricciones son estrictas y no se pueden sobrepasar, independientemente de la aprobación de un médico (por ejemplo, dosis mortal). La interfaz de usuario puede permitirle a un usuario trazar/planificar su estado psicoactivo a lo largo del día de forma manual (por ejemplo,
 40 en una pantalla táctil o una imagen capturada por el dispositivo, etc.) y hacer que el dispositivo adapte la pauta posológica en consecuencia. Un usuario puede dibujar los niveles de psicoactividad en un gráfico basado en el tiempo que representa una psicoactividad deseada a lo largo del día. Opcionalmente, el usuario define el estado de psicoactividad y el estado de tratamiento, es decir, el usuario participa en la determinación de la ventana terapéutica y el dispositivo calcula una pauta posológica adecuada que se sabe o se espera que logre el equilibrio FCFD deseado, siempre que también se encuentre dentro de las restricciones opcionales impuestas previamente;
 45 los cambios no planificados (por ejemplo, la necesidad inesperada de realizar una tarea que requiere una mayor estado de consciencia u otro cambio de horario o un requisito médico repentino, tal como dolor inesperado);
 pospone el dispositivo o se pierde una sesión. Opcionalmente, el dispositivo impone una limitación de la cantidad de tiempo permitido que se pueda posponer. Según algunas realizaciones,
 50 el dispositivo proporciona un tratamiento temporal y que depende de la ubicación, que se basa en sensores en comunicación con el dispositivo y la información del tratamiento personal del paciente. Los sensores proporcionan datos de tiempo y ubicación (basados en GPS/WiFi o similares) y/o los datos de ubicación se proporcionan a través de una interfaz de usuario y se determinan los límites en los que se aplica una ventana terapéutica específica,
 55 seleccionando así una dosis y/o pauta posológica que depende del tiempo/ubicación, así como un conjunto de alertas específicas que dependen de la hora y la ubicación.

Se pueden configurar restricciones específicas de ubicación y/o tiempo en el funcionamiento de la dosis/pauta posológica/dispositivo a través de, por ejemplo, la entrada de datos de ubicación geográfica basada en GPS, WiFi o
 60 entradas de información (por ejemplo, geoperimetraje). Por ejemplo, en algunas áreas se imponen límites de dosis y/o pauta posológica diferentes (por ejemplo, trabajo frente a hogar). Por ejemplo, un médico prescribe un grado de libertad predeterminado al proporcionar el dispositivo. Uno o más grados de libertad pueden establecerse por adelantado o calcularse a demanda. Estos grados de libertad pueden manifestarse como límites en un tratamiento (ventana terapéutica). Opcionalmente, la ventana de tratamiento puede depender de la ubicación. Por ejemplo, el lugar de trabajo de un usuario puede designarse como un área en la que no se permitirá que el usuario alcance un cierto estado psicoactivo, mientras que el domicilio del usuario y, opcionalmente, durante la tarde y la noche, será considerado un

área libre de psicoactividad (se contemplan otro tipo de lugares para cualquier tipo de preconfiguración por defecto). Opcionalmente, las alertas proporcionadas por una interfaz de usuario son sensibles a la ubicación, de modo que, por ejemplo, el sonido o el volumen puedan estar restringidos en un lugar de trabajo; y

- 5 la interfaz de usuario está equipada con una base de datos para almacenar, analizar y utilizar información sobre las preferencias, actividades y lugares fechados del usuario y similares.

La salida de datos de la interfaz de usuario puede incluir mensajes de texto automatizados que se envían, por ejemplo, por correo electrónico o mensajes de texto al usuario, a un cuidador, a un médico o a un centro de tratamiento médico.

10

La salida de datos puede estar disponible general o individualmente para usuarios individuales.

A continuación, se muestran algunos ejemplos específicos de interés:

- 15 salidas de datos y/o alertas, proporcionadas al paciente, un cuidador o cualquier persona o sistema predesignado, diseñadas para ayudar y/o proteger a un usuario cuando se encuentre en un estado psicoactivo relativamente alto. Se puede realizar lo siguiente cuando se percibe y/o anticipa un efecto adverso y/o cuando el usuario lo solicita: alertas a destinatarios designados (por ejemplo, familiares o vecinos) cuando se alcanzan ciertos niveles psicoactivos;
- 20 configurar un mensaje que dependa del nivel de efecto adverso (psicoactivo), tal como uno de "no molestar" en el *smartphone* personal del usuario y otros dispositivos. Por ejemplo, cuando el usuario experimenta un cierto nivel de efectos adversos, las llamadas de los interlocutores preseleccionados se bloquean y/o se responden automáticamente con un mensaje de texto para indicar que el usuario no está disponible, reduciendo potencialmente así la ansiedad durante la sesión de tratamiento;
- 25 cuando se prevé un efecto adverso súbito (por ejemplo, en función de una pauta posológica y/o durante una sesión de tratamiento) se puede emitir una "alerta anticipada". En tal caso, la interfaz puede guiar al usuario a un entorno seguro, ofrecerle la posibilidad de comunicar la situación al destinatario preseleccionado, sugerirle que tenga comida/bebida lista para mitigar el efecto adverso, preparar una dosis de antídoto del dispositivo como precaución de emergencia y/o enviar una notificación a un cuidador y/o médico;
- 30 se puede proporcionar una representación visual en tiempo real del nivel de efecto adverso de un usuario, por ejemplo, tal como un gráfico, organigrama, número, barra, línea o cualquier otra representación visual. Opcionalmente, esta representación la puede ver en todo momento un usuario y/o un médico y/o un cuidador. La representación visual puede incluir datos obtenidos de uno o más de los inhaladores con respecto a una dosis tomada, y algoritmos FC/FD que simulan la FD psicoactiva, el historial del usuario para el uso de inhaladores y su efecto e información detectada.
- 35

La interfaz del médico puede incluir, por ejemplo, la pauta posológica proporcionada por el médico. Esta pauta posológica se puede imponer al usuario o que esté sometida a la aceptación del usuario. Opcionalmente, la pauta posológica incluye un grado de libertad que permite al usuario y/o al dispositivo modificar una pauta posológica sin la intervención o aprobación del médico. En tales casos, el médico puede ser notificado antes y/o después de la sesión de tratamiento.

40

La interfaz del médico también puede configurarse para exponer un conjunto de alertas específicas cuando un usuario alcance ciertos niveles de efectos adversos (por ejemplo, niveles psicoactivos específicos), o cuando el uso esté a punto de alcanzar niveles específicos de efectos adversos, para que así, el médico, pueda rastrear todos los parámetros disponibles mientras el usuario se encuentra en ese estado. Opcionalmente, el médico puede establecer un "mensaje personalizado" que se enviará al usuario una vez que el usuario alcance o esté a punto de alcanzar niveles específicos de efectos adversos.

45

- 50 El médico puede aprobar/rechazar/modificar las pautas de dosificación seleccionadas o solicitadas por el usuario.

Según las realizaciones de la presente divulgación, una interfaz de usuario/médico para obtener entradas de datos de cualquier categoría puede incluir cualquier interfaz que permita los ejemplos anteriores (incluido el control del usuario o la falta del mismo y esquemas visuales, sonido, texto, etc.). Los sensores pueden estar integrados en el dispositivo inhalador o estar asociados o en comunicación de otra manera con el mismo. Los sensores pueden ser sensores especializados o pueden aprovecharse de un dispositivo para otro uso (por ejemplo, estar en comunicación con un marcapasos para las propiedades relacionadas con el corazón).

55

Los sensores ambientales pueden proporcionar información sobre la actividad del usuario como una indicación de la FD y/o el bienestar del usuario. Entre los ejemplos se incluyen sensores de frecuencia cardíaca, sensores de ritmo/movimiento/velocidad y ubicación GPS.

60

EJEMPLO 7

- 65 *Pauta posológica de un principio activo*

A continuación, se muestra una tabla que detalla la dosificación y/o la pauta posológica y las indicaciones para la administración pulmonar de un principio activo, que es el THC de una planta de cannabis, según algunas realizaciones de la presente divulgación.

- 5 La Tabla 4 de más adelante enumera la dosificación y/o la pauta posológica según los síndromes (síntomas, eventos, trastornos y enfermedades), que pueden tratarse y/o que responden terapéuticamente al THC. Una dosis individual o parte de una pauta posológica corresponde a una única cantidad vaporizada predeterminada de THC.

- 10 Los diferentes tratamientos pueden incluir tratamiento profiláctico (tratamiento previo al trastorno/evento), es decir, la administración pulmonar de THC a través del dispositivo que se expone en el presente documento cuando se espere un evento, en función del tiempo y/o circunstancia en la que se puede prescribir una dosis previa al evento; tratamiento brusco o episódico, es decir, la administración pulmonar de THC a través del dispositivo expuesto en el presente documento cuando se produce un episodio y la duración del síntoma o síntomas (el período de tiempo hasta que los síntomas desaparecen); tratamiento semicrónico o crónico, es decir, la administración pulmonar de THC a través del dispositivo expuesto en el presente documento independientemente de la percepción de un síntoma agudo o cuando un evento/síntoma(s) puede(n) durar un período de tiempo prolongado.

- 15 Los tratamientos se exponen en la Tabla 4 de a continuación en función de los grupos anteriores y para pacientes de una envergadura promedio, durante un período de tratamiento de 12 horas.

20

Tabla 4

Síndrome	Dosis de THC
Neurológico	
Lesión cerebral isquémica neonatal	0,1-0,5/kg x 2-6/día
Reflejo de succión deteriorado - retraso del desarrollo	0,1-0,5/kg x 2-6/día
Autismo	0,2-2 mg x 2-4/día
TDAH	0,2-2 mg x 2-4/día
Epilepsia	Prevención: 0,2-2 mg x 2-4/día Ataque: 0,5-5 mg hasta la sedación
Migraña	Prevención: 0,2-0,2 mg x 2-6 Ataque: 0,5-5 mg hasta la sedación
Alzheimer (EA)	0,2-2 mg x 2-4/día
Accidente cerebrovascular	0,2-2 mg x 2-4/día
Trastornos neurodegenerativos	0,2-2 mg x 2-4/día
Distonia	0,2-2 mg x 2-4/día
Enfermedad de Huntington (EH)	0,2-2 mg x 2-4/día
Síndrome de Tourette	0,2-2 mg x 2-4/día
Trastorno de Parkinson	0,2-2 mg x 2-4/día
Apnea del sueño	0,2-2 mg/día antes de dormir
Acúfenos	0,2-2 mg x 2-4/día
Vértigo	0,2-2 mg x 2-4/día
Dolor neuropático	0,2-5mg x 2-4/día
Oftalmológico	
Neurológico	
Glaucoma	0,2-2 mg x 2-4/día
Degeneración macular	0,2-2 mg x 2-4/día
Endocrino	
Diabetes mellitus	0,2-2 mg x 2-4/día
Síndrome premenstrual	0,2-2 mg x 2-4/día
Psiquiátrico	
Depresión	0,2-2 mg x 2-4/día
Esquizofrenia	0,2-2 mg x 2-4/día
Trastornos de ansiedad (pánico, TOC y TEPT)	0,2-2 mg x 2-4/día
Enfermedades autoinmunitarias/mediadas por inflamación	
Artritis	0,2-2 mg x 2-4/día
Osteoporosis/dolor	0,2-2 mg x 2-4/día
Esclerosis múltiple	0,2-2 mg x 2-4/día
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	0,2-2 mg x 2-4/día
Espondiloartritis anquilosante	0,2-2 mg x 2-4/día
Psoriasis	0,2-2 mg x 2-4/día
Artritis psoriásica	0,2-2 mg x 2-4/día
Alergia Prurito	0,2-2 mg x 2-4/día
Retinopatía autoinmune	0,2-2 mg x 2-4/día

(continuación)

Síndrome	Dosis de THC
Hepatitis activa crónica autoinmune	0,2-2 mg x 2-4/día
Celiacúa	10-60 mg/2-6/día
Síndrome	Dosis de THC
Pancreatitis autoinmune (PAI)	0,2-2 mg x 2-4/día
Diabetes mellitus insulino dependiente	0,2-2 mg x 2-4/día
Enfermedad de Ménière	0,2-2 mg x 2-4/día
Musculoesquelético	
Fibromialgia	0,2-2 mg x 2-4/día
Osteoporosis	
Cardiovascular	
Infarto de miocardio	Durante el ataque: 0,5-5 mg hasta la sedación con control de la tensión arterial
Pulmonar	
Asma	0,2-2 mg x 2-4/día
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0,2-2 mg x 2-4/día
Gastroentérico	
Enfermedad intestinal inflamatoria	0,2-2 mg x 2-4/día
Síndrome inflamatoria intestinal	0,2-2 mg x 2-4/día
Urológico/ginecológico	
Vejiga irritable	0,2-2 mg x 2-4/día
Dismenorrea	0,2-2 mg x 2-4/día
De apetito/peso	
Náuseas y vómitos provocados por quimioterapia	0,2-2 mg x 2-4/día
Síndrome consuntivo del VIH	0,2-2 mg x 2-4/día
Anorexia nerviosa	0,2-2 mg x 2-4/día

EJEMPLO 8

5 Plantas que comprenden principio(s) psicoactivo(s)

Los principios psicoactivos afectan al sistema nervioso central de diversas maneras al influir en la liberación de neurotransmisores (mensajeros químicos dentro del sistema nervioso, como la acetilcolina, serotonina, dopamina, norepinefrina) o al imitar sus acciones. Los principios psicoactivos se pueden clasificar en función de sus efectos, tales como, sin limitación, principios sedantes, principios estimulantes, excitantes y potenciadores del estado de alerta mental y la actividad física; principios que reducen la fatiga, potenciadores/supresores del apetito, principios alucinógenos, principios que alteran la percepción, principios que alteran el estado de ánimo, depresores y estimulantes.

15 Los siguientes son algunos ejemplos de plantas que pueden utilizarse como fuente de principio(s) activo(s) vaporizable(s) según las realizaciones de la presente divulgación, por tener propiedades medicinales además de psicoactivas.

20 La amapola real (*Papaver somniferum*; *Papaveraceae*) es conocida por sus efectos analgésicos, sedantes, hipnóticos y alucinógenos en mamíferos. Los principios activos del opio incluyen alcaloides, teniendo en cuenta que se han identificado más de 30 alcaloides en el opio, incluida la morfina, codeína, tebaína, papaverina y otros. Los usos medicinales del opio y/o los principios activos que provienen del opio incluyen analgésicos, tratamiento del dolor intenso (en concreto, la morfina), insomnio junto con dolor o no (láudano), eliminación de la tos (codeína), control de la diarrea y como elixir paregórico.

25 La kava (*Piper methysticum*; *Piperaceae*) es conocida por su actividad sedante, depresora e hipnótica. Los principios activos en la kava incluyen kavalactonas, como kavain, yangonin, 10-metoxiyangonina, 11-metoxiyangonina, 11-hidroxiyangonina, desmetoxiyangonina, 11-metoxi-12-hidroxidihidro kavaina, 7,8-dihidroyangonina, 5-hidroxikavaina, 5,6-dihidroyangonina, 7,8-dihidro kavaina, 5,6,7,8-tetrahidroyangonina, 5,6-deshidrometisticina, metisticina y 7,8-dihidrometisticina. La kavain tiene un efecto analgésico moderado, aproximadamente el doble que el de la aspirina, y actúa como un anestésico suave y tranquilizante. Varias kavalactonas producen varios efectos psicoactivos y se ha demostrado que son útiles como tranquilizantes y activadores del sueño. Se ha demostrado que las hojas, el tallo y la corteza se pueden utilizar como relajantes musculares para aliviar la rigidez y la fatiga muscular y los extractos vegetales se han utilizado como medicamentos contra la ansiedad.

35 La *Datura* spp. (*Datura stramonium*, estramonio o hierba de Jimson; *Solanaceae*; familia Nightshade) es conocida por sus efectos afrodisíacos y alucinógenos en los mamíferos. Los principios activos en el estramonio incluyen alcaloides tropánicos como la atropina, hiosciamina, escopolamina y otros. Los usos del estramonio (planta entera y partes de la misma) y/o los principios activos que provienen del estramonio incluyen la activación del deseo sexual, la

estimulación y, posteriormente, la supresión del sistema nervioso central y alucinaciones inducidas.

El peyote (*Lophophora williamsii*, *Cactaceae*) contiene unos 30-40 alcaloides potentes diferentes, siendo la mescalina el alucinógeno más activo del grupo. El peyote se suele utilizar como estimulante sexual y como alucinógeno.

La ayahuasca (bejuco del alma, *Banisteriopsis caapi*; yagé) incluye muchos alcaloides que inducen actividad alucinógena en humanos y comparten similitudes estructurales con la serotonina. Se ha utilizado como antidepresivo y para inducir alucinaciones.

Otras plantas que comprenden principio(s) activo(s) con propiedades psicoactivas conocidas incluyen, sin limitación: familias de angiospermas, tal como las *Solanaceae* (Nightshade), *Atropa belladonna* (belladona) (alucinógeno), *Datura* spp. (estramonio o hierba de Jimson) (alucinógeno), *Mandragora officinarum* (mandrágora) (alucinógeno), *Nicotiana* spp. (tabaco) (estimulante/depresor), *Rubiaceae* (café), *Papaver somniferum* (amapola real) (depresor), *Erythroxylaceae coca* (coca) (estimulante), *Convolvulaceae* (gloria de la mañana), *Cactaceae*, *Lophophora williamsii* (peyote) (alucinógeno), *Piperaceae*, *Piper methysticum* (kava) (depresor), *Malpighiaceae* y *Banisteriopsis* spp. (ayahuasca) (alucinógeno).

La Tabla 5 resume algunas de las plantas que comprenden principios activos que pueden usarse en el contexto de algunas realizaciones de la presente divulgación.

Tabla 5

Grupo	Subgrupo	Clase química	Ejemplos
Sedantes	Fitocompuestos	Terpenoides	• <i>Mentha piperita</i> • <i>Zanthoxylum schinifolium</i> • <i>Mentha x</i> • <i>Kaempferia galanga</i> • <i>Lactuca virosa</i> • <i>Cichorium intybus</i> • <i>Galphimia glauca</i> (Cav.) • <i>Kuntze</i> (<i>Malpighiaceae</i>) • <i>Aquilaria sinensis</i> • <i>Nardostachys jatamansi</i> • <i>Myricaria elegans</i> Royle (<i>Tamaricaceae</i>)
		Flavonoides	• <i>Albizia</i> • <i>Ziziphus vulgaris</i> • <i>Ziziphus jujuba</i> Mill var. <i>espinosa</i> (Bunge) • <i>Ziziphus jujuba</i> • <i>Valeriana officinalis</i> • Manzanilla • <i>Recutita</i> (L.) • <i>Eremostachys laciniata</i> (L.) Bunge • <i>Lamiaceae</i>
	Fitocompuestos	Alcaloides	• <i>Salvia plebeia</i> (<i>Labiatae</i>) • <i>S. plebeia</i> • <i>Ziziphus vulgaris</i> • <i>Atropa belladonna</i> (L.) • <i>Datura stramonium</i> (L.) (<i>Solanaceae</i>)
		Saponinas	• <i>Ziziphus vulgaris</i> • (<i>Rhamnaceae</i>) Bunge • <i>Ziziphus jujuba</i>
		Quinoides	• <i>Ternstroemia pringlei</i>
Sedantes		Lactonas	• <i>Pusatilla alpine</i> subsp.
		Cinamatos	• <i>Kaempferia galanga</i>
		Nitrito	• <i>Ixora pavetta</i> Vahl. (<i>Rubiaceae</i>)
		Valepotriatos e iridoides	• <i>Valeriana officinalis</i> (L.) (<i>Valerianaceae</i>)

(continuación)

Grupo	Subgrupo	Clase química	Ejemplos
	Compuestos botánicos sedantes no denominados fitoquímicos	Extractos	• <i>Mentha arvensis</i> Linn (<i>Labiatae</i>) • <i>Cissus quadrangularis</i> Linn • <i>Zanthoxylum</i> • <i>Budrunga</i> W exhibida • <i>Byrsocarpus coccineus</i> • <i>Millettia thonningii</i> • <i>Ocimum sanctum</i> y • <i>Securitaca longepedunculaca</i> • <i>Ducrosia anethifolia</i> (DC) Boiss. • (<i>Apiaceae</i>) • <i>Lavandula angustifolia</i> Miller, <i>Melissa officinalis</i> (L.), • <i>Origanum vulgare</i> (L.), <i>Crataegus monogyna</i> Jacq. y <i>Crataegus oxyacantha</i> (L.) • <i>Cecropia pachystachya</i> Mart. • <i>Casimiroa pringlei</i> • <i>Citrus sinensis</i> • <i>Citrus Limon</i> • <i>Ternstroemia pringlei</i> • <i>Ternstroemia sylvatica</i> • <i>Casimiroa edulis</i> • <i>Galphimia glauca</i> y • <i>Cymbopogon citratus</i>
Estimulantes			• Gotu kola • Centella asiática • <i>Hoodia gordonii</i> • Cafeína
			• <i>Catha edulis</i> • <i>Ephedra sinica</i> • Té de coca • Betel • Ginseng • <i>Rhodiola rosea</i>
Alucinógenos			• <i>Lophophora williamsii</i> (peyote) • <i>Datura</i> spp. • <i>Mandragora officinarum</i> (mandrágora) • Peyote • <i>Banisteriopsis</i> spp. (ayahuasca), • <i>Malpighiaceae</i>, alucinógenas • Marihuana (<i>Cannabis</i>)
Depresores			• <i>Papaver somniferum</i> (amapola real) • <i>Papaveraceae</i> • <i>Piper methysticum</i> (kava) • <i>Piperaceae</i>

Aunque la invención se ha descrito junto con sus realizaciones específicas, es evidente que las personas expertas en la materia conocerán muchas alternativas, modificaciones y variaciones. Por consiguiente, se pretende abarcar todas esas alternativas, modificaciones y variaciones que se encuentran dentro del amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, la cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no debe interpretarse como una aceptación de que dicha referencia está disponible como técnica anterior de la presente invención. En la medida en la que se utilicen títulos de sección, estos no deberían interpretarse como necesariamente limitantes.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración pulmonar a un paciente de al menos un principio farmacológicamente activo que se encuentra en un material vegetal, comprendiendo el sistema: un dispositivo inhalador de dosis medida (901, 1601, 1701), configurado para vaporizar al menos una cantidad vaporizada predeterminada del principio farmacológicamente activo tras calentar de forma controlada el material vegetal; un elemento calefactor (1707, 1729, 2306), adaptado para aplicar calor al material vegetal para vaporizar el al menos un principio farmacológicamente activo del material vegetal; un controlador (913, 1607, 1719) asociado con dicho dispositivo inhalador, estando configurado el controlador para controlar la activación del elemento calefactor; estando configurado el controlador para controlar la cantidad vaporizada predeterminada en función de los datos que indican al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido en el paciente por el principio farmacológicamente activo; y una interfaz (905, 1605) operable para interactuar con el paciente y obtener los datos que indican al menos un efecto inducido en el paciente por la cantidad vaporizada del principio farmacológicamente activo, estando configurada dicha interfaz para proporcionar al controlador los datos que indican al menos un efecto farmacocinético y/o al menos un efecto farmacodinámico inducido en el paciente por el principio farmacológicamente activo; en donde la interfaz está programada para recibir como entrada de datos, a través del sistema de circuitos de la interfaz, una indicación intencionada proporcionada por el paciente; en donde la interacción entre la interfaz y el paciente comprende recibir retroalimentación farmacocinética y/o farmacodinámica al recibir al menos una de: una indicación controlada y una indicación semi controlada del paciente; y caracterizado por que al menos uno de la interfaz y el dispositivo inhalador está configurado para modificar la configuración de funcionamiento según una entrada de datos del paciente recibida en tiempo real, comprendiendo la configuración de funcionamiento una dosis y/o pauta posológica para administrar por vía pulmonar al paciente el al menos un principio farmacológicamente activo.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el controlador está configurado para controlar automáticamente la magnitud de una cantidad vaporizada en función de, al menos parcialmente, los datos recibidos a través de la interfaz.
3. El sistema de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el sistema comprende un depósito que contiene el material vegetal.
4. El sistema de la reivindicación 2, en donde el controlador está configurado para seleccionar una segunda cantidad vaporizada a fin de manifestar en el paciente un perfil farmacodinámico reelegido del principio.
5. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la interfaz comprende al menos un sensor configurado para obtener datos.
6. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la interfaz comprende una o más aplicaciones de *software* diseñadas para analizar el estado cognitivo, mental, motor y/o físico del paciente, y en donde los datos se recopilan analizando la entrada de datos del paciente tras la interacción con la una o más aplicaciones de *software*.
7. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el efecto farmacocinético se selecciona del grupo que consiste en: una concentración del principio en un volumen determinado de un fluido corporal y una concentración del principio en una masa determinada de un tejido corporal.
8. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el efecto farmacodinámico pertenece a un perfil farmacodinámico predeterminado, que oscila entre un nivel mínimo de un efecto deseado y un nivel de efecto adverso.
9. El sistema de la reivindicación 8, en donde el efecto farmacodinámico es un efecto psicotrópico y/o un efecto somático.
10. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el material vegetal se selecciona del grupo que consiste en *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, tabaco y *Nicotiana*, y en donde el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinal (CBN), cannabidiol (CBDL), cannabiciolol (CBL), cannabielsoína (CBE), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabitriol (CBT) y nicotina.
11. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el sistema comprende una memoria adaptada para registrar y contener los datos de uso del paciente, y en donde el controlador está configurado para modificar al menos una de una dosis y una pauta posológica según los datos de uso.
12. El sistema de la reivindicación 11, en donde el controlador está configurado para calcular al menos una de la dosis y la pauta posológica por paciente específico, para así mantener al paciente dentro de una ventana terapéutica durante un período de tiempo seleccionado.
13. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el sistema está configurado para obtener los datos a través de la interfaz y administrar al paciente una segunda cantidad vaporizada en un plazo de 0 a 30 minutos desde la administración al paciente de una primera cantidad vaporizada.

14. El sistema de la reivindicación 13, en donde la primera cantidad vaporizada y la segunda cantidad vaporizada se vaporizan respectivamente a partir de sustancias que contienen diferentes composiciones de principio farmacológicamente activo.

5

15. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la interfaz está programada para interactuar con el paciente preguntando al paciente como requisito antes de la inhalación.

FIG. 1 (Técnica Anterior)

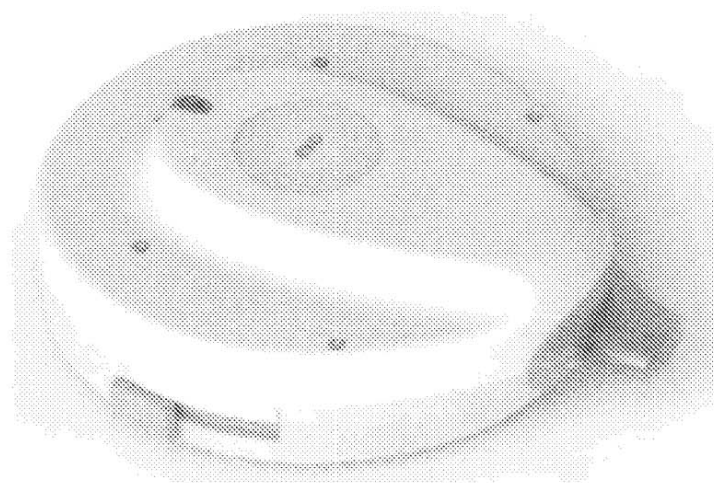


FIG. 2

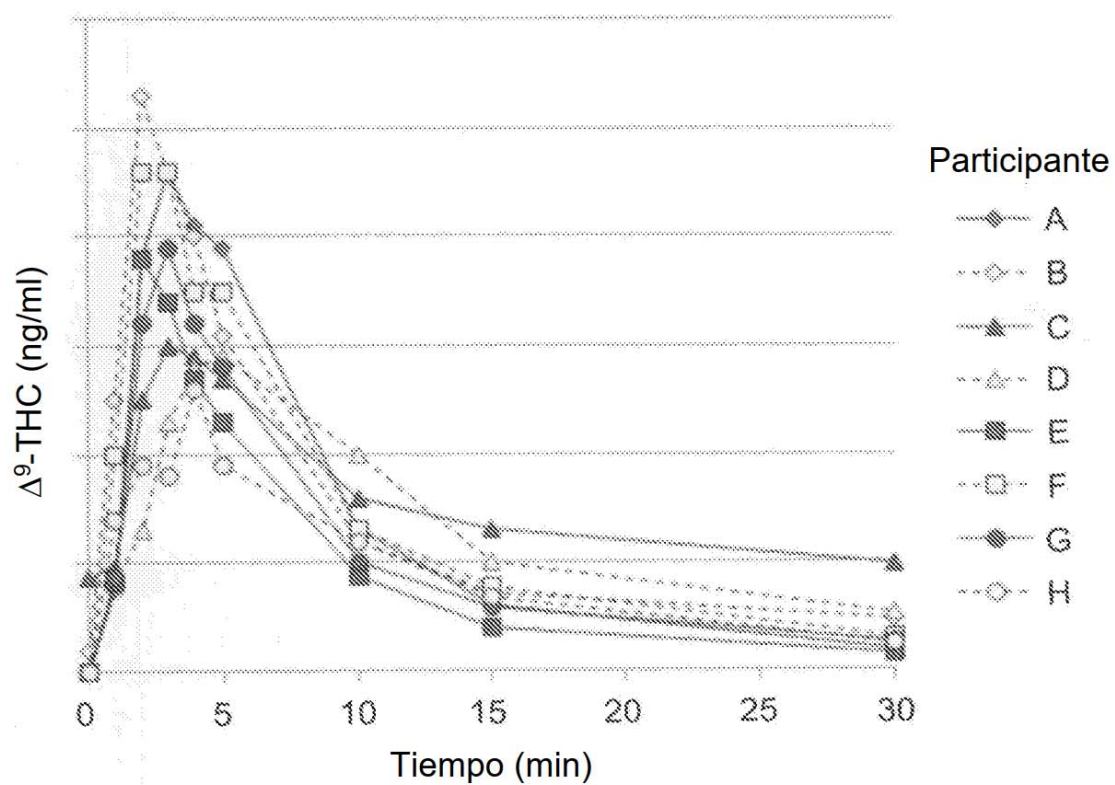


FIG. 3

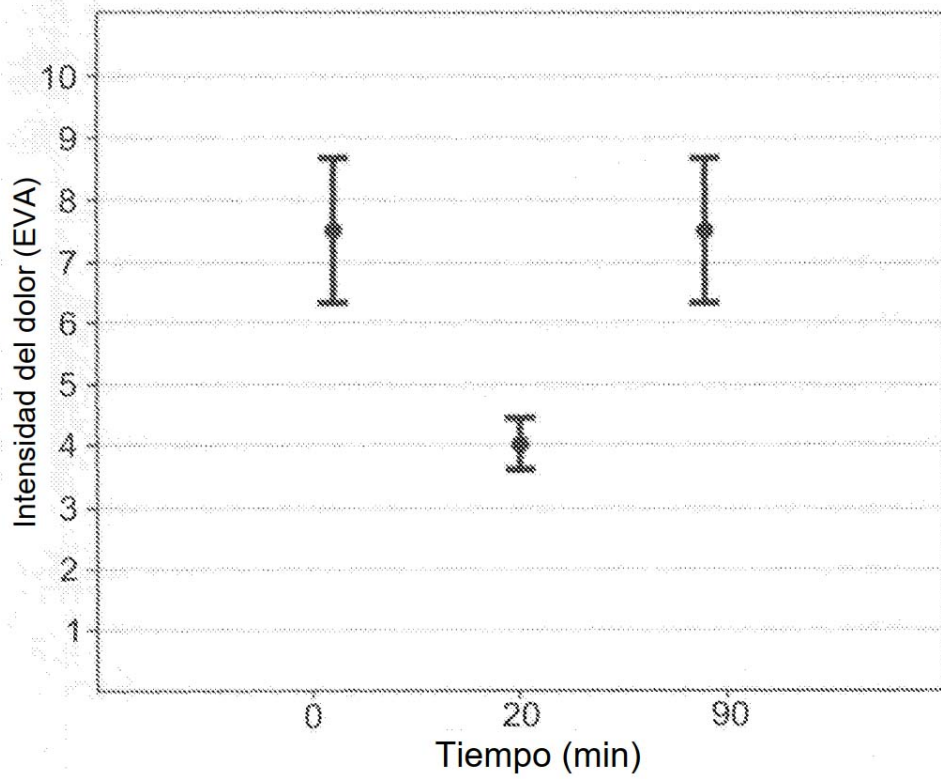


FIG. 4

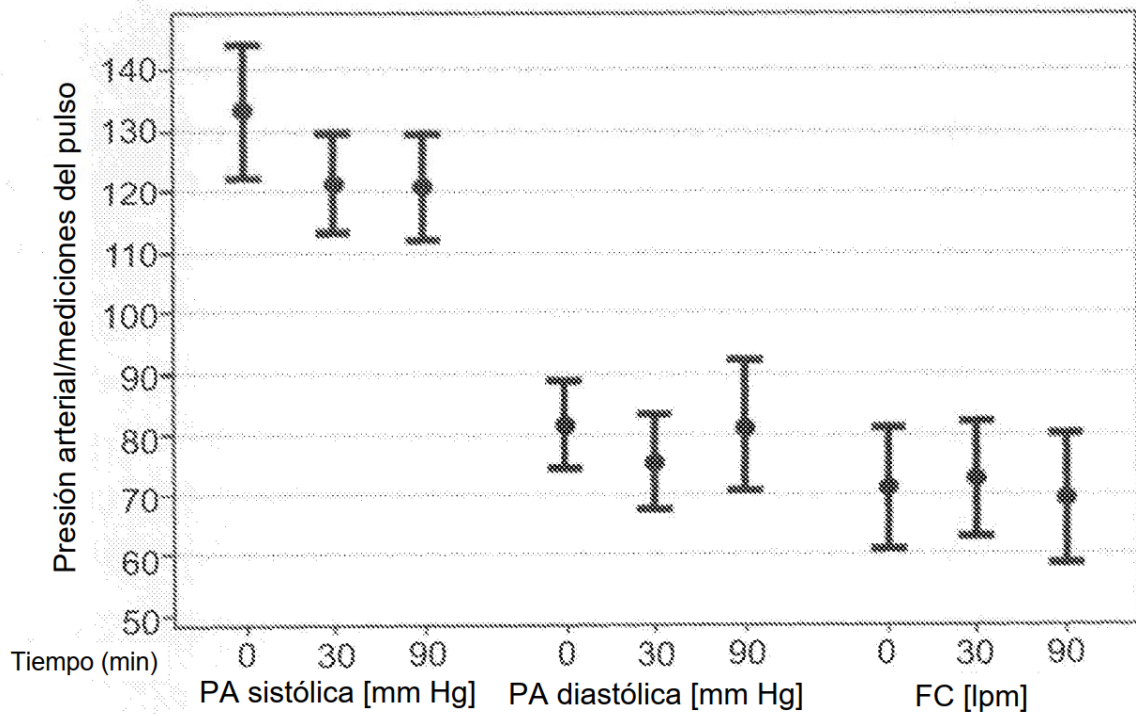


FIG. 5

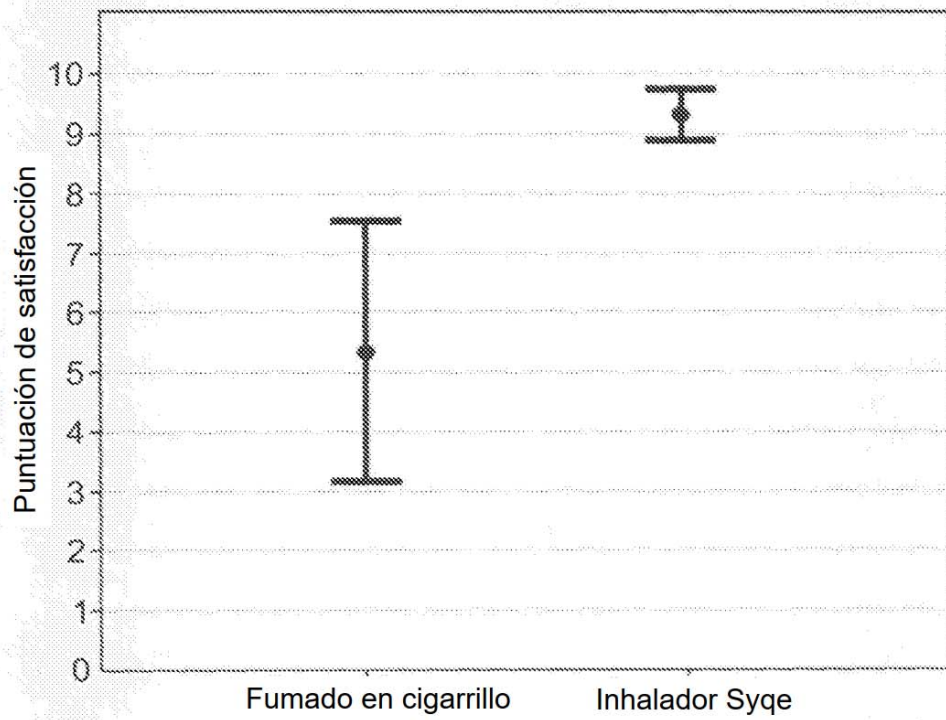


FIG. 6

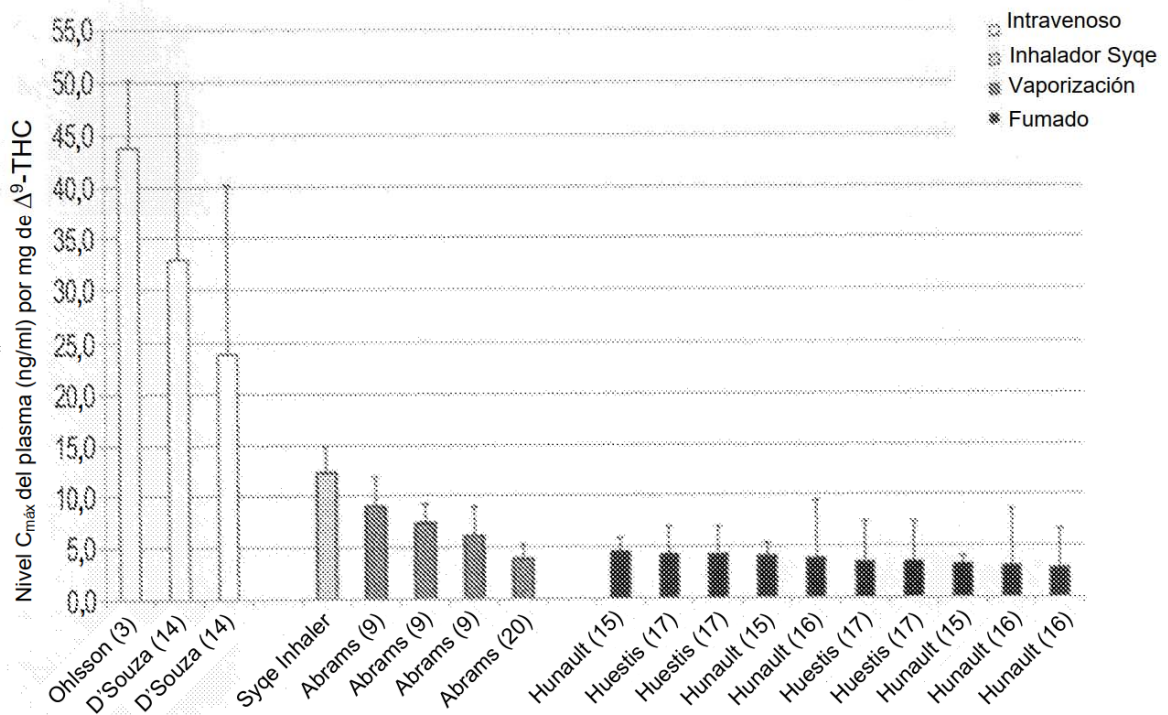


FIG. 7

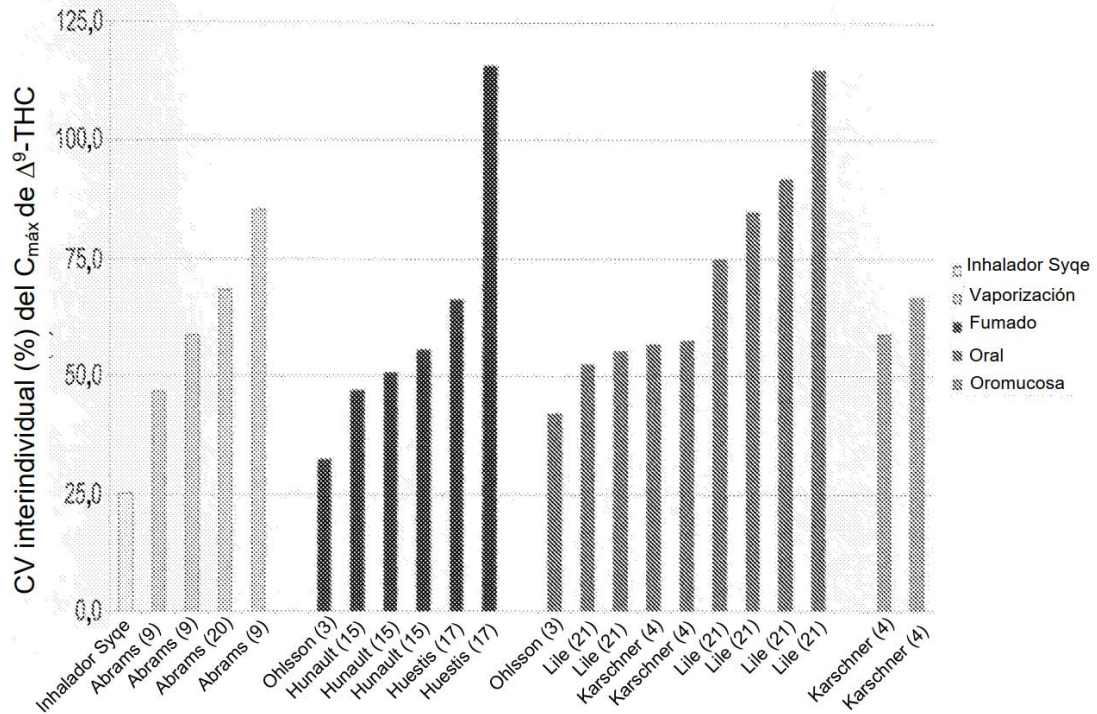
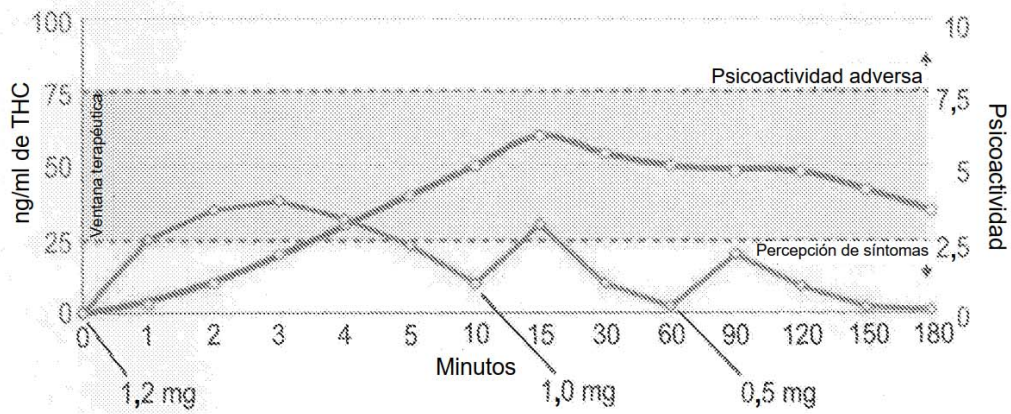


FIG. 8



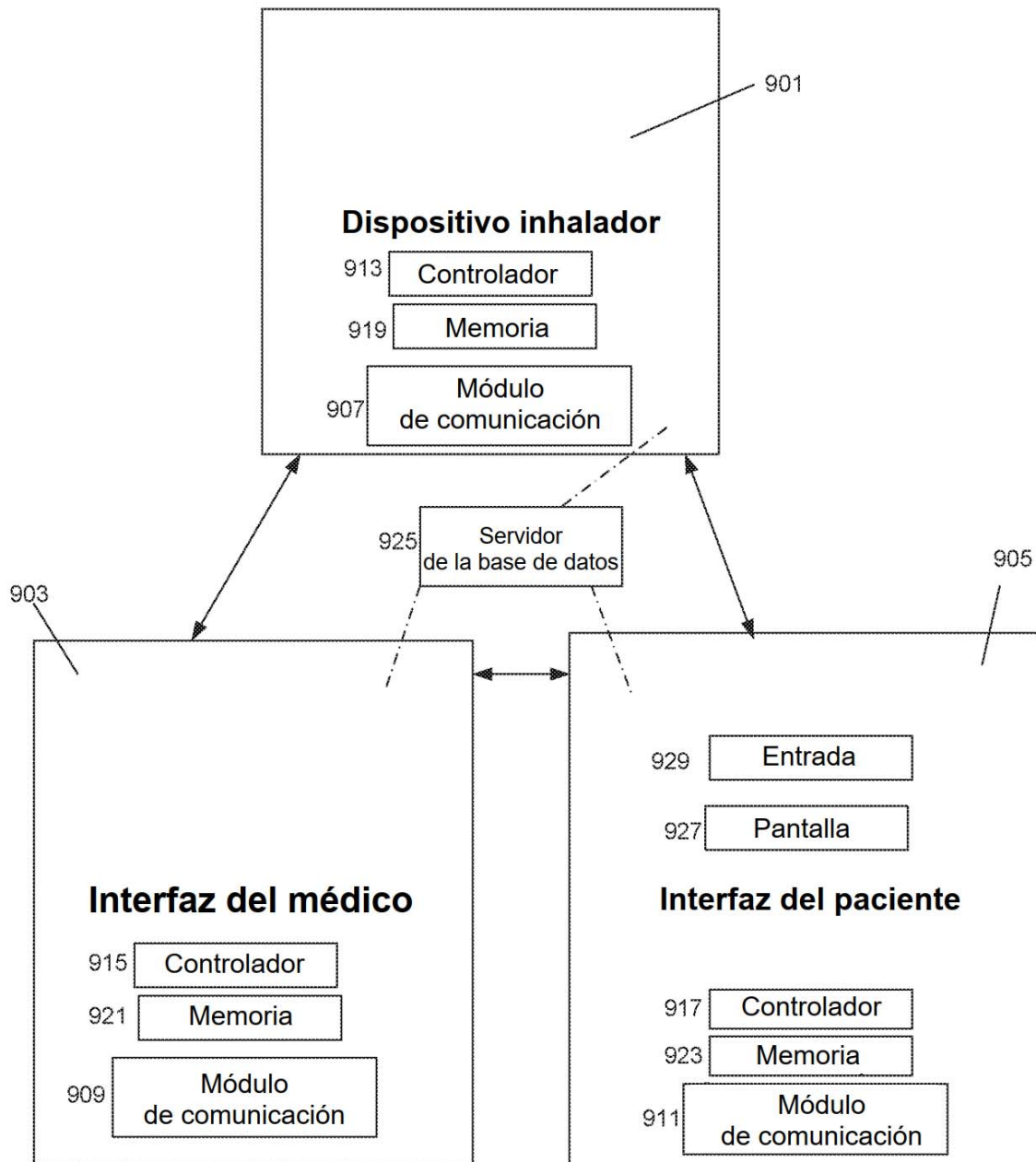


FIG.9

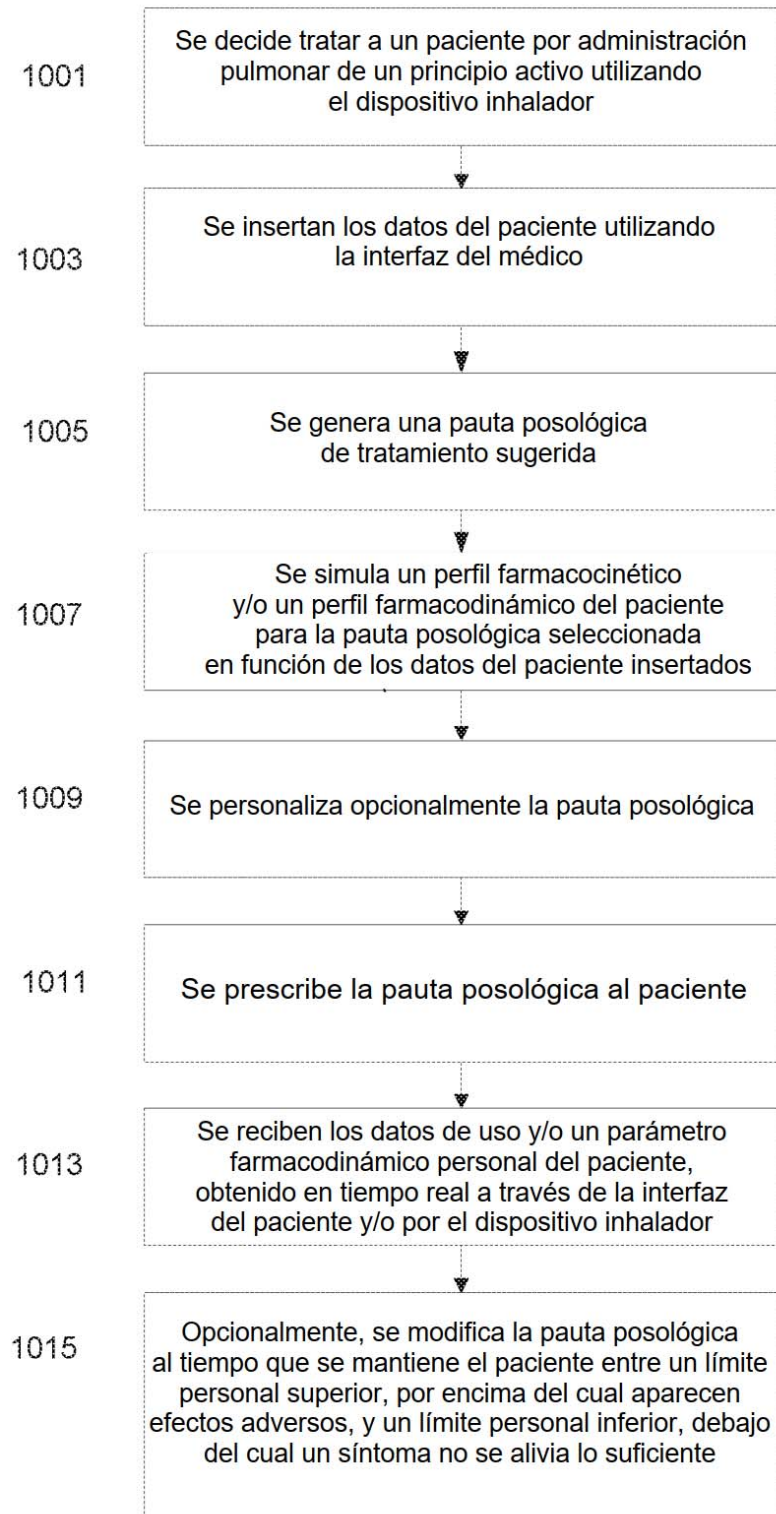
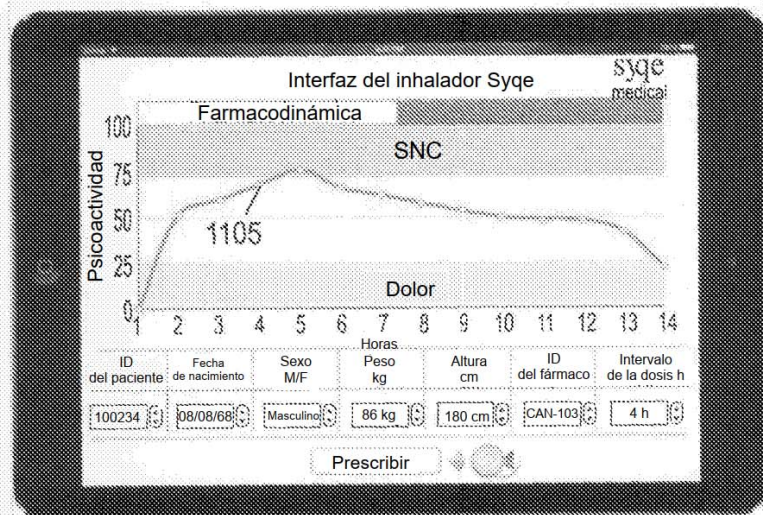
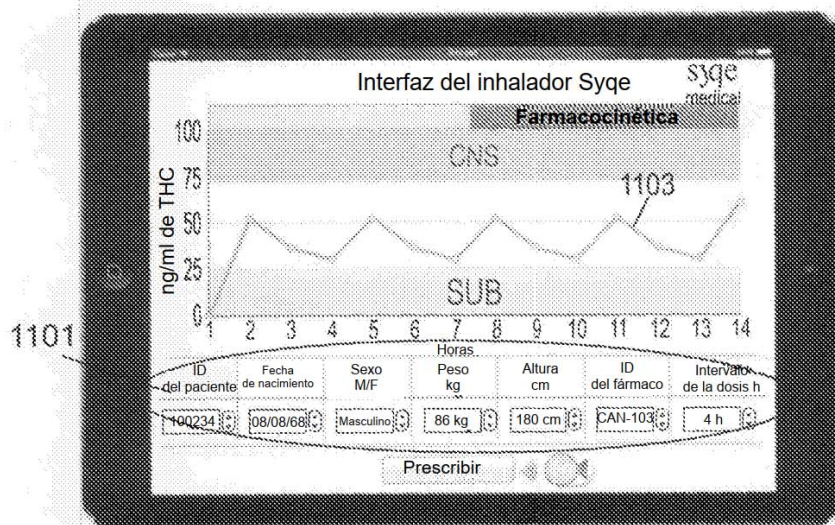
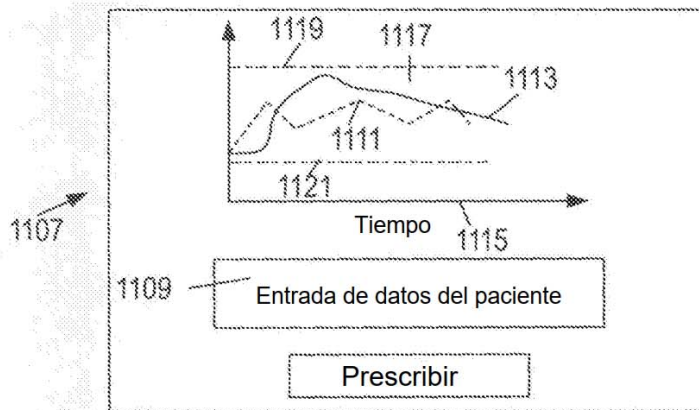


FIG.10



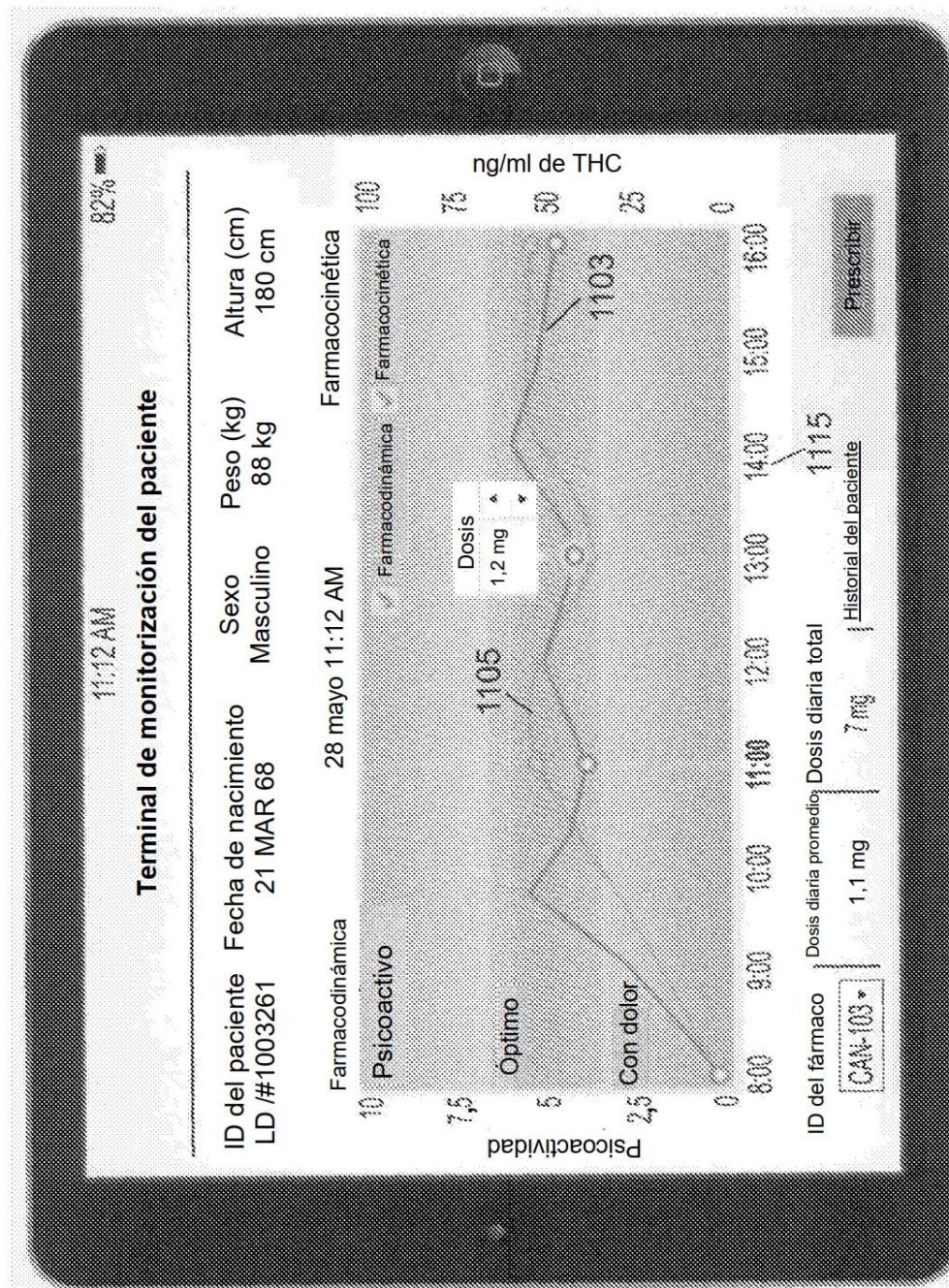


FIG. 11D

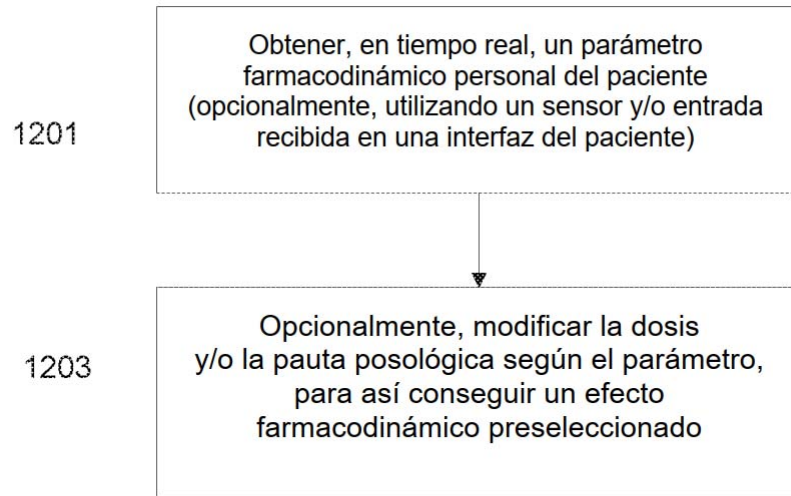


FIG. 12

FIG. 13A

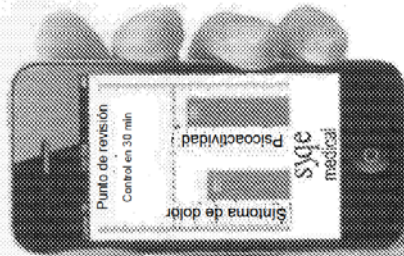


FIG. 13B

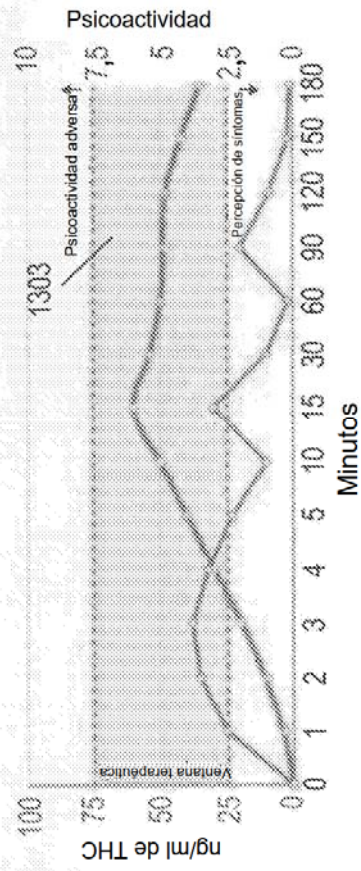


FIG. 13C



FIG. 13D

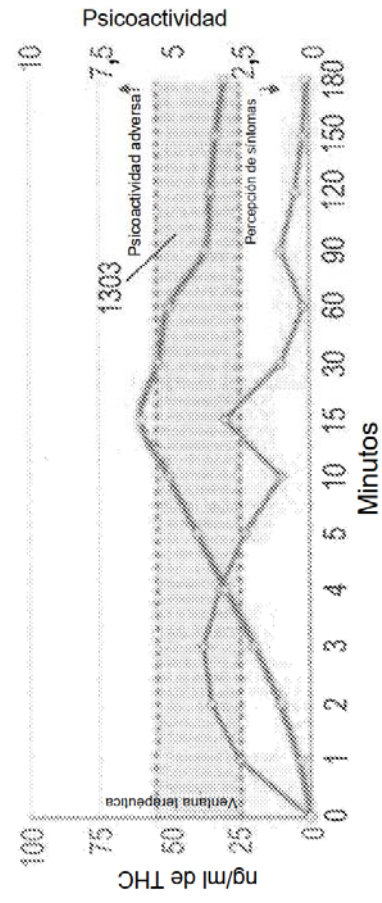




FIG. 13E

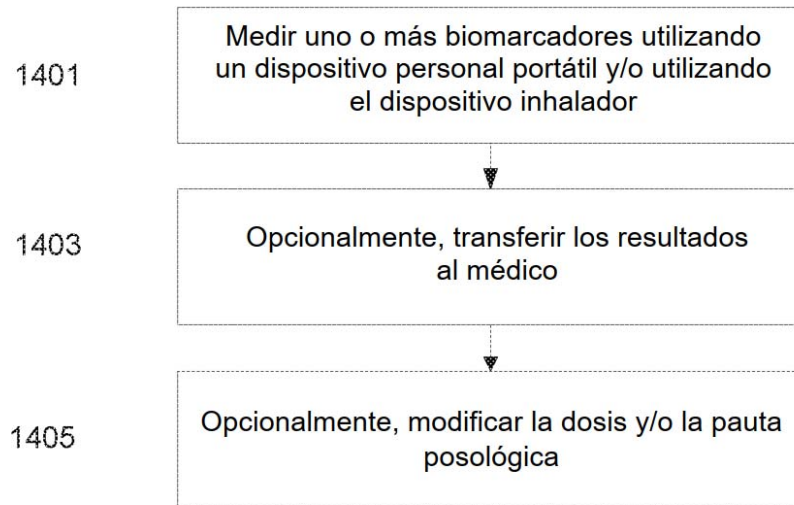


FIG. 14

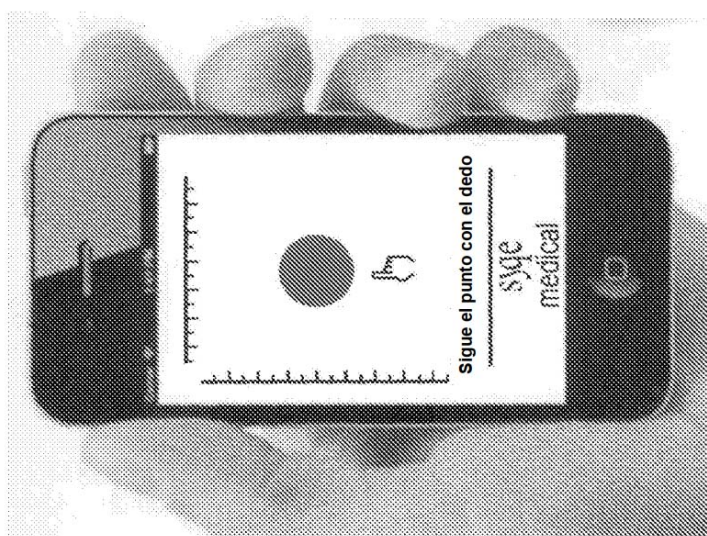


FIG. 15A

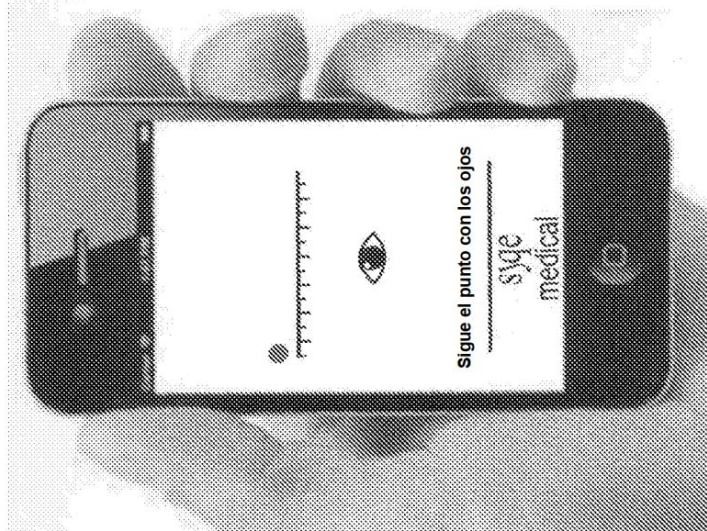


FIG. 15B

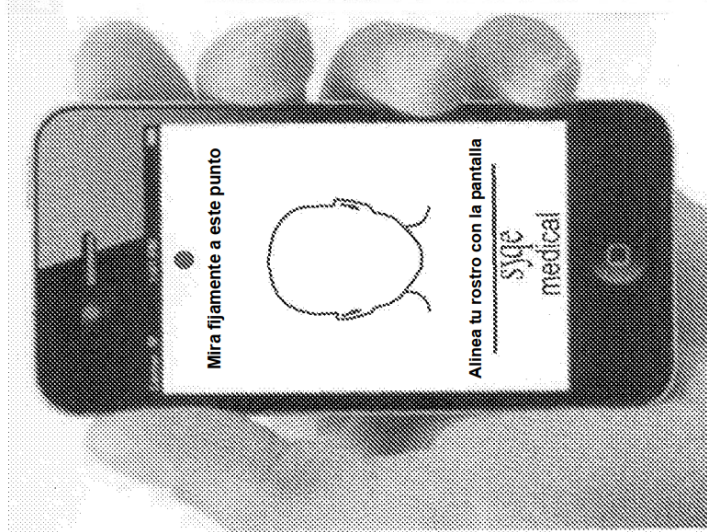


FIG. 15C

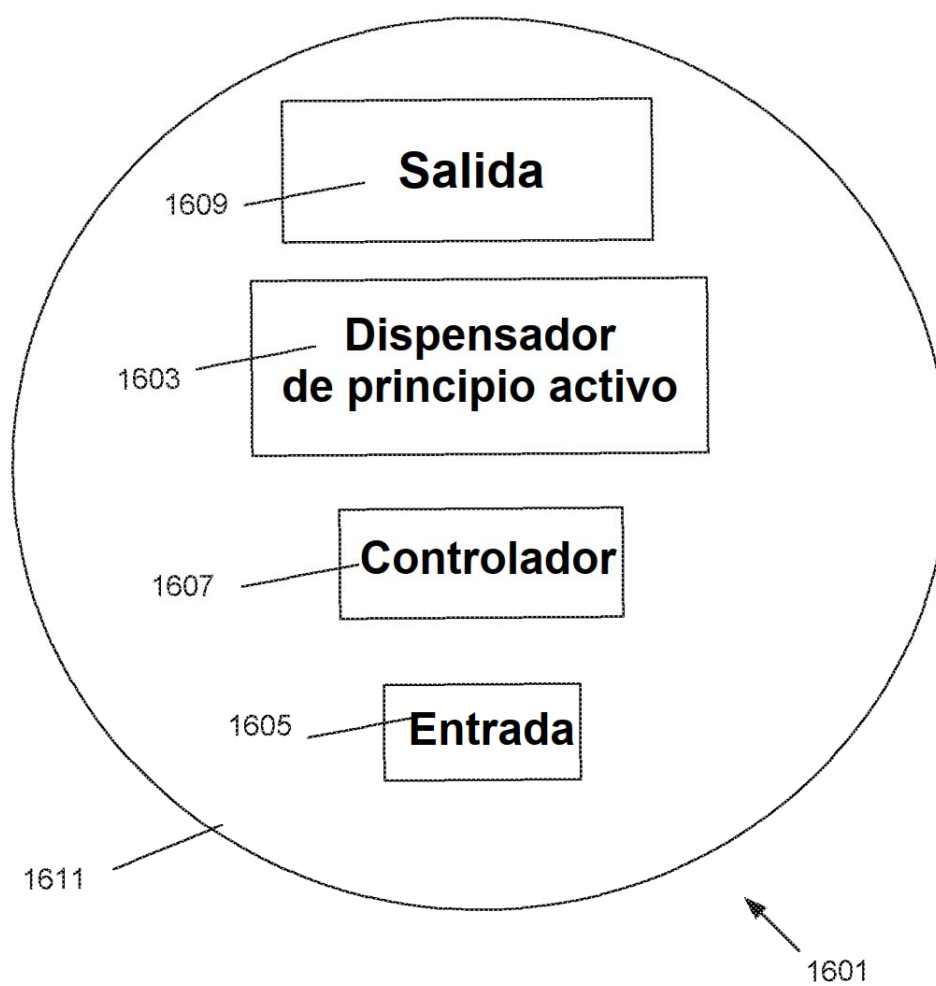


FIG. 16

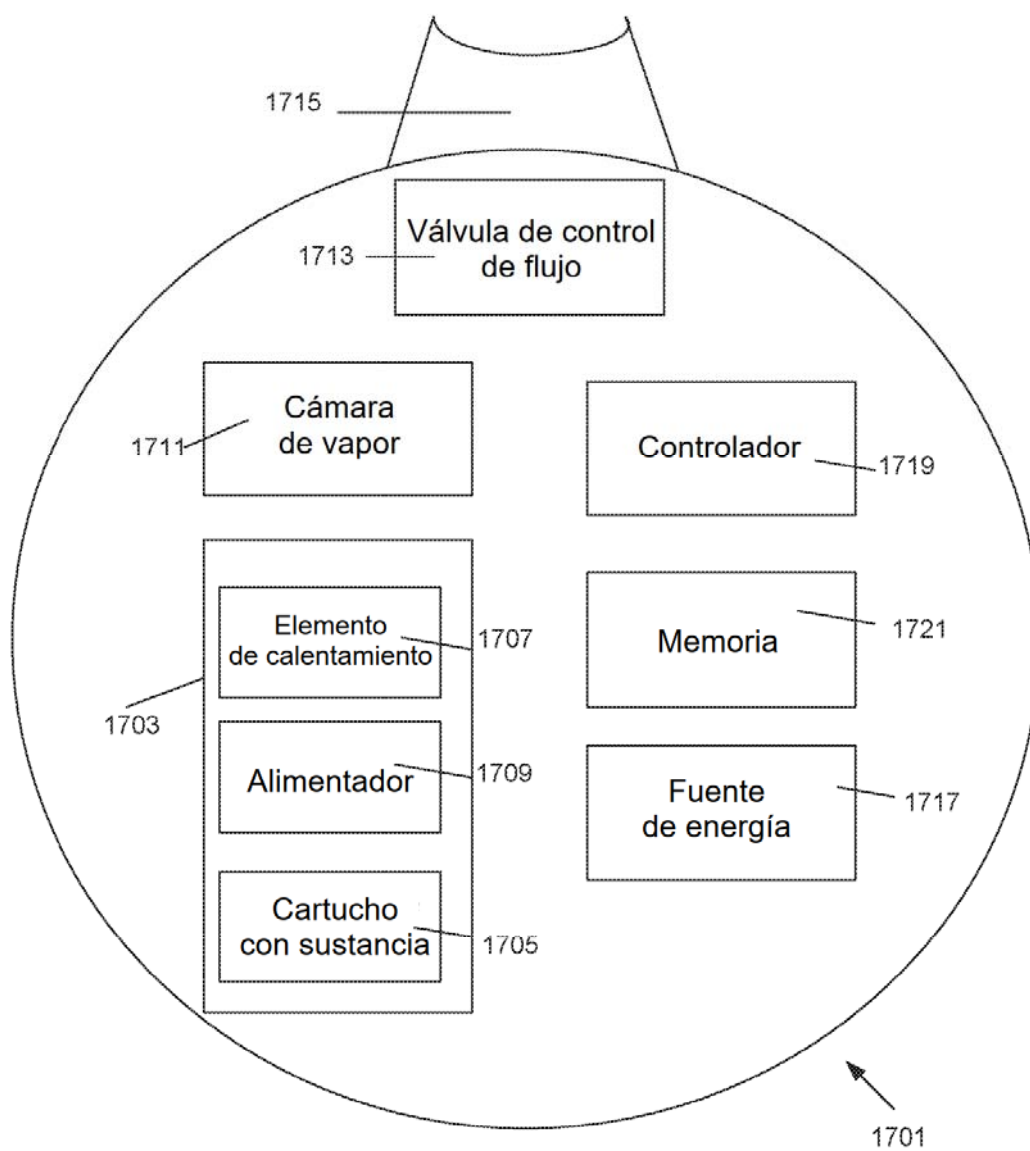


FIG. 17A

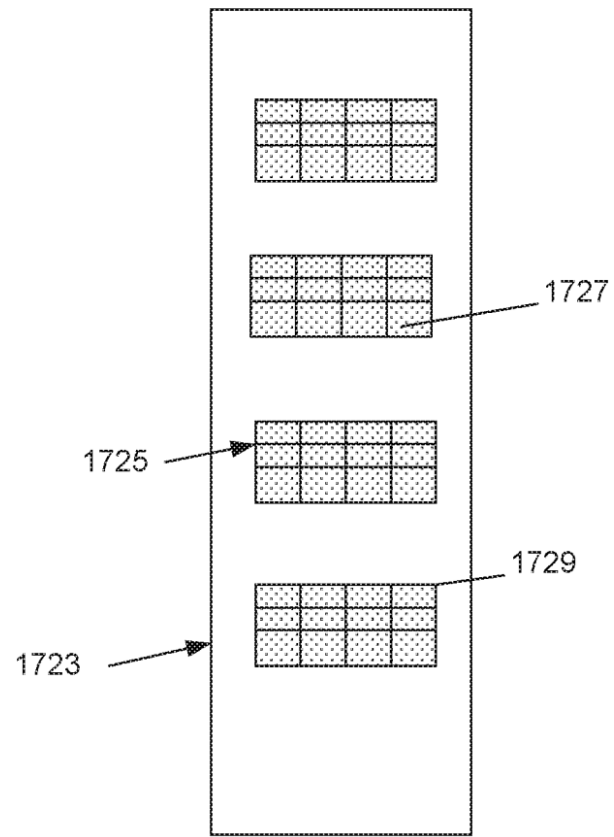


FIG. 17B

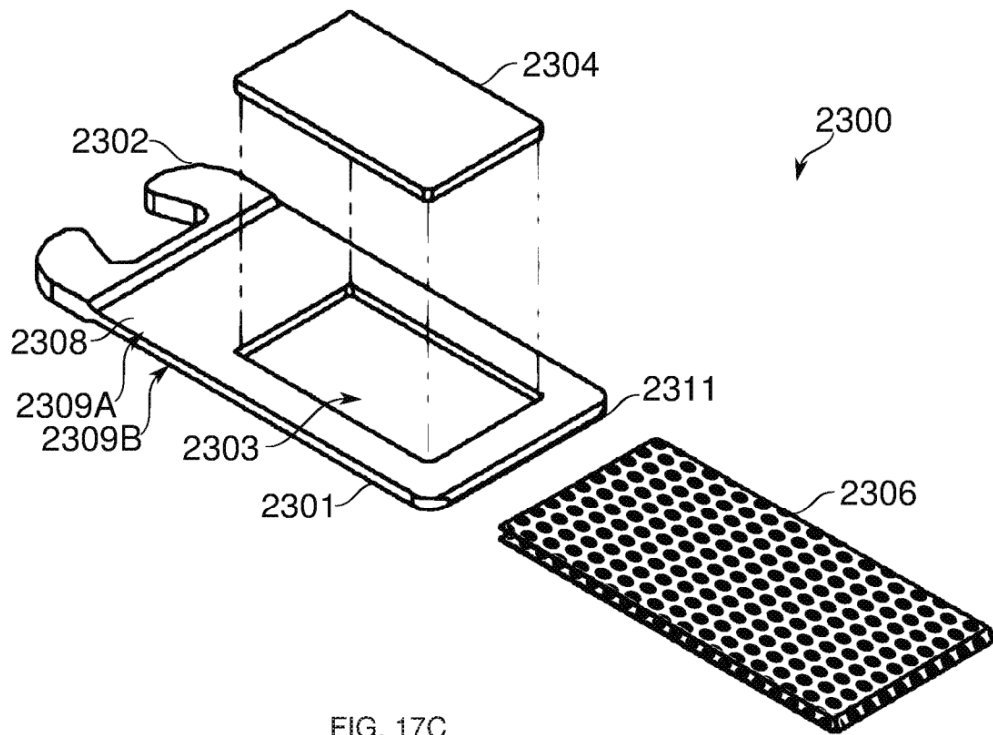


FIG. 17C

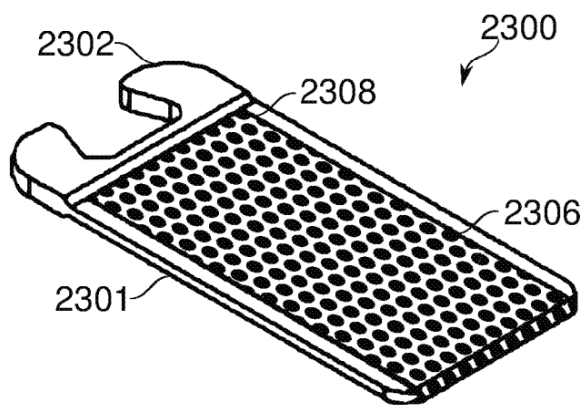


FIG. 17D

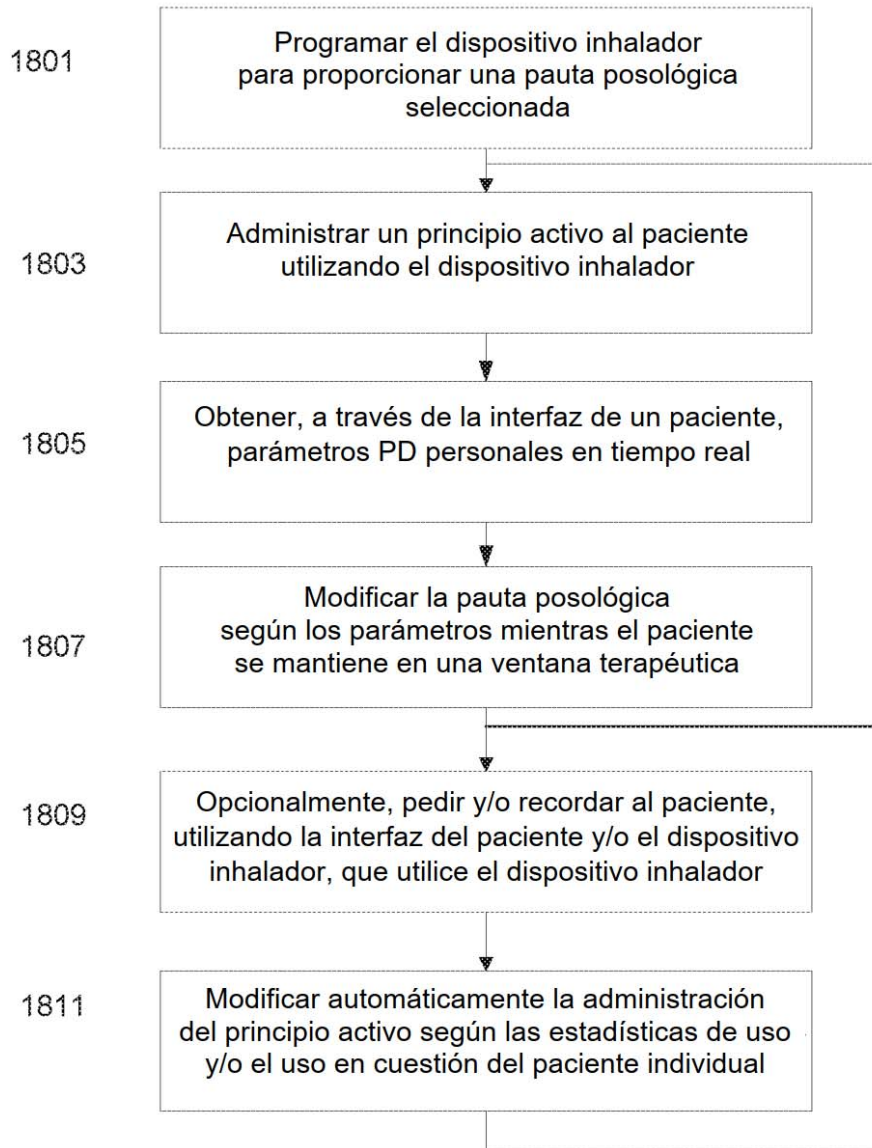


FIG. 18

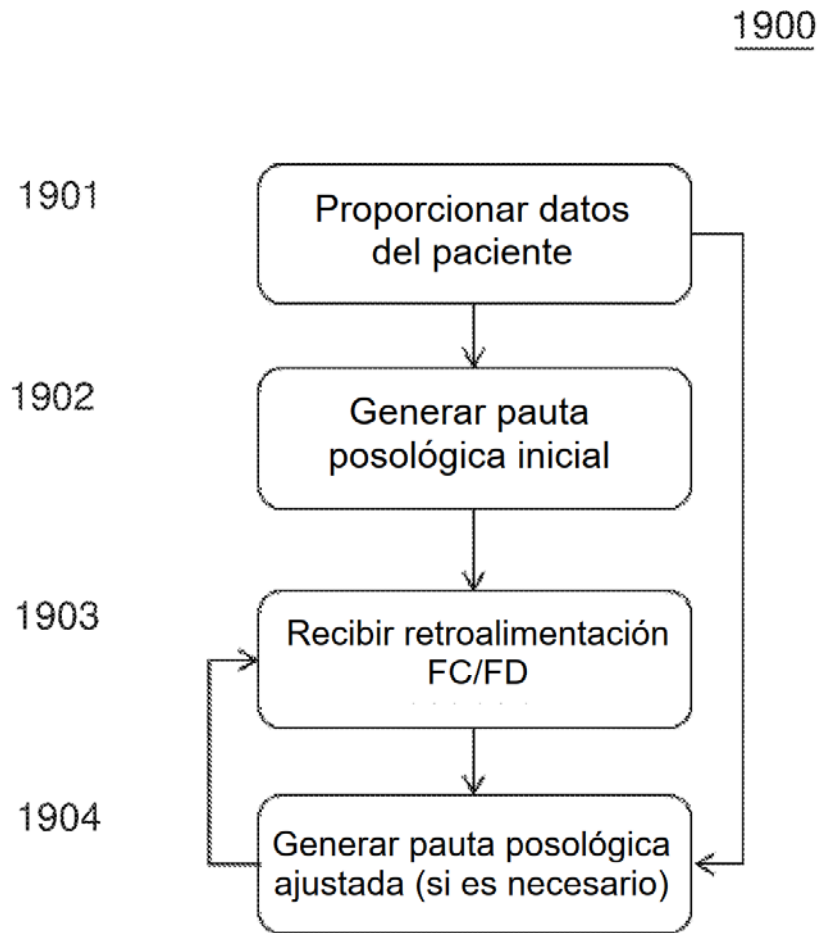


FIG. 19

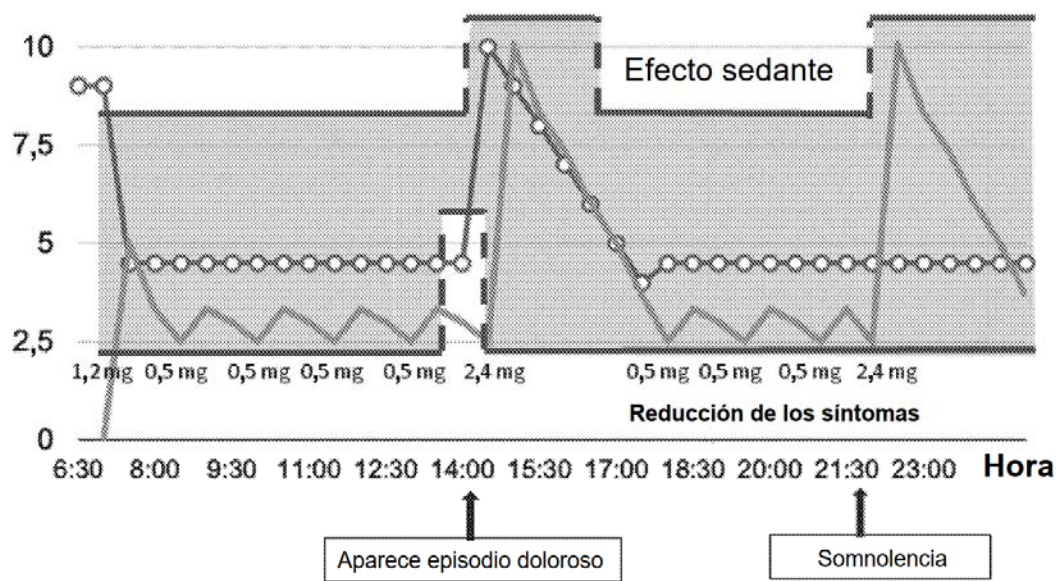


FIG. 20

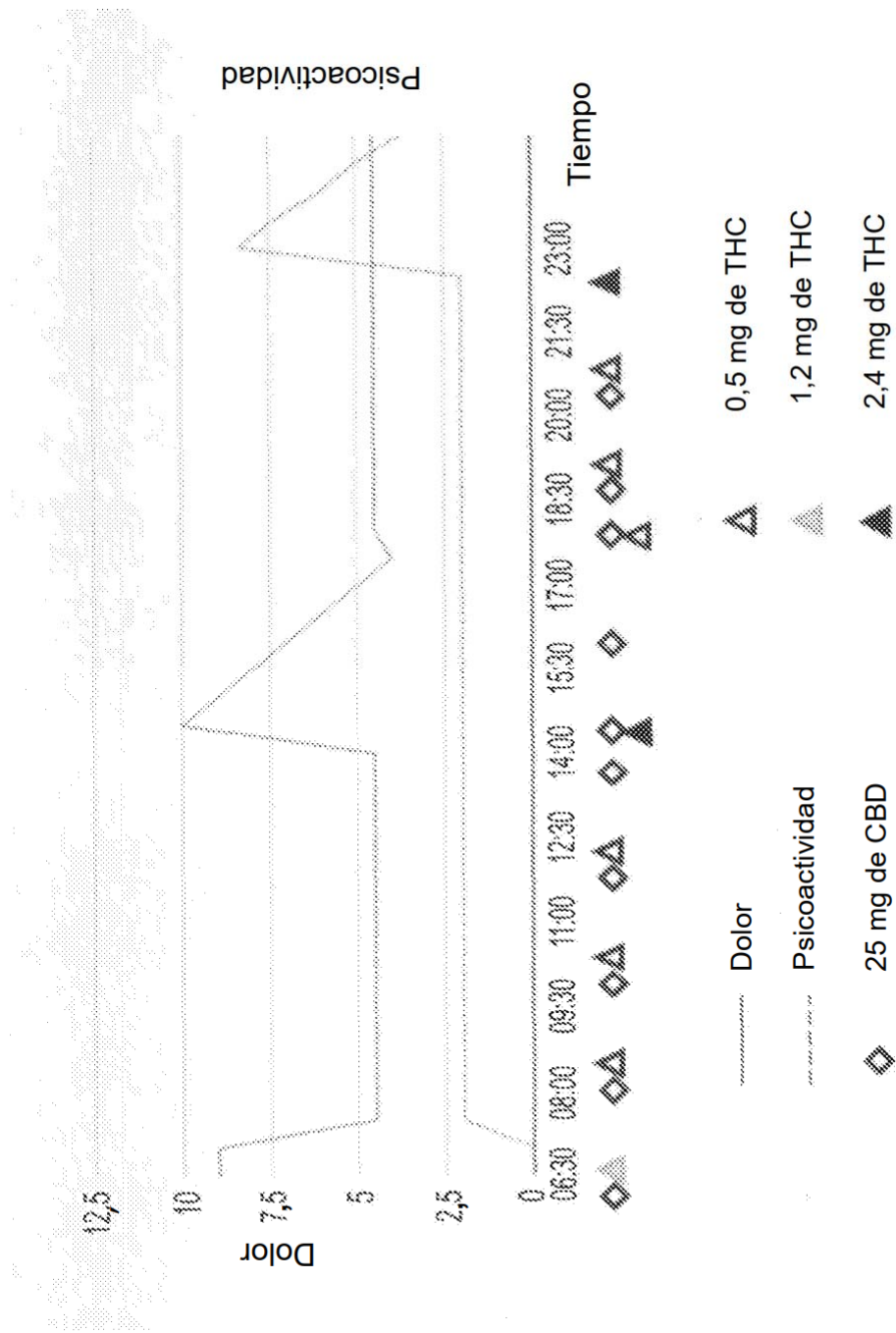


FIG. 21