



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

(21) PI0710604-1 A2



(22) Data de Depósito: 04/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)

(51) Int.CI.:
A61M 11/00 2006.01

(54) Título: DISPOSITIVO DE INALAÇÃO DE DOSAGEM VARIÁVEL

(30) Prioridade Unionista: 04/04/2007 US 11/696.683,
05/04/2006 US 60/789.290

(73) Titular(es): Microdose Technologies, Inc.

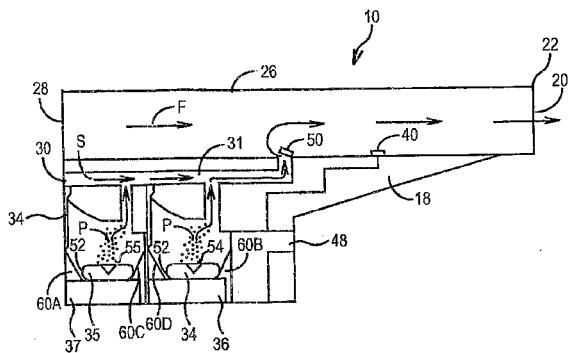
(72) Inventor(es): Adan Akerman, Anand V. Gumaste, Leo B.
Kriksunov, Scott Fleming

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007066005 de 04/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/121097 de 25/10/2007

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE INALAÇÃO COM DOSE VARIÁVEL. Um inalador contendo um ou mais mecanismos vibradores em uma ou mais câmaras de distribuição de pó para distribuição de doses variáveis de um agente terapêutico ou droga.



PIOTI0604-1

DISPOSITIVO DE INALAÇÃO COM DOSE VARIÁVEL

A presente invenção refere-se genericamente ao campo de dispositivos de inalação. A invenção tem utilidade específica em dispositivos de inalação que utilizam vibração para facilitar a suspensão de drogas ou agentes terapêuticos, em forma de pó ou líquida em um fluxo de gás inalado (por exemplo, ar inalado) e será descrita com relação a essa utilidade, embora outras utilidades sejam consideradas.

Certas doenças do trato respiratório são conhecidas por responderem ao tratamento pela aplicação direta de drogas ou agentes terapêuticos. Como essas drogas ou agentes são mais prontamente disponíveis em forma de pó seco, sua aplicação é mais convenientemente realizada por inalação do material em pó através do nariz ou boca. Essa forma em pó resulta em melhor utilização do agente ou droga em que o agente ou droga é depositado exatamente no local desejado e onde sua ação pode ser necessária; consequentemente, doses muito minúsculas do agente ou droga são freqüentemente igualmente tão eficazes quanto as doses maiores administradas por outros meios, com uma redução acentuada consequente na incidência de efeitos colaterais indesejáveis incluindo risco ou custo e dose inferior ou em excesso. Alternativamente, o agente ou droga nessa forma pode ser utilizado para tratamento de doenças diferentes daquelas do sistema respiratório. Quando o agente ou droga é depositado nas áreas de superfície muito grande dos pulmões, pode ser muito rapidamente absorvido na corrente sanguínea; consequentemente, esse método de aplicação pode ocupar o lugar de administração por injeção, tablete ou

outro meio convencional.

É a opinião da indústria farmacêutica que a biodisponibilidade da maioria das drogas seja ótima quando as partículas de droga distribuídas para o trato respiratório estão entre aproximadamente 1 e 5 microns de tamanho. Entretanto, a distribuição de partículas de droga nessa faixa de tamanho apresenta vários problemas:

(1) partículas de tamanho pequeno desenvolvem uma carga eletrostática durante fabricação e armazenagem. Isso faz com que as partículas aglomerem ou agreguem, resultando em torrões de partículas, que têm um tamanho efetivo maior do que aproximadamente 5 microns. A probabilidade de esses torrões grandes entrarem até o fundo dos pulmões então diminui. Isso por sua vez resulta em uma percentagem menor da droga ser disponível para o paciente para absorção.

(2) a quantidade de droga ativa que necessita ser distribuída ao paciente pode ser da ordem de apenas alguns (por exemplo, 10s) microgramas. Por exemplo, albuterol, no caso de uma droga utilizada em asma, é normalmente 25 a 50 microgramas. O equipamento de fabricação atual pode distribuir eficazmente alíquotas de drogas em faixa de dose de miligrama com precisão aceitável. Portanto, a prática padrão é misturar a droga ativa com uma carga excipiente ou agente de volume como lactose. Esse aditivo também faz com que a droga "flua facilmente." Essa carga também é denominada veículo uma vez que as partículas da droga também aderem a essas partículas através de ligações químicas ou eletrostáticas. Essas partículas de veículo são muito maiores do que as partículas de droga em tamanho. A capacidade do inalador de pó seco separar droga a partir do

veículo é um parâmetro de desempenho importante na eficácia do desenho.

(3) Partículas de droga ativa com tamanhos maiores do que aproximadamente 5 microns serão depositadas 5 na boca ou garganta. Isso introduz outro nível de incerteza uma vez que a biodisponibilidade e absorção da droga nesses locais é diferente dos pulmões. Inaladores de pó seco necessitam minimizar a droga depositada nesses locais para reduzir a incerteza associada à biodisponibilidade da 10 droga.

Inaladores de pó seco (DPIs) da técnica anterior têm normalmente um meio para introduzir a droga (droga ativa mais veículo) em uma corrente de ar em alta velocidade. A corrente de ar em alta velocidade é utilizada 15 como o mecanismo primário para romper o torrão de partículas micronizadas ou separar as partículas de droga a partir do veículo. Vários dispositivos de inalação úteis para dispensar essa forma em pó de medicamento são conhecidos na técnica anterior. Por exemplo, nas patentes 20 US números 3.507.277; 3.518.992; 3.635.219; 3.795.244 e 3.807.400, dispositivos de inalação são revelados tendo meio para perfuração de uma cápsula que contém um medicamento em pó, que após inalação é aspirado para fora da cápsula perfurada e para dentro da boca do usuário. 25 Várias dessas patentes revelam meios de propulsão, que após inalação auxiliam a dispensar o pó para fora da cápsula, de modo que não é necessário se basear unicamente no ar inalado para sucção de pó a partir da cápsula. Por exemplo, na patente dos Estados Unidos número 2.517.482, um 30 dispositivo é revelado tendo uma cápsula contendo pó,

colocada em uma câmara inferior antes da inalação, onde é perfurada por depressão manual de um pino de perfuração pelo usuário. Após perfuração, a inalação é iniciada e a cápsula é puxada para dentro de uma câmara superior do dispositivo onde se move em todas as direções para causar dispensação de pó através dos furos perfurados e para dentro da corrente de ar inalada. A patente dos Estados Unidos número 3.831.606 revela um dispositivo de inalação tendo múltiplos pinos de perfuração, meios de propulsão, e uma fonte de energia independente para operar o meio de propulsão via manipulação manual externa, de modo que após inalação o meio de propulsão auxilia a dispensar o pó na corrente de ar inalado. Vide, também a patente dos Estados Unidos número 5.458.135.

A descrição acima da técnica anterior é tomada amplamente a partir da patente dos Estados Unidos número 3.948.264 de Wilke e outros, que revelam um dispositivo para facilitar inalação de uma medicação em pó que inclui uma porção de corpo tendo canais de entrada de ar primário e secundário e um canal de saída. O canal de entrada secundário provê um invólucro para uma cápsula contendo a medicação em pó e o canal de saída é formado como um bocal que se projeta a partir do corpo. Uma estrutura de perfuração de cápsula é fornecida, que após rotação coloca um ou mais furos na cápsula de modo que mediante vibração da cápsula por um vibrador eletromecânico, a droga em pó pode ser liberada a partir da cápsula. O meio de perfuração, revelado em Wilke e outros, inclui três agulhas de perfuração acionadas por mola, radialmente montadas, montadas em uma câmara de forma trocóide. Após rotação

manual da câmara, movimento radial para dentro simultâneo das agulhas perfura a cápsula. A rotação adicional da câmara permite que as agulhas sejam retraídas por suas montagens de mola para suas posições originais para retirar

5 as agulhas a partir da cápsula. O vibrador eletromecânico inclui, na extremidade mais interna, uma haste de êmbolo de vibração que se projeta para dentro da interseção do canal de entrada e canal de saída. Conectado à haste de êmbolo encontra-se um vibrador solenóide mecânico para energizar a

10 hastes para vibrar. O vibrador é acionado por uma célula elétrica de energia elevada e é ativado por um interruptor de botão externo. De acordo com Wilke e outros, após inalação através de um canal de saída e pressão simultânea de um interruptor para ativar o meio de vibração

15 eletromecânico, ar é aspirado através de um ou mais canais de entrada e a corrente de ar através de um canal de entrada secundário eleva a cápsula contra uma haste de êmbolo em vibração. A cápsula é assim vibrada rapidamente com o pó sendo fluidificado e dispensado a partir dos furos

20 nela perfurados. Essa técnica é comumente utilizada na fabricação para dispensar pó através de uma tremonha onde a tremonha é vibrada para fluidificar o pó e mover o mesmo através da saída de tremonha. Os furos perfurados na cápsula representam a saída de tremonha. A corrente de ar

25 através do canal de entrada auxilia na retirada de pó a partir da cápsula e carrega esse pó através do canal de saída até a boca do usuário. Wilke e outros revelam ainda que o meio vibrador eletromecânico pode ser colocado em um ângulo reto em relação à câmara de entrada e que a

30 amplitude e freqüência de vibração podem ser alteradas para

regular características de dispensação do inalador.

O vibrador no inalador revelado; de Wilke e outros, é um dispositivo eletromecânico que consiste em uma haste acionada por um vibrador de solenóide. De acordo com 5 Wilke e outros, esse meio eletromecânico pode ser um motor que aciona um came. Uma desvantagem da implementação de inalador como revelado por Wilke é o movimento mecânico relativamente grande exigido da haste para efetivamente vibrar a cápsula. O movimento grande da haste, normalmente 10 em torno de 100s de microns, é necessário devido à elasticidade das paredes da cápsula e inércia da droga e cápsula.

Vibradores de solenóide têm freqüências operacionais menores do que cinco kHz. Essa freqüência 15 operacional tende a ser barulhenta e, portanto, não é desejável quando incorporada em um inalador de pó seco a partir da perspectiva de um paciente. Uma desvantagem adicional dos acionadores eletromecânicos de Wilke é a exigência para uma fonte de energia elevada, desse modo 20 exigindo uma fonte de bateria grande ou alterações de freqüência da embalagem de bateria para ondeais portáteis. Essas duas características não são desejáveis a partir de um ponto de vista de segurança do paciente e "facilidade de uso".

25 O inalador de Wilke, e outros, se destina principalmente a reduzir a quantidade de pó deixada para trás na cápsula em relação a outros inaladores citados na revelação da patente. Entretanto, Wilke e outros não tratam da necessidade de desagregar o pó em tamanhos de partícula 30 ou grupos menores do que 6 microns em tamanho como exigido

para distribuição eficaz da medicação nos pulmões; em vez disso Wilke e outros, como inaladores da técnica anterior, continuam a se basear em uma velocidade da corrente de ar para desagregar o pó ejetado para dentro da corrente de ar, 5 em tamanhos de partícula apropriados para distribuição para os pulmões.

Outro dispositivo de inalação da técnica anterior é revelado na patente dos Estados Unidos número 5.284.133 de Burns e outros. Nesse dispositivo, uma medicação líquida 10 é atomizada por um dispositivo ultra-sônico como um elemento piezo. Uma corrente de ar, normalmente em uma velocidade elevada, ou um propelente então carrega as partículas atomizadas para o paciente. Entretanto, a energia necessária para atomizar a medicação líquida no 15 nebulizador é proibitivamente elevada, tornando essa abordagem para a distribuição de drogas para os pulmões, principalmente, somente exequível como uma unidade de mesa.

Os dispositivos da técnica anterior têm, portanto diversas desvantagens incluindo:

20 - o desempenho dos inaladores da técnica anterior depende da taxa de fluxo gerada pelo usuário. A taxa de fluxo mais baixa pode não resultar no pó sendo totalmente desagregado e, consequentemente, afetar adversamente a dose distribuída para o paciente.

25 - inconsistência na biodisponibilidade das drogas a partir de dose para dose devido à falta de consistência no processo de desagregação.

- grandes exigências de energia para acionar inaladores de base eletromecânica, que aumentam o tamanho 30 dos dispositivos.

Outra desvantagem dos dispositivos da técnica anterior é a capacidade de distribuir somente uma dose fixa da droga para o paciente, enquanto as necessidades do paciente com relação à dosagem da droga podem variar dependendo estado atual da condição médica do paciente. Por exemplo, um paciente diabético pode necessitar de quantidades diferentes de insulina baseado em medição de concentração de glicose no sangue do paciente.

Na patente dos Estados Unidos no. 5.694.920 expedida em 9 de dezembro de 1997, cessionária à cessionária comum, Microdose Technologies, Inc., os requerente fornecem um inalador que utiliza vibração para facilitar a suspensão de pó em um gás que supera as desvantagens acima mencionadas e outras da técnica anterior acima. Mais particularmente, o inalador da patente acima mencionada inclui um vibrador piezoelétrico para vibrar o pó. Um controlador é fornecido para controlar o fornecimento (isto é, amplitude e/ou freqüência) de acionar eletricidade para o vibrador de modo a causar vibração do pó que é adaptado para suspender de forma ótima pelo menos uma porção do pó para dentro do gás. Como descrito na patente acima mencionada dos requerentes, o controlador pode incluir um controle acionável por usuário para permitir que o usuário selecione as freqüências de vibração e/ou amplitudes para suspender de forma ótima no gás o tipo de pó atualmente sendo utilizado no inalador. O controle acionável pelo usuário é pré-calibrado com o controlador para fazer com que o controlador ajuste a freqüência e/ou amplitude de acionar eletricidade fornecida para o vibrador para ser aquela necessária para vibrar o tipo de pó

selecionado pelo controle acionável por usuário de tal modo a suspender de forma ótima pelo menos uma porção do pó no gás. O controle acionável pelo usuário pode incluir graduações de seleção em termos do tamanho médio das 5 partículas em pó a serem suspensas no gás, e/ou em termos de amplitudes e freqüências de vibração desejáveis. Freqüência de vibração seria ajustada para pelo menos aproximadamente 12 kHz, para suspender de forma ótima tais medicações em pó comumente utilizadas no gás.

10 Evidentemente, amplitude e freqüência de vibração podem ser ajustadas para otimizar suspensão da medicação em pó sendo utilizada.

Um campo eletrostático que é estabelecido através da corrente de ar, pelo que pelo controle da intensidade do 15 campo eletrostático principalmente somente tamanhos de partícula de interesse são introduzidos na corrente de ar, enquanto partículas de tamanho maior são deixadas para trás no recipiente. Isso reduz a inconsistência associada à biodisponibilidade da droga devido a partículas grandes 20 sendo depositadas na boca ou garganta como comum com dispositivos descritos na técnica anterior.

Em outra patente dos Estados Unidos no. 6.142.146, expedida em 7 de novembro de 2000, também cedida à Microdose Technologies, Inc., os requerentes dotam um 25 inalador de elementos piezoelétricos que são projetados para vibrar em freqüências e amplitudes diferentes, isto é, de modo que, por exemplo, duas drogas diferentes possam ser vantajosamente dispersas simultaneamente a partir do mesmo inalador, sem comprometer o desempenho ou qualquer droga. 30 Isso permite distribuição de duas drogas que, embora ativas

em conjunto, podem não ser facilmente armazenadas juntas. Por exemplo, um inalador para asma pode ser fornecido contendo tanto um broncodilatador, como albuterol, como um esteróide que pode exibir ajustes piezo diferentes.

5 Similarmente, a patente dos Estados Unidos número 6.684.879 expedida em 3 de fevereiro de 2004 para Coffee e outros revela um inalador utilizando dois ou mais ressonadores piezoelétricos dispostos para ressonar em freqüências diferentes para aerossolizar gotículas de
10 líquido.

A presente invenção provê um aperfeiçoamento em relação a dispositivos de inalação da técnica anterior como a patente dos Estados Unidos número 6.142.146 acima mencionada dos requerentes. Essa invenção permite que o usuário facilmente administre doses variáveis de uma droga ou agente terapêutico. Como utilizado aqui, os termos "medicação", "agente terapêutico", "agente" e "droga" são utilizados de forma intercambiável. Inaladores da técnica anterior permitiram somente que um usuário administrasse um único número ou número extremamente limitado de doses de uma vez. A presente invenção permite que o usuário administre doses variáveis de um ou mais agentes terapêuticos ou drogas em um número único ou controlado de inalações. A limitação do número de inalações necessárias para administrar uma quantidade desejada de uma medicação ou combinação de medicações diferentes resulta em eficácia e conformidade aperfeiçoadas.

Considere, por exemplo, a distribuição de insulina em pó em um inalador. Inaladores atualmente disponíveis para distribuir insulina em pó são todos

dispositivos de dose única. Entretanto, uma pessoa que sofre de diabetes pode necessitar de doses variáveis de insulina, múltiplas vezes durante um dia, com base em uma medição de seu nível de açúcar no sangue naquele momento.

5 Isso significa que o usuário deve carregar vários dispositivos de inalação cada um distribuindo doses diferentes, ou o paciente deve aspirar várias vezes em sucessão para obter uma dosagem desejada. O inalador da presente invenção provê um modo eficiente e conveniente de fornecer doses variáveis de insulina em uma etapa de inalação.

Em uma modalidade, a invenção provê um inalador com dois (ou mais) mecanismos vibradores ou elementos piezoelétricos e embalagens de dose indicados. Desse modo,

15 o inalador de blisters individuais da presente invenção de insulina de ação rápida com dosagem diferente pode ser inserido no inalador para fornecer a dosagem necessária. Por exemplo, se o usuário necessita de 8 unidades de insulina, um blister com 5 unidades e um blister com 3

20 unidades poderiam ser carregados no inalador e distribuídos em uma descarga. Desse modo, o inalador da presente invenção provê a administração simples e eficaz de quantidades variáveis de uma medicação sem as inalações múltiplas exibidas pelos inaladores da técnica anterior.

25 Em outra modalidade da invenção, o inalador contém dois ou mais mecanismos vibradores ou elementos piezoelétricos cada um localizado em câmaras separadas de dispensar pó. A estrutura de inalador permite que o usuário insira blisters individuais de uma droga, que podem conter

30 doses de medicação de tamanho igual ou diferente, no

inalador para distribuição de uma descarga. Em uma segunda modalidade do inalador, os dois ou mais mecanismos vibradores ou elementos piezoelétricos são localizados na mesma câmara de dispensar pó.

5 Ainda em outra modalidade da invenção, duas (ou mais) tiras de cartucho são inseridas na parte traseira do inalador. Cada tira contém um ou uma pluralidade de blisters contendo uma droga ou remédio. O usuário seleciona a dosagem desejada do remédio ou droga por
10 acessar um ou uma pluralidade de blisters em uma ou ambas (ou mais) tiras de cartucho.

Ainda em outra modalidade da invenção, são inseridos blisters individuais de uma droga ou remédio utilizando um dispositivo ou ferramenta que permite a
15 seleção e manipulação de blisters sem contato com os dedos.

Ainda em outra modalidade da invenção, os blisters são embalados em um carretel ou cartucho giratório e deixados cair ou colocados um de cada vez no
20 inalador.

Em outra modalidade da invenção (ilustrada na figura 13), múltiplos blisters ou sacos de folha contendo uma droga podem ser ativados por um único mecanismo vibrador ou elemento piezoelétrico simultaneamente por ser
25 aberto ou perfurado e exposto a uma cavidade ressonante ao mesmo tempo antes da administração da droga, desse modo permitindo a distribuição de uma dose variável da droga pela ejeção da droga a partir da cavidade ressonante, por exemplo, por formação de jato sintético de acordo com os
30 ensinamentos de US 2005/0183724-A1, cujo teor é aqui

incorporado a título de referência.

Ainda em outra modalidade da invenção (ilustrada na figura 14), uma dose variável de uma droga é distribuída a um paciente utilizando pelo menos um mecanismo vibrador ou elemento piezoelétrico, que é utilizado para ativar simultânea ou seqüencialmente múltiplas embalagens de dose selecionada de modo a resultar na distribuição de uma dose específica da droga em uma inalação, onde a dose pode ser variada de acordo com as necessidades do paciente. Nessa modalidade uma combinação de várias embalagens de dose menor resulta na dose total controlada atendendo as exigências de um paciente. As embalagens de dose são preferivelmente blisters ou sacos de folha. De acordo com essa modalidade da invenção, as embalagens de dose compreendem múltiplas cavidades pequenas ou micro-blisteres em uma folha ou dentro de uma embalagem de blisters que é contínua ou intermitentemente movido durante a administração/inalação única da droga, passando sobre o vibrador ou elemento piezoelétrico ou outro acionador mecânico, onde a dose variável distribuída ao paciente em uma inalação é definida pelo número das cavidades pequenas ou micro-blisteres que são abertas ou perfuradas e sujeita a administração ao paciente durante a inalação. Em uma modalidade, cada micro-blister pode conter a mesma quantidade de droga, por exemplo, 0,5 mg da droga. Para distribuição ao paciente de 1 mg da droga, 2 micro-blisteres são abertos ou perfurados. Similarmente, para distribuição de 2 mg da droga, 4 micro-blisteres são abertos ou perfurados.

Ainda em outra modalidade da invenção (ilustrada

na figura 15), uma dose variável de uma droga é distribuída a um paciente utilizando pelo menos um mecanismo vibrador ou elemento piezoelétrico, que é utilizado para simultaneamente acionar uma ou mais embalagens de dose. O 5 número de embalagens de dose acionadas determinará a dose total distribuída ao paciente.

Ainda em outra modalidade da invenção (ilustrada na figura 16), um sensor é fornecido para monitorar a quantidade de droga distribuída à medida que está sendo 10 administrada a partir de uma embalagem ou embalagens de dose que contêm uma quantidade da droga excedendo a quantidade que o paciente necessita. O sensor então pára a distribuição da droga após a dose necessária ser distribuída ao paciente e a droga restante é descartada ou 15 retida para administração futura. O sensor é preferivelmente um sensor óptico ou acústico capaz de detectar e quantificar partículas de aerossol movendo através do canal de fluxo do dispositivo de inalação. Em outra modalidade o sensor é um sensor que detecta a 20 quantidade da droga deixada no blister ou embalagem ou embalagens de dose, onde o sensor é preferivelmente um sensor de microbalança de quartzo ou sensor piezo ou um sensor acústico. Em uma modicidade, o elemento piezoelétrico que é utilizado para acionar e vibrar a 25 droga, também é utilizado como o sensor para detectar a quantidade da droga que é deixada no blister ou embalagem de dose medindo a freqüência ressonante da embalagem de dose ou embalagem de blisters ou parâmetros eletromecânicos do acionador piezo, como admissão do 30 acionador piezo. Em outra modicidade, um sensor acústico é

utilizado para detectar propriedades acústicas do blister ou medir as ondas sônicas ressonantes geradas no blister e desse modo monitorar a quantidade da droga ainda restando no blister. Após o sensor ter detectado que a quantidade necessária da droga foi distribuída para o paciente, pela medição da quantidade que resta da droga ou quantificando as partículas de aerossol que se movem através do canal de fluxo, o sensor envia um sinal para o circuito de controle para parar a distribuição de droga para o paciente. Em outra modalidade, o sensor detecta opticamente a quantidade da droga que resta na embalagem de dose ou blister via medição de transmissão óptica através do blister ou embalagem de dose.

Ainda em outra modalidade da invenção (ilustrada na figura 17), um recipiente contém quantidades de droga suficientes para mais de uma dosagem da droga. O recipiente tem uma saída que se comunica com uma placa de dosagem que em uma forma preferida compreende disco giratório tendo cavidades de micro-dosagem de tamanho igual ou variável e uma primeira placa de válvula que, em uma modalidade preferida, compreende uma primeira tampa giratória, é localizada entre o recipiente e a placa de dosagem para permitir seleção do número de cavidades para encher com droga, desse modo permitindo a seleção de uma dose variável da droga. Em tal modalidade a primeira placa de válvula permite abertura para um número selecionado de cavidades para encher com a droga a partir do recipiente. Uma segunda placa de válvula que, em uma forma preferida compreende um segundo disco giratório, é localizada entre a placa de dosagem e a cavidade ressonante de um inalador a partir do

qual a distribuição de droga é executada utilizando um mecanismo vibrador ou elemento piezoelétrico para aerossolizar e distribuir a droga. Em uso a primeira placa de válvula é aberta de modo a selecionar um número 5 especificado de micro-cavidades que correspondem à dose desejada. As cavidades selecionadas são então cheias a partir do recipiente. A primeira placa de válvula é então fechada e a segunda placa de válvula é aberta permitindo que a droga seja transferida para a cavidade ressonante 10 para aerossolização e distribuição para o paciente por ejeção da droga a partir da cavidade ressonante, por exemplo, por formação de jato sintético de acordo com os ensinamentos de US 2005/0183724-A1.

Ainda em outra modalidade da invenção, a dose 15 distribuída é estimada a partir do momento de distribuição e uma curva de calibragem apropriada, onde o tempo do acionamento piezo ou vibração da embalagem de droga ou blister é correlacionado com a dose distribuída. Nessa modalidade mencionada por último, a dose necessária é 20 distribuída pelo controle do tempo da distribuição da droga ou mais especificamente pelo controle do tempo ou ciclo de carga de ativar o mecanismo vibrador ou o elemento piezo em contato com a embalagem de droga. Nessa modalidade toda quantidade da droga contida em uma embalagem de droga 25 individual ou blister é distribuída, para uma dose máxima, ou uma quantidade parcial da droga contida em uma embalagem de droga individual ou blister é distribuída, para uma dose inferior da droga. Por desligar o elemento de vibração antes que a dose inteira contida em uma embalagem de droga 30 individual seja distribuída, uma dose variável da droga

pode ser distribuída para um paciente. Alternativamente, uma dose variável da droga pode ser distribuída para um paciente por operar o elemento de vibração com uma entrada inferior de energia, resultando em acionamento vibratório 5 inferior, ou operando o elemento vibratório com um ciclo de carga inferior, ligando e desligando intermitentemente a saída vibratória.

Outros métodos, dispositivos, características e vantagens da presente invenção serão vistos a partir dos 10 seguintes desenhos e descrição detalhada. Pretende-se que todos esses métodos, dispositivos, características e vantagens adicionais sejam incluídos nessa descrição, sejam compreendidos no escopo da presente invenção, e sejam protegidos pelas reivindicações em anexo.

Muitos aspectos da invenção podem ser entendidos melhor com referência aos seguintes desenhos. Os componentes nos desenhos não são necessariamente em escala, ênfase em vez disso sendo colocado sobre a ilustração clara dos princípios da presente invenção. Nos desenhos, numerais 15 de referência similares designam partes correspondentes em todas as várias vistas, onde:

A figura 1 é uma vista esquemática em seção transversal longitudinal de uma primeira modalidade de inalador feito de acordo com a presente invenção;

A figura 2 é uma vista em perspectiva do inalador 20 da figura 1;

A figura 3 é uma vista em perspectiva superior de uma embalagem de blister ou cartucho de droga ou produto farmacêutico utilizado na primeira modalidade da invenção 30 da figura 4;

A figura 6 é uma vista esquemática em seção transversal longitudinal da segunda modalidade da invenção;

A figura 7 é uma vista em perspectiva superior da terceira modalidade da invenção;

5 A figura 8 é uma vista em perspectiva superior das tiras de cartucho utilizadas na terceira modalidade da invenção da figura 7;

A figura 9 é uma vista em perspectiva superior da quarta modicidade da invenção;

10 A figura 10 é outra vista em perspectiva superior da quarta modalidade da invenção da figura 9;

A figura 11 é uma vista em perspectiva superior do recipiente e dispositivo de armazenagem secundário utilizado na quarta modalidade da invenção da figura 9-10;

15 A figura 12 é uma vista em perspectiva superior da quinta modalidade da invenção e carretel utilizado com o inalador; e

As figuras 13-17 ilustram modalidades alternativas da invenção.

20 As figuras 1-3 ilustram uma primeira modalidade da presente invenção. Um inalador 10 inclui um alojamento de metal ou plástico duro 18 tendo uma seção transversal longitudinal genericamente no formato de L com uma cobertura de bocal 11. O alojamento 18 inclui quatro 25 aberturas de fluxo de ar 20, 28, 30 e 32. O inalador 10 inclui uma passagem de fluxo principal 26 que se estende pelo comprimento do alojamento 18 a partir da frente 22 (na abertura 20) até a parte traseira 24 do mesmo (na abertura 28) e tem uma seção transversal genericamente de formato 30 quadrado, de modo a permitir fluxo de ar através (indicado

pela seta F na figura 3).

O conduto de ar secundário opcional 31 é genericamente no formato de L e se estende longitudinalmente a partir da abertura 30 na superfície traseira 24 do alojamento 18 até a passagem principal 26. A válvula de fluxo de um sentido 50 é montada na superfície interna da passagem principal 26 através de um mecanismo de articulação acionado por mola (não mostrado), que é adaptado para fazer com que a válvula 50 bloqueeie totalmente o fluxo de ar S através do conduto 31 até a passagem principal 26 quando a pressão do fluxo de ar F na passagem principal 26 está abaixo de um limite predeterminado indicativo de inalação através da passagem 26 por um usuário.

Duas câmaras de distribuição de pó 54, 55 são formadas no alojamento 18 para reter um cartucho 34, 35 de medicação em pó a ser inalada. O alojamento 18 inclui uma porção de painel móvel de forma articulada 75 na parte traseira 24 para permitir que embalagens de blisteres ou cartuchos 34, 36 contendo um produto farmacêutico ou droga sejam introduzidas nas duas câmaras 54, 55 e colocadas nos assentos 52 de mecanismos de vibração 36, 37 entre respectivamente os quatro meios de guia 60A, 60B, 60C, 60D de modo que os cartuchos 34, 35 sejam mecanicamente acoplados aos cartuchos 34, 35 para permitir que energia vibratória máxima seja transmitida a partir dos mecanismos de vibração 36, 37 para os cartuchos 34, 35. Meios de guia 60A, 60B, 60C, 60D são projetados para permitir fácil inserção dos cartuchos 34, 35 com a mão a partir de qualquer embalagem secundária (não mostrada) e retenção da

cápsula nos assentos 52 nas duas câmaras 54, 55. Preferivelmente a cobertura de bocal 11 é articuladamente fixada de forma giratória no painel 75.

O inalador 10 também inclui preferivelmente um sensor de pressão ou velocidade de corrente de ar em miniatura convencional 40, montado na superfície interna do conduto 26 de modo a sentir a velocidade e/ou pressão da corrente de ar F. Preferivelmente, o sensor 40 compreende um comutador de deformação-aba acionado por mola que gera sinais eletrônicos indicativos da velocidade e/ou pressão da corrente de ar F no conduto 26, e transmite esses sinais para controlar o acionamento do mecanismo vibrador com base nesses sinais. Alternativamente, o sensor 40 pode compreender um sensor de pressão ou um sensor acústico e controle como descrito na patente dos estados Unidos número 6.152.130 cedido a Microdose Technologies, Inc.

Preferivelmente, o conjunto de circuitos de controle 48 é incorporado como um chip de circuito integrado de aplicação específica e/ou algum outro tipo de chip de circuito altamente integrado. Alternativamente, o conjunto de circuitos de controle 48 pode ter a forma de um microprocessador, ou componentes elétricos e eletrônicos distintos.

Os mecanismos de vibração 36, 37 são preferivelmente elementos piezoelétricos, formados de um material que tem uma freqüência elevada, preferivelmente freqüência vibratória ressonante ultra-sônica (por exemplo, aproximadamente 10 kHz a 100 MHz) e são induzidos a vibrar com uma freqüência e amplitude específicas dependendo da freqüência e/ou amplitude de eletricidade de excitação

aplicada aos elementos piezoelétricos 36, 37. Os exemplos de materiais que podem ser utilizados para compreender os elementos piezoelétricos 36, 37 incluem quartzo e materiais cerâmicos policristalinos (por exemplo, titanato de bário e 5 titanato de zirconato de chumbo). Vantajosamente, por vibrar os elementos piezoelétrico 36, 37 em freqüências ultra-sônicas, o ruído associado à vibração dos elementos piezoelétricos 36, 37 em freqüências inferiores (isto é, não ultra-sônicas) pode ser evitado.

10 Uma modalidade do inalador sem conduto de ar opcional 30 e sem abertura de fluxo de ar 30 e válvula 50 também é revelada na presente invenção. Nessa modalidade pó de droga é descarregado diretamente no canal de fluxo de ar principal 26.

15 Nessa primeira modalidade da presente invenção, a droga é armazenada como doses unitárias em embalagens de blister individuais 34, 35. Com referência em particular à figura 3, as embalagens de blister individuais 34, 35 contêm duas partes: um blister 90 e um substrato rotulado 20 92. O blister 90 contém alíquotas ou doses controladas de uma medicação de pó seco ou uma droga líquida. O substrato rotulado 92 serve várias finalidades: provê informações sobre qual tipo e a quantidade de droga ou medicação no blister; suporta o blister, e provê uma alça para 25 carregamento fácil das embalagens de blister 34, 35 no inalador 10. Um grande número ou outros sinais (nesse caso, o número "9^{iu}") no rótulo 92 indica o tamanho da dose contida na embalagem de blister. Por exemplo, o número "9^{iu}" indica a embalagem de blister que contém 9 unidades 30 de insulina. Embalagens de dose de outros tamanhos, por

exemplo, uma embalagem de 3 unidades permitiria que o usuário selecionasse uma dose de 3, 6, 9 ou 12 unidades em uma aspiração única por seleção de um ou combinação de duas embalagens de blister. Similarmente, embalagens de blister 5 contendo 1, 2 e 4 unidades permitiriam ao usuário selecionar uma dose de 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 8 unidades em uma única aspiração pela seleção de um ou combinação de duas embalagens de blister. De modo similar, embalagens de blister contendo 3, 4 e 5 unidades permitiriam ao usuário 10 selecionar uma dose de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 unidades em uma única aspiração por seleção de um ou combinação de duas embalagens de blister. A numeração grande permite ao usuário facilmente calcular a combinação desejada de embalagens de blister a inserir no inalador. As embalagens 15 de blister 34, 35 também podem conter um rótulo ou etiqueta eletrônica ou mecanicamente legível; o rótulo ou etiqueta contendo informações sobre o conteúdo do blister. O inalador pode incluir um mecanismo para ler essa informação para checar que o usuário recebe a dose correta da droga 20 correta.

Uma segunda modalidade preferida 100 da presente invenção é mostrada na figura 4. Nessa modalidade, o inalador 100 somente contém uma câmara de dispensar pó 102. A câmara 102 contém dois mecanismos de vibração 104, 106, 25 que permitem que duas embalagens de blister 34, 35 sejam colocadas na sede dos mecanismos de vibração 104, 106. O fluxo de ar P incluindo a droga a partir dos dois cartuchos 34, 35 flui através da passagem 108 através do conduto 31 até a passagem principal 26.

30 As figuras 5-6 ilustram uma terceira modalidade

202 da presente invenção. Nessa modalidade, o inalador é projetado para acomodar um par de tiras de cartucho somente uma das quais 214 é mostrada, que serão inseridas em uma fenda (não mostrada) na parte traseira 204 do inalador 202.

5 Uma cobertura de bocal 206 (mostrada coberta) é articuladamente fixa de forma giratória sobre um bocal (não mostrado) na frente do inalador. Cada tira de cartucho contém uma pluralidade de embalagens de blister 34. Preferivelmente, todas as embalagens de blister 34 em uma

10 tira específica contêm quantidades similares de medicação. O usuário controla a dosagem desejada do remédio ou droga por carregar duas tiras de cartucho tendo cargas de embalagem de blister diferentes no inalador, e deslizando os botões 212 no topo do inalador 202 para acessar e

15 perfurar um ou várias embalagens de blister em cada tira. Após o usuário ter selecionado a dosagem desejada e as blisters 90 terem sido perfurados, os vibradores piezoelétricos desagregam a medicação. Preferivelmente, um sensor de fluxo e realimentação como gerador de ruído ou

20 uma ou mais luzes 210 podem ser fornecidas, por exemplo, como descrito no pedido dos Estados Unidos publicado número US 2003/0041859-A1, para informar ao usuário quando o remédio é inalado corretamente e quando a dosagem é concluída. Dependendo da dosagem total exigida, o usuário

25 poderia necessitar comutar tiras de cartucho e inalar novamente ou fazer inalações adicionais com o mesmo cartucho. Após inalação pelo usuário, as tiras respectivas são avançadas, por exemplo, como uma câmera de filme, além das blisters usadas. Preferivelmente, a cobertura 208 em

30 torno das tiras 214 é tornada transparente de modo a

permitir que o usuário observe quando as tiras 214 estão vazias.

A figura 6 mostra uma tira de cartucho 214 compatível com a terceira modalidade preferida da presente invenção. A tira de cartucho 214 consiste em múltiplos cartuchos 34 com os rótulos ou sinais impressos nos mesmos.

Uma quarta modalidade 300 da presente invenção, como mostrado na figura 7-9, permite que o usuário selecione blisters individuais 90 ou combinações dos mesmos a partir de um cartucho de proteção, e insira um ou dois blisters 90 dependendo da dose de droga necessária em fendas de recepção 312 em um inalador 300 utilizando um dispositivo ou ferramenta 314. Como descrito anteriormente, o inalador pode incluir um sensor de fluxo e realimentação 15 como um gerador de ruído ou luzes 310 para informar ao usuário quando o remédio é inalado corretamente e quando a dosagem é concluída. Também, se o usuário não estiver inalando corretamente, o inalador 300 pode ser programado para parar a dosagem até que o usuário esteja inalando 20 corretamente. O inalador 300 também pode ser programado para somar o número de blisters dispensadas e manter um curso total pela duração do evento de dosagem, e exibir o total em um LCD 302 ou similar.

Nessa modalidade, um dispositivo de embalagem 25 secundário ou cartucho de proteção 320 protege e armazena as blisters individuais 90 antes do uso. O dispositivo de embalagem secundário 320 contém fendas 322 para conter as blisters 90. O movimento dos blisters 90 a partir do dispositivo de embalagem secundário 320 para o inalador 300 30 é realizado utilizando um dispositivo ou ferramenta 314. O

dispositivo ou ferramenta 312 inclui, preferivelmente, um par de trilhas paralelas 324 com um entalhe para permitir captura fácil de blisters 90. Uma blindagem de proteção 316 no dispositivo ou ferramenta 314 protege o blister 90 à medida que é transportado entre o cartucho e a ferramenta em uso. O dispositivo ou ferramenta 314 é inserido no cartucho 320 através da fenda 322 para segurar um blister 34. O usuário retira então o dispositivo ou ferramenta 314 e move a mesma e insere a mesma em uma abertura 312 do inalador 300. O dispositivo ou ferramenta 314 é deixado no lugar enquanto o inalador é utilizado. O dispositivo ou ferramenta 314 é então removido, levando o blister usado com ele. Uma característica e vantagem de utilizar o dispositivo ou ferramenta é que contaminação ou possível dano à blister causado pelo contato com a mão ou dedos do usuário pode ser evitado.

Uma quinta modalidade da presente invenção utiliza um carretel ou carrossel 402 para proteger as blisters 90 antes da distribuição, como ilustrado na figura 10. Em uso, o carrossel 402 é montado em uma fenda 404 no inalador 400. O carrossel 402 é girado para distribuir um blister 90 para a abertura 410. As blisters 90 podem então cair a partir da fenda 404 através da abertura 410 no inalador onde podem ser abertos e processados como anteriormente. As blisters contidas no carrossel contêm individualmente a mesma dosagem de uma droga. Outras técnicas de embalagem e estruturas para proteger blisters são ilustradas nas figuras 11-12.

Com referência agora às figuras 13A e 13B, uma modalidade da presente invenção inclui cavidade ressonante

500 capaz de aerossolizar e ejetar a substância de droga a partir das aberturas de ejeção de droga 510, após acionamento pelo vibrador 530, como um transdutor ou acionador piezo, que é acoplado à cavidade ressonante 500.

5 Uma janela de distribuição de blister ou embalagem de dose 520 é fornecida para depositar quantidade variável de substância de droga na cavidade ressonante 500. A fita de blister 540 é engatada pelo mecanismo de avanço de fita 560 e é avançado antes da dosagem para colocar blisters ou

10 embalagens de dose contendo droga em contato com a janela de distribuição 520. Nessa modalidade, um número selecionado de blisters 550 em uma fita de blister 540 é perfurado ou aberto para resultar em distribuição de uma dose desejada da droga. Nessa modalidade, embalagens de

15 doses múltiplas 550 são ativadas por um vibrador 530 simultaneamente por serem abertos e expostos à cavidade ressonante 520 ao mesmo tempo antes da administração da droga, desse modo permitindo a distribuição de uma dose variável da droga por ejeção da droga a partir da cavidade ressonante, por exemplo, por formação de jato sintético.

20

Com referência agora à figura 14A, em outra modalidade da invenção uma dose variável de uma droga é distribuída para um paciente utilizando pelo menos um vibrador 690, como elemento piezoelétrico, que simultânea ou seqüencialmente ativa as múltiplas embalagens de dose selecionadas 630 ou 635 de modo a resultar na distribuição de uma dose desejada específica da droga, preferivelmente em uma inalação. A dose distribuída pode ser variada de acordo com as necessidades do paciente por seleção de uma

25 ou mais de embalagens de dose 630 ou 635. Embalagens de

dose 630 e 635 são dispostas em uma fita 600, 610 ou 620 em uma ou várias fileiras como ilustrado nas figuras 14B e 14C, e podem ser de formatos variáveis, como embalagens de dose redondas 630 ou embalagens de dose alongadas 635, como 5 ilustrado na figura 14D. Embalagens de dose 630 e 635 são preferivelmente blisters ou compartimentos similares formados na fita transportadora 600, 610 ou 620 capaz de reter uma quantidade predeterminada de droga. Em uma modalidade, a fita 600 está sendo movida através da 10 superfície do vibrador 690 contínua ou intermitentemente com a fita de cobertura 680 desprendida das embalagens de doses individuais 630 pelo mecanismo de desprender 680. A fita 600 é avançada pelo mecanismo de avanço de fita 660 a partir do carretel 670. A seta 650 indica a direção de 15 movimento da droga aerossolizada e ejetada após acionamento do vibrador 690. A dose da droga fornecida ao paciente é controlada pelo número de embalagens de dose 630 abertas e em contato com o acionador piezo durante o evento de distribuição de droga. De acordo com essa modalidade da 20 invenção, embalagens de dose 630 ou 635 compreendem múltiplas cavidades pequenas ou micro-blisteres em uma fita ou folha ou em uma embalagem de blister que é contínua ou intermitentemente movido durante a administração/inalação única da droga, passando sobre o vibrador ou elemento 25 piezoelétrico ou outro acionador mecânico, em que a dose variável fornecida ao paciente em uma inalação é definida pelo número das cavidades pequenas ou micro-blisteres que são abertos ou perfurados e sujeito à administração ao paciente durante a inalação. Em uma modalidade, cada micro- 30 blister ou embalagem de dose 630 pode conter a mesma

quantidade de droga, por exemplo, 0,5 mg da droga. Para distribuição ao paciente de 1 mg da droga, 2 micro-blisteres são abertas ou perfuradas. Similarmente, para distribuição de 2 mg da droga, 4 micro-blisteres são 5 abertos ou perfurados.

Com referência agora à figura 14E, uma modalidade da presente invenção é mostrada em que um número selecionado de embalagens de dose ou micro-blisteres 630 é aberto por perfuração da cobertura superior de embalagem de 10 dose, desse modo permitindo ejeção da droga após contato com o vibrador 690 (mecanismo de perfuração não mostrado). Nessa modalidade, uma pluralidade de micro-blisteres ou embalagens de dose 690 está em contato com o vibrador 690 durante o evento de dosagem. A ejeção da droga prossegue 15 somente a partir de embalagens de dose ou micro-blisteres abertos ou perfurados 690, desse modo a seleção do número de embalagens de dose ou micro-blisteres perfurados ou abertos 690 define a dose variável da droga a ser distribuída a um paciente. A seta 650 indica a direção de 20 movimento da droga ejetada e aerossolizada após acionamento do vibrador 690.

Com referência agora às figuras 15A e 15B, em outra modalidade da presente invenção, uma dose variável de uma droga é distribuída a um paciente utilizando pelo menos 25 um vibrador 700, que é utilizado para simultaneamente acionar uma ou mais embalagens de dose 710. O número de embalagens de dose acionados determinará a dose total distribuída ao paciente. A figura 15A ilustra distribuição de uma grande quantidade de droga a partir de uma 30 pluralidade de embalagens de dose abertos ou perfurados

710, com aerossolização e ejeção da droga, esquematicamente mostrado por setas 720.

A figura 15B ilustra distribuição de uma pequena quantidade de droga a partir de uma embalagem de dose perfurada ou aberta 710, com aerossolização e ejeção da droga esquematicamente mostrada pela seta 720. Nessa modalidade, a dose variável da droga é definida pelo número de embalagens de dose ou blisteres 710 que são perfurados ou abertos.

10 Em outra modalidade da presente invenção mostrada na figura 15C e 15D, a distribuição de dose variável da droga é executada selecionando o número de blisteres ou embalagens de dose individuais 710 que são perfurados ou abertos e são todos acoplados ao vibrador 700. A figura 15C
15 ilustra uma embalagem de dose individual 710 e a figura 15D ilustra três embalagens de dose individuais 710, com aerossolização e ejeção da droga esquematicamente mostrada por setas 720.

As figuras 16A e 16B ilustram outra modalidade da
20 presente invenção na qual um sensor ou detector é fornecido para monitorar a quantidade de droga distribuída. A droga está sendo ejetada a partir de uma embalagem ou embalagens de dose que contêm uma quantidade da droga excedendo a quantidade que o paciente necessita. A distribuição da droga é parada após a dose necessária ser distribuída para o paciente e a droga restante é descartada ou retida para administração futura, resultando em distribuição de uma dose variável da droga. A distribuição da droga é parada por descontinuar acionamento do vibrador, como vibrador
25 piezo, fornecendo a energia vibratória para a embalagem de
30

dose ou blister. O sensor é preferivelmente um sensor óptico ou acústico capaz de detectar e quantificar partículas de aerossol que se movem através do canal de fluxo do dispositivo de inalação.

5 Como ilustrado nas figuras 16A e 16B, a coluna de droga aerossolizada 800, que pode também ser uma droga misturada com excipientes, está se movendo através do canal de fluxo de inalador 810, como mostrado pelas setas 804 e 802. Com referência agora à figura 16A, o aerossol 800
10 passa por um sensor óptico, acústico ou outro sensor ou detector físico capaz de medir as propriedades de coluna de aerossol 800 e inferir a quantidade da droga que passou através do canal de fluxo 810. A fonte acústica ou óptica 820 é mostrada instalada no canal de fluxo 810, ao passo
15 que o detector óptico ou acústico 830, também instalado em canal de fluxo 810, é capaz de detectar a atenuação do sinal emitido pela fonte 820 devido à interação com aerossol 800. A atenuação do sinal, integrada com o tempo de passagem de aerossol através do canal de fluxo 810,
20 permite inferir a quantidade da droga que passou através do canal de fluxo 810. Após uma dose predeterminada ter passado através do canal de fluxo 810, o acionador do acionador piezo (não mostrado) é parado e desse modo a distribuição de droga é descontinuada. Desse modo uma dose
25 variável da droga pode ser distribuída. Em outra modicidade, em vez de detector óptico ou acústico 830, um refletor é instalado (não mostrado), capaz de refletir sinal óptico ou acústico atenuado de volta para a fonte óptica ou acústica 820, que nessa modalidade também é capaz
30 de receber o sinal refletido, como conhecido na técnica. A

atenuação do sinal, integrado com o tempo de passagem de aerossol através do canal de fluxo 810, permite inferir a quantidade da droga que passou através do canal de fluxo 810.

5 Com referência agora à figura 16B, é fornecida uma fonte óptica 850, instalada fora do canal de fluxo 810, com um guia de fibra óptica ou conduto óptico ou de fibra óptica 840 entrando no canal de fluxo 810. O sinal óptico que sai da fibra óptica 840 é atenuado por aerossol 800 e é
10 detectado pelo detector óptico 860. O sinal, integrado com o tempo de passagem de aerossol através do canal de fluxo 810, permite inferir a quantidade da droga que passou através do canal de fluxo 810. Após uma dose necessária de
15 a droga ter passado através do canal de fluxo 810, o acionamento do acionador piezo (não mostrado) é parado e desse modo a distribuição de droga é descontinuada. Desse modo, uma dose variável da droga pode ser distribuída.

Alternativamente, o sensor é um sensor que detecta a quantidade da droga deixada no blister ou
20 embalagem ou embalagens de dose, onde o sensor é preferivelmente um sensor de microbalança de quartzo ou um sensor piezo ou um sensor acústico. Em uma modalidade, o elemento piezoelétrico que é utilizado para acionar e vibrar o blister para ejeção da droga também é utilizado
25 como o sensor para detectar a quantidade da droga que é deixada no blister ou embalagem de dose por medir a freqüência ressonante ou parâmetros eletromecânicos do acionador piezo, como admissão do acionador piezo. Ainda em outra modalidade, um sensor acústico é utilizado para
30 detectar propriedades acústicas do blister ou medir as

ondas sônicas ressonantes geradas no blister e desse modo monitorar a quantidade da droga que ainda resta no blister. Ainda em outra modalidade, o sensor detecta opticamente a quantidade da droga que resta na embalagem de dose ou 5 blister via medição de transmissão óptica através da embalagem de dose ou blister. Após o sensor ter detectado que a quantidade necessária da droga foi distribuída ao paciente, através da medição da quantidade restante da droga ou quantificação das partículas de aerossol que se 10 movem através do canal de fluxo, o sensor envia um sinal para o circuito de controle para parar a distribuição de droga para o paciente.

Com referência agora às figuras 17A-17F, em outra modalidade da invenção, um recipiente 900 contém volume, 15 isto é, quantidades de múltiplas doses de uma droga. Um elemento higroscópico opcional 920 pode ser incluído no recipiente para absorver umidade e manter nível ótimo de umidade dentro do recipiente 900. O recipiente 900 tem uma saída que se comunica com uma placa de dosagem 930 que em 20 uma forma preferida comprehende disco giratório tendo cavidades de microdosagem 960 de tamanho igual ou variável e uma primeira placa de válvula 940 que em uma forma preferida comprehende uma primeira tampa giratória que é localizada entre o recipiente e a placa de dosagem para 25 permitir seleção do número de cavidades para encher com droga, desse modo permitindo seleção de uma dose variável da droga. Em tal modalidade a primeira placa de válvula 940 permite abertura para um número selecionado de cavidades para encher com a droga a partir do recipiente 900. Uma 30 segunda placa de válvula 950 que em uma forma preferida

compreende um segundo disco giratório é localizada entre a placa de dosagem e a cavidade ressonante de um inalador a partir do qual a distribuição de droga é executada utilizando um mecanismo vibrador ou elemento piezoelétrico 5 para aerossolizar e distribuir a droga. Em uso a primeira placa de válvula 940 é aberta de modo a selecionar um número especificado de micro-cavidades 960 correspondendo à dose desejada. As cavidades selecionadas são então enchidas a partir do recipiente 900, como mostrado esquematicamente 10 pela seta 970. A primeira placa de válvula 940 é então fechada e a segunda placa de válvula 950 é aberta permitindo que a droga seja transferida como mostrado esquematicamente pela seta 980 para a cavidade ressonante (não mostrada) para aerossolização e distribuição ao 15 paciente por ejeção da droga a partir da cavidade ressonante, por exemplo, por formação de jato sintético. As figuras 17B e 17C mostram a placa de dosagem 930 fechada, aberta para encher com pó 910, e aberta para descarregar pó 910 respectivamente. As figuras 17E e 17F são vistas planas 20 superiores de placa de dosagem 930 mostrada com a primeira placa de válvula 940 aberta para selecionar uma dose variável do pó de droga 910 através da seleção de um número variável de cavidades de micro-dosagem 960.

Ainda em outra modalidade da invenção, é 25 fornecido um inalador similar ao inalador 10 mostrado na figura 1 ou inalador 100 mostrado na figura 4, porém somente com um mecanismo de vibração 36 ou 37 ou 104 ou 106. A dose distribuída a partir de um único cartucho 34 ou 35, acoplado ao mecanismo de vibração é estimada a partir 30 do tempo de distribuição e uma curva de calibragem

apropriada, onde tempo do acionamento piezo ou vibração do cartucho 34 ou 35 que pode ser uma embalagem de droga ou um blister é correlacionado à dose distribuída. Nessa modalidade mencionada por último, a dose necessária é 5 distribuída controlando o tempo da distribuição da droga ou mais especificamente pelo controle do tempo ou ciclo de carga da ativação do mecanismo de vibrador ou elemento piezo em contato com a embalagem de droga. Nessa modalidade toda quantidade da droga contida em uma embalagem de droga 10 ou blister individual é distribuída, para uma dose máxima, ou uma quantidade parcial da droga contida em uma embalagem de droga individual ou blister é distribuída, para uma dose inferior da droga. Por desligar o elemento de vibração antes da dose inteira contida em uma embalagem de droga 15 individual ser distribuída, uma dose variável da droga pode ser distribuída a um paciente. Alternativamente, uma dose variável da droga pode ser distribuída a um paciente por operar o elemento de vibração com uma entrada de energia inferior, resultando em acionamento vibratório inferior, ou 20 operando o elemento vibratório com um ciclo de carga inferior, ligando e desligando intermitentemente a saída vibratória.

As modalidades descritas acima da presente invenção são exemplos meramente possíveis de 25 implementações, meramente expostos para compreensão clara dos princípios da invenção. Muitas variações e modificações podem ser feitas na(s) modalidade(s) descrita(s) acima da invenção sem se afastar substancialmente do espírito e princípios da invenção. Todas essas modificações e 30 variações pretendem estar incluídas aqui compreendidas no

escopo dessa revelação e presente invenção e protegidas pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de inalação para distribuir um ou mais agentes terapêuticos a um paciente, em que o agente ou agentes terapêuticos é/são desagregados por um virador e coletados em uma corrente de ar para distribuição ao paciente, caracterizado pelo fato de que o dispositivo compreende pelo menos dois vibradores para seletivamente acoplar a duas ou mais embalagens de dose contendo as quantidades de dose iguais ou diferentes do agente ou agentes terapêuticos para compor uma dose desejada do agente ou agentes terapêuticos.

2. Dispositivo de inalação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por uma ou mais das seguintes características:

- a) em que pelo menos dois vibradores vibram na mesma freqüência e/ou amplitudes;
- b) em que pelo menos dois vibradores vibram em freqüências e/ou amplitudes diferentes;
- c) em que pelo menos dois vibradores compreendem vibradores piezoelétricos;
- d) em que pelo menos dois vibradores compreendem diafragmas eletrostaticamente acionados;
- e) em que o agente terapêutico tem a forma de um pó seco ou na forma de um líquido;
- f) em que as embalagens de dose compreendem embalagens de blister contendo quantidades medidas do agente terapêutico;
- g) em que uma pluralidade das embalagens de blister é transportada em uma tira;
- h) em que as embalagens de dose compreendem

embalagens de dose individuais;

i) em que as embalagens de dose compreendem duas ou mais embalagens de dose de tamanhos de dose diferentes;

5 j) em que as embalagens de dose compreendem tamanhos de dose selecionados do grupo que consiste em 1, 2, 3, 4 e 5 unidades de dose;

10 k) em que o agente terapêutico compreende insulina, e as embalagens de dose compreendem embalagens de 1 dose unitária, embalagens de 2 doses unitárias de insulina, embalagens de 3 doses unitárias de insulina, embalagens de 4 doses unitárias de insulina, e 5 embalagens de doses unitárias de insulina; e

15 l) em que as embalagens de dose são distribuídas simultânea ou seqüencialmente.

3. Dispositivo de inalação, caracterizado por compreender:

uma cavidade ressonante,

um vibrador acoplado à cavidade,

20 uma pluralidade de embalagens de droga contendo um agente terapêutico, as embalagens de droga dispostas em uma fita transportadora,

25 em que o agente terapêutico a partir de uma ou mais das embalagens de droga é depositado na cavidade ressonante para compor uma dose desejada do agente terapêutico, e

em que a vibração do vibrador resulta em aerossolização e ejeção do agente terapêutico a partir da cavidade ressonante com o agente terapêutico distribuído em uma inalação.

30 4. Dispositivo de inalação, caracterizado por

compreender:

uma pluralidade de embalagens de droga contendo um agente terapêutico, as embalagens de droga dispostas em uma fita transportadora,

5 um vibrador acoplado a pelo menos uma embalagem de droga,

em que o agente terapêutico a partir de uma ou mais das embalagens de droga é aerossolizado e ejetado a partir das embalagens de droga após vibração do vibrador, e

10 em que as embalagens de droga são avançadas na fita transportadora para compor uma dose desejada do agente terapêutico distribuído em uma inalação.

5. Dispositivo de inalação, caracterizado por compreender:

15 uma pluralidade de embalagens de droga contendo um agente terapêutico;

um vibrador acoplado a mais de uma das embalagens de droga,

20 em que uma ou mais das embalagens de droga são embalagens de droga abertas ou perfuradas, e

em que o agente terapêutico a partir das embalagens de droga abertas ou perfuradas é aerossolizado e ejetado a partir das embalagens de droga abertas ou perfuradas após vibração do vibrador para compor uma dose desejada do agente terapêutico distribuído em uma inalação.

6. Dispositivo de inalação, caracterizado por compreender:

pelo menos uma embalagem de droga contendo um agente terapêutico,

30 um vibrador acoplado à embalagem de droga, o

vibrador adaptado para vibrar e aerossolizar e ejetar o agente terapêutico a partir da embalagem de droga formando um aerossol,

um sensor, preferivelmente um sensor óptico,
5 acústico ou piezo elétrico, adaptado para medir quantidade do agente terapêutico no aerossol,

em que o sensor provê um sinal para parar vibração do vibrador após uma dose desejada do agente terapêutico ser distribuída em uma inalação.

10 7. Dispositivo de inalação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3, 4, 5 ou 6, caracterizado por compreender ainda uma ou mais das seguintes características:

a) em que o agente terapêutico tem a forma de um
15 pó seco ou na forma de um líquido;

b) em que as embalagens de droga compreendem embalagens de blister contendo quantidades medidas do agente terapêutico;

c) em que as embalagens de droga compreendem
20 embalagens de dose individuais;

d) em que as embalagens de droga compreendem duas ou mais embalagens de tamanhos de dose diferentes;

e) em que as embalagens de droga compreendem tamanhos de dose selecionados do grupo que consiste em 1,
25 2, 3, 4 e 5 unidades de tamanho; e

f) em que o agente terapêutico compreende insulina, e as embalagens de droga compreende embalagens de 1 dose unitária de insulina, embalagens de 2 doses unitárias de insulina, embalagens de 3 doses unitárias de
30 insulina, embalagens de 4 doses unitárias de insulina ou

embalagens de 5 doses unitárias de insulina.

8. Dispositivo de inalação para distribuir um produto farmacêutico a um paciente caracterizado por compreender:

5 um recipiente para conter um pó de droga, preferivelmente insulina, tendo uma saída com válvula para o pó de droga;

10 uma placa de dosagem tendo cavidades de micro-dosagem seletivamente em comunicação com a saída de recipiente com válvula pelo que uma quantidade selecionada de pó de droga pode ser distribuída para a placa;

15 uma placa de válvula, preferivelmente uma placa de válvula giratória, seletivamente operável para distribuir uma quantidade selecionada do pó de droga a partir da placa de dosagem para uma cavidade ressonante de um dispositivo de inalação; e

 um vibrador acoplado à cavidade ressonante e adaptado para vibrar e aerossolizar e ejetar o pó de droga a partir da cavidade ressonante.

20 9. Dispositivo de inalação, caracterizado por compreender:

 pelo menos uma embalagem de droga contendo um agente terapêutico, preferivelmente insulina;

 um vibrador acoplado à embalagem de droga;

25 um sensor adaptado para detectar uma quantidade do agente terapêutico na embalagem de droga,

 em que o agente terapêutico a partir da embalagem de droga é aerossolizado e ejetado a partir da embalagem de droga após ativação do vibrador para compor uma dose desejada do agente terapêutico distribuído em inalação;

em que o sensor provê um sinal para descontinuar ativação do vibrador após a dose desejada do agente terapêutico ser distribuída.

10. Dispositivo de inalação, caracterizado por
5 compreender:

pelo menos uma embalagem de droga contendo um agente terapêutico, preferivelmente insulina;

um vibrador acoplado à embalagem de droga,

em que o agente terapêutico a partir da embalagem
10 de droga é aerossolizado e ejetado a partir da embalagem de droga após ativação do vibrador,

em que a vibração é continuada por um período de tempo para compor uma dose desejada do agente terapêutico,

em que a vibração é descontinuada após a dose
15 desejada do agente terapêutico é distribuída em uma inalação, e

em que o dispositivo inclui opcionalmente um sensor para detectar uma quantidade do agente terapêutico distribuído, preferivelmente um sensor óptico ou acústico.

FIG. 1

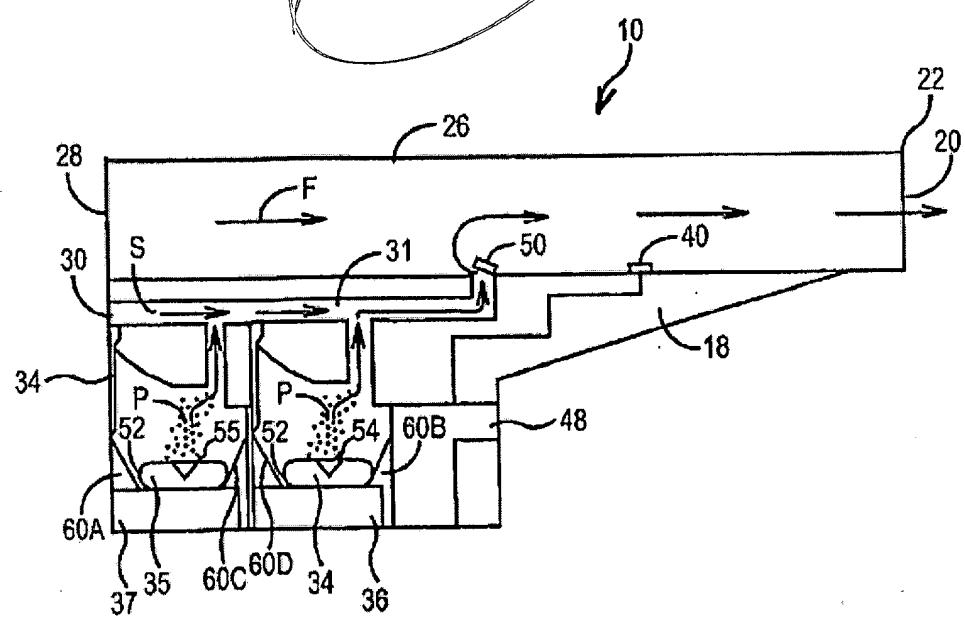


FIG. 2

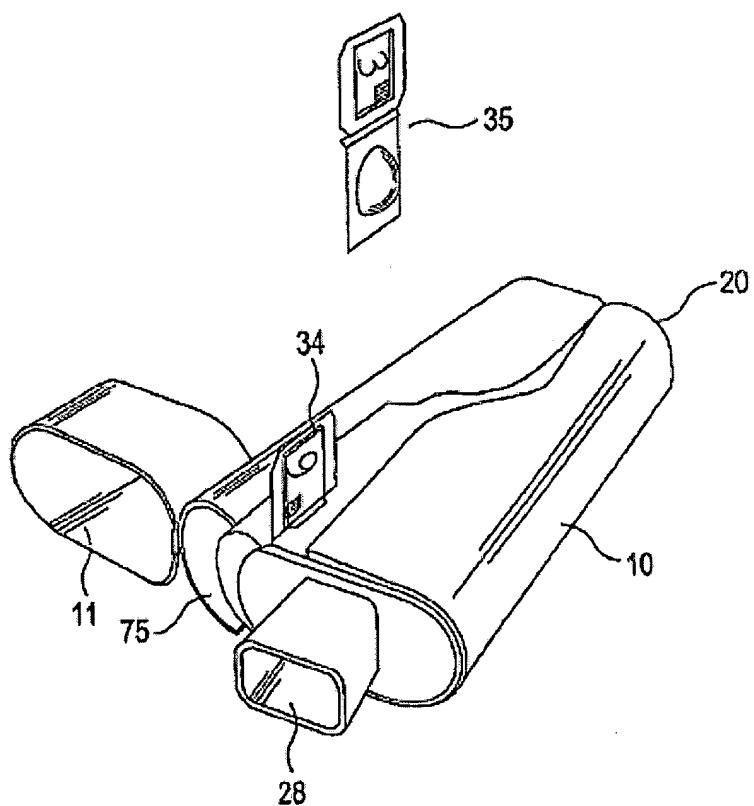


FIG. 3

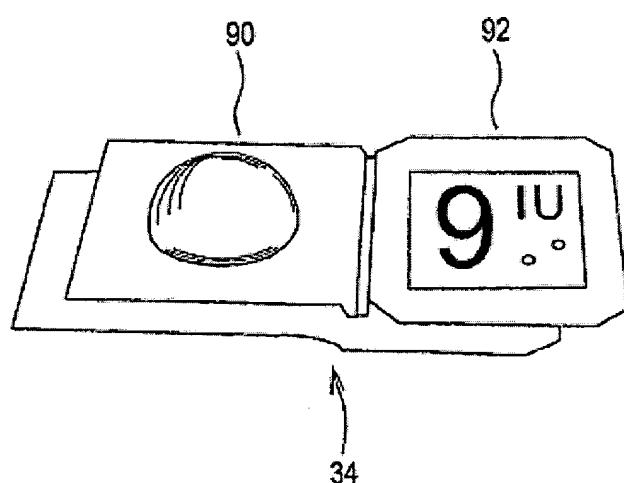


FIG. 4

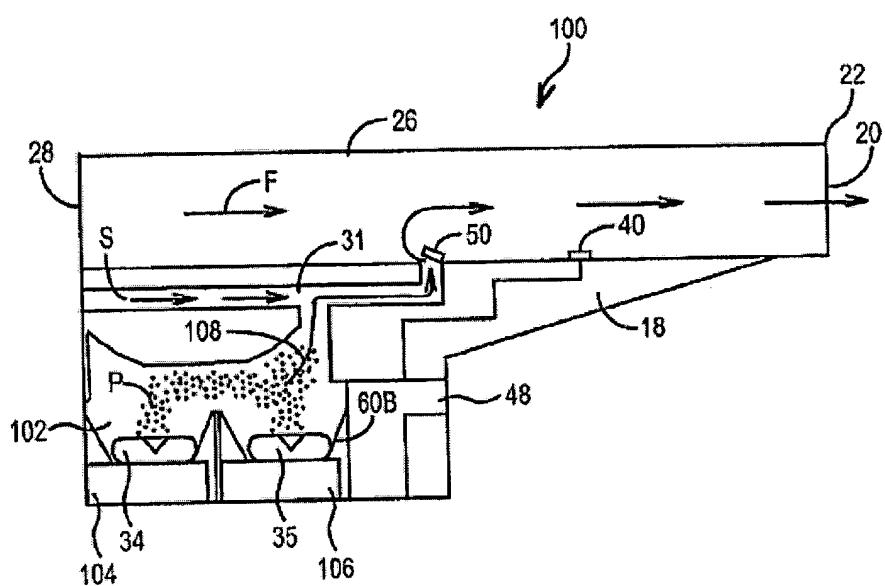


FIG. 5

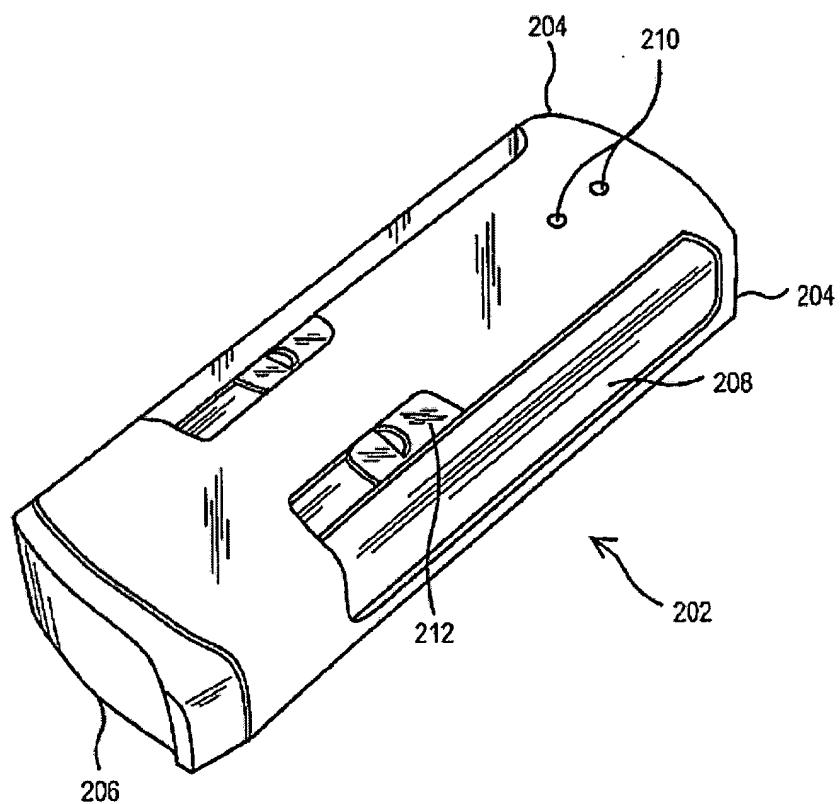


FIG. 6

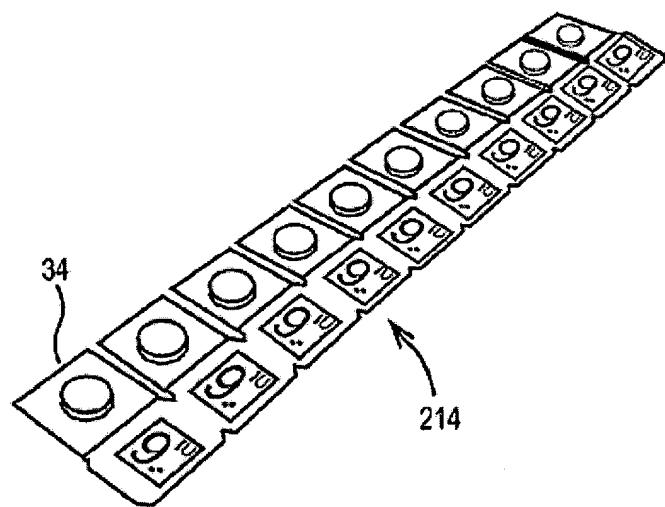


FIG. 7

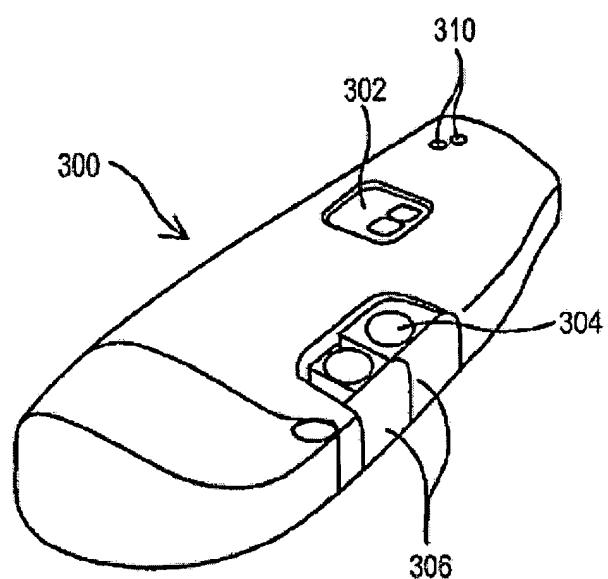


FIG. 8

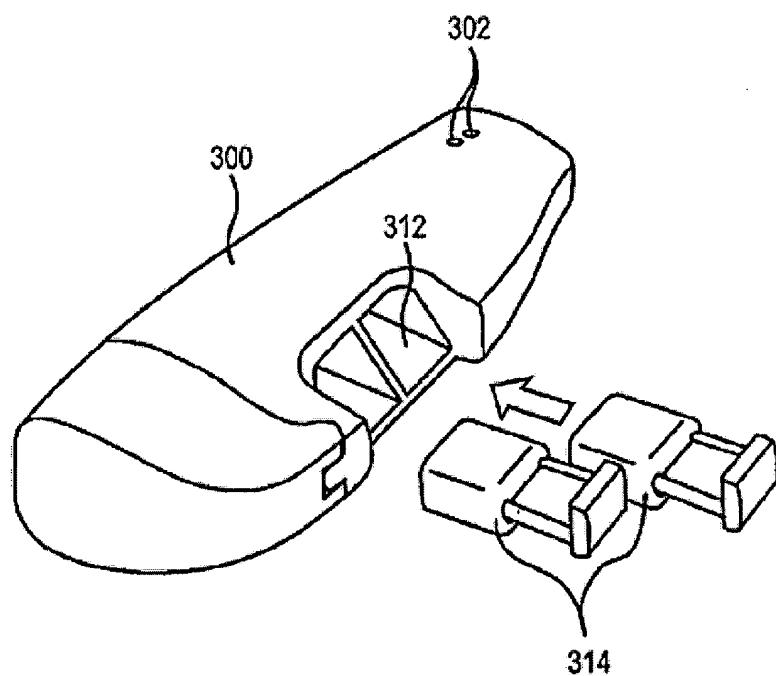


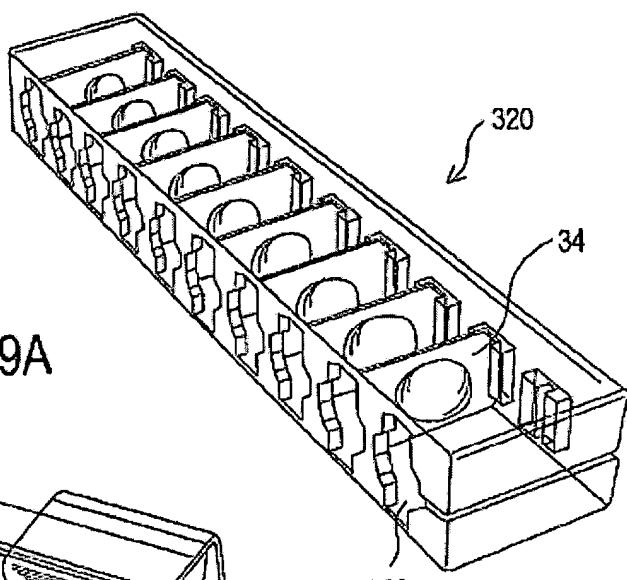
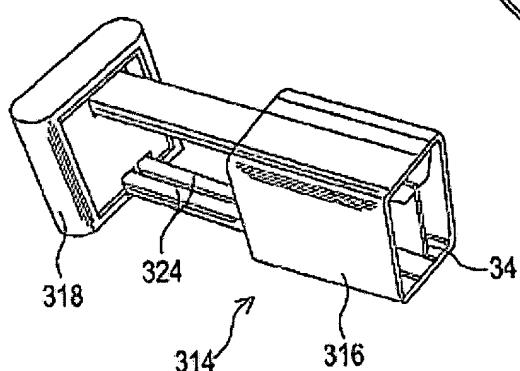
FIG. 9B**FIG. 9A**

FIG. 10B

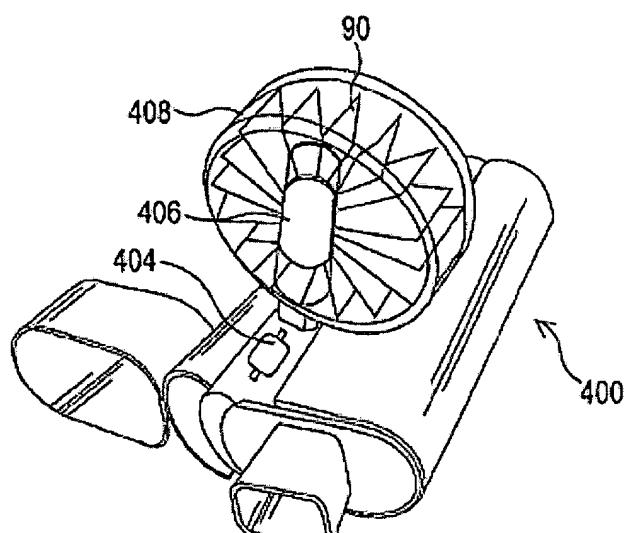


FIG. 10A

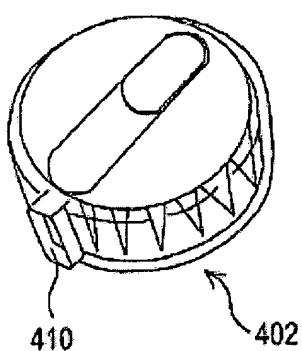


FIG. 11B

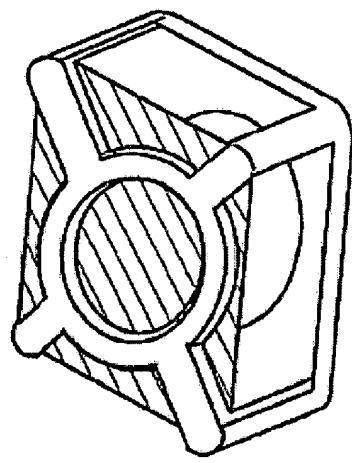


FIG. 11A

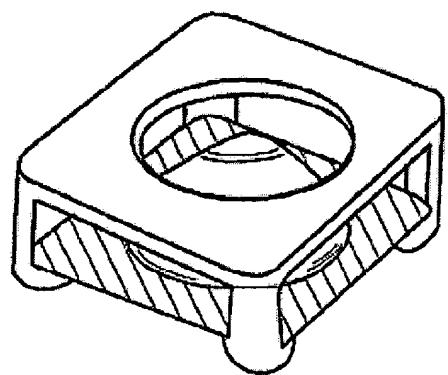


FIG. 12A

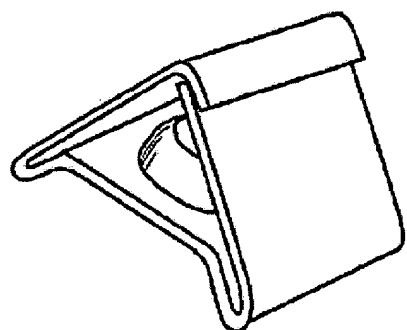


FIG. 12B

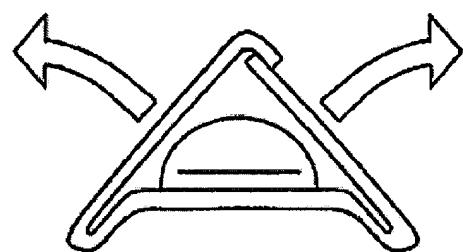


FIG. 12C

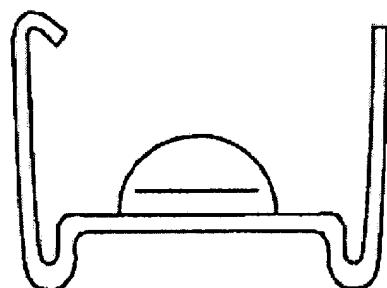


FIG. 13A

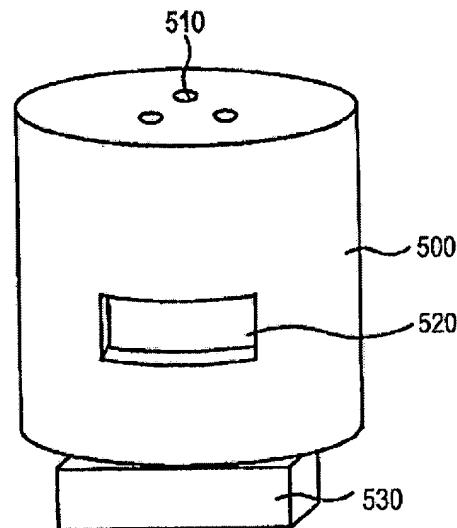


FIG. 13B

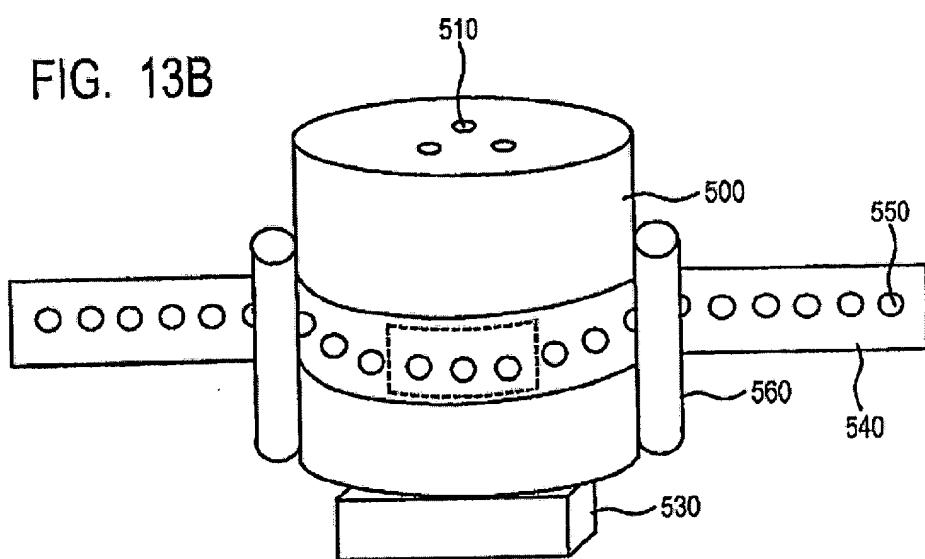


FIG. 14A

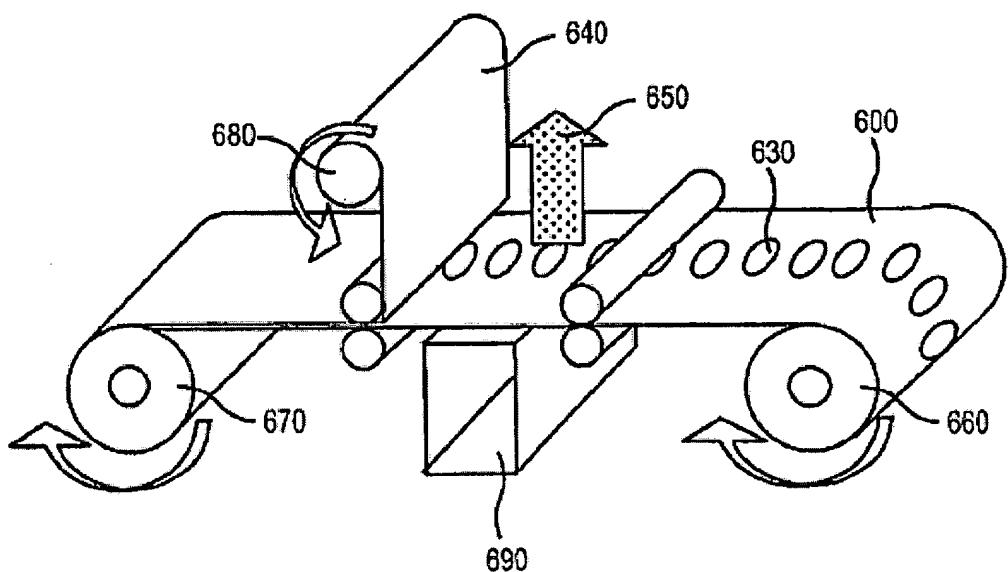


FIG. 14B

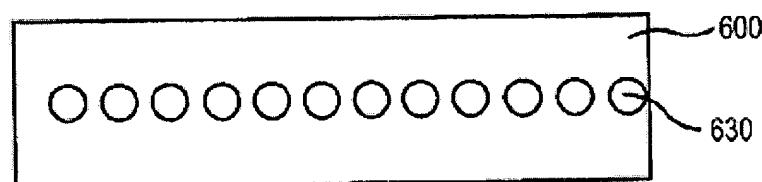


FIG. 14C

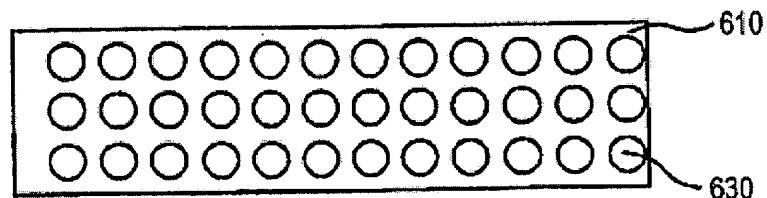


FIG. 14D

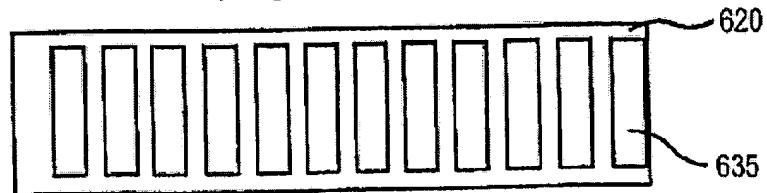
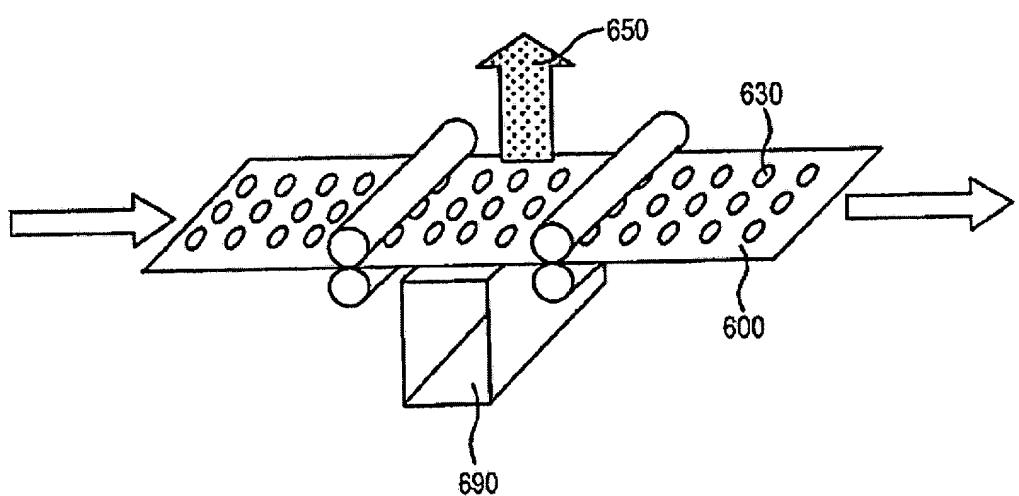


FIG. 14E



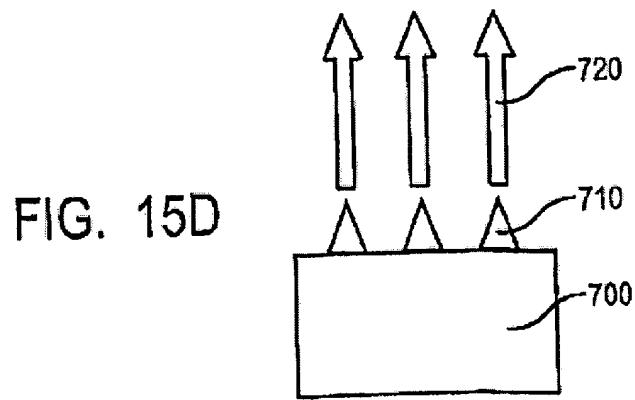
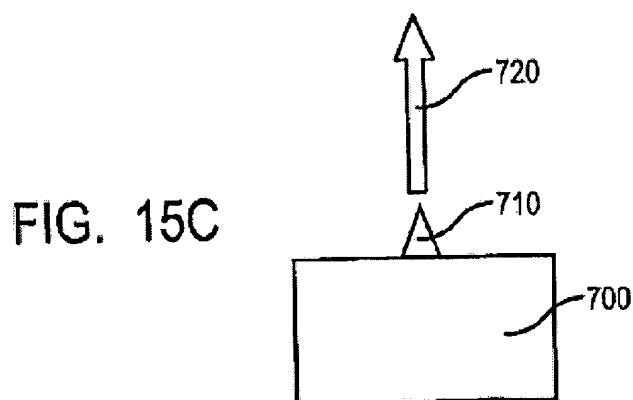
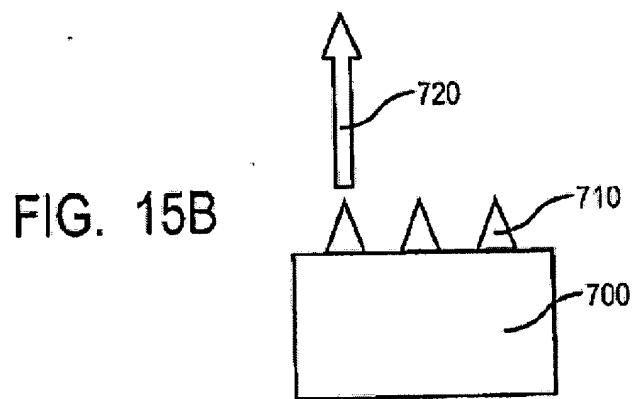
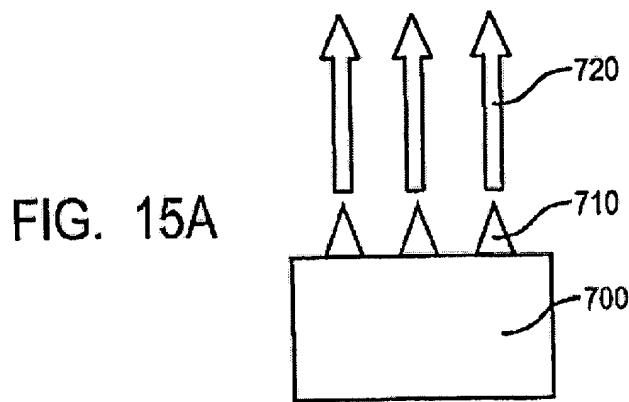
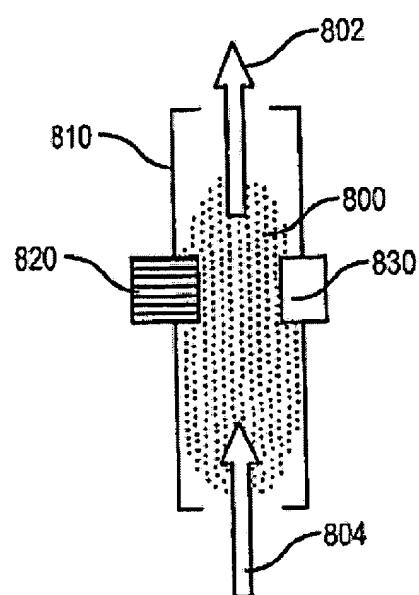
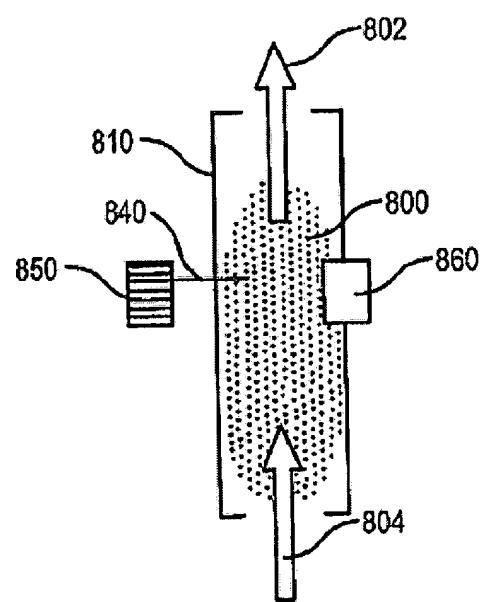


FIG. 16A**FIG. 16B**

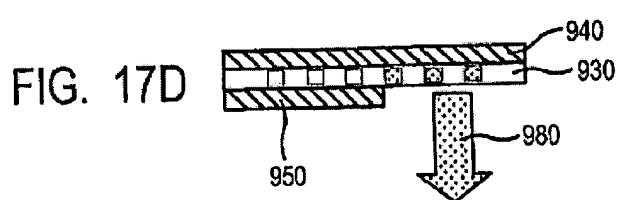
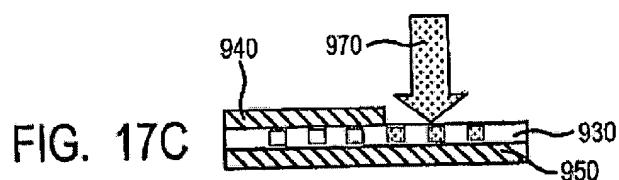
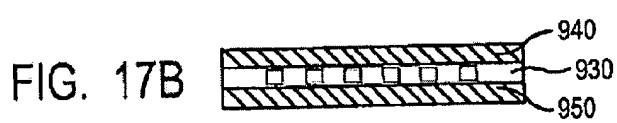
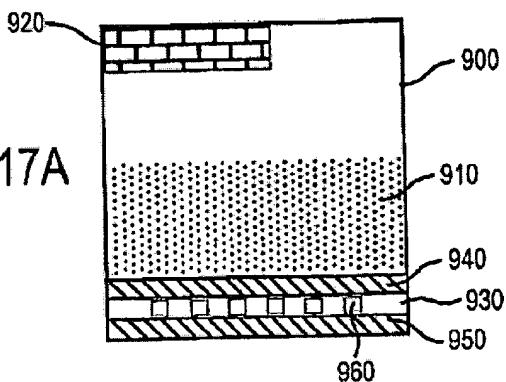


FIG. 17E

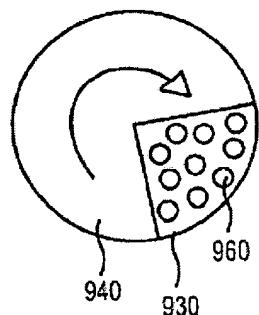
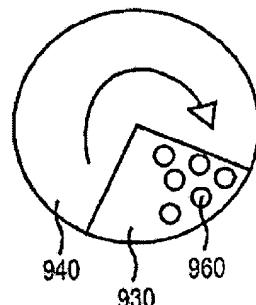


FIG. 17F



DISPOSITIVO DE INALAÇÃO COM DOSE VARIÁVEL

Um inalador contendo um ou mais mecanismos vibradores em uma ou mais câmaras de distribuição de pó para distribuição de doses variáveis de um agente terapêutico ou droga.



PI0710604-1

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de inalação para entregar uns ou vários agentes terapêuticos a um paciente onde o agente terapêutico ou agentes é/são desagregado(s) por um vibrador e capturado em uma passagem de ar para a entrega ao paciente caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos dois vibradores para seletivamente se acoplar com dois ou mais grupos de dose contendo o mesmo ou quantidades diferentes da dose de agente ou de agentes terapêuticos para compor uma dose desejada do agente ou de agentes terapêuticos.

2. Dispositivo de inalação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por umas ou várias das seguintes características:

15 (a) pelo menos dois vibradores vibrem na mesma freqüência e/ou nas amplitudes;

(b) pelo menos dois vibradores vibrem em freqüências e/ou em amplitudes diferentes;

20 (c) pelo menos dois vibradores compreendam vibradores piezoelétricos;

(d) pelo menos dois vibradores compreendam diafragmas eletrostaticamente conduzidos;

(e) onde o agente terapêutico é sob a forma de um pó seco ou sob a forma de um líquido;

25 (f) onde os blocos da dose compreendem os blocos de blister que contêm quantidades medidas de agente terapêutico;

(g) onde uma pluralidade de blocos de blister é continuada uma tira;

30 (h) onde os blocos da dose compreendem a dose

individual embala;

(i) onde os blocos da dose compreendem dois ou mais blocos da dose de diferente dose tamanhos;

5 (j) onde os blocos da dose compreendem os tamanhos da dose selecionados unidades da dose do grupo 1 consistindo, 2, das 3, 4 e 5;

10 (k) onde o agente terapêutico compreende o insulinaa, e os blocos da dose compreendem blocos de 1 dose da unidade do insulina, 2 blocos da dose da unidade do insulina, 3 blocos da dose da unidade do insulina, 4 blocos da dose da unidade do insulina, e 5 blocos da dose da unidade do insulina; e

(l) onde os blocos da dose são entregados simultaneamente ou sequencialmente.

15 3. Dispositivo de inalação caracterizado pelo fato de compreender:

uma cavidade ressonante,

um vibrador acoplado a cavidade dita,

20 uma pluralidade de blocos da droga que contêm um agente terapêutico, disso os blocos da droga arranjados em uma fita do portador,

onde o agente terapêutico de uns ou vários de pacotes de drogas é depositado na cavidade ressonante dita para compor uma dose desejada do agente terapêutico, e

25 onde vibração do vibrador resulta na aerossolização e na ejeção do agente terapêutico da cavidade ressonante dita com o agente terapêutico entregado em uma inalação.

4. Dispositivo de inalação caracterizado pelo fato de compreender:

30 uma pluralidade de droga embala a contenção de um

agente terapêutico, disse os blocos da droga arranjados em uma fita do portador,

um vibrador acoplou-se pelo menos a um bloco da droga,

5 onde o agente terapêutico de uns ou vários de pacotes de drogas em aerossol e é ejetado da droga dita embala em cima da vibração do vibrador, e

onde os pacotes de drogas são avançados na fita dita do portador para compo uma dose desejada do agente 10 terapêutico entregado em uma inalação.

5. Dispositivo de inalação caracterizado pelo fato de compreender:

uma pluralidade de droga embala a contenção de um agente terapêutico,

15 um vibrador acoplado a mais de uma de droga dita embala,

onde uns ou vários de pacotes de drogas são abertos ou blocos perfurados da droga, e

onde o agente terapêutico do blocos abertos ou 20 perfurados da droga em aerossol e é ejetado do droga aberta ou perfurada embala em cima da vibração do vibrador para compo uma dose desejada do agente terapêutico entregado em uma inalação.

6. Dispositivo de inalação caracterizado pelo fato de 25 compreender:

pelo menos um bloco da droga que contem um agente terapêutico,

um vibrador acoplou-se droga bloco, o vibrador adaptado para vibrar e aerosolize e ejete o agente 30 terapêutico do bloco da droga que dá forma a um aerossol,

um sensor, preferivelmente um ótico, um sensor elétrico acústico ou piezoelétrico, adaptados à quantidade da medida de agente terapêutico no aerossol,

onde o sensor fornece um sinal parar a vibração do vibrador depois que uma dose desejada do agente terapêutico é entregada em uma inalação.

7. Dispositivo de inalação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de compreender ainda uma ou várias das seguintes 10 características:

(a) o agente terapêutico é sob a forma de um pó seco ou sob a forma de um líquido;

(b) os pacotes de drogas compreendem os blocos de blister que contêm quantidades medidas de agente 15 terapêutico;

(c) os blocos da droga compreendem a dose individual embala;

(d) os blocos da droga compreendem dois ou mais blocos de diferente dose tamanhos;

20 (e) os blocos da droga compreendem os tamanhos da dose selecionados unidades do tamanho do grupo 1 consistindo, 2, das 3, 4 e 5; e

(f) o agente terapêutico compreende o insulina, e os blocos da droga compreendem blocos de 1 dose da unidade do 25 insulina, 2 blocos da dose da unidade do insulina, 3 blocos da dose da unidade do insulina, 4 blocos da dose da unidade do insulina, ou 5 blocos da dose da unidade do insulina.

8. Dispositivo de inalação para entregar um fármaco a um paciente caracterizado pelo fato de que compreende:

30 uma vasilha para conter um pó da droga,

preferivelmente insulina, tendo uma tomada controlada para pó da droga;

uma placa de dose que tem cavidades de microdosagem seletivamente em uma comunicação com a tomada controlada
5 dita da vasilha por que uma quantidade selecionada de pó da droga pode ser entregada disso a placa;

uma placa da válvula, preferivelmente uma placa rotatable da válvula, operável para entregar seletivamente uma quantidade selecionada de pó da droga da placa de dose
10 dita a uma cavidade ressonante de um dispositivo de inalação; e

um vibrador acoplou a cavidade ressonante dita e adaptado para vibrar e aerosolize e ejetar disso o pó da droga da cavidade ressonante dita.

15 9. Dispositivo de inalação caracterizado pelo fato de que compreende:

pelo menos um bloco da droga que contém um agente terapêutico, preferivelmente insulina;

um vibrador acoplado a bloco da droga,

20 um sensor adaptou-se para detectar uma quantidade de agente terapêutico no bloco da droga,

onde o agente terapêutico do bloco da droga em aerossol é ejetado do bloco da droga em cima da ativação do vibrador para compor uma dose desejada do agente
25 terapêutico entregado dentro na inalação;

onde o sensor fornece um sinal interromper a ativação do vibrador depois que dose desejada do agente terapêutico é entregado.

30 10. Dispositivo de inalação caracterizado pelo fato de que compreende:

pelo menos um bloco da droga que contem um agente terapêutico, preferivelmente insulina;

um vibrador acoplou-se a bloco da droga,

onde o agente terapêutico do bloco da droga em
5 aerossol e é ejetado do bloco da droga em cima da ativação
do vibrador,

onde a vibração dita é continuada por um período de
hora de compor uma dose desejada do agente terapêutico,

onde a vibração dita é interrompida depois que dose
10 desejada do agente terapêutico é entregada em uma inalação;
e

onde o dispositivo inclui opcionalmente um sensor para
detectar uma quantidade de agente terapêutico entregado,
preferivelmente um sensor ótico ou acústico.

DISPOSITIVO DE INALAÇÃO DE DOSAGEM VARIÁVEL

Um inalador que contém um ou vários mecanismos vibratórios em uma ou várias câmaras dispensadoras de pó para a entrega de doses variadas de um agente terapêutico

5 ou fármaco.