



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0910875-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0910875-0

(22) Data do Depósito: 27/03/2009

(43) Data da Publicação do Pedido: 01/10/2009

(51) Classificação Internacional: A61M 15/00.

(30) Prioridade Unionista: US 61/143.370 de 08/01/2009; US 61/040.112 de 27/03/2008.

(54) Título: SISTEMA DE INALAÇÃO DE PÓ SECO

(73) Titular: MANNKIND CORPORATION, Sociedade Norte-Americana. Endereço: 28903 North Avenue Paine, Valencia, CA 91355, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: CHAD C. SMUTNEY; P. SPENCER KINSEY; JOHN M. POLIDORO; CARL R. SAHI; BENOIT ADAMO; SCOTT MCLEAN; DENNIS OVERFIELD; ANTHONY BRYANT.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 17/09/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 17/09/2019

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“SISTEMA DE INALAÇÃO DE PÓ SECO”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. §119(e) dos Pedidos Provisórios dos Estados Unidos números 61/040.112 depositado em 27 de março de 2008 e 61/143.370 depositado em 8 de janeiro de 2009; os teores de cada destes pedidos são incorporados por referência aqui em sua totalidade.

Campo Técnico

Um sistema de liberação de fármaco pulmonar é descrito. O sistema inclui um inalador de pó seco; e um cartucho de dose unitária para usar com o inalador. O cartucho pode conter uma formulação de liberação de fármaco para liberação pulmonar, por exemplo, uma formulação compreendendo uma dicetopiperazina e um ingrediente ativo incluindo peptídeos e proteínas tal como insulina e peptídeo 1 semelhante ao glucagon. O inalador de pó seco é compacto e compreende um alojamento, e um bocal tendo uma câmara para instalar o cartucho de dose unitária contendo medicamento e pode ser separado de seu alojamento para facilidade de limpeza.

Todas as referências citadas neste relatório descritivo, e suas referências, são incorporadas aqui por referência em sua totalidade apropriada para ensinamentos de detalhe, aspectos e/ou base técnica anterior adicionais ou alternativos.

Antecedentes

Os sistemas de liberação de fármaco para o tratamento de doença que introduz ingredientes ativos na circulação são numerosos e incluem administração oral, transdérmica, inalação, subcutânea e intravenosa. Os fármacos liberados por inalação são tipicamente liberados usando pressão positiva com relação à pressão atmosférica em ar com propelentes. Tais sistemas de liberação de fármaco liberam fármacos como aerossóis, nebulizados ou vaporizados. Mais recentemente, a liberação de fármaco para o tecido do pulmão foi realizada com inaladores de pó seco. Os inaladores de pó seco podem ser ativados pela respiração para liberar fármacos convertendo partículas de fármaco em um veículo dentro de um pó seco fino que é carregado para dentro de um fluxo de ar e inalado pelo paciente. Os fármacos liberados com o uso de um inalador de pó seco podem não ser mais pretendidos para tratar doença pulmonar apenas, porém também fármacos específicos podem ser usados para tratar muitas condições, incluindo diabetes e obesidade.

Inaladores de pó seco, usados para liberar medicamentos para os pulmões, contêm um sistema de dose de uma formulação em pó geralmente em suprimento volumoso ou quantificado em doses individuais armazenadas em compartimentos de dose unitária, como cápsulas de gelatina dura ou pacotes de ampola. Os recipientes de volume são equipados com um sistema de medição operado pelo paciente a fim de isolar uma dose única do pó imediatamente antes da inalação. A reprodutibilidade da dosagem requer que a formulação

de fármaco seja uniforme e que a dose possa ser liberada para o paciente com resultados consistentes e reproduzíveis. Portanto, o sistema de dosagem deve operar para descarregar completamente toda a formulação efetivamente durante uma manobra inspiratória quando o paciente está tomando a sua dose. As propriedades da formulação de pó, e estabilidade mecânica e física a longo prazo com respeito a isso, são mais críticas para os recipientes de volume, do que eles são para compartimentos de dose unitária simples. Boa proteção de umidade pode ser obtida mais facilmente para compartimentos de dose unitária tais como ampolas, entretanto, folhas finas de metal usadas para selar as ampolas e subsequente formulação de fármaco perdem a viabilidade com armazenagem longa.

Inaladores de pó seco tais como aqueles descritos na Patente dos Estados Unidos no. 7.305.986 e U.S.

Pedido de Patente no. 10/655,153 (US 20040182387), as descrições dos quais são incorporadas por referência em sua totalidade para todos os inaladores de pó seco que elas descrevem, podem gerar partículas de fármaco primárias ou plumagens de inalação adequada durante uma manobra inspiratória por desaglomeração da formulação em pó dentro de uma cápsula. A quantidade do fármaco fino descarregada do bocal do inalador durante a inalação é enormemente dependente das forças interparticuladas na formulação de pó (entre o fármaco e partículas de fármaco, ou entre o fármaco e partículas de excipiente) e a eficiência do fluxo de ar quando medida pela queda de pressão e a taxa de fluxo que entra e sai do dispensador de pó seco. Os benefícios de liberação de fármaco por meio da circulação pulmonar são numerosos e incluem rápida absorção dentro da circulação arterial, evitando a degradação de fármaco por metabolismo do fígado, facilidade de uso, isto é, falta de desconforto de administração por outras rotinas de administração.

Os produtos inaladores de pó seco desenvolvidos para inalação pulmonar têm encontrado sucesso limitado até esta data, devido à ausência de praticidade. Alguns dos problemas persistentes observados com inaladores da técnica anterior, include resistência do dispositivo, inconsistência em dosagem, inconveniência do equipamento, e/ou ausência de concordância do paciente. Portanto, os inventores planejaram e fabricaram um inalador de pó seco com propriedades de liberação de fármaco consistente, facilidade de uso, sem desconforto, resistência melhorada, e geometrias discretas que permitam melhor concordância do paciente.

SUMÁRIO

Descreve-se sistemas inaladores de pó seco para liberação pulmonar de produtos farmacêuticos. Os sistemas de inalação de pó seco compreendem um dispositivo de inalação ou inalador de pó seco e pelo menos um cartucho contendo uma formulação farmacêutica compreendendo pelo menos um ingrediente ativo para liberação para a circulação pulmonar. Os presentes sistemas de inalação fornecem dispositivos resistentes que são reutili-

záveis, usam cartuchos de dose única pré-dosados e podem ser separados em suas principais partes componentes para facilidade de limpeza. Os dispositivos também fornecem sistemas de inalação de alta resistência que possibilitam a desaglomeração de partículas de pó seco, têm fluxo de ar consistente e são simples e fáceis de usar.

5 Em uma modalidade, um inalador de pó seco compreende um alojamento, e um bocal, em que o alojamento compreende uma seção de encaixe do bocal estruturalmente configurada para encaixar com o bocal, e o bocal sendo removível em posições predeterminadas com relação ao alojamento, e tendo um conduto permitindo fluxo de ar entre uma entrada de ar e um porta de saída do ar, e compreendendo uma câmara e uma seção de
10 colocação oral; o bocal também sendo estruturalmente configurado para ser móvel dentro do alojamento em uma posição encaixada e liberável do alojamento em uma posição predeterminada. O bocal inalador de pó seco é estruturalmente configurado para receber, reter e/ou liberar um cartucho contendo medicamento na câmara.

Em outra modalidade, o alojamento compreende um recipiente estruturalmente configurado para adaptar-se ao bocal e tem uma ou mais aberturas para permitir a entrada de
15 ar dentro da câmara do bocal. Em uma tal modalidade, o alojamento tem mecanismos de fixação para prender a câmara do bocal e permitir a montagem do bocal a ser móvel dentro do alojamento para uma posição de armazenagem, para uma posição de carga/descarga do cartucho, posição separável do bocal, para uma posição de inalação e em ordem inversa.

20 Em ainda outra modalidade, a montagem do bocal encaixa o bocal na seção de encaixe do bocal do alojamento. O alojamento pode compreender uma seção de entrada de ar tendo um conduto de ar com uma ou mais primeiras aberturas para permitir a entrada de ar ambiente e uma segunda abertura em comunicação com a seção de encaixe do bocal que permite o fluxo de ar através do conduto de ar e para fora da seção de encaixe do alojamen-
25 to, o encaixe do bocal substancialmente impede o ar ambiente de entrar no conduto, exceto em uma ou mais das primeiras aberturas no alojamento para entrada de ar. Em uma modalidade, o alojamento também compreende uma seção de armazenagem do bocal.

Em todavia outra modalidade, a montagem do bocal inalador de pó seco pode mover-se com relação ao alojamento e o movimento do bocal dentro do alojamento pode re-
30 configurar um cartucho assentado no inalador de uma configuração fechada para uma configuração aberta, ou de uma configuração aberta para uma fechada. O movimento do bocal dentro do alojamento pode ser de vários tipos, tal como translacional ou rotacional. Em uma tal modalidade, movimento em torno do alojamento é rotacional, e pode ser restrito em localizações predeterminadas com relação ao alojamento para fornecer registro de posições do
35 bocal em uso. Em uma modalidade, por exemplo, o movimento da montagem do bocal é rotacional e o bocal pode girar da posição de armazenagem para uma posição de carga/descarga do cartucho para uma posição de inalação. Em outra modalidade, o bocal tam-

bém compreende uma seção de colocação oral do bocal e um cartucho contendo seção de recebimento do medicamento; a seção de recebimento do cartucho configurada para permitir e direcionar o fluxo de ar através e em torno do cartucho.

Em uma outra modalidade, o conduto de ar da seção de entrada de ar do alojamento está em comunicação com uma porta de saída de ar do bocal quando o cartucho está em uma configuração aberta. O conduto de fluxo de ar é estabelecido entre uma ou mais primeiras aberturas no alojamento; em seguida o ar passa através do conduto de fluxo de ar dentro do alojamento e sai por uma segunda abertura da seção de encaixe do bocal e entra na câmara do bocal em que uma percentagem de admissão de volume de ar passa através do cartucho e uma percentagem de admissão de volume de ar circula no cartucho durante uma manobra de inalação. Nesta modalidade, a trilha do fluxo de ar então entra na câmara do bocal e entra e sai do conduto da seção de colocação do bocal oral. Em uma outra modalidade, com um cartucho contendo medicamento colocado na câmara, o fluxo de ar que entra na porta de saída da câmara do alojamento é desviada de modo que uma percentagem do volume de fluxo de ar passa através do cartucho e a percentagem do volume de fluxo de ar volume circula no cartucho. Ambos os volumes de fluxo de ar, que sai do cartucho com um medicamento e o fluxo de ar em torno do cartucho, convergem antes de entrar e sair da porta de saída de do bocal da seção de colocação oral.

Em outra modalidade, um inalador de pó seco é fornecido compreendendo um alojamento, e uma montagem de bocal, o alojamento tendo uma parede de topo, uma parede de fundo, paredes laterais; uma seção de engate do bocal, uma seção de armazenagem do bocal, e uma seção de entrada de ar tendo um conduto com uma primeira abertura para permitir a entrada de ar ambiente e uma segunda abertura em comunicação com a seção de encaixe do bocal que permite o fluxo de ar nele; uma submontagem do bocal sendo removível e compreendendo uma câmara estruturalmente configurada para alojar um cartucho e para encaixar com a seção de encaixe do bocal do alojamento; uma seção de colocação oral estendendo-se da câmara e tendo uma entrada de ar que se comunica com a câmara e uma saída de ar em comunicação com o ar ambiente.

Em modalidades descritas por meio deste, um inalador impulsionado pela respiração é fornecido compreendendo, um inalador com valores de resistência que podem ser invertidos ou alterados como requerido pelo paciente sendo um adulto ou uma criança. Em uma modalidade, os valores de resistência do inalador podem ser alterados trocando-se as geometrias ou configuração dos condutos de ar, de modo que a distribuição de fluxo de ar através do cartucho e em torno do cartucho possa variar. Em uma modalidade, os valores de resistência do inalador podem variar entre 0,08 e 0,15 V_kPa/litro por minuto. Em certas modalidades, a distribuição de equilíbrio do fluxo pode variar de cerca de 10% a cerca de 30% através do cartucho e de cerca de 70% a 90% passando em torno do cartucho.

Todavia em uma outra modalidade, o sistema de inalação de pó seco compreende um inalador de pó seco ativado pela respiração, um cartucho contendo medicamento, no qual o medicamento pode compreender uma dicetopiperazina e um agente ativo. Em algumas modalidades, o agente ativo compreende peptídeos e proteínas. Em outra modalidade, o sistema de inalação compreende um cartucho contendo medicamento no qual o peptídeo ou proteína pode ser um hormônio endócrino: incluindo, insulina, peptídeo semelhante à glicose (GLP-I), hormônio de paratireóide, proteína relacionada com o hormônio paratireóide (PTHrP), e similares.

Em uma modalidade, o sistema de inalação de pó seco pode compreender um cartucho incluindo uma formulação para liberação pulmonar que pode ser fornecida para uso com diferentes intensidades de dosagem, em que o sistema pode liberar a dosagem com consistência e de uma maneira linear. Nesta modalidade, por exemplo, múltiplos cartuchos de uma dose única a ser administrada a um indivíduo podem ser alternavelmente repostos ou substituídos provendo o sistema com um único cartucho da soma da intensidade de dosagem dos múltiplos cartuchos, em que o sistema pode liberar uma dose bioequivalente com um único cartucho.

Breve Descrição dos Desenhos

FIG. 1 ilustra uma vista lateral tridimensional de uma modalidade de um inalador de pó seco em uma posição de armazenagem.

FIG. 2 ilustra a vista traseira do inalador de pó seco de FIG. 1 mostrando uma submontagem do bocal movido da posição de armazenagem para uma posição de carregamento do cartucho em que a tampa é aberta. Nesta modalidade, esta é também a posição na qual o bocal pode ser separado.

FIG. 3 ilustra a vista traseira do inalador de pó seco de FIG. 1 mostrando que uma submontagem do bocal foi movida para a posição de inalação para uso.

FIG. 4 ilustra a vista traseira do inalador de pó seco de FIG. 1 mostrando que uma submontagem do bocal foi movida para uma posição de descarregamento após a inalação.

FIG. 5 ilustra o inalador de pó seco de FIG. 1, mostrando a submontagem do alojamento e uma submontagem do bocal desengatados um do outro.

FIG. 6 ilustra um seção de vista de topo de uma submontagem de alojamento de um inalador de pó seco.

FIG. 7 ilustra o inalador de pó seco mostrado na FIG. 3 transversalmente.

FIG. 8 ilustra o inalador de pó seco de FIG. 1, mostrando uma vista deflagrada da submontagem do alojamento.

FIG. 9 ilustra o inalador de pó seco de FIG. 1, mostrando uma submontagem do bocal removido do componente do alojamento.

FIG. 10 ilustra o inalador de pó seco de FIG. 1, mostrando uma vista deflagrada da

submontagem do bocal.

FIG. 11 ilustra uma modalidade alternativa do sistema inalador de pó seco mostrando o inalador em uma posição de carregamento do cartucho. A FIG. 11 também representa uma modalidade de cartucho para uso com um inalador de pó seco de acordo com a presente descrição.

FIG. 12 ilustra a modalidade de FIG. 11 com um cartucho carregado no inalador de pó seco com uma tampa aberta.

FIG. 13 ilustra a modalidade de FIG. 11 mostrando o inalador de pó seco em uma posição de inalação.

FIG. 14 ilustra a modalidade de FIG. 13 mostrando o inalador de pó seco em posição de inalação como uma seção transversal através do eixo longitudinal médio.

FIG. 15 ilustra uma seção transversal de uma modalidade em que o inalador de pó seco é mostrado na posição de dosagem e contendo um cartucho.

FIG. 16 ilustra uma modalidade de uma vista lateral tridimensional de um cartucho para uso com um sistema de inalação de pó seco.

FIG. 17 ilustra uma modalidade de um cartucho de vista traseira tridimensional para uso com um sistema de inalação de pó seco.

FIG. 18 ilustra uma modalidade de uma vista tridimensional deflagrada do cartucho para uso com um sistema de inalação de pó seco.

FIG. 19 ilustra um GIR corrigido de referência mediana (taxa de infusão de glicose) para dois cartuchos 15 U e um cartucho 30 U de um pó de inalação compreendendo insulina e dicetopiperazina de fumarila, e para 10 IU de RAA.

FIG. 20A representa uma representação esquemática de um cartucho carregado em um cartucho montado transversalmente para medir a pressão através do cartucho. A FIG. 20B ilustra um diagrama de um circuito de resistência ilustrando os vários resistores associados com o cartucho montado ilustrado na FIG. 20A.

FIG. 21A ilustra uma representação esquemática de uma porção do inalador transversalmente mostrando as partes componentes. A FIG. 21B ilustra um diagrama de um circuito de resistência de uma modalidade de inalador de FIG. 21A usado para medir a resistência e a pressão do dispositivo.

FIG. 22 representa um pote de regressão linear ilustrando a resistência medida por meio de uma montagem de cartucho exemplar testada ou R3, em taxas de fluxo entre 2 e 9 litros/min.

Descrição Detalhada

Em modalidades descritas aqui, são descritos sistemas de inalação de pó seco para liberar medicamentos farmacêuticos para a circulação pulmonar. Os sistemas de inalação compreendem um inalador de pó seco, impulsionado pela respiração ou ativado pela respi-

ração, um ou mais cartuchos contendo uma formulação farmacêutica compreendendo uma ou mais substâncias farmacologicamente ativas ou ingredientes ativos, e um veículo farmacologicamente aceitável.

Uma modalidade de um inalador de pó seco é mostrada na FIG. 1. Nesse particular, o inalador de pó seco 100 compreende alojamento 102, e montagem e submontagem do bocal removível 104. A FIG. 1 ilustra inalador de pó seco 100 em uma posição fechada ou de armazenagem, em que a seção de colocação oral do bocal 106 (ilustrada na FIG. 2) é guardada sob a cobertura 108. A FIG. 1 também ilustra a cobertura ou tampa 110 sobre a câmara do bocal 112 (ilustrada na FIG. 2). Em uma modalidade de FIG. 1, o alojamento 102 é estruturalmente configurado para ser relativamente de forma retangular e ter parede de topo 114, parede de fundo 116, parede traseira 118, primeira parede lateral 120, segunda parede lateral (não ilustrada), seção de encaixe do bocal 122, seção de armazenagem do bocal 124, e uma seção de entrada de ar como parte do alojamento 102.

FIG. 2 ilustra inalador de pó seco 100 de FIG. 1, mostrando o inalador em uma posição de carga/descarga do cartucho com a tampa 110 aberta para permitir um cartucho de encaixe ser inserido na cavidade central da câmara do bocal 112. A FIG. 2 também ilustra submontagem do bocal removível 104 que é móvel da posição de armazenagem no alojamento a cerca de 90° com relação ao eixo-x longitudinal 202 do alojamento 102 girado em torno do eixo-y 204. Em certas modalidades, a posição de carga/descarga do cartucho da montagem do bocal 104 pode ser qualquer ângulo predeterminado como desejado. Como ilustrado na FIG. 2, a seção de encaixe do bocal 122 do alojamento 102 é de forma relativamente circular sobre a parede lateral e é de altura mais curta em comparação com o restante do alojamento 102 para acomodar a câmara do bocal 112 e pode formar uma extremidade do inalador 100. O alojamento 102 pode também compreender um conduto de ar com uma ou mais primeiras aberturas para permitir a entrada de ar ambiente e uma segunda abertura em comunicação com a seção de encaixe do bocal 122 que permite o fluxo de ar a partir da seção de admissão através do conduto dentro da câmara do bocal 112 na posição de inalação.

FIG. 3 representa inalador de pó seco 100 ilustrada na FIG 1, mostrando montagem do bocal removível 104 em uma posição estendida ou de inalação. Nesta modalidade, a montagem do bocal removível 104 é em torno de ângulo 180° com relação ao eixo-x longitudinal 202 de alojamento 102 girado em torno do eixo-y 204. Em algumas modalidades, a posição de inalação da montagem do bocal 104 pode ser variada dependendo da configuração estrutural do projeto de cartucho a ser adaptado com um inalador, e os graus rotacionais em que um cartucho pode ser girado para adequadamente alinhar as aberturas que permitem o ar entrar e sair do cartucho transportando uma plumagem de medicamento na porta de saída do bocal 302.

FIG. 4 ilustra inalador de pó seco 100 de FIG. 1 mostrando montagem do bocal removível 104 sendo móvel em torno da posição de carga/descarga após o uso. Deve-se observar que a tampa 110 permanece fechada durante o movimento de montagem do bocal removível 104 em torno do alojamento 102. A FIG. 4 também ilustra que a seção de colocação oral do bocal 106 pode ser configurada com o depressor da língua 402 que age para adequadamente abaixar a língua de um usuário.

FIG. 5 ilustra inalador de pó seco 100 de FIG. 1 compreendendo as partes de componente, montagem do bocal removível 104 e alojamento 102. A montagem do bocal removível 104 compreendendo câmara do bocal 112 estruturalmente configurada com área pegadora do cartucho 502, uma ou mais correias 504 e uma ou mais flanges 506, tampa 110 e porta de entrada de ar 508 que se comunica com a segunda abertura do alojamento para encaixar com a seção de encaixe do bocal 122 de alojamento 102; a seção de colocação oral do bocal 106 estendendo-se da câmara do bocal 112 e tendo porta de entrada de ar 508 que se comunica com a câmara do bocal 112 e porta de saída do bocal 302 que está em comunicação com o ar ambiente. A chave de energia 510 estruturalmente configurada para ter indicador 512, por exemplo, na forma de uma gota de lágrima pra colocação adequada de um cartucho no inalador de pó seco 100 é também mostrada na FIG. 2 e FIG. 5. Alinhamento adequado de um cartucho no inalador indica a correta orientação rotacional relativa e determina a fixação do cartucho bem sucedidamente, inserção e esvaziamento em uso. Em uma tal modalidade, um cartucho não pode ser adequadamente fixado, a menos que a gota de lágrima 1602 do cartucho 1600 (FIG. 11) e chave de energia 510 alinhem-se entre si.

A tampa 110 é posicionada sobre a câmara do bocal 112 e é mecanicamente conectada para montagem do bocal removível 104 por articulação 514. A tampa 110 tem uma superfície externa e uma superfície interna e ela é estruturalmente configurada com uma bigorna em sua superfície de topo interna e relativamente centralizada dentro do topo. A tampa 110 pode apenas ser aberta quando a montagem do bocal removível 104 está na posição de carga/descarga. Quando a montagem do bocal removível 104 é encaixada no alojamento 102 um mecanismo de engatamento impede o movimento para uma posição de dosagem/inalação ou para uma posição de armazenagem quando a tampa 110 é aberta ou levantada. O mecanismo de engatamento pode compreender, por exemplo, uma ou mais correias ou braços radiais flexíveis, que são incorporados nas cavidades da câmara do bocal 112 e age como um mecanismo auto-sincronizante 602 na FIG. 6. O mecanismo de engatamento permite a montagem do bocal removível 104 para obter o registro próprio das várias posições quando o inalador de pó seco 100 está em uso. A tampa 110 pode ser mantida em uma posição fechada por um mecanismo de fechamento, por exemplo, uma protuberância carregada de mola tal como um botão de trancamento que pode encaixar um de-

tentor de recebimento dentro do alojamento 102. Em uma modalidade alternativa, o mecanismo de trancamento compreende uma extensão ascendente da parede do alojamento. O mecanismo de trancamento 602 pode também servir para fixar uma submontagem do bocal contra outra rotação. O registro de posição de montagem do bocal removível 104 permite o inalador ser adequadamente usado para impedir o movimento da montagem do bocal removível 104 para a posição de dosagem sem a tampa 110 sendo abaixada.

FIG. 5 também ilustra o alojamento 102 separado da montagem do bocal removível 104 mostrando a seção de encaixe do bocal 122 tendo uma abertura ou cavidade 516 com a parede de topo 114 parcialmente descontínua para adaptar, receber e manter a montagem do bocal removível 104 e estruturalmente configurada para acomodar o bocal. O alojamento 102 é configurado para ter uma projeção ascendente da parede ou segunda flange 518 em torno do topo da parte externa da seção de encaixe do bocal 122 e uma protrusão configurada como uma chave de energia em sua parede de fundo configurada para encaixar com uma estrutura de chaveamento de um cartucho. O alinhamento adequado de um cartucho dentro do inalador de pó seco 100 é dependente da chave de energia 510 tendo um indicador 512 e uma ou mais endentação 126 (FIG. 2) em montagem do bocal removível 104 e a chave de energia 510 e do alojamento 102.

O alojamento 102 compreende seção de encaixe do bocal 122 tendo uma parede externa, uma parede interna e uma parede de fundo contíguas com as paredes laterais e de base respectivas do alojamento 102, e configurada para adaptar-se à seção de mistura da montagem do bocal removível 104. A FIG. 6 ilustra uma seção transversal paralela através do plano longitudinal mediano do alojamento 102 contendo uma porção da câmara do bocal 112. A FIG. 6 também ilustra o mecanismo de engatamento 604 (correias 504 na FIG. 5); a parede de câmara interna 606 definindo um espaço para alojar um cartucho. A estrutura circular ou tampão 608 é a parede do conduto de ar do alojamento 102 que é contíguo com a parede traseira 118 do alojamento 102.

FIG. 7 ilustra uma vista seccional transversal do inalador de pó seco 100 em uma posição de dosagem ou inalação. Como observado na FIG. 7, o alojamento 102 tem um forma substancialmente retangular, entretanto outras formas são também adequadas. O alojamento 102 compreende uma ou mais portas de entrada ou as primeiras aberturas 702, conduto de ar 704 pistão do alojamento 706 e mola 708, e porta de saída 710 abrindo na seção de encaixe do bocal 122 e alinha-se com a porta de entrada da câmara do bocal 112. O conduto de ar 704 tem uma ou mais aberturas 712 que permitem o fluxo de ar entrar.

A seção de encaixe do bocal 122 é parcialmente configurada na forma de uma xícara também compreendendo a segunda chave de energia 802 como observado na FIG. 8 de parede de fundo 116 configurada para receber e fixar um cartucho contendo medicamento. A FIG. 7 também mostra o engatamento entre a flange 506 da câmara do bocal 112 no alo-

jamento 102; articulação 514, tampa 110 e a seção de colocação oral do bocal 106 com o depressor da língua 402 e conduto de fluxo de ar 714 da montagem do bocal removível 104.

FIG. 8 representa uma vista deflagrada do alojamento 102 ilustrando os componentes integrais do inalador de pó seco 100, incluindo o tampão 608, pistão 706 e mola 708 que se agrupam dentro do conduto de ar 704; o alojamento 102, a estrutura externa compreendendo a parede traseira 118, parede lateral 120, parede de topo 114, e parede de fundo 116; seção de encaixe do bocal 122 com a segunda chave de energia 802, e a porta de correr 804 que reveste o compartimento de armazenagem para a seção de colocação oral do bocal 106. O conduto de ar 704 é configurado para ter um orifício ou abertura 712 que permite e direciona o fluxo de ar que entra no alojamento 102 dentro da seção de encaixe do bocal 122 durante uma manobra inspiratória. A seção de encaixe do bocal 122 pode também compreender um mecanismo de fixação que pode compreender protruções ou projeções a partir da parede interna da câmara que encaixa com a flange 506 e a estrutura de encaixamento 902 como observado na FIG. 9 da câmara do bocal 112. Nesta modalidade, o pistão 706 e mola de compressão 708 agem como um mecanismo indicador posicionado no conduto de ar 704 do alojamento 102 estruturalmente configurado para indicar esforço inspiratório. O pistão 706 e mola 708 podem ser colocados em outras posições na trilha de fluxo de ar de inalador de pó seco 100. Durante uma manobra inspiratória, o fluxo de ar entrando no conduto de ar 704 dentro do alojamento 102 circula em torno do pistão 706, e move o pistão 706 para comprimir a mola 708. Este mecanismo de controle do fluxo de ar durante a inalação indica o esforço inspiratório por meio de uma sensação tátil. Em uma modalidade, o mecanismo indica esforço inspiratório por meio de um clique audível. Em outra modalidade, o mecanismo indica esforço inspiratório por meio de uma sensação tátil e/ou um clique audível. A seção de encaixe do bocal 122 do alojamento 102 tem uma ou mais protruções tais como estruturas de encaixamento 902 que se encaixam com a câmara do bocal 112 para segurar o bocal quando o inalador de pó seco 100 está em uso.

Em operação, a montagem do bocal removível 104 é girada da posição de armazenagem para uma posição de carga/descarga do cartucho em que a tampa 110 é aberta e um cartucho contendo medicamento é colocado na câmara do bocal 112 e seguramente assentado. A tampa 110 contém uma bigorna 1102 (FIG. 11) dentro da qual, se um cartucho é inserido na posição correta, a bigorna também garantirá o cartucho obter um alinhamento vertical adequado. Um empurrão descendente da tampa 110 fecha a tampa e a montagem do bocal removível 104 pode girar para a posição de dosagem, em que uma proteção do registro mantém a montagem do bocal removível 104 no lugar. Se o alinhamento vertical adequado não for obtido, a tampa 110 não pode ser totalmente fechada e subsequente rotação da montagem do bocal removível 104 não pode ocorrer. Isto fornece um mecanismo de engatamento.

FIG. 9 ilustra a montagem do bocal removível 104 que foi separada do alojamento 102. A montagem do bocal removível 104 compreende a câmara do bocal 112, tampa 110 articulada para a montagem do bocal removível 104, de modo que em uma posição fechada a tampa 110 cubra a câmara do bocal 112, e a seção de colocação oral do bocal 106 tendo
 5 conduto de fluxo de ar 714 com a porta de saída do bocal 302. A câmara do bocal 112 compreende a porta de entrada de ar 508, uma ou mais flanges 506 tendo aberturas e estrutura de encaixamento 902 para encaixar com e segurar a montagem do bocal removível 104 com o alojamento 102. A flange 506 posicionada na extremidade de base da câmara do bocal 112 é fornecida, a qual é estruturalmente configurada para encaixar com o alojamento 102,
 10 e compreende múltiplos segmentos tendo aberturas entre os segmentos; a seção de aberturas contém a estrutura de encaixamento 902 para encaixar com o alojamento 102. Os múltiplos segmentos da flange 506 e as aberturas entre os segmentos podem ser posição em posições predeterminadas de câmara do bocal 112 para executar a fixação apropriada da montagem do bocal removível 104 no alojamento 102.

15 FIG. 10 é uma vista deflagrada da montagem do bocal removível 104. A câmara do bocal 112 compreende chave de energia 510 com o indicador 512, tampa 110, a seção de colocação oral do bocal 106, mecanismo de fixação do cartucho 1002, uma mola radial 1004, uma ou mais correias 504 e detentores de encaixamento 1006.

Em modalidades descritas aqui, o inalador de pó seco 100 é estruturalmente configurado para executar uma resistência ao fluxo de ar retornável, que é modular. A resistência
 20 do inalador de pó seco 100 pode ser modificada, variando-se a área transversal em qualquer seção de conduto de ar 704 do inalador. Em uma modalidade, inalador de pó seco 100 pode ter um valor de resistência de fluxo de ar de cerca de 0,08 a cerca de 0,13 raiz quadrada de kPa/litro por minuto.

25 Em uma modalidade alternativa ilustrada na FIGs. 11-14, o inalador de pó seco 100 compreende alojamento alternativo 1104 configurado para ser compacto e compreender uma configuração em forma de quadrado que confortavelmente ajusta-se com a montagem do bocal removível 104. A montagem do bocal removível 104 é similar em estrutura, se não idêntica em algumas modalidades, à modalidade descrita com respeito às FIGs. 1-10. A
 30 FIG. 11 representa inalador de pó seco alternativo 1100 na posição carga/descarga do cartucho com a tampa 110 aberta, a seção de colocação oral do bocal 106, porta de saída do bocal 302, bigorna 1102, câmara do bocal 112 e mecanismo de engatamento 604 (FIG. 6). O cartucho 1600 tem indicador de gota de lágrima 1602 para alinhamento ao indicador 512 de câmara do bocal 112 para inserção apropriada. O alojamento alternativo 1104 nesta modalidade, tem uma entrada de ar localizada em uma ou mais paredes laterais; entretanto, em modalidades alternativas a entrada de ar pode ser um ou mais orifícios colocados em
 35 outras posições, por exemplo, uma parede de fundo de alojamento alternativa 1106. O ina-

lador de pó seco alternativo 1100 pode ter uma ou mais aberturas no alojamento de tamanho ou forma e localizações variáveis.

Cartuchos tais como cartucho 1600 podem ser adaptados ao inalador de pó seco contendo um medicamento de pó seco para inalação, e são configurados para liberar uma dose unitária simples de um medicamento. Em uma modalidade, o cartucho 1600 pode ser estruturalmente configurada para conter a dose de, por exemplo, 0,5 mg a cerca de 30 mg de pó seco para inalação.

FIG. 12 ilustra um inalador de pó seco alternativo 1100 com cartucho 1600 carregado e pronto para fechamento da tampa 110. Como pode ser observado, a tampa 110 está na posição aberta, a câmara do bocal 112 e alojamento alternativo 1104 com alternar a entrada de ar 1202. A FIG. 13 representa o sistema inalador de pó seco de FIG. 12 na posição de dosagem e pronto para inalação.

FIG. 14 representa uma seção transversal de inalador de pó seco alternativo 1100 de FIG. 13, mostrando os aspectos internos do inalador e o sistema de cartucho. A tampa 110 firmemente segura o cartucho 1600 por meio de bigorna 1102, que é então firmemente instalado na câmara do bocal 112. O conduto de fluxo de ar 714 da seção de colocação oral do bocal 106 com a porta de entrada do bocal 1402 e porta de saída do bocal 302.

Em algumas modalidades, como mostrado na FIG. 15, o inalador de pó seco 100 compreende a montagem do bocal removível 104 compreendendo a tampa 110 sobre a área pegadora do cartucho 502 móvel de uma posição fechada para uma aberta, tendo a bigorna 1102 que se encaixa com cartucho 1600 em uma posição fechada, em que o alojamento também compreende um mecanismo de controle do fluxo de ar compreendendo válvula de retenção 1502.

Em modalidades descritas aqui, o sistema inalador de pó seco em uso tem uma distribuição de fluxo de ar predeterminada em torno e através de um cartucho operavelmente configurado para misturar um medicamento com o ar formando uma plumagem de pó para liberação para um sistema pulmonar do paciente. A distribuição de fluxo de ar predeterminada através do cartucho pode variar de cerca de 10 a cerca de 30% de volume total de fluxo de ar entrando no inalador de pó seco durante a inalação. A distribuição de fluxo de ar predeterminada em torno do cartucho pode variar de cerca de 70 a cerca de 90% de volume total de fluxo de ar. O fluxo de ar de desvio do cartucho predeterminado e fluxo de ar de saída através do cartucho converge em outro cisalhamento e desaglomera o medicamento em pó antes de sair da porta de saída do bocal.

Em uma modalidade, o cartucho contendo medicamento 1600 como mostrado nas FIGs. 16-18 pode compreender uma estrutura com uma forma definida tendo uma parede com uma ou mais primeiras aberturas 1604, a segunda abertura 1702 e a terceira abertura 1802, gota de lágrima 1602, característica de fixação 1606, e o primeiro mecanismo de cha-

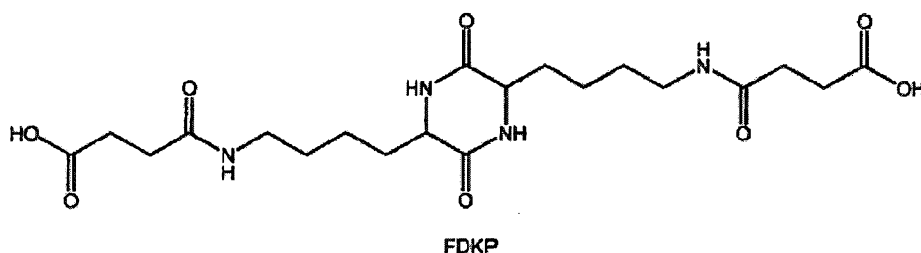
veamento do inalador 1608 e segundo mecanismo de chaveamento do inalador 1610. O cartucho 1600 tem uma configuração fechada móvel para uma configuração aberta para dosar um medicamento em pó ou de uma posição aberta para uma fechada após o uso. O cartucho 1600 também compreende uma superfície externa e uma superfície interna definindo um volume interno; em que a configuração fechada restringe a comunicação, tal como o trânsito de ar para ou através do volume interno, e a configuração aberta forma uma passagem de ar através do volume interno para permitir um medicamento em pó contido nele ser aerossolizado e liberado para um paciente em uma corrente de fluxo de ar criada pelo usuário. A configuração aberta é estabelecida fornecendo uma ou mais aberturas (por exemplo, primeira abertura 1604, segunda abertura 1702 e terceira abertura 1802), orifícios, incisões ou janelas nas paredes do cartucho que pode ter bordas oblíquas para direcionar o fluxo de ar. Em uma modalidade, o cartucho 1600 de duas partes elementares, por exemplo, dois segmentos (por exemplo, o primeiro segmento 1804 e o segundo segmento 1806) que podem ter aberturas em suas paredes que se alinham entre si na configuração aberta e em posições opostas onde as aberturas não estão em alinhamento. Em uma modalidade, por exemplo, o cartucho 1600 pode ser estruturalmente configurado como dois elementos separados que podem ajustar-se entre si e ser móveis em volta um do outro; cada qual tendo aberturas que podem alinhar-se entre si, similarmente como as cápsulas descritas na Patente dos Estados Unidos nº 7.305.986, que é totalmente incorporada aqui por referência como se fosse parte desta especificação. Nesta modalidade, entretanto, o cartucho 1600 é designado para integralmente funcionar com o inalador de pó seco e pode ser movido dentro do inalador para posições predeterminadas.

Em uma modalidade, um método de liberação de um ingrediente ativo compreendendo: a) fornecimento de um inalador de pó seco compreendendo, um alojamento e um bocal, o bocal compreendendo uma câmara contendo um cartucho com uma formulação de pó seco compreendendo uma dicetopiperazina e o agente ativo; o inalador tendo uma distribuição de fluxo de cerca de 10 % a 30 % do fluxo de ar que passa através do cartucho, e b) liberação do ingrediente ativo para um indivíduo em necessidade de tratamento inalando profunda e rapidamente durante cerca de 4 a 6 segundos e opcionalmente repetindo a etapa b).

Em modalidades descritas aqui, o inalador de pó seco pode liberar uma dose de uma formulação de pó seco para um paciente em diferenciais de pressão entre 2 e 20 kPa.

Todavia ainda em uma outra modalidade, o método de tratamento da hiperglicemia e/ou diabetes compreende a administração de uma composição de pó seco inalável compreendendo uma dicetopiperazina tendo a fórmula 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina, em que X é selecionado do grupo consistindo em succinila, glutarila, maleila, e fumarila. Nesta modalidade, a composição de pó seco pode compreender um sal

de dicetopiperazina. Todavia em ainda outra modalidade da presente invenção, é fornecido um composição de pó seco, em que a dicetopiperazina é 2,5-diceto-3,6-di-(4-fumarilaminobutil)piperazina (FDKP), tendo a estrutura:



com ou sem um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

- 5 Em uma modalidade, o sistema de inalação compreende um inalador de pó seco ativado pela respiração, um cartucho contendo medicamento, no qual o medicamento pode compreender uma dicetopiperazina e um agente ativo. Em algumas modalidades, o agente ativo compreende peptídeos e proteínas. Em outra modalidade, o sistema de inalação compreende um cartucho contendo medicamento no qual o peptídeo ou proteína pode ser um
- 10 hormônio endócrino, incluindo, insulina, GLP-I, calcitonina, hormônio de paratireóide, proteína relacionada com o hormônio paratireóide (PTHrP), e análogos dos mesmos e similares.

- Em outra modalidade, o medicamento de pó seco pode compreender uma dicetopiperazina e um ingrediente farmacologicamente ativo. Nesta modalidade, o ingrediente farmacologicamente ativo pode ser de qualquer tipo. Em certas modalidades, o ingrediente ativo
- 15 compreende um peptídeo, uma proteína, um hormônio, análogos dos mesmos ou combinações dos mesmos, em que o ingrediente ativo é insulina, hormônio paratireóide 1-34, peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-I), oxintomodulina, peptídeo YY, tirosina cinase 2-induzível por interleucina, tirosina cinase de Bruton (BTK), cinase 1 requerendo inositol (IREI), heparina, ou análogos dos mesmos. Em uma modalidade particular, a composição
- 20 farmacêutica compreende dicetopiperazina de fumarila e insulina.

- Em uma modalidade particular, o sistema de inalação de pó seco pode compreender um cartucho incluindo uma formulação para liberação pulmonar compreendendo FDKP and a peptídeo incluindo, por exemplo, insulina ou GLP-I, que pode ser fornecida para uso em diferentes intensidades de dosagem em um único ou múltiplos cartuchos. Em uma modalidade, o sistema pode liberar a dosagem eficientemente, com consistência e de uma maneira linear. Nesta modalidade, por exemplo, múltiplos cartuchos de uma dose única a ser administrada a um indivíduo podem ser alternadamente repostos ou substituídos por um provimento do sistema com um único cartucho tendo a soma das intensidades de dosagem dos múltiplos cartuchos. Em outra modalidade, o sistema pode liberar uma dose bioequivalente, proporcional com um único cartucho. Em uma modalidade exemplar usando o sistema
- 25 para tratar diabetes com pós de insulina inalável, o sistema pode usar dois cartuchos de 15

U de um pó de inalação compreendendo insulina e FDKP ou o sistema pode usar um único cartucho de 30 U contendo um pó de inalação compreendendo FDKP e liberar doses bioequivalentes de insulina para um paciente. Similarmente, o sistema pode ser usado para liberar doses maiores, por exemplo, três cartuchos de 15 U de um pó de inalação compreendendo insulina e FDKP podem ser usados, ou um cartucho de 15 U mais um cartucho de 30 U, ou um único cartucho de 45 U contendo a insulina inalável e formulação de FDKP; ou quatro cartuchos de 15 U de uma formulação de insulina e FDKP podem ser alternáveis com um cartucho de 60 U de formulação de insulina e FDKP. Alternativamente, dois cartuchos de 30 U contendo uma formulação de insulina e FDKP inalável podem ser alternados por um cartucho de 60 U da formulação de insulina e FDKP.

Nas modalidades descritas aqui, o sistema de inalação de pó seco executa a exposição à insulina proporcional a uma dosagem de modo que as dosagens sejam alternáveis. Em uma modalidade, a dosagem pode ser fornecida como a dose carregada.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são incluídos para demonstrar certas modalidades da invenção. Deve ser apreciado por aqueles versados na arte que as técnicas descritas nos exemplos elucidam técnicas representativas que funcionam bem na prática da presente invenção. Entretanto, aqueles versados na técnica devem, na luz da presente descrição, apreciar que muitas alterações possam ser feitas nas modalidades específicas que são descritas e ainda obter um resultado igual ou similar, sem afastar-se do espírito e escopo da invenção.

EXEMPLO 1

Alternabilidade da Intensidade de Dosagem

O estudo foi conduzido em indivíduos com diabetes melitus tipo 1. Este estudo foi conduzido para determinar se uma formulação para liberação pulmonar compreendendo insulina e uma dicetopiperazina na formulação, 1) pode ser liberada consistentemente usando diferentes intensidades de dosagem e 2) se a linearidade de dosagem pode ser obtida com doses proporcionais, visto que a alternabilidade de intensidades de dosagem pode ser importante para a segurança do paciente. Uma insulina inalada comercializada pela técnica anterior não conseguiu isto e as combinações de dose foram não equivalentes induzindo a um risco potencial de dosagem incorreta. Portanto, um objetivo importante no desenvolvimento do sistema de liberação pulmonar com uma formulação compreendendo insulina e FDKP (insulina-FDKP) foi obter a linearidade de dose pela faixa de dosagem terapêutica.

No estudo, comparações de exposição à insulina seguindo inalação de dois cartuchos de 15 U de um pó de inalação de insulina a um cartucho de 30 U de pó de inalação de insulina foram feitas. Além disso, a biodisponibilidade de um cartucho de 30 U de pó de inalação de insulina-FDKP foi calculada, em comparação a uma injeção subcutânea (sc) de 10

IU de insulina lispro (análogo de rápida ação [RAA]).

Um estudo de administração repetida, dose única, rótulo aberto, de fase I em indivíduos com diabetes tipo 1 (T1DM) foi conduzida para avaliar o perfil farmacocinético ou PK de 30 U de insulina-FDKP dosada como um único cartucho de 30 U e comparado a dois 5 cartuchos de 15 IU administrados com o presente sistema de inalação. Uma injeção subcutânea de 10 U do análogo de insulina de rápida ação (RAA, HUMALOG® (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN)) foi também testada. Indivíduos (idade: 19-61 anos) foram randomi- 10 zados para 1 de 6 sequências. Indivíduos jejuados receberam insulina-FDKP ou RAA 4 a 6 horas após o início de uma braçadeira hiperinsulinêmica-euglicêmica. A randomização de- terminou a ordem de dosagem de insulina-FDKP (primeiras 2 visitas de tratamento (tx)), e o local da injeção de RAA (abdômen, braço ou perna; 3ª visita tx). Após dosagem as amostras de sangue foram tiradas e analisadas quanto à, insulina lispro e dicetopiperazina de fumarila (FDKP (insulina-FDKP tx apenas)). Quando estudando insulina-FDKP, a infusão de insulina basal foi realizada com HUMALOG®, e quando estudando HUMALOG®, insulina humana 15 regular foi usada. As metodologias analíticas possibilitaram a avaliação independente de cada insulina testada.

A tabela 1 mostra os resultados do estudo. As exposições de insulina médias (AUC₀₋₃₆₀) de um único cartucho de 30 U ou dois cartuchos de 15 IU foram comparáveis. A 20 exposição média de FDKP (AUC_{inf}) foi também similar. As exposições de insulina e FDKP, t_{max} e t_{y2} (FDKP) foram iguais independente do número de cartuchos. Devido aos perfis de PK significativamente diferentes de insulina-FDKP e RAA, a relação de exposição relativa média (AUC) é dependente do intervalo de tempo estudado. A exposição de insulina relativa média (insulina-FDKP: HUMALOG® AUC, métodos geométricos normalizados de dose) quando avaliada em intervalos de tempo de 0-180 minutos e 0-360 minutos, foi de 24% a 25 18%.

Tabela 1

Parâmetros de insulina PK	Cartuchos de 2X 15UTI	Cartuchos de 1X 30UTI	10IU Humalog
AUC ₀₋₃₆₀ (μU*min/mL)	3337	3397	5915
AUC ₀₋₁₈₀ (μU*min/mL)	3121	3199	4432
C _{max} (μU/mL)	65,72	69,08	42,60
t _{max} (min)	10	10	60
90% CI (Relação Média Geométrica: AUC ₀₋₃₆₀)	0,846, 1,141		ND
Parâmetros PK de FDKP			
AUC ₀₋₄₈₀ (ng*min/mL)	19552	20159	-
AUC _{0-inf} (ng*min/mL)	23146	24355	-
C _{max} (ng/mL)	118	131	-
t _{max} (min)	6	5	-

90% CI (Relação Média Geométrica: AUC ₀₋₄₈₀)	0,867, 1,084	-
--	--------------	---

Este estudo também avaliou os efeitos das dosagens administradas e os requisitos de taxa de infusão de glicose (GIR) dos pacientes no estudo. A FIG. 19 ilustra os resultados da avaliação de GIR. Os dados mostram a taxa de infusão de glicose corrigida-referência mediana (GIR) para dois cartuchos de 15 IU e um cartucho de 30 U de pó de inalação de insulina-FDKP e para o de 10 IU de RAA. GIRs após ambos os tratamentos de pós de inalação de insulina-FDKP atingiram um nível máximo em aproximadamente 30 minutos após a administração, ao passo que GIR atingiu o máximo aproximadamente 150 minutos após a administração de RAA sc. As GIRs para o pó de inalação de insulina-FDKP retornou para a referência em aproximadamente 180 minutos versus 300 minutos para RAA. Em conclusão, o efeito redutor de glicose de pó de inalação de insulina-FDKP de ambas as formas de dosagem testadas foi comparável com base na GIR AUC, GIR_{maX}, e GIR_{tmaX}.

EXEMPLO 2

Medições de Valor de Resistência do Inalador de Pó Seco

A resistência do inalador total e do cartucho pode ser medida devido às portas de entrada e saída de um cartucho agindo como resistores em séries. Primeiro, a resistência devido à porta de entrada é medida na montagem do cartucho. A representação de uma forma de diagrama de circuito para a montagem do cartucho é ilustrada na FIGs. 20A e 20B, em que o cartucho ajusta-se no portador em uma configuração aberta e o sistema de circuito elétrico é definido de modo que R3 represente a resistência ao fluxo de ar dentro do cartucho; R4 representa a resistência ao fluxo de ar que sai do cartucho; Pa é o diferencial de pressão através do cartucho e P representa a pressão medida através das portas de entrada e saída. Em segundo lugar, a resistência devido ao sistema inalador compreendendo o inalador e o cartucho é determinada como ilustrada nas FIGs. 21A e 21B, em que R1 representa a resistência devido à bóia ou válvula; R2 representa a resistência ao fluxo de ar em torno do cartucho; R3 representa a resistência ao fluxo de ar através do cartucho; R4 representa a resistência ao fluxo de ar que sai do cartucho; P representa a pressão medida; Pa representa a pressão através do sistema e F representa a medição de fluxo total. Assim que os valores são determinados para os resistores e tendo medições de queda de pressão, a distribuição de equilíbrio do fluxo através e em torno do cartucho pode ser determinada.

As medições foram feitas da configuração de dosagem de cartucho e sistema de cartucho/inalador a resistência ao fluxo de ar através do cartucho, R3 foi determinado a partir da fórmula:

$$R3 = \frac{\sqrt{P}}{F}$$

Com base nas medições feitas como ilustrado nas FIGs 20A-21B, as resistências

devido às portas de entrada e saída foram determinadas e os valores usados para calcular o equilíbrio de fluxo do sistema em particular o equilíbrio de fluxo através do cartucho usando a fórmula acima, que é determinada como o $\sqrt{P}$ dividido por R3. A distribuição de equilíbrio do fluxo através do cartucho para o presente sistema de inalador e cartucho foi calculada estar na faixa de cerca de 10% a cerca de 30% com uma média de aproximadamente 15,92%.

A resistência para o sistema inalador cartucho testada por meio deste pode ser determinada experimentalmente a partir dos valores obtidos da mesma maneira. A resistência para os presentes inaladores quando calculada a partir das medições resultou em valores de resistência de fluxo de ar de entre 0,08 e 0,15 V_kPa/litro por minuto. A FIG. 22 representa um plote de regressão linear ilustrando a resistência medida por meio de uma montagem de cartucho exemplar testada ou R3, em taxas de fluxo entre 2 e 9 litros/min. Como mostrado na FIG.22, a resistência através do cartucho (R^2) testada foi determinada como igualando-se a 0,999 V_kPa/litro por minuto.

Portanto, os inaladores podem ser estruturalmente configurados para ter resistência ao fluxo de ar retornável variando a área transversal naquela seção da trilha do fluxo de ar do sistema de inalador e cartucho.

As descrições precedentes são modalidades ilustrativas. Deve ser apreciado por aqueles versados na técnica que as técnicas descritas aqui elucidem técnicas representativas que funcionam bem na prática da presente invenção. Entretanto, aqueles versados na técnica devem, à luz da presente invenção, apreciar que muitas mudanças possam ser feitas nas modalidades específicas que são descritas e também obtêm um resultado igual ou similar sem afastar-se do espírito e escopo da invenção.

A menos que de outro modo indicado, todos os números expressando quantidades de ingredientes, propriedades tais como peso molecular, condições de reação, e assim em diante usados na especificação e reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de." Consequentemente, a menos que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos mencionados na especificação e reivindicações anexas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas procuradas para serem obtidas pela presente invenção. Por muito pouco que seja, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes do escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve pelo menos ser construído levando em consideração o número de dígitos significantes reportados e aplicando-se técnicas de arredondamento ordinárias. Apesar de que as faixas numéricas e parâmetros mencionando o amplo escopo da invenção são aproximações, os valores numéricos mencionados nos exemplos específicos são reportados tão precisamente quanto possível. Qualquer valor numérico, entretanto, inerentemente contém certos erros necessariamente resultando do desvio padrão encontrados

em suas medições de teste respectivas.

Os termos "um", "uma", "o", "a" e referentes similares usados no contexto de descrição da invenção (especialmente no contexto das seguintes reivindicações) devem ser construídos para abranger tanto o singular quanto o plural, a menos que de outro modo indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto. A menção de faixas de valores aqui é meramente destinada a servir como um método abreviado de referir-se individualmente a cada valor separado que inclui-se na faixa. A menos que de outro modo indicado aqui, cada valor individual é incorporado na especificação como se ele fosse individualmente mencionado aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem a menos que de outro modo indicado aqui ou de outro modo claramente contradito pelo contexto. O uso de qualquer e todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, "tal como") fornecidos aqui destina-se meramente a melhor ilustrar a invenção e não apresenta uma limitação sobre o escopo da invenção de outro modo reivindicado. Nenhuma linguagem na especificação deve ser construída como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial para a prática da invenção.

Agrupamentos de elementos ou modalidades alternativos da invenção descritos aqui não devem ser construídos como limitações. Cada membro do grupo pode ser referido para e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros membros do grupo ou outros elementos encontrados aqui. É prognosticado que um ou mais membros de um grupo podem ser incluídos em, ou deletados de, um grupo, por razões de conveniência e/ou patenteabilidade. Quando qualquer tal inclusão ou deleção ocorre, a especificação é julgada conter o grupo como modificado, desse modo satisfazendo a descrição redigida de todos os grupos Markush usados nas reivindicações anexas.

Certas modalidades desta invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido para inventores realizarem a invenção. De fato, variações sobre estas modalidades descritas tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica na leitura da descrição anterior. O inventor acredita que técnicos versados empreguem tais variações quando apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outro modo diferente do especificamente descrito aqui. Consequentemente, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria objeto nas reivindicações anexas a ela como permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as variações possíveis dos mesmos é abrangida pela invenção, a menos que de outro modo indicado aqui ou de outro modo claramente contradito pelo contexto.

Além disso, numerosas referências foram feitas a patentes e publicações impressas em toda esta especificação. Cada das referências acima citadas e publicações impressas são individualmente incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

Modalidades específicas descritas aqui podem ser também limitadas nas reivindi-

cações usando, consistindo em, ou/e consistindo essencialmente em linguagem. Quando usado nas reivindicações, seja como depositado ou adicionado por emenda, o termo de transição "consistindo em" exclui qualquer elemento, etapa, ou ingrediente não especificado nas reivindicações. O termo de transição "consistindo essencialmente em" limita o escopo de uma reivindicação aos materiais especificados ou etapas e aqueles que não afetam materialmente as características básicas e novas). Modalidades da invenção desse modo reivindicadas são inerentemente ou expressamente descritas e possibilitadas aqui.

Concluindo, deve-se entender que as modalidades da invenção descritas aqui são ilustrativas dos princípios da presente invenção. Outras modificações que podem ser empregadas incluem-se no escopo da invenção. Desse modo, a título de exemplo, porém não de limitação, configurações alternativas da presente invenção podem ser utilizadas de acordo com os ensinamentos inclusos. Consequentemente, a presente invenção não está limitada desse modo, precisamente como mostrado e descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de inalação para liberação pulmonar **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

um inalador de pó seco (100) compreendendo um alojamento (102) e um bocal (104), o referido alojamento incluindo uma porta de entrada e uma de saída;

o cartucho (1600) adaptado para o referido inalador de pó seco e contendo um medicamento de pó seco para inalação;

o referido sistema inalador de pó seco compreendendo condutos de ar configurados para ter uma distribuição de fluxo de ar predeterminada em torno e através do referido cartucho operavelmente configurado para misturar o medicamento com o ar formando uma plumagem de pó para liberação para um sistema pulmonar do paciente; em que a referida distribuição de fluxo de ar predeterminada através do referido cartucho varia em torno de 10 a 30% do volume total de fluxo de ar que entra no referido inalador de pó seco durante a inalação.

2. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a distribuição de fluxo de ar predeterminada em torno do referido cartucho varia em torno de 70 a 90% do volume total de fluxo de ar.

3. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o medicamento em pó seco compreende uma dicetopiperazina e um ingrediente farmacologicamente ativo selecionado de um peptídeo, uma proteína, um hormônio, análogos dos mesmos ou combinações dos mesmos.

4. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inalador e o cartucho são configurados para fornecer uma resistência ao fluxo de ar que varia de 0,08 e 0,15 $\sqrt{\text{kPa/litro}}$ por minuto.

5. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido alojamento tendo uma parede de topo, uma parede de fundo, uma primeira parede lateral e uma segunda parede lateral;

uma seção de engate do bocal, uma seção de armazenagem do bocal, e uma seção de entrada de ar tendo um conduto com uma primeira abertura para permitir a entrada de ar ambiente e uma segunda abertura em comunicação com a seção de engate do bocal que permite o fluxo de ar nele;

o referido bocal sendo separável do referido alojamento e compreendendo uma câmara estruturalmente configurada para alojar o referido cartucho e para encaixar com a referida seção de engate do bocal do referido alojamento; uma seção de colocação oral que se estende da referida câmara e tem uma entrada de ar que se comunica com a referida câmara e uma saída de ar em comunicação com o ar ambiente.

6. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que a referida seção de engate do bocal do referido alojamento tem uma parede externa, uma parede interna e uma parede de fundo contíguas com a referida primeira parede lateral, a referida segunda parede lateral e as respectivas paredes de fundo do referido alojamento, e é configurado para adaptar-se à referida câmara do bocal do referido bocal.

5 7. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida seção de engate do bocal também compreende uma protrusão a partir da referida parede de fundo configurada para receber e fixar o cartucho contendo medicamento.

10 8. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a seção de engate do bocal também compreende um mecanismo de fixação da referida parede interna estruturalmente configurada para encaixar a referida câmara do bocal do referido bocal.

15 9. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a câmara do bocal compreende ainda um flange tendo aberturas que unem as referidas protrusões ou projeções a partir da parede interna da seção de engate do bocal.

20 10. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o referido bocal é móvel de uma posição de armazenagem para uma posição de carregamento do cartucho e para uma posição de inalação, e compreende uma câmara de mistura configurada para fixar um cartucho contendo medicamento e para ter uma abertura que se alinha com a segunda abertura da seção de entrada na referida posição de inalação.

 11. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a câmara do bocal compreende uma entrada de ar e é configurada para fixar o cartucho contendo medicamento, e tem um indicador para permitir colocação apropriada do cartucho no inalador.

25 12. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a montagem do bocal compreende uma tampa sobre a câmara, móvel de uma posição fechada para uma aberta, tendo uma bigorna que se encaixa com o cartucho em uma posição fechada.

30 13. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o alojamento também compreende um mecanismo de controle do fluxo de ar compreendendo uma válvula de retenção.

35 14. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o referido sistema inalador de pó seco em uso tem uma distribuição de fluxo de ar predeterminada em torno e através do referido cartucho de volume de fluxo de ar entrando na referida câmara.

 15. Sistema de inalação, de acordo com a reivindicação 14, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a distribuição predeterminada de fluxo de ar através do referido cartucho varia

de cerca de 10% a cerca de 30% do volume de fluxo de ar que entra na seção de mistura e de cerca de 70% a cerca de 90% do volume de fluxo de ar que entra na câmara do bocal.

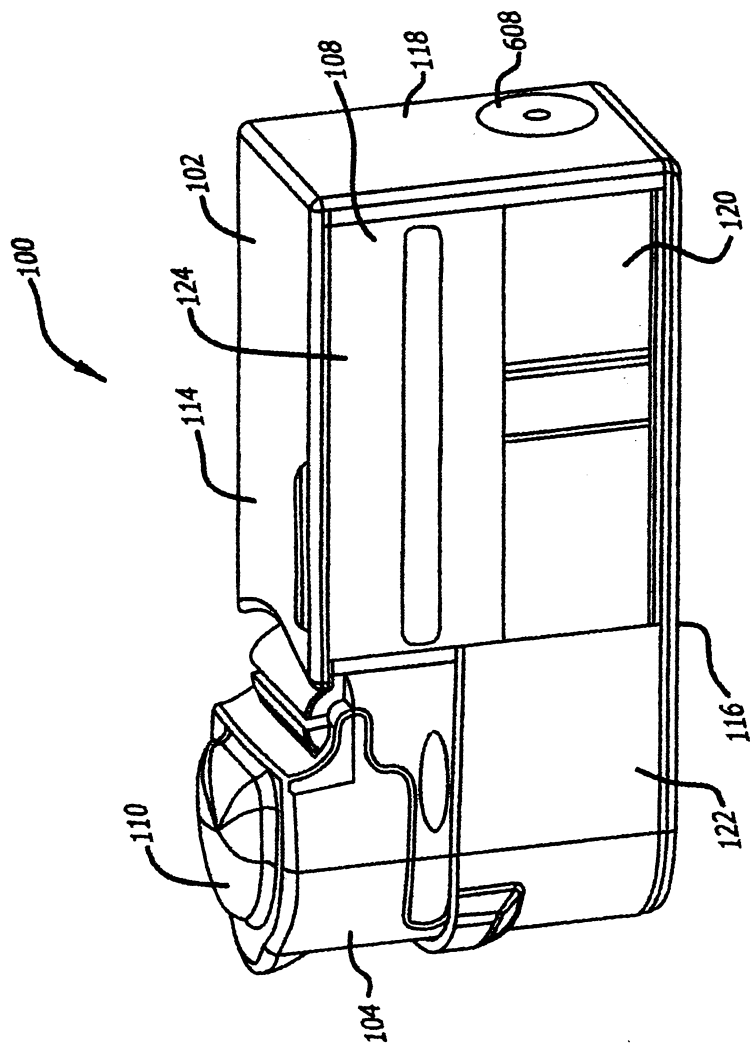


FIG. 1

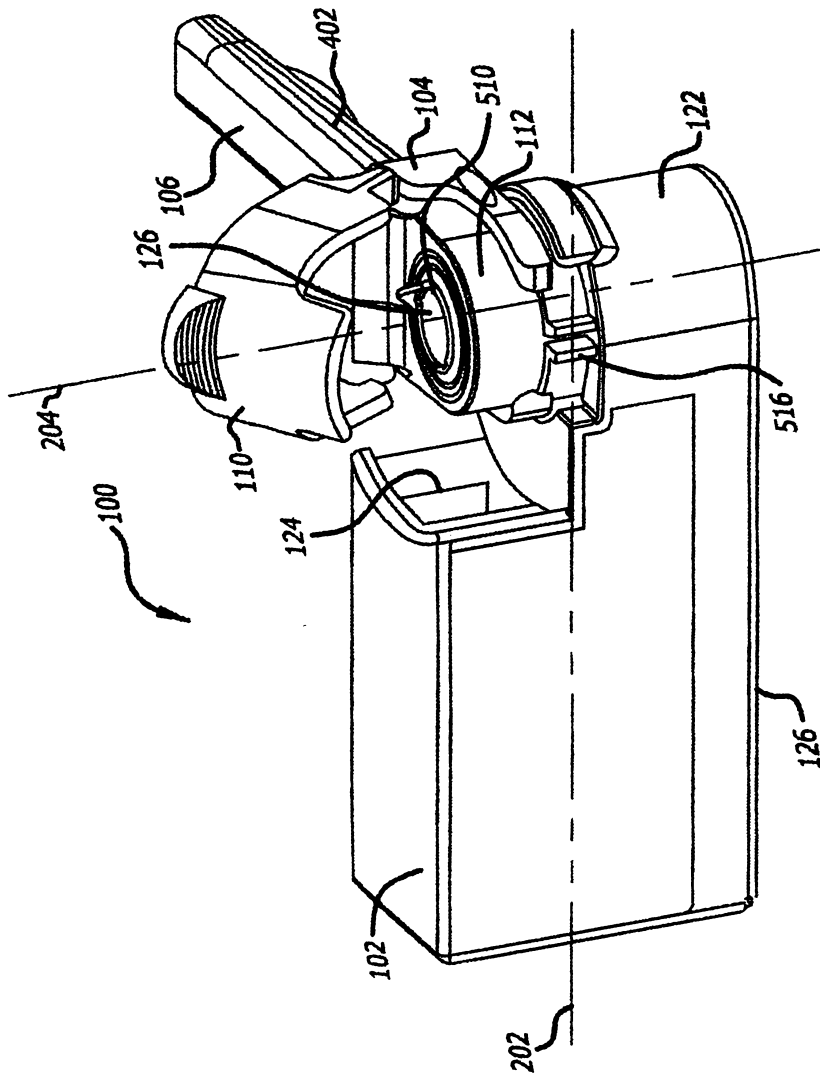


FIG. 2

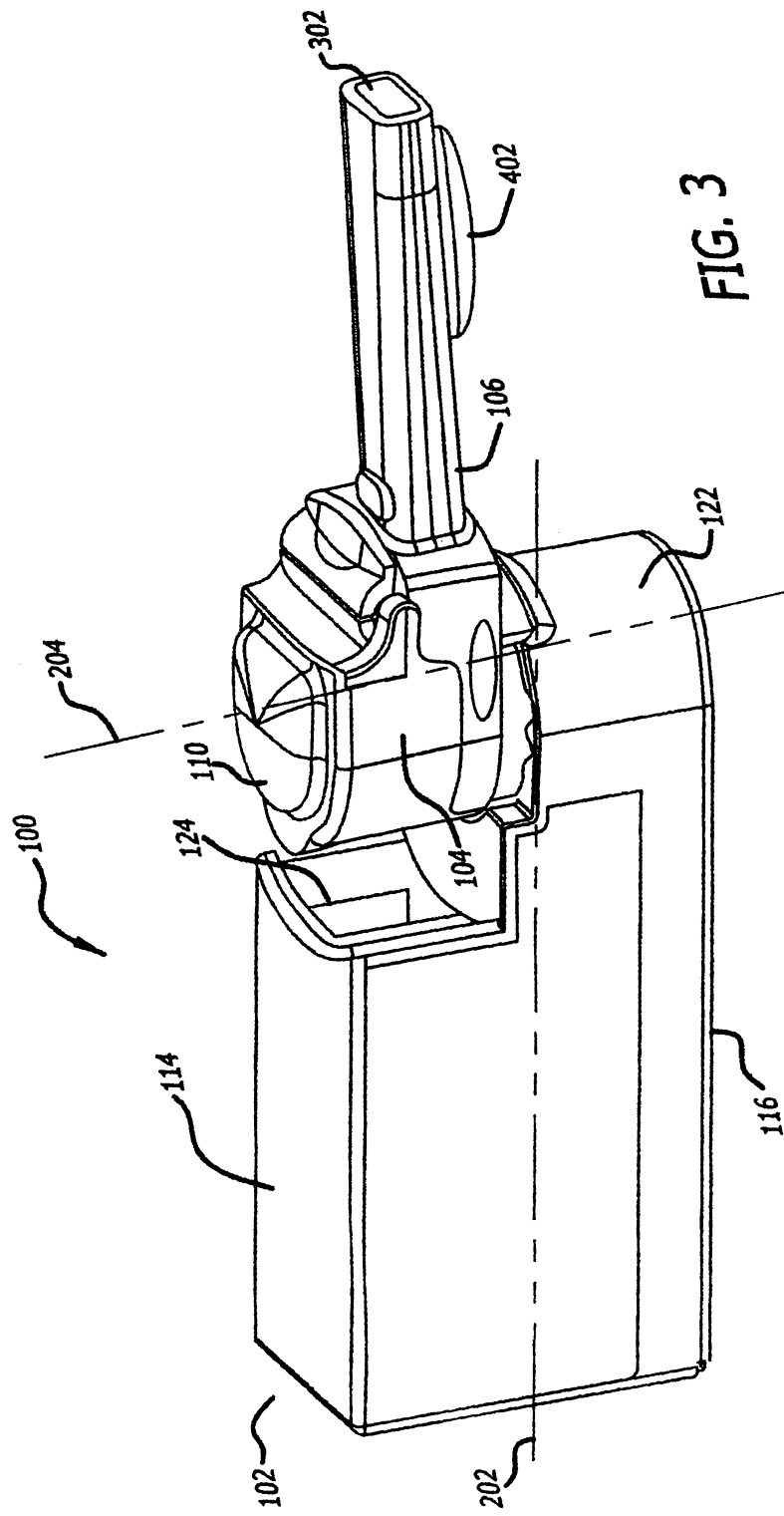


FIG. 3

FIG. 4

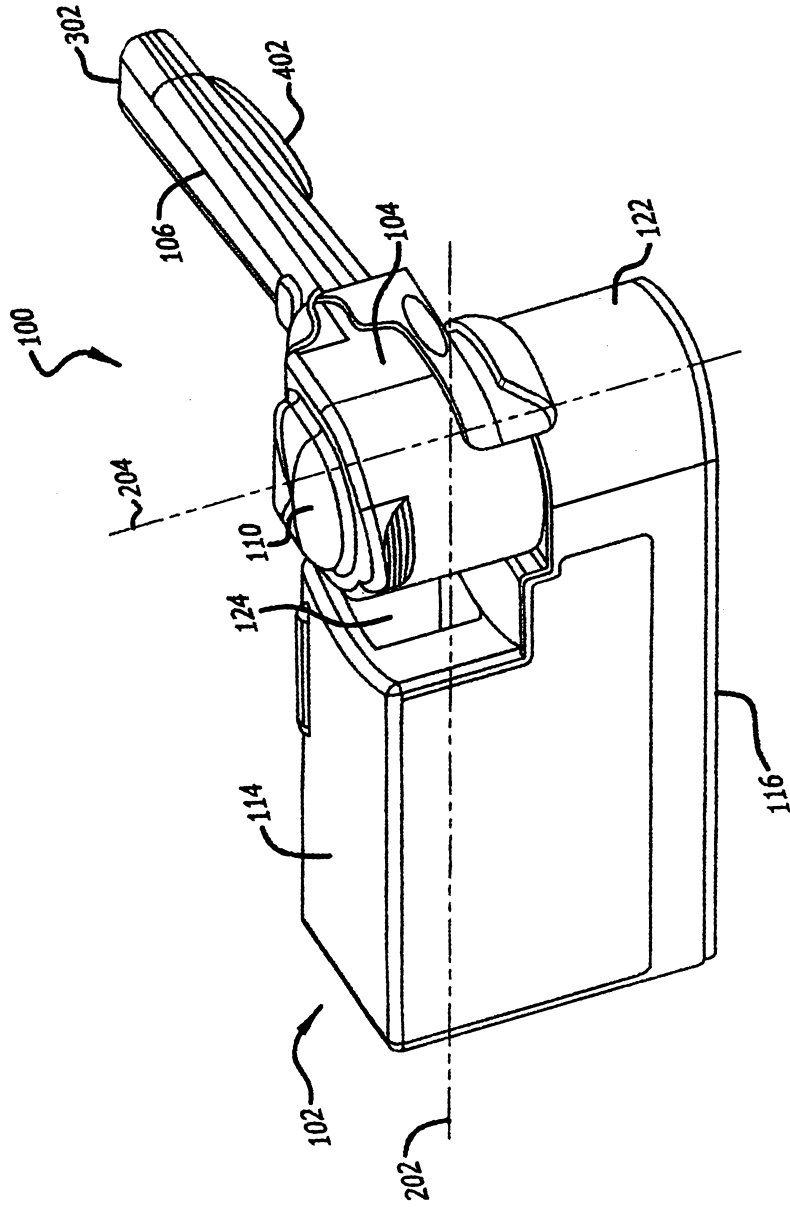
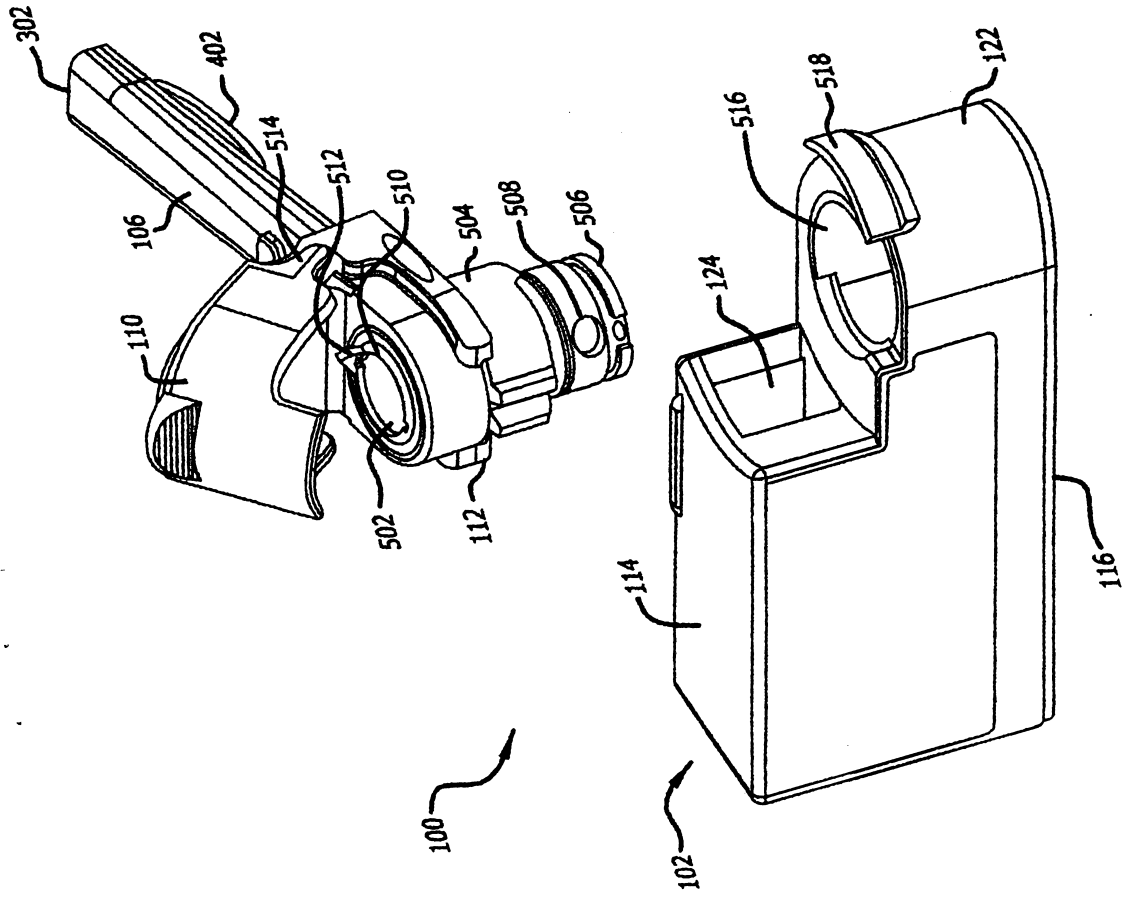


FIG. 5



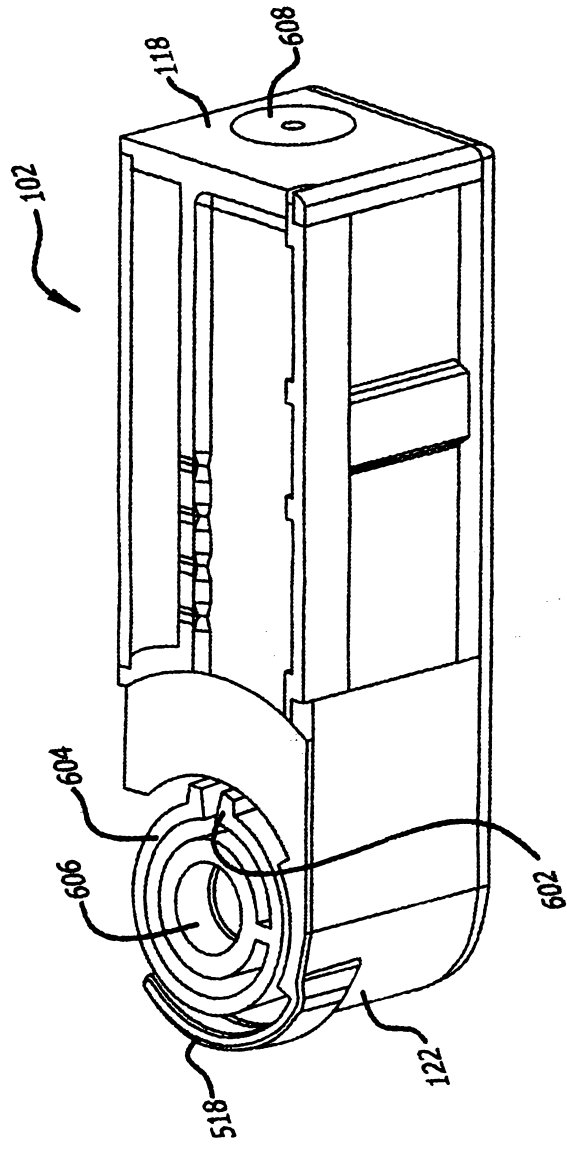


FIG. 6

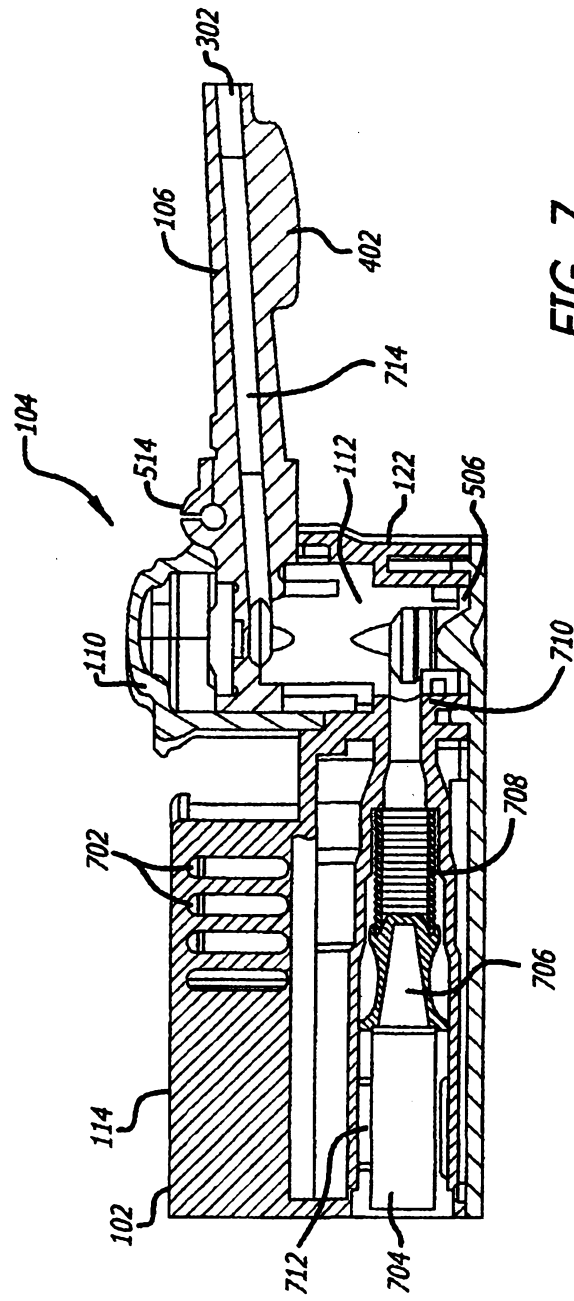


FIG. 7

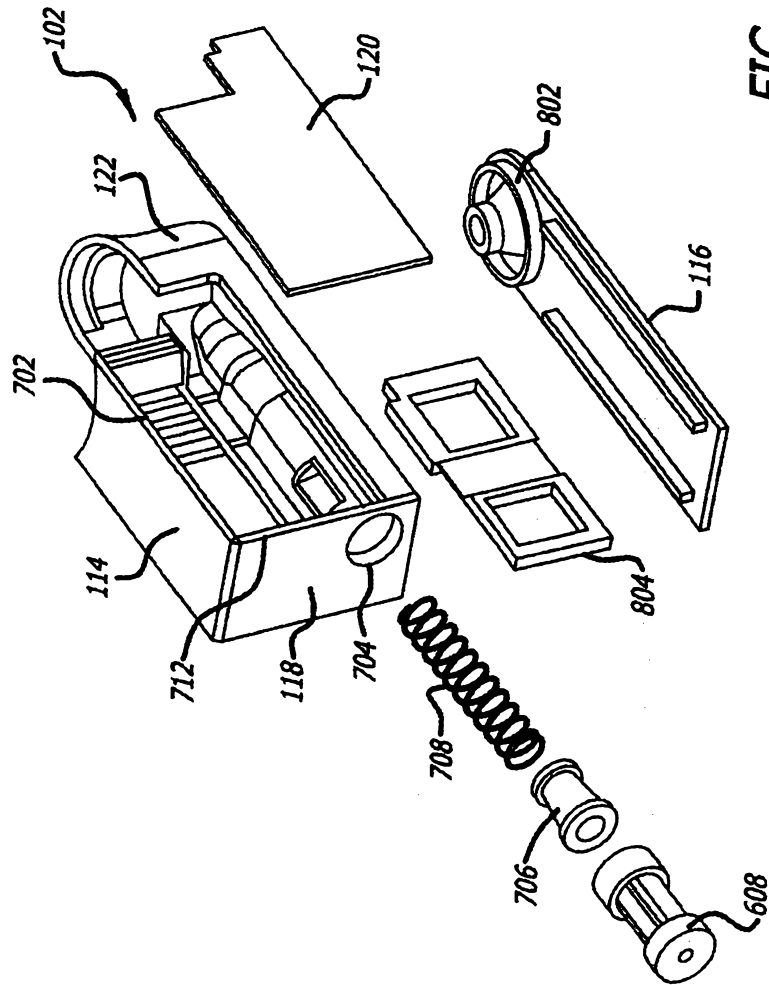
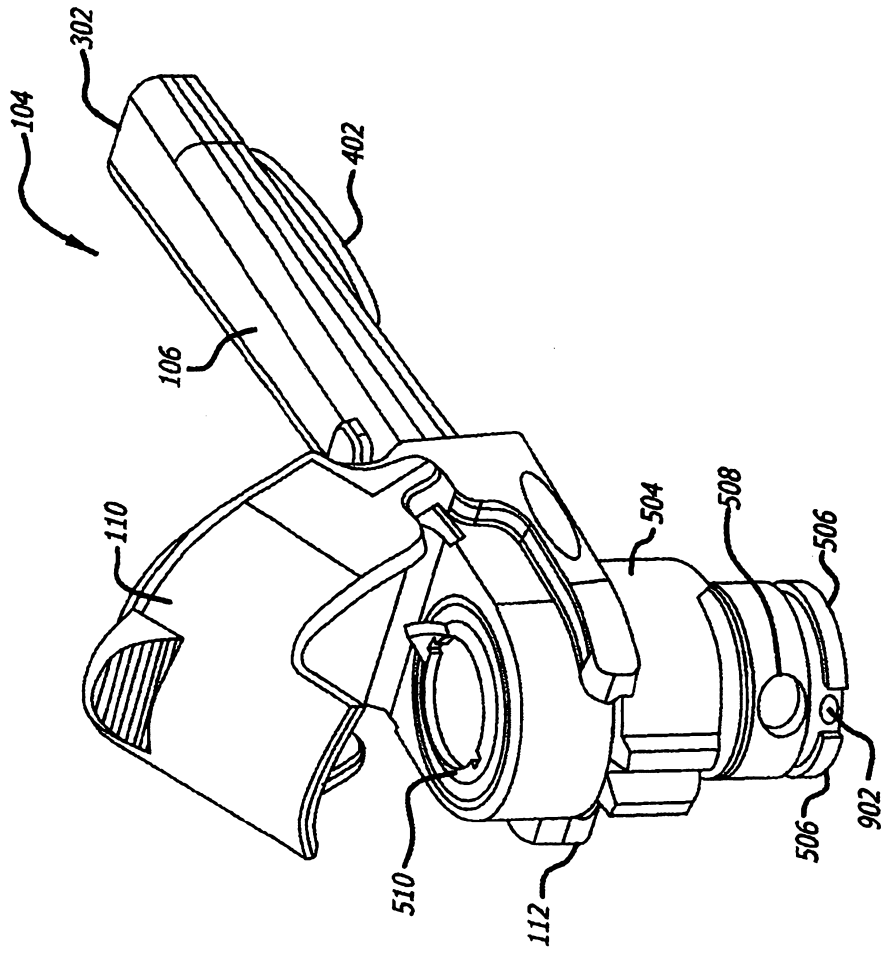
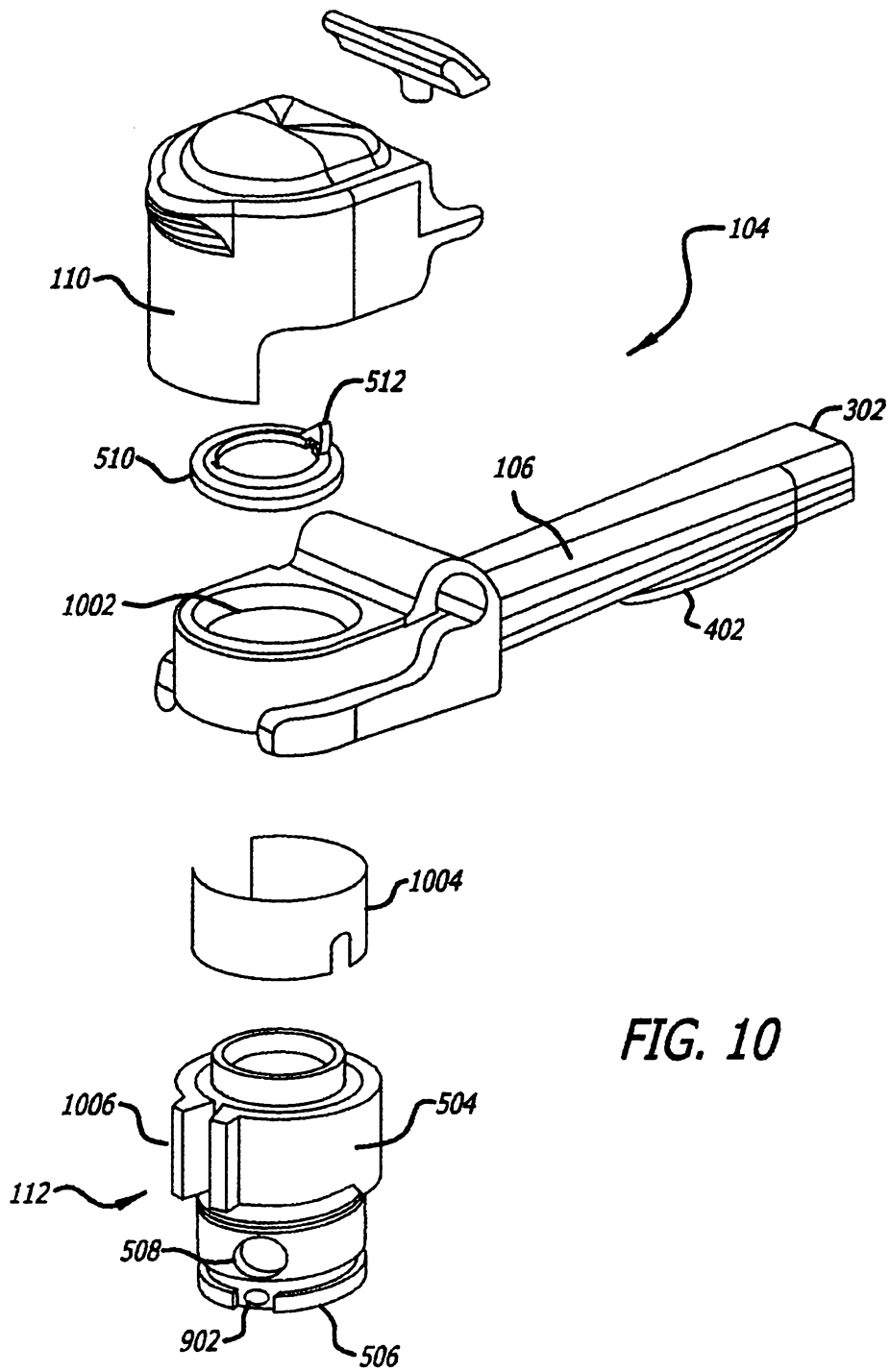


FIG. 8

FIG. 9



**FIG. 10**

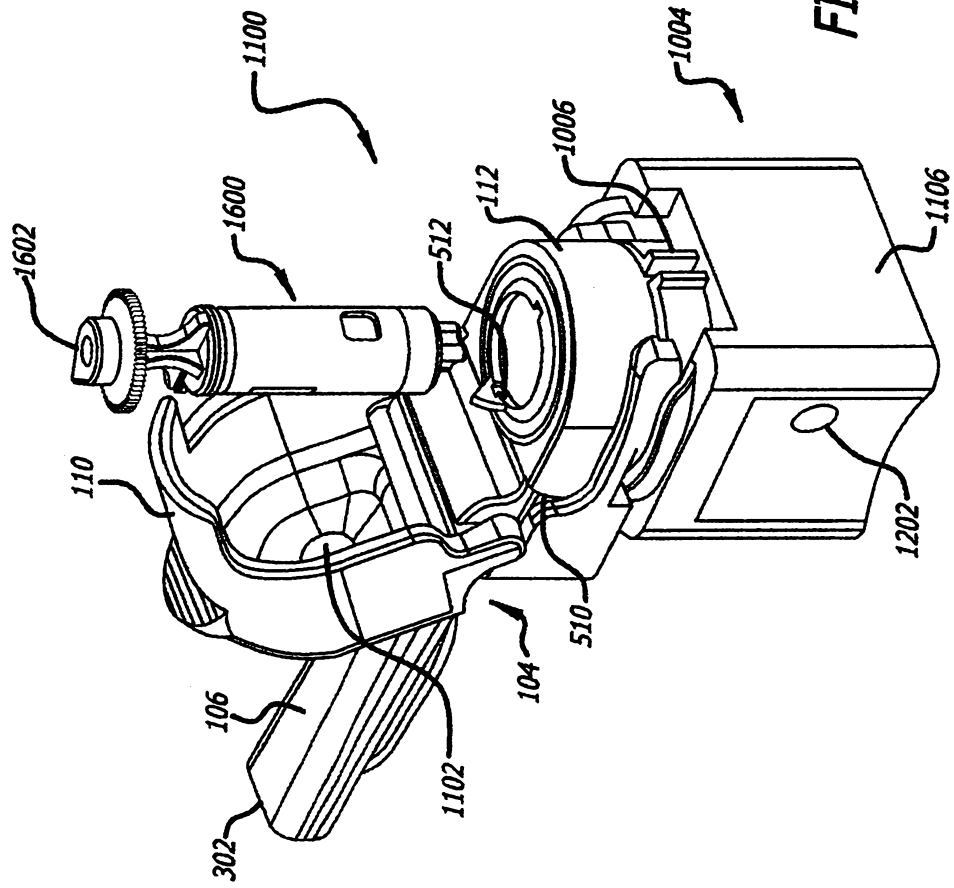
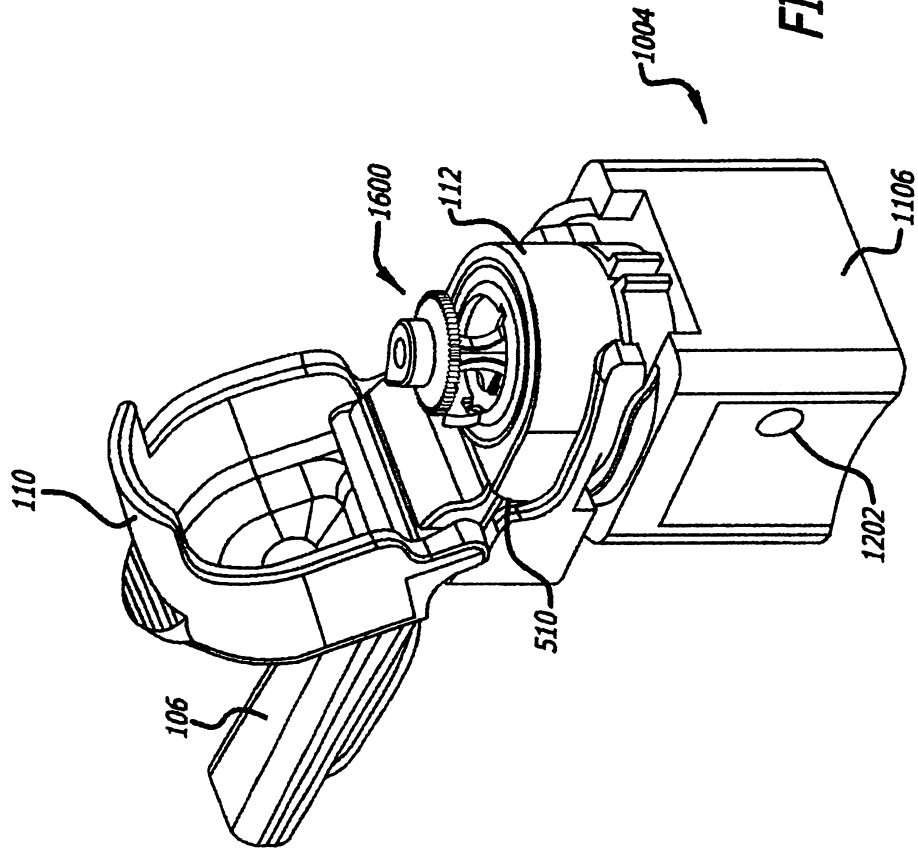
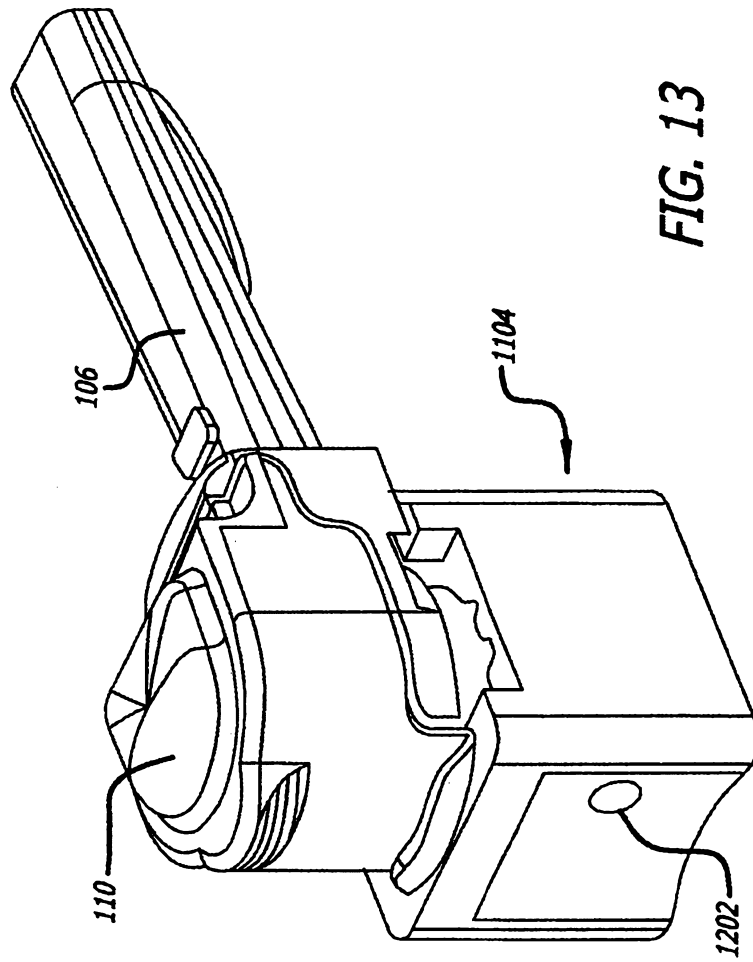
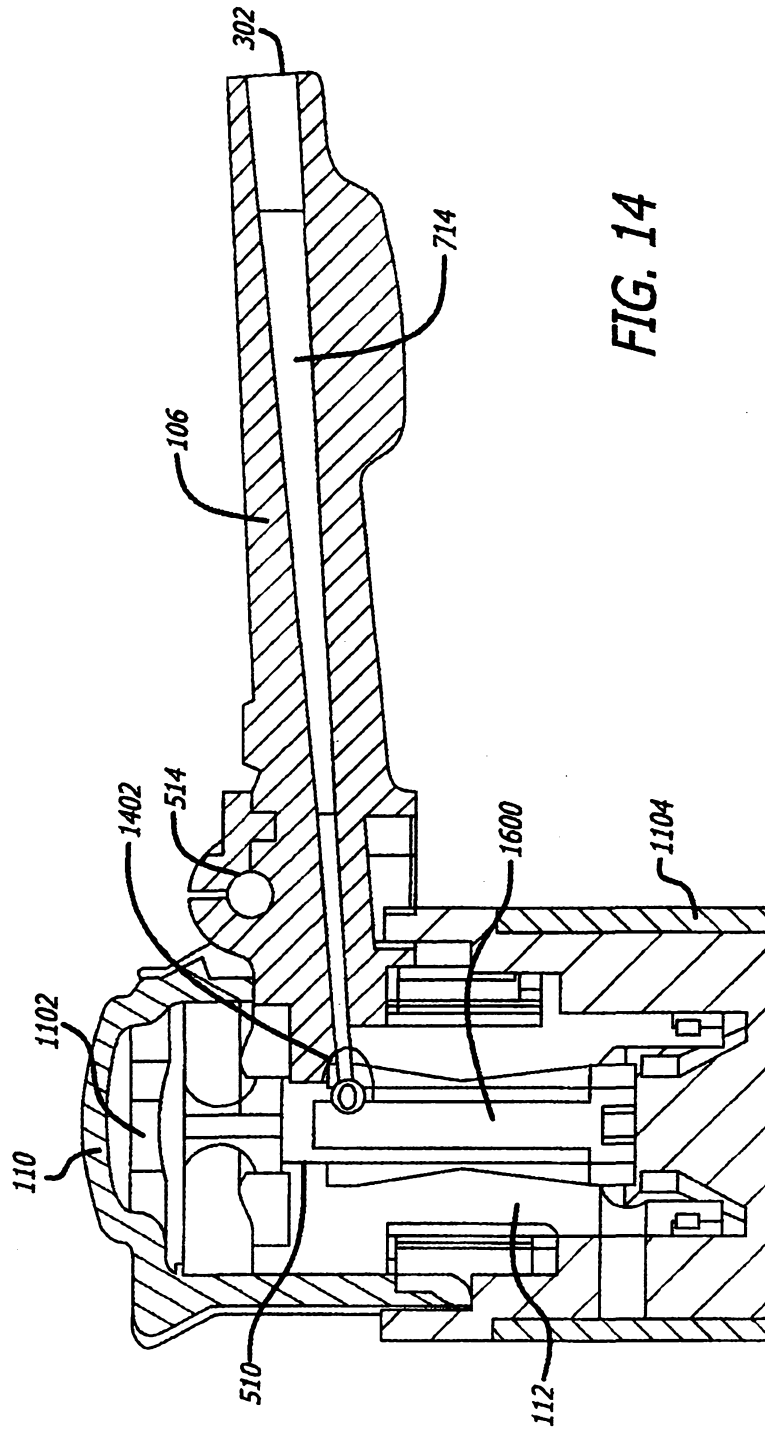


FIG. 11







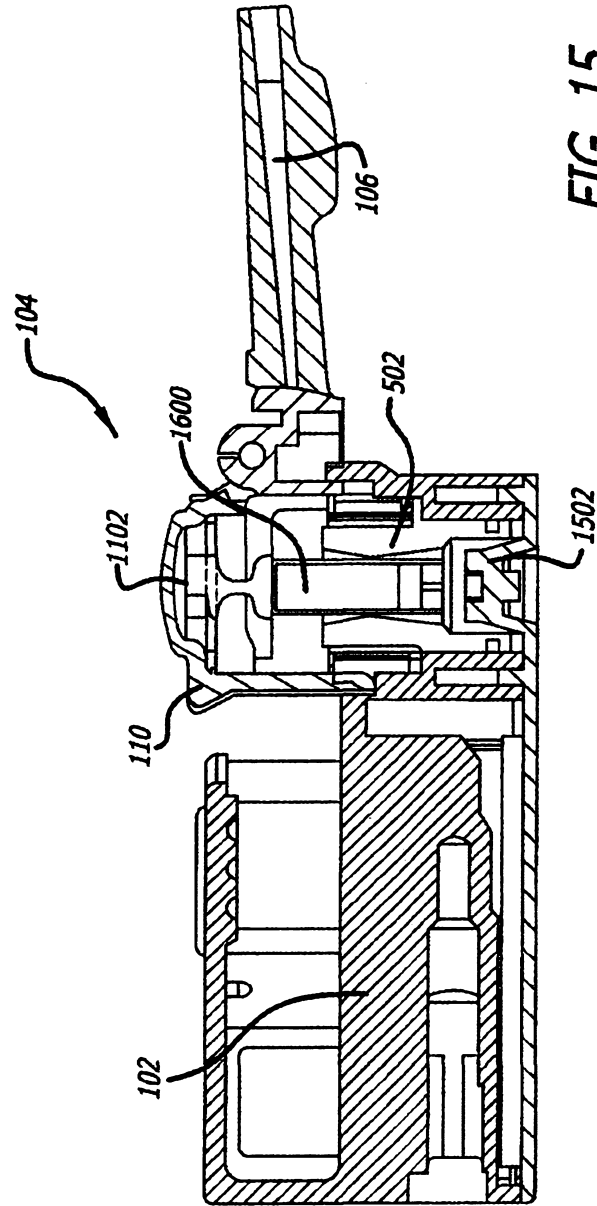
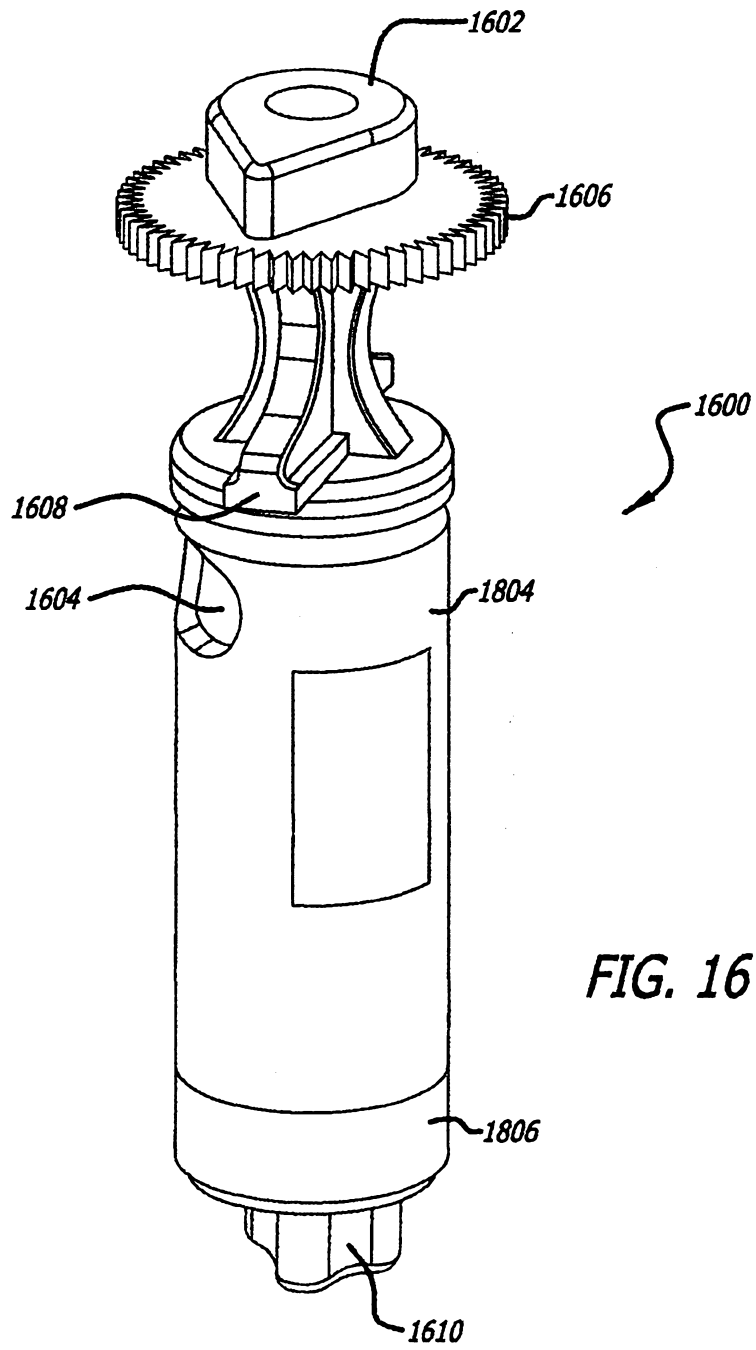
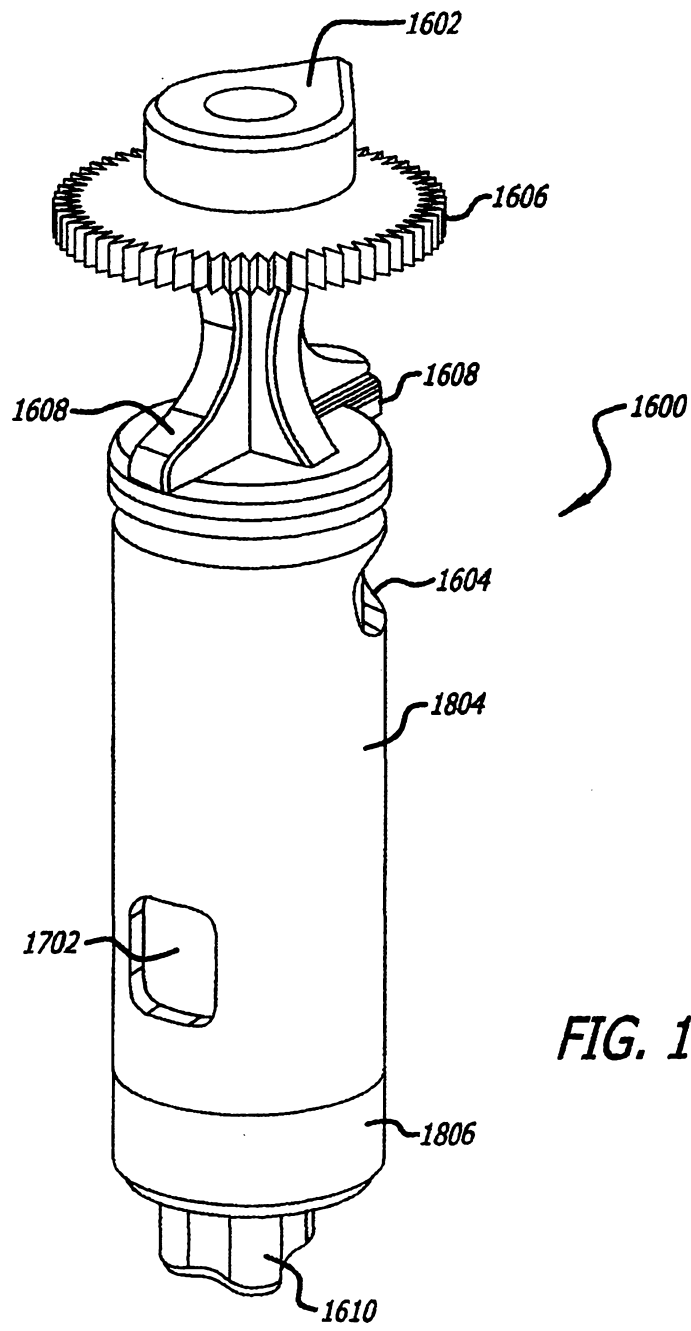
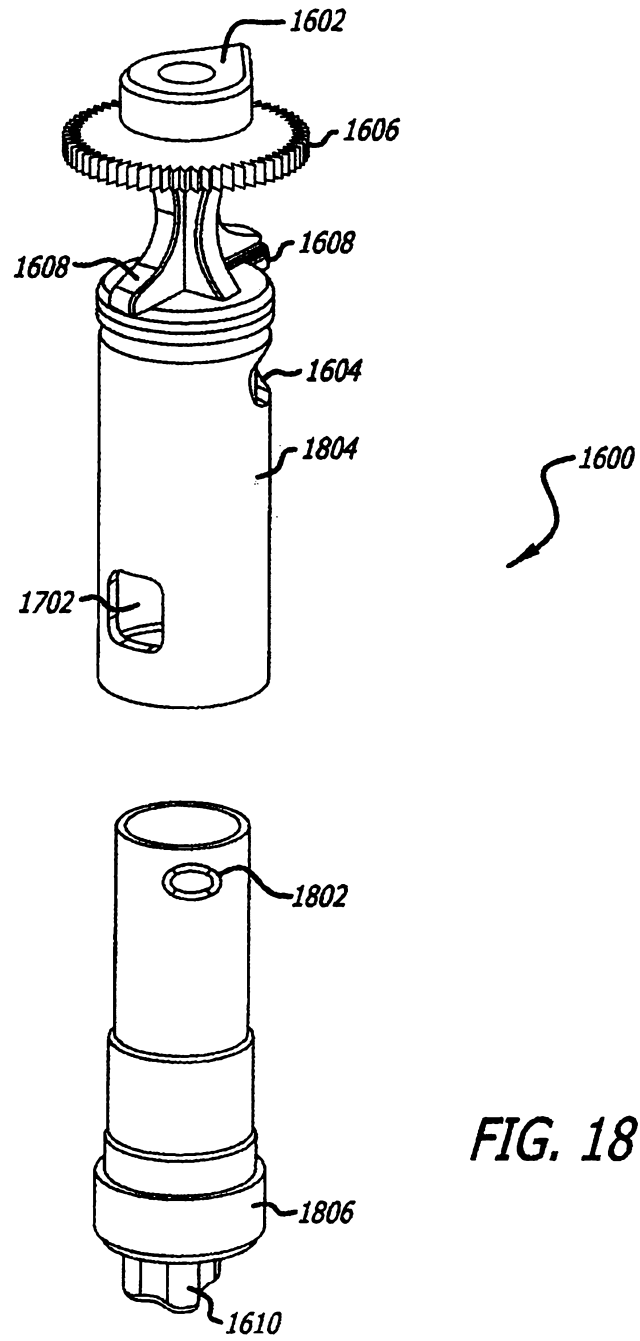


FIG. 15



**FIG. 17**



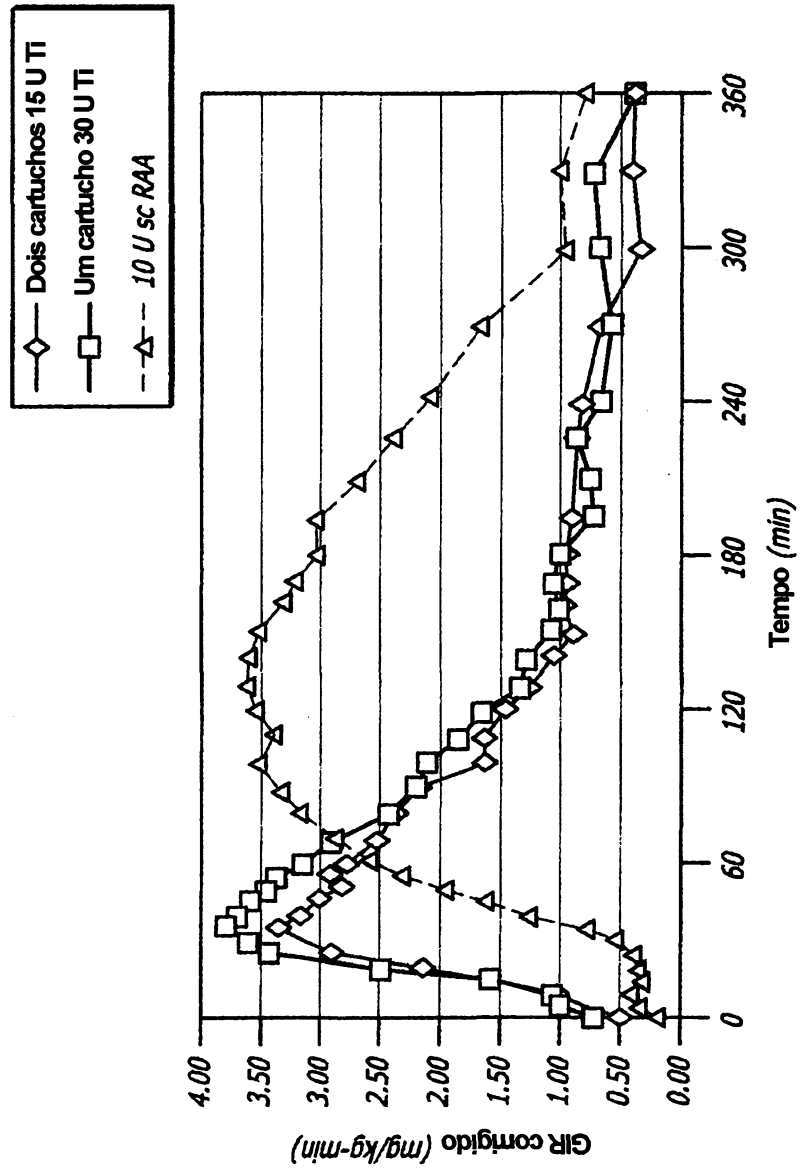
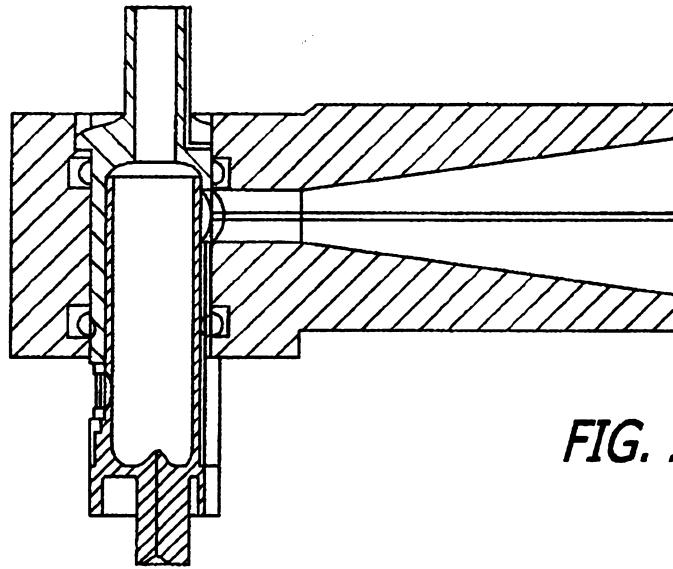
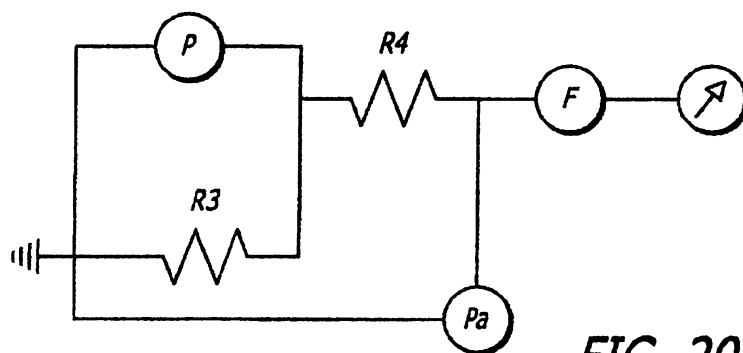
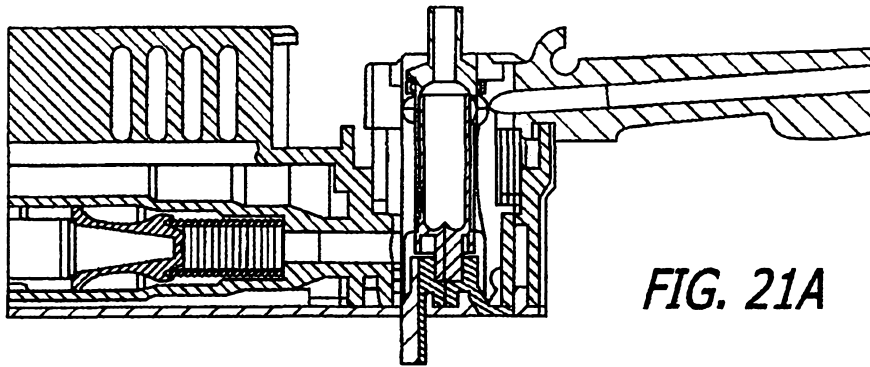
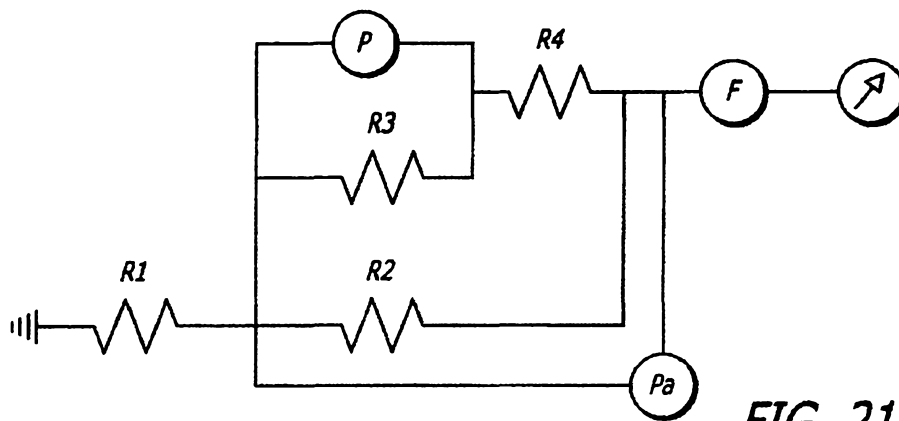


FIG. 19

*FIG. 20A**FIG. 20B*

*FIG. 21A**FIG. 21B*

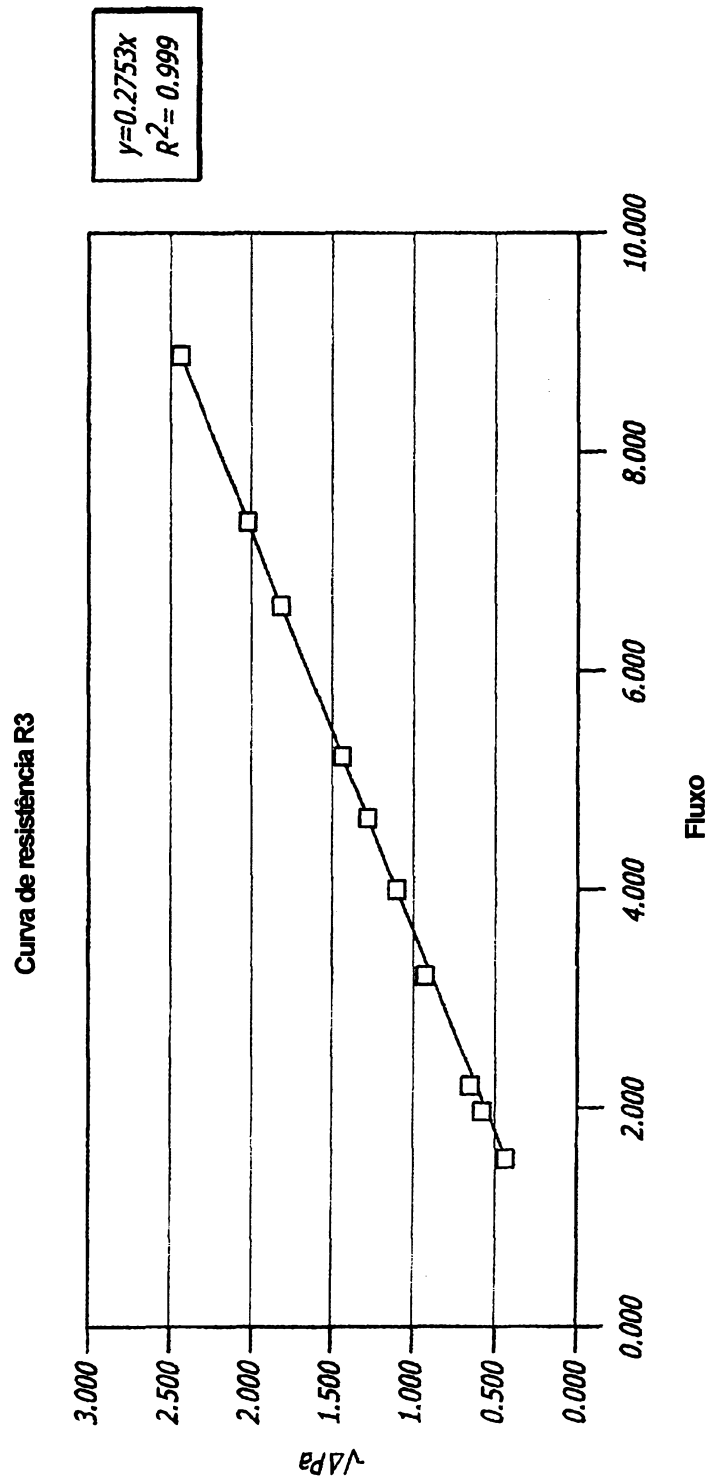


FIG. 22