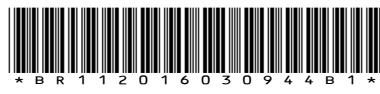




República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016030944-8 B1



(22) Data do Depósito: 30/06/2015

(45) Data de Concessão: 15/03/2022

(54) Título: MÉTODO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE ATIVO A UM USUÁRIO

(51) Int.Cl.: A61M 11/04; A61M 15/00; A61M 16/20; A24F 47/00; A61J 1/03.

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

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

(72) Inventor(es): PERRY DAVIDSON; AARON SCRORR; ASA KROLL; BINYAMIN SCHWARTZ.

(86) Pedido PCT: PCT IL2015050673 de 30/06/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/001921 de 07/01/2016

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

(57) Resumo: MÉTODO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE ATIVO A UM USUÁRIO, em que uma unidade de dosagem, compreendendo, pelo menos, um agente bioativo isolado aplicado em um material transportador em contato térmico com um elemento de aquecimento eletricamente configurado para vaporizar uma quantidade predeterminada do agente para administração via pulmonar respectiva é fornecida no presente documento, bem como dispositivos para realização da vaporização e administração via pulmonar do agente isolado e métodos de preparação da unidade de dosagem, liberando, de forma controlada, o agente a partir dela, métodos para administração via pulmonar respectiva e métodos de tratamento de condições médicas tratáveis pela administração via pulmonar do agente bioativo isolado.

“MÉTODO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE ATIVO A UM USUÁRIO”.

PEDIDOS RELACIONADOS

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

CAMPO DE APLICAÇÃO E HISTÓRICO

[0002] O presente pedido de patente de invenção, em algumas aplicações respectivas, refere-se à farmacologia e, mais particularmente, mas não exclusivamente, aos métodos e dispositivos para administração controlada por inalação de substâncias vaporizáveis.

Ao longo dos anos, foram desenvolvidos muitos métodos e dispositivos para obter a administração eficiente de um agente bioativo (farmaceuticamente ativo) a um indivíduo que necessita de tratamento farmacêutico. A ingestão oral, a administração intravenosa e a injeção subcutânea representam os três exemplos mais comuns de técnicas de administração atuais.

Embora essas técnicas sejam geralmente eficazes, elas apresentam várias limitações farmacocinéticas e, com maior frequência, resultam em não conformidade substancial aos pacientes. Por exemplo, o benefício terapêutico dos métodos convencionais desaparece frequentemente dentro de várias horas após a dosagem inicial, enquanto o desconforto associado a injeções conduz frequentemente a dificuldades na administração e manutenção. Mesmo a administração oral pode ser ineficaz nos casos em que o agente bioativo apresenta baixa biodisponibilidade e nos casos de indivíduos incapazes de ingerir o agente bioativo devido a náuseas e/ou vômitos.

[0004] Um exemplo de um agente bioativo altamente eficaz é o dronabinol - um isômero puro de THC ou (-)-trans-Δ9-tetraidrocannabinol, que é uma das principais substâncias bioativas encontradas na cannabis. O dronabinol é fabricado sinteticamente e comercializado sob o nome comercial Marinol®, entretanto, o uso do medicamento é ainda limitado devido às suas propriedades intrínsecas, tais como viscosidade e hidrofobidade, que são expressas farmaceuticamente em baixa biodisponibilidade e eficácia incontrolável quando administrado por ingestão. Por exemplo, leva mais de uma hora para que o Marinol® atinja um efeito sistêmico completo em comparação com segundos ou minutos para cannabis fumada ou vaporizada. Alguns pacientes acostumados a inalar fumaça de cannabis suficiente para controlar os sintomas se queixaram de intoxicação muito intensa e inoportunamente tardia das dosagens predeterminadas de Marinol. Muitos pacientes têm reportado que Marinol produz um efeito psicodélico mais agudo do que a cannabis e tem sido especulado que esta disparidade pode ser explicada pela

dificuldade de controlar a quantidade de agente bioativo no indivíduo em um determinado momento, desde que este agente hidrofóbico viscoso, uma vez absorvido através do trato GI, possa ser temporariamente armazenado em tecido adiposo antes de atingir os receptores alvo no CSN.

[0005] Embora o fumo geralmente não seja recomendado devido aos efeitos danosos da inalação da fumaça e à baixa eficiência na administração do agente bioativo não queimado, a vaporização e a inalação dos vapores de medicamentos que apresentam baixa biodisponibilidade podem apresentar uma solução viável aos problemas associados à injeção e ingestão respectivas. Uma solução parcial é fornecida por algumas técnicas de vaporização destinadas a administrar agentes bioativos vaporizados inalados enquanto evita os perigos respiratórios da fumaça. Enquanto a temperatura no centro de um cigarro aceso é de 750 a 800°C, a vaporização pode ser realizada a qualquer temperatura predeterminada, possibilitando, assim, que os vapores do agente bioativo se formem abaixo da temperatura de combustão, na qual os compostos tóxicos pirolíticos são gerados. Foi mostrado que as técnicas de vaporização reduzem a formação de monóxido de carbono e compostos altamente carcinogênicos como hidrocarbonetos aromáticos polinucleares (PAHs | polynuclear aromatic hydrocarbons), benzeno e alcatrão.

[0001] Entretanto, nenhum dos dispositivos de vaporização sem fumaça atualmente conhecidos pode ser utilizado para administração de agentes bioativos vaporizáveis sob padrões e práticas farmacêuticos comuns, devido à incapacidade de controlar de forma imprecisa e reproduzível a quantidade que o paciente inala. A

administração via pulmonar de agentes bioativos vaporizáveis na fase de vapor varia dentro e entre as doses praticamente administradas devido à estimativa visual subjetiva da quantidade da dose carregada pelo usuário, inalações assíncronas repetidas da mesma dose carregada, dinâmica de inalação inconsistente e uma condensação dependente de tempo de vapores nas superfícies internas do dispositivo. Subsequentemente, vaporizadores em uso atualmente tornam a dosagem farmacêutica correta e monitoramento de regime médico irrealista ou impraticável.

[0002] A Publicação do Pedido de Patente Internacional N° WO 2008/116165 divulga sistemas e métodos para administração via pulmonar de um medicamento ao sistema respiratório de um paciente, caracterizado pelo medicamento ser fornecido no ar purificado a uma pressão positiva em relação à pressão atmosférica, enquanto que a medicação disponível em uma variedade de formas é introduzida em uma forma controlada na corrente de ar purificada na forma de aerossol, nebulização ou vaporizada.

[0003] A Publicação do Pedido de Patente Norte-Americano N° 20140238423 divulga um artigo eletrônico de fumagem que inclui o fornecimento de um material líquido e um elemento de pavio aquecedor operável para acender o material líquido e aquecer o material líquido em uma temperatura suficiente para vaporizar o material líquido e formar um aerossol. O elemento de pavio aquecedor compreende duas ou mais camadas de material de malha eletricamente resistiva. Esse dispositivo não oferece controlabilidade e/ou reproduzibilidade na quantidade a ser administrado aí indivíduo.

[0004] Rabinowitz, J.D. et al. [J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 309(2), p. 769-75] ensinam a administração sistêmica de compostos farmacêuticos puros sem produtos de degradação através de um processo relacionado que também envolve a inalação do aerossol termicamente gerado. De acordo com Rabinowitz, J.D. et al., um medicamento é revestido como uma película fina em um elemento de aquecimento metálico e vaporizado por meio do aquecimento do elemento; a fina natureza do revestimento do medicamento minimiza a extensão do tempo na qual o medicamento é exposto a temperaturas elevadas, impedindo, assim, sua decomposição térmica e o medicamente vaporizado de fase gasosa condensa rapidamente e coagula em partículas de aerossol dimensionadas por micrometro.

[0005] O Pedido de Patente Internacional N° WO 2012/085919, pelos presentes depositantes, que está incorporado ao presente documento por referência, divulga, inter alia, dispositivos de inalação de dosagem medida para vaporização e administração via pulmonar controladas de agentes bioativos a partir de material vegetal pela aplicação de calor, em que o dispositivo é configurado para vaporizar uma quantidade precisa de um agente do material vegetal em uma forma altamente reproduzível enquanto exerce o controle de fluxo de ar para garantir completa administração via pulmonar da dosagem predeterminada.

[0006] O histórico adicional da técnica inclui os Pedidos de Patente Internacional N° WO 2008/024490 e WO 2008/024408, Patentes Norte-Americanas N° 6.703.418, 7.169.378, 7.987.846 e 8.235.037 e Publicações dos Pedidos de Patente Norte-Americana N° 20140100249, 20120252885,

20100168228, 20080181942, 20080176885, 20080078382,
20070072938, 20060258738 e 20060167084.

SUMÁRIO

[0007] Uma unidade de dosagem compreendendo, pelo menos, um agente bioativo isolado aplicado em um material transportador em contato térmico com um elemento de aquecimento configurado para vaporizar uma quantidade predeterminada do agente para administração via pulmonar respectiva é fornecida no presente documento, bem como dispositivos para realizar a vaporização e a administração via pulmonar do agente isolado e métodos para preparação da unidade de dosagem, liberando de forma controlável o agente respectivo, métodos para administração via pulmonar respectivos e métodos de tratamento de condições médicas tratáveis pela administração via pulmonar do agente bioativo isolado.

[0008] De acordo com um aspecto de algumas aplicações da presente divulgação, é fornecida uma unidade de dosagem para administração via pulmonar de, pelo menos, um agente bioativo a um usuário, incluindo:

- um palete; e
- um elemento de aquecimento eletricamente resistivo em contato térmico com e estendendo-se através de, pelo menos,
- uma parte de uma superfície do palete,
- em que, pelo menos, um agente bioativo é incluído em um agente bioativo isolado, e o palete inclui um material transportador sólido e o agente bioativo está dentro e/ou sobre o material transportador.

[0009] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento eletricamente resistivo estende-se

através de, pelo menos, duas superfícies opostas do palete.

[0010] De acordo com algumas aplicações, o material transportador é substancialmente não reativo com o agente bioativo quando em contato com o agente bioativo em uma faixa de temperatura que abrange a faixa que vai de uma temperatura de armazenamento a uma temperatura de combustão/decomposição do agente bioativo.

[0011] De acordo com algumas aplicações, o material transportador é substancialmente não reativo com o agente bioativo quando em contato com o agente bioativo em uma faixa de temperatura que vai de uma temperatura de armazenamento a uma temperatura 50°C mais alta do que uma temperatura de evaporação do agente bioativo.

[0012] De acordo com algumas aplicações, o material transportador tem uma temperatura de combustão e/ou decomposição e/ou fusão mais alta do que uma temperatura de evaporação do agente bioativo.

[0013] De acordo com algumas aplicações, o material transportador tem uma temperatura de combustão e/ou decomposição e/ou fusão mais alta do que uma temperatura de evaporação do agente bioativo a, pelo menos, 50°C.

[0014] De acordo com algumas aplicações, o material transportador tem uma resistividade elétrica de, pelo menos, 10 $\mu\Omega \cdot m$.

[0015] De acordo com algumas aplicações, o material transportador tem uma condutividade térmica de, pelo menos, 0,1 W/mK.

[0016] De acordo com algumas aplicações, o material transportador inclui uma substância selecionada do grupo consistindo em vidro, quartzo, composto de cerâmica,

carboneto de silício, mulita, alumina, silicone e politetrafluoretíleno.

[0017] De acordo com algumas aplicações, o palete tem uma estrutura permeável ao ar que possibilita um fluxo de, pelo menos, 0,5 litros de gás por minuto sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa.

[0018] De acordo com algumas aplicações, o palete é uma matriz permeável ao ar unificada.

[0019] De acordo com algumas aplicações, o palete é uma pluralidade de partículas embaladas permeáveis ao ar.

[0020] De acordo com algumas aplicações, as partículas têm um diâmetro maior do que 10 micras.

[0021] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado é um líquido tendo uma viscosidade de, pelo menos, 10 centipoises (cP).

[0022] De acordo com algumas aplicações, o ponto de ebulição do agente bioativo isolado é mais alto do que 80°C.

[0023] De acordo com algumas aplicações, o coeficiente de divisão de octanol-água ($\log P$) do agente bioativo isolado é maior do que 5.

[0024] De acordo com algumas aplicações, o coeficiente de divisão de octanol-água ($\log P$) do agente bioativo isolado é maior do que 1.

[0025] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado inclui um agente bioativo sintético.

[0026] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado inclui um extrato puro de uma substância vegetal.

[0027] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo é selecionado do grupo consistindo em Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC| Δ^9 -tetrahydrocannabinol), canabidiol (CBD|cannabidiol), canabigerol (CBG|cannabigerol), canabicromenos (CBC | cannabichromenes), cannabinol (CBN | cannabinol), cannabinodiol (CBDL|cannabinodiol), canabicyclol (CBL | cannabicyclol), canabielsoína (CBE|cannabielsoin), canabidivarina (CBDV | cannabidivarin), tetraidrocanabivarina (THCV|tetrahydrocannabivarin), canabitriol (CBT|cannabitriol), um terpeno, um flavonoide e qualquer combinação respectiva.

[0028] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo é selecionado do grupo consistindo em ópio, salvinorina, catinona, pucateína, tujona, damianina, bulbocapnina, cavalactona, lagochilina, lactucário, glaucina, ergina, ibogaina, aporfina, leonurina, atropina, buprenorfina, butorfanol, fentanila, hidromorfona, metadona, midazolam, nalbufina, naloxona, naltrexona, oxicodona, fenitoína, remifentanila, rizatRIPTANA, sildenafila, sufentanila e zolpidem.

[0029] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo é (-)-trans- Δ^9 -tetraidrocanabinol (dronabinol).

[0030] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo é fornecido dentro e/ou sobre o material transportador em uma quantidade predeterminada.

[0031] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo é um elemento de aquecimento metálico.

[0032] De acordo com algumas aplicações,

o elemento de aquecimento resistivo inclui um formato em "U" com duas extremidades e tendo uma cavidade na qual o palete está posicionado, de modo que uma corrente elétrica flua através de, pelo menos, ambas as duas superfícies opostas quando uma tensão for aplicada entre as duas extremidades.

[0033] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo é ancorado ao palete, retendo o palete à unidade de dosagem.

[0034] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo tem uma parte revestida e estende-se dentro do palete.

[0035] De acordo com algumas aplicações, a parte do elemento de aquecimento resistivo estendendo-se através do palete é um elemento de aquecimento resistivo permeável ao ar.

[0036] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo permeável ao ar possibilita um fluxo de, pelo menos, 0,5 litros de gás por minuto sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa.

[0037] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo inclui uma malha resistiva.

[0038] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo inclui, pelo menos, uma fita de folha metálica gravada.

[0039] De acordo com algumas aplicações, a fita de folha metálica gravada é apoiada por um suporte polimérico que inclui uma pluralidade de perfurações que a torna permeável ao ar.

[0040] De acordo com algumas aplicações,

a fita de folha metálica gravada inclui uma região estreitada, tendo resistência elevada, que derrete para quebrar uma continuidade elétrica ao longo da fita durante a dissipação de energia elétrica aplicada após a liberação do agente bioativo.

[0041] De acordo com algumas aplicações, a fita de folha metálica gravada é fixada a um elemento de fusível configurado para quebrar a continuidade elétrica ao longo da fita durante a dissipação de energia elétrica aplicada após a liberação do agente bioativo.

[0042] De acordo com algumas aplicações, a unidade de dosagem inclui uma malha retentora permeável ao ar que separa o palete e o elemento de aquecimento, a malha retentora sendo suficientemente fechada para reter o palete na unidade de dosagem.

[0043] De acordo com algumas aplicações, a malha retentora permeável ao ar possibilita um fluxo de, pelo menos, 0,5 litros de gás por minuto sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa.

[0044] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo inclui uma região receptora de contato do eletrodo em qualquer lado de uma região estendendo-se através do palete.

[0045] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo inclui uma região de intertravamento do braço de transporte, formada para fixação ao braço de transporte de um extrator de dosagem.

[0046] De acordo com algumas aplicações, a unidade de dosagem inclui uma pluralidade de regiões do elemento de aquecimento, cada região sendo separadamente

configurada para receber corrente elétrica.

[0047] De acordo com algumas aplicações, os elementos de aquecimento estão associados a uma pluralidade de paletes correspondente.

[0048] De acordo com algumas aplicações, a unidade de dosagem inclui, ainda, uma estrutura, em cuja abertura o palete é adequadamente pressionado.

[0049] De acordo com algumas aplicações, a estrutura é resistente ao calor de, pelo menos, uma temperatura na qual o agente bioativo vaporiza.

[0050] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo está em contato térmico com o palete e estende-se, pelo menos, ao longo da abertura.

[0051] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo é parcialmente embutido na estrutura ao redor das bordas da abertura.

[0052] De acordo com algumas aplicações, a estrutura inclui uma região afastada da abertura na qual o elemento de aquecimento resistivo é fixado.

[0053] De acordo com algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo é fixado na região derretendo, pelo menos parcialmente, a estrutura na região, de modo que o material da estrutura flua em uma ou mais abertura(s) no elemento de aquecimento resistivo.

[0054] De acordo com algumas aplicações, a estrutura inclui uma região de intertravamento do braço de transporte, formada para fixação ao braço de transporte de um extrator de dosagem.

[0055] De acordo com um aspecto de algumas aplicações da presente divulgação, é fornecida uma unidade de

ativação para a unidade de dosagem, de acordo com quaisquer das aplicações apresentadas no presente documento, incluindo:

- um extrator de dosagem configurado para mover a unidade de dosagem de uma posição de armazenamento a uma posição de uso;
- um suporte configurado para apoiar a unidade de dosagem, de modo que o agente bioativo esteja em alinhamento vedado com um canal de ar da unidade de ativação; e
- eletrodos posicionados para estarem em contato elétrico com, pelo menos, duas regiões receptoras de contato elétrico do elemento de aquecimento resistivo da unidade de dosagem quando na unidade de ativação.

[0056] De acordo com algumas aplicações, o extrator de dosagem inclui um braço de extração de dosagem, formado para intertravar com uma região receptora da unidade de dosagem de modo que o movimento do braço de extração de dosagem move a unidade de dosagem para dentro ou para fora da posição de uso.

[0057] De acordo com algumas aplicações, o alinhamento vedado define uma passagem através do palete dentro de um lúmen pelo qual o ar que passa através do palete continua até atingir uma abertura de saída.

[0058] De acordo com algumas aplicações, o suporte inclui o mecanismo configurado para mover a unidade de dosagem.

[0059] De acordo com um aspecto de algumas aplicações da presente divulgação, é fornecido um dispositivo inalador que inclui a unidade de ativação, de acordo com quaisquer das aplicações apresentadas no presente documento.

[0060] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador inclui um aparelho dispensador da

unidade de dosagem que inclui uma pluralidade de unidades de dosagem dentro de um recipiente fechado.

[0061] De acordo com algumas aplicações, o recipiente fechado inclui um intertravamento que, após a dispensação de uma primeira unidade de dosagem do recipiente, impede a dispensação de uma segunda unidade de dosagem do recipiente até que a primeira unidade de dosagem retorne ao aparelho dispensador

[0062] De acordo com algumas aplicações, a unidade de dosagem é dispensada em um aparelho de vaporização, e uma operação do intertravamento inclui a inserção do aparelho de vaporização dentro do aparelho dispensador da unidade de dosagem.

[0063] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inclui um aparelho da câmara de fixação, incluindo:

- um compartimento dimensionado para adequadamente receber uma unidade de dosagem a partir de um recipiente da unidade de dosagem enquanto o aparelho da câmara de fixação é encaixado ao recipiente da unidade de dosagem, e
- uma unidade de energia operável, enquanto o aparelho da câmara de fixação é removido do recipiente da unidade de dosagem, para entregar a corrente ao elemento de aquecimento resistivo da unidade de dosagem adequadamente recebida, para vaporização do agente bioativo contido na unidade de dosagem.

[0064] De acordo com algumas aplicações, o recipiente da unidade de dosagem contém uma pluralidade de unidades de dosagem.

[0065] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo é configurado para liberação de, pelo menos,

uma quantidade vaporizada predeterminada do agente bioativo sob aquecimento controlável do palete incluindo o agente bioativo.

[0066] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inclui um sensor de temperatura para detectar a temperatura em uma ou mais da(s) unidade(s) de dosagem e na unidade de dosagem.

[0067] De acordo com um aspecto de algumas aplicações da presente divulgação, é fornecido um processo de fabricação da unidade de dosagem, de acordo com quaisquer das aplicações apresentadas no presente documento, incluindo:

- contato do material transportador com o agente bioativo isolado;
- formação de um palete que inclui o material transportador tendo o agente bioativo aplicado dentro dele e/ou sobre ele; e cobertura do palete em, pelo menos, uma parte de um lado pelo elemento de aquecimento eletricamente resistivo.

[0068] De acordo com algumas aplicações, a formação do palete inclui:

- colocação de uma pluralidade de partículas do material transportador, tendo o agente bioativo aplicado dentro dele e/ou sobre ele, dentro de uma câmara de dosagem em uma superfície plana;
- vibração da superfície plana até a pluralidade de partículas ser nivelada; e compressão da pluralidade de partículas nivelada para formar o palete.

[0069] De acordo com algumas aplicações, a formação do palete inclui o corte de uma seção do material transportador para formar uma matriz permeável ao ar

unificada.

[0070] De acordo com algumas aplicações, o corte de uma seção do material transportador é realizado antes do contato do material transportador com o agente bioativo isolado.

[0071] De acordo com um aspecto de algumas aplicações da presente divulgação, é fornecido um método de administração via pulmonar de, pelo menos, um agente bioativo a um paciente, incluindo:

- carga de uma unidade de dosagem em uma unidade de ativação de um dispositivo inalador, de acordo com quaisquer das aplicações apresentadas no presente documento;
- aplicação de uma corrente ao elemento de aquecimento resistivo da unidade de dosagem para, assim, vaporizar uma quantidade vaporizada predeterminada do agente bioativo liberando, assim, de forma controlável a quantidade vaporizada predeterminada.

[0072] De acordo com algumas aplicações, o método inclui a aplicação do referido ar ambiente de inalação atual através do palete, administrando, assim, por via pulmonar, a quantidade vaporizada predeterminada a um órgão pulmonar de um paciente.

[0073] De acordo com algumas aplicações, a quantidade vaporizada predeterminada é selecionada para exibir, pelo menos, um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou, pelo menos, um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente bioativo no paciente.

[0074] De acordo com algumas aplicações, o método inclui, ainda:

- determinação de, pelo menos, um parâmetro farmacocinético

e/ou, pelo menos, uma variável farmacocinética e/ou, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico induzido pela administração via pulmonar do agente bioativo isolado no paciente a partir do dispositivo; com base no parâmetro farmacocinético e/ou na variável farmacocinética e/ou do parâmetro farmacodinâmico, determinação da quantidade vaporizada pré-determinada que exibe o perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou o perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente bioativo no paciente; e

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

[0075] De acordo com algumas aplicações, cada um do parâmetro farmacocinético e/ou variável farmacocinética e/ou parâmetro farmacodinâmico é(são) determinado(a) (s) para um paciente individual, de maneira que a quantidade vaporizada pré-determinada seja determinada pessoalmente para o paciente.

[0076] De acordo com algumas aplicações, o perfil farmacodinâmico pré-selecionado varia entre um nível mínimo de um efeito desejado e um nível de um efeito indesejado.

[0077] De acordo com algumas aplicações, o perfil farmacodinâmico varia entre um nível mínimo de um efeito desejado a um nível mínimo de um efeito indesejado.

[0078] De acordo com algumas aplicações, o perfil farmacodinâmico varia entre um nível mínimo de um efeito desejado a um nível mais alto do que um nível mínimo de um efeito indesejado.

[0079] De acordo com algumas aplicações, a definição de, pelo menos, um do efeito desejado e/ou do

efeito indesejado inclui o recebimento de instruções do paciente e/ou um médico.

[0080] De acordo com algumas aplicações, o perfil farmacodinâmico pré-selecionado é selecionado a partir do grupo consistindo em:

um perfil farmacodinâmico em um nível mais baixo que um nível mínimo de um efeito terapêutico,

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

[0081] De acordo com algumas aplicações, o perfil farmacodinâmico varia entre um nível mínimo do efeito terapêutico e um nível máximo do efeito terapêutico em que um efeito adverso não seja exibido ou perceptível.

[0082] De acordo com um aspecto de algumas aplicações da presente divulgação, é fornecido um método de tratamento de uma condição médica tratável por inalação de, pelo menos, uma quantidade vaporizada predeterminada de, pelo menos, um agente bioativo, realizado pelo método, de acordo com quaisquer das aplicações apresentadas no presente documento.

[0083] De acordo com algumas aplicações, a condição médica é selecionada do grupo consistindo em abuso de álcool, esclerose lateral amiotrófica, anorexia nervosa, transtornos de ansiedade, variações do apetite, asma, aterosclerose, transtorno bipolar, disfunção da bexiga, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD | chronic obstructive pulmonary disease), artrite induzida por

colágeno, câncer colorretal, doença de Crohn, delírio, doenças digestivas, síndrome de Dravet, toxicodependência e ânsia, distonia, epilepsia, fibromialgia, epilepsia generalizada com convulsões febris plus (GEFS+ | generalized epilepsy with febrile seizures plus), glaucoma, glioma, hepatite C, depressão neuropatia sensorial associada ao HIV, doença de Huntington, hipertensão, pressão intraocular elevada, doença inflamatória intestinal (IBD | inflammatory bowel disease), insônia, síndrome do intestino irritável (IBS | irritable bowel syndrome), falta de apetite, leucemia, enxaquecas, distúrbios de movimento, esclerose múltipla (MS | multiple sclerosis), náusea, dor neurogênica, dor neuropática, dor nociceptiva, doença de Parkinson, dor fantasma, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD | posttraumatic stress disorder), síndrome pré-menstrual, prurido, distúrbios psiquiátricos, dor psicogênica (psicalgia ou dor somatiforme), convulsões, choque cardiogênico e séptico, disfunção sexual, tumores de pele, apneia do sono, espasticidade, lesão medular, tiques, sintomas de Tourette, tremores, perda de peso não intencional e vômitos.

[0084] De acordo com um aspecto de algumas aplicações da presente divulgação, é fornecida uma unidade de dosagem para administração via pulmonar de, pelo menos, um agente bioativo a um usuário, incluindo:

- uma estrutura, tendo uma abertura; e
- um palete, consistindo em um material transportador sólido e sendo adequadamente pressionado na abertura;
- em que o palete é suficientemente permeável ao ar para possibilitar um fluxo de, pelo menos, 0,5 litros de gás por minuto sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa através

do palete.

[0085] De acordo com algumas aplicações, a unidade de dosagem inclui um elemento de aquecimento resistivo em contato térmico com e estendendo-se através de, pelo menos, duas superfícies opostas do palete, em que o palete junto com o elemento de aquecimento resistivo são suficientemente permeáveis ao ar para possibilitar um fluxo de, pelo menos, 0,5 litros de gás por minuto sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa através do palete entre, pelo menos, duas superfícies opostas.

[0086] De acordo com algumas aplicações, o palete é suficientemente permeável ao ar para possibilitar um fluxo de, pelo menos, 0,5 litros de gás por minuto sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa através do palete entre, pelo menos, as duas superfícies opostas.

[0087] De acordo com algumas aplicações, o material transportador tem uma resistividade elétrica de, pelo menos, $10 \mu\Omega \cdot m$.

[0088] De acordo com algumas aplicações, o material transportador tem uma condutividade térmica de, pelo menos, $0,1 W/mK$.

[0089] De acordo com algumas aplicações, o material transportador é selecionado do grupo consistindo em vidro, quartzo, composto de cerâmica, carboneto de silício, mulita, alumina, silicone e politetrafluoretíleno.

[0090] De acordo com algumas aplicações, o palete é uma matriz permeável ao ar unificada.

[0091] De acordo com algumas aplicações, o palete é uma pluralidade de partículas embaladas permeáveis ao ar.

[0092] De acordo com algumas aplicações, as partículas têm um diâmetro maior do que 10 micras.

[0093] A menos que definido em contrário, todos os termos técnicos e/ou científicos utilizados no presente documento têm o mesmo significado que o geralmente entendido por alguém com conhecimento comum na técnica a qual o presente pedido de patente de invenção pertence. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos no presente pedido de patente de invenção possam ser utilizados na prática ou em teste de aplicações do presente pedido de patente de invenção, alguns métodos e/ou materiais são descritos abaixo. Em caso de conflito, o relatório descritivo da patente, incluído as definições, prevalecerá. Além disso, os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não se destinam a ser necessariamente limitantes.

[0094] Conforme será observado por um especialista na técnica, aspectos do presente pedido de patente de invenção podem ser incorporados como um sistema, método ou produto de programa de computador. Por conseguinte, os aspectos do presente pedido de patente de invenção podem tomar a forma de uma aplicação completa de hardware, uma aplicação completa de software (incluindo firmware, software residente, microcódigo, etc.) ou uma aplicação combinando aspectos de software e hardware, podendo todos ser geralmente referidos no presente documento como um "circuito", "módulo" ou "sistema". Além disso, alguns aspectos podem tomar a forma de um produto de programa de computador incorporado em um ou mais meio(s) legível(is) por computador, tendo um código de programa legível por computador incorporado a ele. A

implementação do método e/ou do sistema das aplicações pode envolver a realização ou conclusão das tarefas selecionadas manual, automaticamente ou em uma combinação respectiva. Além disso, de acordo com a instrumentação e equipamento reais das aplicações do método e/ou do sistema dessa divulgação, várias tarefas selecionadas poderiam ser implementadas por hardware, por software ou por firmware ou por uma combinação respectiva utilizando um sistema operacional.

[0095] Por exemplo, o hardware para realização das tarefas selecionadas, de acordo com algumas aplicações, poderia ser implementado como um chip ou um circuito. Como software, as tarefas selecionadas, de acordo com algumas aplicações, poderiam ser implementadas como uma pluralidade de instruções de software, sendo executada por um computador utilizando qualquer sistema operacional adequado. Em algumas aplicações, uma ou mais tarefa(s), de acordo com algumas aplicações do método e/ou do sistema, conforme descrito no presente documento, é(são) realizada(s) por um processador de dados, como uma plataforma computacional para execução de uma pluralidade de instruções. Opcionalmente, o processador de dados inclui uma memória volátil para armazenamento de instruções e/ou dados e/ou um armazenamento não volátil, por exemplo, um disco rígido magnético e/ou mídia removível, para armazenamento de instruções e/ou dados. Opcionalmente, uma conexão de rede é também fornecida. Uma tela e/ou um dispositivo de entrada do usuário, como um teclado ou mouse, é(são) opcionalmente fornecida(o)(s) também.

BREVE DESCRIÇÃO DAS DIVERSAS VISUALIZAÇÕES DOS DESENHOS

[0096] O arquivo de pedido ou patente

contém, pelo menos, um desenho executado em cor. Cópias dessa patente ou da publicação do pedido de patente com desenho(s) colorido(s) serão fornecidas pelo Escritório após solicitação e pagamento da taxa necessária.

[0097] Algumas aplicações são descritas no presente documento, somente em forma de exemplo, com referência aos desenhos anexos. Agora, com referência específica aos desenhos em detalhes, destaca-se que as particularidades mostradas são exemplares e para fins de discussão ilustrativa das aplicações. Com relação a isso, a descrição tomada com os desenhos torna evidente aos especialistas na técnica como algumas aplicações podem ser praticadas.

Nos desenhos:

[0098] As figuras 1A-M são visualizações esquemáticas de uma unidade de dosagem (cartucho), desmontada e montada e algumas construções alternativas respectivas, de acordo com algumas aplicações;

[0099] As figuras 2A-E ilustram esquematicamente um sistema de administração de dosagem do tipo carrossel para uso em ou como um dispositivo inalador, de acordo com algumas aplicações.

[0100] As figuras 3A-B ilustram esquematicamente um aparelho da câmara de fixação para vaporização e administração de um agente bioativo de uma unidade de dosagem, de acordo com algumas aplicações.

[0101] As figuras 4A-B ilustram esquematicamente um dispositivo para carregamento de um carrossel e separável do carrossel para vaporização e administração de um agente bioativo isolado de uma unidade de

dosagem, de acordo com algumas aplicações.

[0102] A figura 5 ilustra esquematicamente um aparelho dispensador de dosagem protegido por intertravamento, junto com um conjunto de administração de dosagem removível, de acordo com algumas aplicações.

[0103] A figura 6 é um diagrama esquemático de um sistema compreendendo um dispositivo inalador, uma interface do médico e/ou uma interface do paciente, de acordo com algumas aplicações.

[0104] A figura 7 é um fluxograma de um método para prescrever um regime personalizado a um paciente, de acordo com algumas aplicações.

[0105] As figuras 8A-D são um diagrama esquemático (figura 8A) e capturas de tela (figuras 8B-D) de uma interface do médico para seleção e prescrição de regime a um paciente, de acordo com algumas aplicações.

[0106] A figura 9 é um fluxograma de um método para obter um parâmetro farmacodinâmico (PD) pessoal de um paciente e modificar de um paciente e modificar um regime certamente, de acordo com algumas aplicações.

[0107] As figuras 10A-E são capturas de tela de uma interface do paciente (figuras 10A, 10C, 10E), e representações gráficas de perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos esperados do paciente antes e após um parâmetro PD pessoal ser obtido (figuras 10B e 10D, respectivamente), de acordo com algumas aplicações.

[0108] A figura 11 é um fluxograma de um método para obter um ou mais biomarcadores utilizando um dispositivo portátil pessoal e/ou utilizando o dispositivo inalador, e opcionalmente modificando a dosagem e/ou regime

corretamente, de acordo com algumas aplicações.

[0109] As figuras 12A-C são capturas de tela de uma interface do paciente compreendendo várias aplicações para obter biomarcadores e/ou para auxiliar um paciente a determinar um efeito terapêutico e/ou adverso percebido, de acordo com algumas aplicações.

[0110] A figura 13 é um diagrama esquemático de um dispositivo inalador configurado para prover administração via pulmonar controlada automatizada de um ou mais agente(s) ativo(s), de acordo com algumas aplicações.

[0111] As figuras 14A-B são um diagrama esquemático de uma configuração de um dispositivo inalador (figura 14A) e uma unidade de dosagem de um dispositivo inalador compreendendo paletes discretos (figura 14B), de acordo com algumas aplicações.

[0112] A figura 15 é um fluxograma de um método para tratamento de um paciente individual utilizando um sistema de acordo com a figura 9, enquanto mantém o paciente dentro de uma janela terapêutica personalizada, de acordo com algumas aplicações.

DESCRIÇÃO DAS APLICAÇÕES ESPECÍFICAS

[0113] A presente divulgação, em algumas aplicações respectivas, refere-se à farmacologia e, mais particularmente, mas não exclusivamente, a métodos e dispositivos para administração controlada pela inalação de substâncias vaporizáveis.

[0114] Antes de explicar, pelo menos, uma aplicação em detalhes, deve-se entender que a divulgação não é necessariamente limitada em sua aplicação aos detalhes de

construção e disposição dos componentes e/ou métodos estabelecidos na descrição a seguir e/ou ilustrados nos desenhos e/ou exemplificados pelos Exemplos.

[0115] Dificuldades associadas com a administração controlada por injeção e/ou ingestão de agentes bioativos (farmaceuticamente ativos) que são caracterizados pela baixa solubilidade aquosa e/ou alta viscosidade e/ou alto ponto de ebulação levaram os presentes inventores a contemplar a administração de tais agentes bioativos por vaporização e inalação. Conforme discutido acima, métodos e dispositivos para administração via pulmonar (inalação) de agentes bioativos vaporizáveis de substâncias vegetais contendo os mesmos foram mostrados como sendo altamente efetivos e favoráveis para padrões e práticas farmacêuticos amplamente aceitáveis. Entretanto, esses métodos e dispositivos não foram projetados para administrar agentes bioativos isolados, a saber, agentes que não formam mais uma parte de uma substância vegetal.

[0116] Durante a busca por uma solução abrangente para o problema da administração de forma controlável e reproduzível de uma quantidade predeterminada de um agente bioativo vaporizável isolado por inalação, os presentes inventores contemplaram uma unidade de dosagem que inclui um palete compreendendo, pelo menos, um agente bioativo isolado dentro de e/ou sobre um material transportador e um elemento de aquecimento em contato térmico com e estendendo-se através do palete, de modo que o agente bioativo seja vaporizado do palete na aplicação de uma corrente ao elemento de aquecimento. A unidade de dosagem inclui uma quantidade do agente bioativo que corresponde a um ou mais ciclo(s) de uso

(dosagem) e pode ser utilizada em um dispositivo inalador que controla a intensidade de aquecimento e duração e/ou fluxo de ar através da unidade de dosagem durante a inalação, assim administrando, de forma controlável e reproduzível, uma quantidade vaporizada predeterminada do agente bioativo ao indivíduo.

MÉTODO DE VAPORIZAÇÃO E INALAÇÃO DE UM AGENTE BIOATIVO ISOLADO:

[0117] De acordo com um aspecto de algumas aplicações, é fornecido um método de administração via pulmonar por inalação, pelo menos, um agente bioativo a um paciente, utilizando um dispositivo inalador que é configurado para, de forma controlável, liberar por vaporização de um ou mais agente(s) bioativo(s) a partir de uma unidade de dosagem compreendendo o(s) agente(s) bioativo(s) isolado(s).

[0118] Esse método constitui um modo de administração por inalação de um agente bioativo vaporizado, que é, caso contrário, difícil de administrar por ingestão e/ou injeção por razões práticas, conformidade do paciente e propriedades intrínsecas de alguns agentes bioativos isolados, apresentando os mesmos inadequadas ou caso contrário não preferíveis para administração por ingestão e/ou injeção. Opcionalmente, o método de administração via pulmonar por inalação, pelo menos, um agente bioativo a um paciente, utiliza um dispositivo inalador de dosagem medida (dispositivo MDI) que é um dispositivo inalador configurado para liberar, de forma controlável, por vaporização, pelo menos, uma quantidade vaporizada predeterminada de um ou mais agente(s) bioativo(s).

[0119] De acordo com algumas aplicações, o termo "inalação" se refere a uma ação realizada por um usuário/paciente como a respiração voluntária e intencional de ar ambiente através de um dispositivo para carregar um agente vaporizado para dentro dos pulmões. Observa-se que, de acordo com algumas aplicações, a respiração espontânea pode também carregar o agente vaporizado para dentro dos pulmões, bem como a respiração involuntária realizada por um dispositivo de ventilação/respiração mecânica, tais dispositivos são conhecidos na técnica.

[0120] De acordo com algumas aplicações, a unidade de dosagem destina-se compreender uma quantidade predeterminada e pré-medida de um agente bioativo ou um agente bioativo isolado. Em algumas aplicações, a quantidade corresponde a uma única dosagem tomada ocasionalmente ou tomada como parte de um regime de tratamento. Em algumas aplicações, uma unidade de dosagem é desenhada para incluir uma quantidade de um agente bioativo isolado que corresponde a mais do que uma única dosagem tomada ocasionalmente ou tomada como parte de um regime de tratamento. A unidade de dosagem pode, portanto, incluir múltiplas dosagens únicas contidas separadamente na unidade de dosagem, ou contidas combinadas e vaporizadas em alíquotas predeterminadas. A quantidade de agente bioativo isolado em uma dosagem única pode ser calculada considerando uma eficiência da vaporização do agente bioativo.

[0121] O termo "vaporização", conforme utilizado no presente documento em todas as suas inflexões, se refere a um processo sem combustão (não combustão) em que uma substância é fornecida de forma transportável como um gás

(vapores), uma névoa, gotículas respectivas suspensas na atmosfera inalada ou um aerossol. Em algumas aplicações, "vaporização" significa que a substância é fornecida de forma transportável como um gás (vapores) para aquecimento. Em alguma aplicação, durante a administração por inalação, os vapores podem resfriar e condensar para formar uma névoa, a saber, gotículas da substância suspensa na atmosfera inalada, ou um aerossol respectivo. No contexto de algumas aplicações, o termo "vaporização" abrange uma transição de fase de líquido em gás (evaporação e ebulação), bem como uma transição de fase de sólido em gás (sublimação). Em algumas aplicações, o termo "vaporização" inclui, também, o estado intermediário de vapores parcialmente condensados que formam pequenas gotículas que são suspensas na atmosfera inalada para formar uma névoa ou um aerossol. De acordo com algumas aplicações, o termo "vaporização" se refere a um processo em que uma substância isolada é fornecida de forma transportável como um gás ou gotículas respectivas suspensas na atmosfera inalada, a saber, que a substância destinada é essencialmente a única substância que está sendo vaporizada, destituída de um transportador ou qualquer outro componente notável diferente da atmosfera inalada. De acordo com algumas aplicações, o termo "vaporização" exclui nebulização (conversão de líquidos em fina pulverização de pequenas gotículas, compreendendo uma pluralidade de uma substância no estado líquido, ou a conversão de líquidos em um aerossol ou uma névoa, também referida como atomização), bem como outras formas de transporte de substância na forma de partículas sólidas finas, compreendendo uma pluralidade de uma substância (pó).

[0122] De acordo com algumas aplicações,

o termo "vaporização" exclui os processos nos quais uma substância é dissolvida, suspensa, emulsificada ou, de outra forma, misturada com um transportador líquido e, então, fornecida de forma transportável como uma névoa que inclui o transportador líquido ou um aerossol, que inclui o transportador líquido.

[0123] De acordo com algumas aplicações, a vaporização é realizada por aquecimento da substância a uma temperatura que é suficiente para aumentar a pressão parcial da substância vaporizada enquanto não faz com que a substância queime (abaixo de sua temperatura de combustão). Tipicamente, a vaporização é realizada por aquecimento da substância a uma temperatura logo abaixo, igual ou acima de seu ponto de ebulição normal em pressão atmosférica. De acordo com algumas aplicações, a vaporização é realizada pelo aumento da temperatura da substância e redução da pressão ambiente (aplicando pressão negativa ou vácuo). A redução da pressão ambiente é tipicamente realizada pela ação de inalação, que exerce pressão negativa na atmosfera ao redor da substância, normalmente na faixa de 5 a 50 mbars abaixo em relação à pressão atmosférica (valores da pressão negativa, ou -5 a -50 mbars).

[0124] O termo "quantidade vaporizada", conforme utilizado no presente documento, se refere à quantidade de um agente que está na forma de vapor, enquanto que a quantidade da forma de vapor é obtida por meio de elementos de aquecimento no dispositivo, opcionalmente considerando a remoção dos vapores por fluxo de ar. Observa-se no presente documento que, em algumas aplicações, a quantidade de agente vaporizado no contexto da presente

divulgação não é uma quantidade estimada, mas ainda representa a quantidade real vaporizada no referido aquecimento, conforme medido diretamente por metodologias laboratoriais padrão.

[0125] O termo "quantidade vaporizada predeterminada" se refere a uma quantidade que é propositadamente liberada por um dispositivo MDI da unidade de dosagem, cuja magnitude é determinada pelo desenho de uma unidade de dosagem, ajustes do dispositivo e/ou um protocolo de regime, conforme descrito no presente documento.

[0126] Os termos "agente bioativo", "agente farmaceuticamente ativo", "agente biologicamente ativo" e "agente" são utilizados no presente documento de forma permutável e se referem a um composto, um polímero, um medicamento, um conjugado ou um complexo, ou qualquer combinação respectiva, que exerce um efeito somático e/ou psicoativo quando administrado a um indivíduo. Tipicamente, o agente bioativo exerce um efeito desejado e/ou benéfico e/ou terapêutico sob administração via pulmonar respectiva e, então, através de uma passagem sistêmica (por exemplo, sangue, linfa) para um órgão(s) alvo(s) e/ou sistema(s). O agente pode ser de origem natural ou sintética. Exemplos não limitadores de agentes ativos incluem agentes ativos do CNS, agentes quimioterapêuticos, agentes sedativos, agentes analgésicos e agentes psicotrópicos.

[0127] O termo "agente bioativo isolado", conforme utilizado no presente documento, se refere a um agente bioativo que é preparado sinteticamente, ou a um agente bioativo que é extraído de um produto natural.

[0128] Em algumas aplicações, o termo

"agente bioativo isolado" se refere a uma substância substancialmente purificada, conforme oposto, por exemplo, a um produto natural como uma substância vegetal, que também inclui insolúveis sólidos como materiais celulósicos.

[0129] O termo "agente bioativo isolado" significa abranger uma extração total ou uma extração seletiva de uma ou mais substância(s) extraída(s) de um produto natural como uma fração solúvel.

[0130] Em algumas aplicações, o termo "agente bioativo isolado" se refere a uma fração solúvel de uma preparação extraída que é essencialmente miscível em um ou mais solvente(s) e/ou mistura(s) de solventes e/ou pode, essencialmente, se dissolver dentro dele(s). "Essencialmente se dissolve" significa que, pelo menos, 90% em massa da massa total do agente bioativo isolado são dissolvidos em um ou mais solvente(s) sem o agente bioativo se decompor, enquanto menos do que 10%, menos do que 8%, menos do que 5%, menos do que 3% ou menos do que 1% de massa sólida insolúvel é(são) deixado(s) não dissolvido(s) na fração. "Essencialmente miscível" significa que, pelo menos, 90% em massa da massa total do agente bioativo isolado estão em qualquer forma (por exemplo, líquida, resina ou pó solúvel) que pode combinar com um ou mais solvente(s) sem o agente bioativo se decompor para formar um líquido claro, enquanto menos do que 10%, menos do que 8%, menos do que 5%, menos do que 3% ou menos do que 1% de massa sólida insolúvel é(são) deixado(s) não dissolvido(s) na fração. No contexto de algumas aplicações, um agente bioativo isolado é substancialmente desprovido de, ou tem menos do que 10%, menos do que 8%, menos do que 5%, menos do que 3% ou menos do que 1% em massa de uma substância insolúvel de uma

infração solúvel ou de um componente insolúvel. O termo "insolúvel" se refere a uma substância que não é solúvel em um solvente ou uma mistura de solventes nas quais o agente bioativo isolado é solúvel.

[0131] Em algumas aplicações, a quantidade do agente bioativo isolado que é capaz de ser dissolvida em um ou mais solvente(s) é, pelo menos, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% em massa da massa total do agente bioativo isolado.

[0132] Em algumas aplicações, o "agente bioativo isolado" se refere a ou inclui um agente bioativo que pode ser essencialmente vaporizado sem deixar um resíduo substancial. "Essencialmente vaporizado sem deixar um resíduo substancial" significa que, pelo menos, 50% em massa da massa total do agente bioativo são vaporizados sem se decompor, enquanto menos do que 50% em massa são deixados não vaporizados. Em algumas aplicações, a quantidade do agente bioativo que é capaz de ser vaporizada essencialmente sem decomposição e sem deixar um resíduo substancial, é, pelo menos, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99% em massa da massa total do agente bioativo.

[0133] No contexto de algumas aplicações, um agente bioativo isolado é substancialmente desprovido de uma substância não vaporizável, uma fração não vaporizável ou componente não vaporizável. O termo "não vaporizável" se refere a uma substância ou uma mistura de compostos que não vaporiza significativamente nas condições (por exemplo, temperatura) utilizadas para vaporizar, pelo menos, 50% do agente bioativo isolado e/ou que se decompõe ou queima antes da ebulição ou, de outro modo, forma vapores respectivos e/ou

tem uma temperatura de ebulação mais alta do que a temperatura utilizada para vaporizar, pelo menos, 50% do agente bioativo isolado.

[0134] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado é um produto de um processo de extração que foi isolado de outras substâncias sem purificação adicional. Em algumas aplicações, o teor do agente bioativo isolado em um extrato não purificado em massa é, pelo menos, 20%, pelo menos, 30%, pelo menos, 40%, pelo menos, 50%, pelo menos, 60%, pelo menos, 70%, pelo menos, 80%, pelo menos, 90%, pelo menos, 95%, ou, pelo menos, 98%, em relação à massa do extrato não purificado compreendendo o agente bioativo isolado.

[0135] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado é um produto de um processo de extração ou um produto de um processo sintético, que foi isolado de outras substâncias e purificado. Em algumas aplicações, a pureza de um agente bioativo isolado é, pelo menos, 90%, pelo menos, 95%, ou, pelo menos, 98% puro em termos de massa, em relação à massa da amostra compreendendo o agente bioativo isolado.

[0136] De acordo com algumas aplicações, o termo "agente bioativo isolado" se refere a uma combinação de agentes bioativos, cada um podendo exercer efeitos diferentes ou similares e/ou ter um efeito sinérgico quando combinado (efeitos acumulativos de cada um é menor do que o efeito da combinação).

[0137] De acordo com algumas aplicações, "extração total" se refere a um processo em que um produto natural é processado para possibilitar a fração solúvel de

seus constituintes para dissolver em um solvente particular, enquanto que pode extrair uma fração aquosa e um solvente orgânico ou gás inerte pode suportar uma fração orgânica.

[0138] Uma "extração seletiva" é um processo em que uma função total ou extração total é, ainda, processada em uma variedade de etapas e solventes para suportar uma pasta, uma resina, ou um pó compreendendo essencialmente uma ou mais substâncias(s) que é(são) selecionada(s) em virtude de sua solubilidade nos solventes selecionados, suportando, assim, uma extração seletiva que consiste essencialmente em alguns componentes principais selecionados (dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez substâncias ou compostos), referidos no presente documento como um "coextrato".

[0139] Um extrato total e/ou uma coextrato e/ou uma única substância extraída ou purificada pode ser transformada em um agente bioativo isolado substancialmente pela remoção (por exemplo, por evaporação) do solvente(s), assim, suportando um agente bioativo isolado possivelmente como uma resina líquida ou um pó seco compreendendo as respectivas substâncias solúveis em solvente.

[0140] Por exemplo, enquanto uma amostra de uma planta de ocorrência natural, cultivada ou criada pode compreender um ou mais agente(s) bioativo(s) bem como uma pluralidade de várias outras substâncias nascidas de plantas e substâncias insolúveis, uma amostra de um agente bioativo isolado pode consistir na maioria de uma substância ou composto, e uma amostra coextraída de agentes bioativos isolados pode consistir na maioria em algumas (dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez) substâncias ou

compostos que são os principais componentes da amostra, enquanto que componentes menores ou impurezas constituem menos do que 40%, menos do que 30%, menos do que 20%, menos do que 10%, menos do que 9%, menos do que 8%, menos do que 7%, menos do que 6%, menos do que 5%, menos do que 4%, menos do que 3%, menos do que 2% ou menos do que 1% da amostra em termos de massa.

[0141] Nas aplicações onde o agente bioativo é preparado sinteticamente, o produto de reação pode compreender os agentes bioativo misturados com uma pluralidade de vários reagentes, produtos de reação parasita, solvente(s) e outras substâncias e, assim, uma amostra de um agente bioativo isolado é ainda processada e purificada para consistir essencialmente em uma substância ou composto desejado, enquanto que as impurezas constituem menos do que 10%, menos do que 9%, menos do que 8%, menos do que 7%, menos do que 6%, menos do que 5%, menos do que 4%, menos do que 3%, menos do que 2% ou menos do que 1% da amostra em termos de massa.

[0142] No contexto de algumas aplicações, um agente bioativo isolado é substancialmente desprovido de um solvente, uma matéria insolúvel ou um transportador, a saber, não está em uma solução, uma emulsão ou uma suspensão, e não misturada com outras substâncias, a menos que combinado com outros agentes bioativos isolados, todos sendo entendidos como coadministrados, independentemente se alguns são dissolvidos ou suspensos ou encontrados em uma emulsão com qual(is)quer agente(s) bioativo(s) isolado(s).

[0143] Em aplicações onde mais do que um agente bioativo isolado é combinado, a combinação abrangida

pelo termo "agente bioativo isolado" é definida pelo presente documento, em que cada um dos agentes bioativo é destinado para coadministração via pulmonar respectiva em um paciente. Conforme utilizado no presente documento, o termo "coadministração" significa que dois ou mais agentes bioativo são administrados a um paciente em uma única etapa de inalação e/ou são presentes dentro e/ou sobre uma unidade de dosagem única.

[0144] O termo "puro", conforme utilizado no presente documento, se refere à quantidade de uma única substância identificada e definida, em relação à quantidade total de uma mistura da substância com outras substâncias, que é mais do que 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, mais do que 99%, mais do que 99,5%, mais do que 99,9% ou 100% da massa total da mistura.

[0145] Agentes bioativos isolados, de acordo com algumas das aplicações apresentadas no presente documento, incluem, sem limitação:

- um agente bioativo sinteticamente preparado e purificado (95% puro);
- uma combinação de dois ou mais agentes bioativos individualmente sintetizados e purificados (95% puro cada);
- um agente bioativo de ocorrência natural ou combinação de mais do que um agente bioativo que é extraído de um microrganismo, uma planta ou um animal, e ainda purificado a cerca de 90% de pureza (um extrato purificado);
- um extrato integral/completo de um microrganismo, uma planta ou um animal, que é fracionado em uma solução aquosa ou um solvente orgânico (qualquer agente bioativo ou combinação de agentes bioativos que é mais solúvel), seco e utilizado sem

purificação adicional;

- um extrato seletivo de um microrganismo, uma planta ou um animal que é sucessivamente fracionado em várias soluções aquosas e orgânicas, a fim de atingir um ou mais agente(s) bioativo(s) mais isolado(s) de alguns componentes do extrato, seco(s) e utilizado(s) sem purificação adicional;
- uma combinação de mais do que um extrato purificado, integral ou seletivo, cada um compreendendo um ou mais agente(s) bioativo(s);
- uma combinação de um ou mais agente(s) bioativo(s) sinteticamente preparado(s) e purificado(s) com um ou mais extrato(s) purificado(s), integral(is) ou seletivo(s), cada um compreendendo um ou mais agente(s) bioativo(s).

[0146] O método revelado no presente documento soluciona o problema de administração de forma controlável e reproduzível de alguns tipos de agentes bioativos utilizando alguns dos modos mais prevalecentes e aceitos de administração, como ingestão e injeção intravenosa/subcutânea. Por exemplo, agentes bioativos hidrofóbicos que são substancialmente não miscíveis em meio aquoso e/ou fluidos fisiológicos podem exibir baixa absorção, baixa distribuição e baixa biodisponibilidade quando administrados por ingestão ou injeção. Conforme conhecido na técnica, a probabilidade de um composto ser considerado adequado como um medicamento aumenta se o composto exibir algum grau de solubilidade em meio aquoso a "Regra de Lipinski de cinco" se refere ao coeficiente de divisão de octanol-água ($\log P$) e estado que o composto deveria exibir um $\log P$ menor do que 5, em que compostos que exibem $\log P$ maior do que 5 são considerados muito hidrofóbicos para a maioria dos modos

de administração de medicamento, resultando na fraca absorção e distribuição respectiva no corpo. Observa-se no presente documento que as aplicações da presente divulgação não são limitadas aos agentes bioativos hidrofóbicos e, portanto, agentes bioativos isolados tendo um log P menor do que 5 também são contemplados. Por exemplo, em algumas aplicações o(s) agente(s) bioativo(s) isolado(s) tem um log P maior do que 1.

[0147] Os dispositivos e métodos apresentados no presente documento são úteis para administração de qualquer agente bioativo isolado que pode ser vaporizado, independentemente de sua hidrofobicidade, incluindo agentes que exibem altos valores de log P. De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado tem um valor de log P na faixa de temperatura de 20 a 37°C maior do que 3, maior do que 4, maior do que 5, maior do que 6, maior do que 7 ou maior do que 8.

[0148] Os dispositivos e métodos apresentados no presente documento são úteis para administração de agentes bioativos hidrofóbicos isolados, pois o agente é vaporizado e administrado por inalação como um gás (vapores do agente).

[0149] Outro fator que limita o uso de alguns agentes bioativos isolados é sua forma física, a saber, sendo uma forma fina ou uma forma líquida viscosa ou uma forma sólida em sua forma isolada.

[0150] Contempla-se que os dispositivos e os métodos apresentados no presente documento são úteis para administração de qualquer agente bioativo isolado que pode ser vaporizado, independentemente de sua forma física,

incluindo agentes que são líquidos viscosos. De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado tem uma viscosidade de, pelo menos, 10 centipoises (cP), pelo menos, 20 cP, pelo menos, 30 cP, pelo menos, 40 cP, pelo menos, 50 cP, pelo menos, 60 cP, pelo menos, 70 cP, pelo menos, 80 cP, pelo menos, 90 cP, pelo menos, 100 cP, pelo menos, 200 cP, pelo menos, 300 cP, pelo menos, 400 cP, pelo menos, 500 cP, pelo menos, 1000 cP, pelo menos, 2000 cP, pelo menos, 5000 cP ou mais do que 10,000 cP.

[0151] Os métodos e os dispositivos apresentados no presente documento são adequados para vaporização de uma ampla faixa de agentes bioativos isolados, incluindo aqueles que têm um ponto de ebulação relativamente alto. De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado tem um ponto de ebulação mais alta do que 80°C, mais alto do que 100°C, mais alto do que 150°C, mais alta do que 200°C, mais alto do que 250°C, mais alto do que 300°C, mais alto do que 350°C, mais alto do que 400°C, mais alto do que 450°C, mais alto do que 500°C, mais alto do que 550°C, mais alto do que 600°C, mais alto do que 650°C, mais alto do que 700°C ou mais alto do que 750°C.

[0152] Os métodos e os dispositivos apresentados no presente documento são adequados para vaporização de uma ampla faixa de agentes bioativos isolados vaporizáveis, independentemente de sua forma física, hidrofobicidade, viscosidade e/ou ponto de ebulação, desde que seja vaporizável. O termo "vaporizável", conforme utilizado no contexto de algumas aplicações, se refere a uma propriedade de uma substância que define sua adequabilidade a ser administrada via pulmonar por vaporização e inalação.

Essa propriedade corresponde com a temperatura de ebulação ou sublimação da substância, que pode variar de 80°C ou ainda 100°C a 750°C.

[0153] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado que é administrado efetivamente ao paciente em uma quantidade terapêutica predeterminada e reproduzível, é um líquido pegajoso, espesso, viscoso e oleoso (hidrofóbico, log P maior do que 5) tendo um ponto de ebulação relativamente alto, na fase de vapor sem coadministração, de forma intencional ou inadvertida, qualquer excipiente, transportador ou qualquer outra substância não ativa ou indesejável com ele.

[0154] Conforme conhecido na técnica, membros da família das plantas referidas como cannabis contêm uma variedade de agentes bioativos vaporizáveis que forma encontrados para exercer atividade terapêutica benéfica em humanos. De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo é, ou inclui um canabinoide extraído e purificado de cannabis ou um canabinoide sinteticamente preparado e purificado. De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado é um canabinoide isolado como, por exemplo, Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBDL), canabicyclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV), canabitriol (CBT) e qualquer isômero e/ou combinação respectiva.

[0155] Observa-se que outros agentes bioativos isolados vaporizáveis são contemplados dentro do escopo da presente divulgação, incluindo sem limitação, agentes bioativos de ocorrência natural de extratos ou origem

sintética, tais como salvinorina, catinona, pucateína, tujona, damianina, bulbocapnina, cavalactonas, lagochilina, lactucário, glaucina, ergina, ibogaina, aporfina e leonurina, e agentes bioativos isolados vaporizáveis sintéticos, tais como atropina, buprenorfina, butorfanol, fentanila, hidromorfona, metadona, midazolam, nalbufina, naloxona, naltrexona, oxicodona, fenitoína, remifentanila, rizatriptana, sildenafila, sufentanila e zolpidem.

[0156] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado inclui coextratos ou combinações sintéticas de agentes bioativos, compreendendo terpenos, flavonoides, compostos nitrogenados e outros compostos sintéticos e de ocorrência natural. Por exemplo, algumas combinações de cannabinoides, terpenos e flavonoides foram mostrados para modular o efeito de um canabinoide ou, ainda, exercerem um efeito sinérgico comparado ao efeito do canabinoide sozinho.

[0157] Terpenos e terpenoides incluem, sem limitação, Δ^3 -Careno, β -Selineno, β -Pineno, β -Felandreno, β -Fameseno, β -Cariofileno, β -Pineno, β -Eudesmol, α -Terpinoleno, α -Pineno, α -Felandereno, α -Humuleno, α -Bergamoteno, α -terpineol, α -Terpineno, α -Pineno, α -Humuleno, α -Guaieno (t), α -Cedreno, α -Bisabolol, Valenceno (t), trans-Ocimeno, trans-Ocimeno, trans-Cariofileno, Terpinoleno, t-2-Pinanol (t), Selina-3,7-(11)-dieno, Selina-3,7(11)-dieno (t), Hidrato de Sabineno, Nerol, Mirceno, Mirceno, Mentol, Linalol, Limoneno, Limoneno, Isoborneol, Guaiol, Guaia-1(10),11-dieno (t), Germacreno B (t), Geraniol, Farneseno (t), Eudesm-7(11)-en-4ol (t), Elemeneno (t), cis-Ocimeno, cis-Ocimeno, óxido de Cariofileno, óxido de Cariofileno, Cânfora, Canfeno, Borneol

e (+)Fenchol.

[0158] Flavonoides incluem, sem limitação, canflavina A, canflavina B, canflavina C, vitexina, isovitexina, apigenina, caempferol, quercetina, luteolina e orientina.

[0159] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo é um isômero isolado de qualquer um dos canabinoides mencionados acima, como, por exemplo, (-)-trans-Δ⁹-tetraidrocanabinol, também conhecido como dronabinol, que é um isômero de THC. O dronabinol isolado, como outros isômeros de THC, exibe solubilidade em água de 0,0028 mg/mL a 23°C, um valor de log P de 5,648, um ponto de ebulição de 157°C e uma viscosidade de 85 a 140 cP.

UNIDADE DE DOSAGEM:

[0160] Devido às propriedades química e física de alguns agentes bioativos isolados vaporizáveis, o método de administração por inalação de tais agentes bioativos é efetuado pelo uso de uma unidade de dosagem personalizada, também referida, no presente documento de forma permutável, como um cartucho, que é projetada e configurada para possibilitar a vaporização e a inalação de, pelo menos, um agente bioativo a um usuário (por exemplo, um paciente). Conforme discutido no presente documento acima, o agente bioativo pode ser, em algumas aplicações, um agente bioativo isolado caracterizado por uma ou mais propriedade(s) que torna(m) sua administração menos efetiva ou mesmo inoperável por ingestão e/ou injeção a um usuário.

[0161] De acordo com um aspecto de algumas aplicações do presente pedido de patente de invenção, uma dose única é fornecida para administração via pulmonar de, pelo

menos, um agente bioativo a um usuário, que inclui um palete e um elemento de aquecimento eletricamente resistivo, também referido, no presente documento de forma permutável, como elemento de aquecimento resistivo (por exemplo, um elemento de aquecimento resistivo metálico), em contato térmico com e estendendo-se através de, pelo menos, uma parte de uma superfície do palete, em que o palete compreende um material transportador sólido e uma quantidade predeterminada do agente bioativo está dentro e/ou sobre o material transportador.

[0162] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo estende-se através de, pelo menos, duas superfícies opostas do palete.

[0163] As figuras 1A-B apresentam ilustrações esquemáticas de uma unidade de dosagem (cartucho de vaporização de substância de dosagem ou cartucho), de acordo com algumas aplicações, que mostra a unidade de dosagem 2300 tendo palete 2304 que encaixa na abertura 2303 na estrutura 2308 que forma uma parte do invólucro 2301 (figura 1A), e elemento de aquecimento resistivo 2306 em contato térmico com e estendendo-se através de, pelo menos, duas superfícies opostas do palete 2304 (figura 1B). As figuras 1C-M fornecem ilustrações esquemáticas de construções alternativas de unidades de dosagem, de acordo com algumas aplicações.

[0164] O termo "palete", conforme utilizado no presente documento, se refere a uma composição da matéria que constitui uma matriz ou uma plataforma para manuseio, retenção, armazenamento, dispensação e administração de uma substância que, caso contrário, é muito

dispersível para ser manuseada, contida, dispensada e/ou administrada sozinha (por exemplo, um líquido, uma pasta, pó fino, particulado, ou uma resina pegajosa). Um palete, por exemplo, possibilita a dispensação de um líquido espesso e, ainda, possibilita a vaporização e a administração subsequente respectiva do palete.

[0165] Opcionalmente, o líquido, a pasta ou resina pegajosa seca e/ou, caso contrário, se torna sólido após a inclusão no palete. De acordo com algumas aplicações, um palete inclui qualquer substância que é esquecida e não administrada ao paciente na aplicação de calor nela.

[0166] De acordo com as aplicações, o palete comprehende um material transportador sólido que é selecionado e desenhado para possibilitar a vaporização e a inalação de um agente bioativo isolado a partir dela. Visto que o material transportador é utilizado para carregar e dispensar o agente bioativo vaporizável, é definido por vários critérios químico e físico, que incluem um ou mais de:

- ser substancialmente não reativo (quimicamente inerte) com relação ao agente bioativo quando em contato com ele, pelo menos, dentro de uma faixa de temperatura tão baixa quanto a temperatura de armazenamento mais baixa esperada e até a temperatura operacional, possivelmente com alguma faixa maior de confiança (por exemplo, entre 50°C abaixo de uma temperatura de armazenamento e até aproximadamente 50°C acima de uma temperatura operacional). De acordo com algumas aplicações, a temperatura de armazenamento pode ser tão baixa quanto aproximadamente -80°C, ou aproximadamente -40°C ou aproximadamente -20°C, entretanto, temperaturas mais altas e mais baixas são contempladas dentro do escopo da presente

divulgação, incluindo, por exemplo temperatura ambiente (por exemplo, 18 a 26°C). O material transportador é quimicamente inerte em temperaturas de até (pelo menos) a temperatura máxima de vaporização do agente bioativo (ou levemente mais alta, por exemplo, por exemplo, em 50°C), ou até a temperatura de combustão e/ou decomposição do agente bioativo, entretanto, temperaturas mais altas são contempladas dentro do escopo da presente divulgação;

- ter uma temperatura de combustão e/ou decomposição e/ou fusão mais alta do que a combustão/decomposição do agente bioativo, entretanto, materiais transportadores com temperatura de combustão e/ou decomposição e/ou fusão mais alta são contemplados dentro do escopo da presente divulgação; ter uma condutividade térmica de, pelo menos, 0,1 W/mK (possibilitando que o transportador disperse prontamente o calor por todo o palete); e
- ter uma resistividade elétrica de, pelo menos, 10 $\mu\Omega\cdot m$ (reduzindo a capacidade do transportador de cortar a corrente que passa através do elemento de aquecimento resistivo).

[0167] Como uma composição da matéria compreendendo o material transportador e o agente bioativo (o palete carregado), o palete carregado é substancialmente permeável ao ar. Em outras palavras, o palete carregado é caracterizado por uma estrutura que possibilita um fluxo do gás inalado (tipicamente atmosfera ambiente, se carregar vapores do agente ou não) passar por ele. De acordo com algumas aplicações, a estrutura do palete é caracterizada pela passagem do gás inalado através dela, enquanto que a passagem é definida por, pelo menos, 2 litros de gás por minuto (l/min), pelo menos, 1,5 l/min, pelo menos, 1 l/min, pelo

menos, 0,8 l/min ou, pelo menos, 0,5 litros de gás por minuto, sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa, o que corresponde à força de tração exercida pela entrada de ar via pulmonar aos pulmões do usuário, enquanto que o pico pulmonar médio em um humano adulto saudável é aproximadamente 25 mbars. De acordo com algumas aplicações, a estrutura do palete é caracterizada, de modo que possibilite um fluxo mínimo de 0,5 litros por minuto e uma pressão negativa máxima (tração) de 25 a 40 mbars ou pressão negativa de 1 a 5 kPa (-1 a -5 kPa) perto do palete.

[0168] Para que o palete seja permeável ao ar, ele pode, por exemplo, ser formado como uma matriz porosa unificada ou compreender uma pluralidade de partículas firme ou livremente embaladas porosas ou individuais e/ou não porosas. Em algumas aplicações onde o palete é feito por uma pluralidade de partículas individuais (não fundidas), é tipicamente fechado por paredes tendo aberturas em duas superfícies opostas para possibilitar o fluxo de gás através delas, assim, os artigos são maiores do que as aberturas.

[0169] De acordo com algumas aplicações, a estrutura do palete é caracterizada por uma razão de superfície/massa de, pelo menos, 1000 metros quadrados por grama (m^2/g).

[0170] De acordo com algumas aplicações, a estrutura do palete é caracterizada por uma razão de superfície/volume de, pelo menos, 500 metros quadrados por mililitros (m^2/ml).

[0171] Mais especificamente, o termo "material transportador", conforme utilizado no contexto de algumas aplicações, é um material de palete sólido que fornece

um suporte físico para um agente bioativo vaporizável, ou uma substância de vaporização por calor, que é incorporada no palete.

[0172] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo não é aplicado no elemento de aquecimento eletricamente resistivo, mas em vez disso, é aplicado dentro e/ou sobre o material transportador. Em algumas aplicações o agente bioativo e o elemento de aquecimento resistivo não estão em contato físico direto, mas estão em contato térmico através, pelo menos, do palete.

[0173] Em algumas aplicações, o material transportador, ou um palete compreendendo o mesmo, é caracterizado por, pelo menos, uma das seguintes propriedades:

- compatibilidade e aceitabilidade química;
- temperatura de combustão / decomposição / fusão relativamente alta;
- unidade física, homogeneidade e totalidade;
- porosidade;
- alta condutividade térmica; e
- baixa condutância elétrica.

[0174] No contexto de algumas aplicações, compatibilidade e aceitabilidade química podem ser referidas como uma exigência para estabilidade química substancial e inércia, limpeza e falta de substâncias extraíveis e lixiviáveis e integridade mecânica.

[0175] O material transportador deve ser quimicamente estável e inerte (não reativo) com relação ao agente bioativo e aos componentes, compreendendo a unidade de dosagem do inalador (cartucho) fornecida no presente

documento, bem como outros componentes do dispositivo inalador, pelo menos, na faixa completa entre as condições de armazenamento e condições operacionais do dispositivo e do cartucho. Em algumas aplicações, a inércia química também é necessária durante um processo de fabricação do palete e/ou da unidade de dosagem, como sendo estável e quimicamente inerte durante o contato com os solventes polares e/ou não polares que podem ser utilizados no processo e/ou nas faixas de temperatura ou outras condições aplicadas durante a fabricação. A estabilidade e a inércia química podem ser definidas pela porcentagem do material transportador ou constituintes respectivos que passam por mudança química ou física durante o processo, armazenamento e uso do cartucho fornecido no presente documento, e/ou a quantidade de substâncias derivadas do material transportador (referidas no presente documento como "extraíveis e lixiviáveis") que é permitida ser inalada durante o uso da unidade de dosagem fornecida no presente documento, de acordo com a Farmacopeia e outros padrões e práticas geralmente utilizados conhecidos e disponíveis a qualquer especialista na técnica. Um especialista na técnica seria capaz de cumprir com o supracitado, seguindo as diretrizes geralmente praticadas, conforme fornecido, por exemplo, nas publicações fornecidas publicamente pelo Instituto de Pesquisa de Qualidade de Produtos (PQRI|Product Quality Research Institute); em compêndios, tais como o "Leachables and Extractables Handbook: Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products [Guia de produtos extraíveis e lixiviáveis: avaliação de segurança, qualificação e melhores práticas aplicadas à medicamentos

para inalação]", 2008, Editores: Douglas J. Ball, Daniel L. Norwood, Cheryl L. M. Stults e Lee M. Nagao, Publisher: John Wiley & Sons, Inc.; e em artigos científicos revisados por pares, tais como "Best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products: an overview of the PQRI recommendations [Melhores práticas para produtos extraíveis e lixiviáveis em medicamentos nasal e oralmente inalados: um panorama das recomendações do PQRI]", de Norwood, D.L. et al., Pharm Res., 2008, 25(4), p. 727-39.

[0176] O material transportador é selecionado, ainda, para ser resistente ao calor na temperatura na qual o agente bioativo vaporiza ou uma temperatura levemente mais alta. Em outras palavras, o material transportador é selecionado para exibir uma temperatura de combustão, decomposição e/ou fusão mais alta do que a temperatura utilizada na preparação da unidade de dosagem e mais alta do que a temperatura na qual a unidade de dosagem é utilizada para vaporizar o agente bioativo durante a inalação. Por exemplo, nas aplicações utilizando um agente bioativo tendo um ponto de ebulição de aproximadamente 250°C, o material transportador é selecionado de modo que seja química e mecanicamente estável quando aquecido na temperatura utilizada para vaporizar o agente bioativo, assim o material transportador é selecionado tendo uma temperatura de combustão e/ou temperatura de decomposição e/ou temperatura de fusão mais alta do que 250°C, mais alta do que 270°C, mais alta do que 290°C, mais alta do que 300°C, mais alta do que 320°C, mais alta do que 350°C, mais alta do que 400°C, mais alta do que 450°C, mais alta do que 500°C, mais alta do que 600°C, mais alta do que 700°C ou mais alta do que

750°C. Por exemplo, quartzo, vidro, materiais de cerâmica e alguns polímeros orgânicos e inorgânicos têm uma temperatura de combustão e/ou temperatura de decomposição e/ou temperatura de fusão mais alta do que o ponto de ebulição do agente bioativo de aproximadamente 250°C.

[0177] De acordo com algumas aplicações, o material transportador é feito em uma ou mais das substâncias que incluem, sem limitação, vidro, quartzo, composto de cerâmica, carboneto de silício, mulita, alumina, espécie de carbono (como negro de fumo, carbono ativado, grafeno, grafite, fulereno e similares), silicone e politetrafluoretileno.

[0178] A exigência de unidade física, homogeneidade e totalidade corresponde à aceitabilidade química no sentido que o material transportador é selecionado de modo que mantenha a integridade física e mecânica (não frágil e não fragmentado) na extensão que pode ser manuseada e utilizada para preparar o palete na unidade de dosagem fornecida com ele. Em outras palavras, o material transportador é selecionado de modo que não quebre ou esmague em partículas que são não homogêneas em tamanho e formato e, em particular, menores do que o tamanho pretendido da partícula do material transportador (vide exigência de porosidade abaixo) quando processada em um palete durante a preparação ou durante o uso da unidade de dosagem do inalador. Materiais transportadores podem, assim, ser selecionados de acordo com a fragilidade, ductilidade e propriedades da temperatura de transição dúctil-frágil, como as conhecidas e disponíveis a qualquer especialista na técnica no campo de ciência do material, enquanto considera a tensão que é

aplicada ao material transportador durante o processo de preparação da unidade de dosagem apresentado no presente documento, e a temperaturas cujo o material transportador na unidade de dosagem é exposto durante ao uso respectivo, conforme discutido no presente documento.

[0179] A permeabilidade do ar, a porosidade do material transportador, ou uma característica de um palete compreendendo a mesma, é definida, de acordo com algumas aplicações, em termos do fluxo de ar que pode ser passado pelo palete sob uma pressão de inalação quando tem um agente bioativo aplicado sobre e/ou dentro do material transportador. Assim, o material transportador é selecionado adequado para formação de um palete que possibilita um fluxo de ar de, pelo menos, 0,5 litros de gás em um minuto (0,5/min) ou ainda 1 l/min sob um vácuo de tração de, pelo menos, 1 a 5 kPa quando tem uma quantidade predeterminada de um agente bioativo aplicado sobre ele ou dentro dele. Em algumas aplicações, o material transportador está em uma forma de uma pluralidade de partículas tendo um formato que possibilita que gás flua entre elas quando embaladas em um palete, conforme descrito no presente documento. Em algumas aplicações, as partículas do material transportador estão no formato de grânulos ou esferoides. Observa-se que as partículas em formato de esferoide são mais facilmente manipuladas durante o processo de preparação da unidade de dosagem fornecida no presente documento.

[0180] As partículas do material transportador no formato de fibras, folha ou qualquer outro formato que pode ser embalado em um palete permeável ao ar são também contempladas. Em algumas aplicações, as partículas

do material transportador são maiores do que o tamanho total em uma malha retentora permeável ao ar ou um tecido de malha compreendendo o elemento de aquecimento eletricamente resistivo (por exemplo, um elemento de aquecimento resistivo metálico) que forma uma parte da unidade de dosagem, por exemplo, maior do que 10 micras, 15 micras, 20 micras, 25 micras, 30 micras, 35 micras, 40 micras, 45 micras, ou maior do que 50 micras.

[0181] Em algumas aplicações, o material transportador está na forma de uma única matriz monolítica permeável ao ar que constitui o palete. A matriz permeável ao ar pode ser formada pela fusão das partículas do material transportador em um processo tipicamente referido como sinterização, e/ou por qualquer outra metodologia para formação de espumas sólidas e outras matrizes permeáveis ao ar dentro do conhecimento de um especialista na técnica.

[0182] O material transportador que produz o palete é selecionado para ter uma condutividade térmica que é condutiva para possibilitar o aquecimento e a vaporização eficientes e homogêneos do agente bioativo aplicado sobre ele ou dentro dele. A condutividade térmica do material transportador é, portanto, mais alta do que a condutividade térmica do papel e outro material seco derivado da planta, como cannabis floss, que é aproximadamente 0,01 W/mK. Por exemplo, a condutividade térmica do material transportador é, pelo menos, 0,1 W/mK, pelo menos, 0,2 W/mK, pelo menos, 0,3 W/mK, pelo menos, 0,4 W/mK, pelo menos, 0,5 W/mK, pelo menos, 0,6 W/mK, pelo menos, 0,7 W/mK, pelo menos, 0,8 W/mK, pelo menos, 0,9 W/mK, pelo menos, 1 W/mK, pelo menos, 5 W/mK, pelo menos, 10 W/mK, pelo menos, 20 W/mK, pelo menos, 50 W/mK, ou,

pelo menos, 100 W/mK. Por exemplo, o material transportador compreendendo resina fundida de silicone exibe condutividade térmica de aproximadamente 0,15-0,32 W/mK, material transportador compreendendo politetrafluoretileno (PTFE) exibe condutividade térmica de aproximadamente 0,25 W/mK, material transportador compreendendo vidro exibe condutividade térmica de aproximadamente 1 W/mK, material transportador compreendendo quartzo exibe condutividade térmica de aproximadamente 3 W/mK, e material transportador compreendendo aço Cr/Ni (18% Cr, 8% Ni) exibe condutividade térmica de aproximadamente 16,3 W/mK.

[0183] De acordo com algumas aplicações, o material transportador é diferente de (não um) material vegetal natural, diferente de material vegetal natural e quimicamente não processado e diferente de natural e material vegetal mecanicamente não processado. De acordo com algumas aplicações, o material transportador é desprovido de material natural quimicamente não processado e/ou material natural vegetal mecanicamente não processado. Por exemplo, papel pode ser definido como um material vegetal química e mecanicamente processado, enquanto pedaços de um material vegetal pressionado em um palete são referidos no contexto da presente divulgação como material vegetal quimicamente não processado.

[0184] O material transportador que forma o palete é selecionado para ter baixa condutância elétrica ou alta resistividade para evitar corrente que passa por ele em vez de através do elemento de aquecimento resistivo integrado ou a malha resistiva. Por exemplo, o material transportador é selecionado para exibir resistividade mais alta do que 1 $\mu\Omega \cdot m$ a 20°C, que é aproximadamente a resistividade da liga de

nícrono utilizada no elemento de aquecimento eletricamente resistivo. Assim, a resistividade do material transportador é, pelo menos, 10 $\mu\Omega\cdot m$, pelo menos, 50 $\mu\Omega\cdot m$, pelo menos, 100 $\mu\Omega\cdot m$, pelo menos, 200 $\mu\Omega\cdot m$, pelo menos, 400 $\mu\Omega\cdot m$, pelo menos, 600 $\mu\Omega\cdot m$, pelo menos, 800 $\mu\Omega\cdot m$, ou, pelo menos, 1000 $\mu\Omega\cdot m$ (1 $m\Omega\cdot m$). Por exemplo, o material transportador compreendendo politetrafluoretileno (PTFE) exibe resistividade de aproximadamente $10^{23}\text{--}10^{25} \Omega\cdot m$, o material transportador compreendendo vidro exibe resistividade de aproximadamente $10^{11}\text{--}10^{15} \Omega\cdot m$ e o material transportador compreendendo quartzo fundido exibe resistividade de aproximadamente $7,5 \times 10^{17} \Omega\cdot m$.

[0185] De acordo com algumas aplicações, o material transportador pode ser formado a partir de substâncias como, entre outros, vidro (na forma de uma pluralidade de grânulos individuais ou matriz de vidro permeável ao ar sinterizada/frisada ou derivada de um precursor sol-gel), quartzo (na forma de uma pluralidade de grânulos individuais ou matriz de quartzo permeável ao ar quartzo fundida), um composto de cerâmica compreendendo, por exemplo, carboneto de silício (SiC | silicon carbide), alumina (Al_2O_3) e/ou mulita ($Al_2O_3\text{--}SiO_2$) (na forma de uma pluralidade de grânulos individuais ou uma matriz de cerâmica permeável ao ar fundida ou uma matriz de composto de cerâmica permeável ao ar), polímero de alta fusão, por exemplo, PTFE ou resinas de silicone (na forma de uma pluralidade de grânulos poliméricos individuais ou uma matriz polimérica fundida permeável ao ar ou uma matriz de espuma polimérica derivada/temperada por emulsão). De acordo com algumas aplicações, o material transportador pode ser formado de um polímero de cristal líquido (LCP | liquid crystal polymer),

poli(éter-eter-cetona) (PEEK | polyether ether ketone), Ultem, Teflon, Torlon, Amodel, Ryton, Forton, Xydear, Radel, Udel, Polipropileno, Propylux, Polisulfona, ou outro material polimérico.

[0186] Observa-se que o material que forma o invólucro que fornece suporte mecânico para o palete, de acordo com algumas aplicações, (por exemplo, suporte para palete 2304 por invólucro dentro da abertura 2303 na estrutura 2308 do invólucro 2301 na figura 1A; para detalhes, vide abaixo), é selecionado com alguns critérios que seguem a seleção do material transportador, como o critério para aceitabilidade química, o critério para temperatura de combustão/decomposição/fusão relativamente alta e o critério para baixa condutância elétrica. Outros critérios que aplicam para a seleção de um material transportador, como unidade física, homogeneidade e totalidade, porosidade e alta condutividade térmica, são menos relevantes ou não necessários para a seleção do material do invólucro.

[0187] A quantidade do agente bioativo que é aplicada dentro e/ou sobre o material transportador no palete corresponde à quantidade vaporizada predeterminada do(s) agente(s) bioativo(s) isolado(s) que deve ser administrada via pulmonar ao paciente/usuário, de acordo com algumas aplicações, a saber, visto que o reservatório do agente vaporizado é o palete, ele contém o agente em uma quantidade suficiente para possibilitar vaporização e administração da quantidade desejada vaporizada e inalada respectiva. A quantidade do agente no palete pode variar de 20 a 500 mg, de 10 a 200 mg, de 9 a 150 mg, de 8 a 100 mg, de 7 a 50 mg, de 5 a 20 mg, de 1 a 10 mg, de 10 a 70 mg, de 10

a 60 mg, de 12 a 50 mg, de 12 a 40 mg, de 15 a 40 mg, de 12 a 30 mg ou de 12 a 25 mg.

CONJUNTO DO CARTUCHO:

[0188] Em algumas aplicações, o agente bioativo isolado é vaporizado em uma temperatura que exige uma entrada de calor exógeno substancial para atingir uma temperatura acima da temperatura ambiente. Em algumas aplicações, o tempo para atingir uma temperatura de volatilização é, por exemplo, aproximadamente em uma faixa entre aproximadamente 1000 msec a 5 seg, por exemplo, 250 msec, 500 msec, 1000 msec, ou outro valor maior, menor ou intermediário.

[0189] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento compreendendo a unidade de dosagem ou cartucho é um elemento de aquecimento resistivo compreendendo um metal, por exemplo, nicromo, FeCrAl, cuproníquel e/ou aço inoxidável. Opcionalmente, o elemento de aquecimento é embalado em contato térmico com o palete. O contato térmico compreende, por exemplo, estar em contato direto, ou em contato através de uma camada transmissora de calor possibilitando uma taxa alta de transferência térmica (por exemplo, compreendido por um material de alta condutância de calor como cobre, alumínio, latão ou aço; e/ou tendo uma construção de parede fina menor do que aproximadamente 10 μm , 20 μm , 25 μm , 50 μm , ou outra espessura maior, menor ou intermediária). Em algumas aplicações, o contato térmico compreende aposição suficientemente próxima de palete e elemento de aquecimento que o palete subtende substancialmente o ângulo de radiação térmica total da parte do elemento de aquecimento sobrepondo-a; por exemplo, mais do

que 90%, 95%, 99%, ou outro valor maior, menor ou intermediário. Em algumas aplicações, a corrente máxima aplicada ao eletrodo está na faixa de aproximadamente 1 a 10 Amperes; por exemplo, aproximadamente 1 Amperes, 2 Amperes, 4 Amperes, 6 Amperes, ou outra corrente mais alta, mais baixa ou intermediária.

[0190] Em algumas aplicações, o contato térmico compreende o elemento de aquecimento estendendo-se através de e em contato com uma ou mais superfície(s) do palete, por exemplo, um lado ou dois lados do palete da área superficial opostos e maiores. Em algumas aplicações, o contato térmico compreende o elemento de aquecimento sendo, pelo menos, parcialmente embutido dentro do palete.

[0191] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento é permeável ao ar (possibilita a passagem de ar através dele). Em algumas aplicações, o palete é permeável ao ar. A permeabilidade ao ar está sob condições, por exemplo, da passagem de ar em temperatura ambiente através de um conjunto aquecido de palete e elemento de aquecimento sob uma pressão de sucção (força de tração) como uma pressão de sucção gerada por inalação, e/ou uma pressão positiva gerada de um lado afastado do lado da inalação do cartucho.

[0192] Em algumas aplicações, a pressão aplicada está na faixa de 4 a 20 mmHg (aproximadamente 5 a 30 mbars), 10 a 25 mmHg, 5 a 30 mmHg, 25 a 40 mmHg, 30 a 50 mmHg, ou outra faixa tendo as ligações iguais, mais altas, mais baixas e/ou intermediárias.

[0193] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento compreende uma curvatura de aproximadamente 180 graus, de modo que o elemento seja formado em um formato

de grampo e/ou formato em "U" que envolve o palete em, pelo menos, dois lados. Opcionalmente, cada um dos dois lados do palete está em contato termicamente condutor com uma superfície do elemento de aquecimento. Opcionalmente, o elemento de aquecimento no cartucho está posicionado de modo que não haja autocontato entre os dois lados do formato em "U". Opcionalmente, a aplicação de corrente ao elemento de aquecimento por um conjunto de aquecimento de dosagem está em ou perto das duas extremidades (compreendendo regiões receptoras de contato) do formato em "U", de modo que o aquecimento possa ocorrer em dois lados do palete imediatamente. Em algumas aplicações, a aplicação de corrente ao elemento de aquecimento é por conexão a uma região receptora de contato em qualquer lado do palete em um ou ambos os lados do cartucho. O elemento de aquecimento é opcionalmente dividido em duas ou mais partes, cada uma recebendo corrente independentemente. De modo alternativo, o elemento de aquecimento é fornecido como uma única peça (opcionalmente, uma peça que envolve completamente o palete); eletrodos sendo aplicáveis à região receptora de contatos do elemento de modo que um potencial de tensão seja gerado sobre a extensão do elemento de aquecimento em contato térmico com o palete.

[0194] Um aspecto de algumas aplicações se refere ao fornecimento de uma estrutura junto com o palete e elemento de aquecimento. Em algumas aplicações, a estrutura compreende uma abertura para receber o palete (uma câmara de dosagem). Em algumas aplicações, a área da superfície sobre a largura e comprimento da câmara de dosagem está na faixa de aproximadamente 20 a 100 mm²; por exemplo, aproximadamente 25

mm^2 , 50 mm^2 , 66 mm^2 , 80 mm^2 , 100 mm^2 , ou outra área de superfície maior, menor ou intermediária. Em algumas aplicações, a região de abertura está aberta em um lado. Opcionalmente, o lado aberto da região de abertura é fechado pela aplicação de um elemento de aquecimento em formato em "U".

[0195] Em algumas aplicações, as dimensões da abertura da estrutura são, por exemplo, aproximadamente 6x10 mm, a estrutura definindo um volume com aproximadamente 1 mm de espessura. Opcionalmente, a área da abertura está na faixa de aproximadamente 20 a 100 mm^2 ; por exemplo 20 mm^2 , 40 mm^2 , 50 mm^2 , 60 mm^2 , 80 mm^2 , ou outra área da face maior, menor ou intermediária. A abertura é opcionalmente formada substancialmente como um quadrado (por exemplo, aproximadamente 8x8 mm); opcionalmente a abertura é oblonga (por exemplo, retangular) com uma razão do lado de, por exemplo, 1:2, 1:3, 1:4, 1:10, ou outra razão maior, menor, intermediária ou invertida. Opcionalmente, a abertura tem, por exemplo, aproximadamente 30x2 mm na dimensão. Em algumas aplicações, a abertura é redonda, oval ou tem qualquer formato e dimensões dentro da estrutura.

[0196] Em algumas aplicações, a estrutura, tendo a abertura, realiza uma ou mais das seguintes funções:

- posiciona o palete em uma posição reproduzível em relação às dimensões gerais do cartucho;
- fornece estabilidade mecânica ao palete (por exemplo, suporte nas bordas, rigidez para resistir a flexão e/ou ancoragem);
- fornece elementos de travamento/ancoragem e/ou superfícies que permitem o transporte do cartucho por elementos mecânicos formados para interagir com o cartucho;

- fornece isolamento entre dois lados paralelos do elemento de aquecimento para prevenir o autocontato; e/ou
- fornece região da superfície e/ou região do volume para aderência/ancoragem/incorporação do elemento de aquecimento com o cartucho.

[0197] Em algumas aplicações, as funções gerais da abertura incluem a formação da estrutura de dosagem durante a fabricação e/ou assistência na manipulação da dosagem para administração.

[0198] Em algumas aplicações, a estrutura compreende um polímero ou cerâmica que é substancialmente resistente ao calor (por exemplo, não queima, não derrete, dimensionalmente estável) na temperatura de volatilização. Em algumas aplicações, o polímero compreende, por exemplo, um polímero de cristal líquido (LCP), poli(éter-eter-cetona) (PEEK), Ultem, Teflon, Torlon, Amidel, Ryton, Forton, Xydear, Radel, Udel, Polipropileno, Propylux, Polisulfona, ou outro material polimérico.

[0199] Em algumas aplicações, um elemento de travamento/ancoragem compreende uma região de intertravamento do braço de transporte, formada para fixação ao braço de transporte de um extrator de dosagem ou outro mecanismo de transporte de dosagem.

[0200] Em algumas aplicações, o palete é fechado dentro do cartucho montado pelo elemento de aquecimento estendendo-se através da abertura. Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento estende-se através da abertura sem fechar a abertura sozinha (por exemplo, um elemento de aquecimento de fita é fornecido tendo lacunas entre enrolamentos da fita). Em algumas aplicações outro

elemento é fornecido agindo como uma barreira de contenção (ou parede). Opcionalmente, a barreira de contenção é posicionada sobre o elemento de aquecimento e palete juntos, e/ou entre o elemento de aquecimento e o palete.

[0201] Um aspecto de algumas aplicações se refere a um processo de fabricação de uma unidade de dosagem, conforme descrito no presente documento acima, na forma de um palete e um elemento de aquecimento posicionado dentro de uma estrutura.

[0202] Em algumas aplicações, o processo inclui o contato do material transportador com o agente bioativo;

formação de um palete, compreendendo o material transportador, tendo o agente bioativo aplicado dentro dele e/ou sobre ele; e cobertura do palete em, pelo menos, um lado pelo elemento de aquecimento eletricamente resistivo.

[0203] Conforme discutido no presente documento acima, o palete pode estar na forma de uma pluralidade de partículas individuais ou na forma de uma matriz permeável ao ar unificada, e em cada uma dessas alternativas, o material transportador está em contato com o(s) agente(s) bioativo(s) em forma de imersão, pulverização com e/ou revestimento do material transportador com o(s) agente(s) bioativo(s) ou, caso contrário, aplicando o(s) agente(s) bioativo(s) no material transportador.

[0204] A aplicação do(s) agente(s) bioativo(s) pode ser realizada antes, durante e/ou após um palete ser produzido. Quando uma pluralidade de agentes bioativos isolados é aplicada, eles podem ser aplicados

simultaneamente e/ou em sequência.

[0205] A aplicação do(s) agente(s) bioativo(s) pode ser realizada, por exemplo, utilizando uma forma líquida do agente bioativo, como um líquido isolado (puro) ou uma solução do agente bioativo que pode ser um líquido dissolvido ou um sólido dissolvido. Ao utilizar uma solução do(s) agente(s) bioativo(s), o processo pode, ainda, incluir a secagem do solvente da solução para deixar um revestimento do agente bioativo isolado dentro e/ou sobre o material transportador ou parte respectiva.

[0206] Em algumas aplicações, o processo de formação do palete feito em uma pluralidade de partículas inclui a colocação da pluralidade de partículas do material transportador tendo o(s) agente(s) bioativo(s) isolado(s) aplicado(s) dentro dele e/ou sobre ele dentro de uma câmara de dosagem em uma superfície plana; vibração da superfície plana até a pluralidade de partículas estar nivelada; e pressão da pluralidade de partículas niveladas para formar o palete.

[0207] Em algumas aplicações, o processo de formação do palete feito em uma matriz permeável ao ar unificada inclui o corte de uma seção do material transportador para formar a matriz permeável ao ar unificada. Em aplicações onde o material transportador é cortado de uma maior peça do material, o(s) agente(s) bioativo(s) pode(m) ser aplicado(s) sobre ele antes ou subsequente ao corte do material.

[0208] Em algumas aplicações, o processo de formação do palete feito em uma matriz permeável ao ar

unificada inclui a pressão de uma pluralidade de partículas do material transportador em um molde tendo o formato inverso do palete final para unificar as partículas em uma matriz permeável ao ar, enquanto que tal processo pode ser referido como fusão ou sinterização. Nesses casos, a aplicação do(s) agente(s) bioativo(s) é realizada após a etapa de pressão.

[0209] Em algumas aplicações, uma quantidade medida de partículas do material transportador tendo uma quantidade medida do agente bioativo isolado aplicado sobre ele, referido como material transportador carregado, é colocado em uma câmara de dosagem. Em algumas aplicações, a quantidade medida de material transportador carregado está na faixa, por exemplo, de aproximadamente 1 a 100 mg. Em algumas aplicações, a câmara de dosagem é dimensionada de modo que a extensão do palete, sob formação, seja limitada por ligações da câmara de dosagem, por exemplo, ligações da largura e comprimento do palete.

[0210] Em algumas aplicações, a quantidade medida de material transportador carregado é nivelada por vibração da câmara de dosagem. Opcionalmente, a vibração é com uma amplitude na faixa de aproximadamente 0,1 a 1,2 mm; por exemplo 0,5 mm. A frequência de vibração é, por exemplo, na faixa de aproximadamente 20 a 300 Hz (como 30 Hz, 45 Hz, 60 Hz, 75 Hz, ou outra frequência mais alta, mais baixa ou intermediária). Durante a agitação é, por exemplo, escolhido de dentro da faixa de 100 a 1100 msec (como aproximadamente 300 msec, 400 msec, 500 msec, 800 msec, ou outro período mais longo, mais curto ou intermediário). Opcionalmente, a câmara é presa antes da vibração, para impedir o material transportador carregado de escapar da câmara pela parte

inferior.

[0211] Em algumas aplicações, o palete é formado a partir do material transportador carregado nivelado por compressão por um elemento de pressão. Em algumas aplicações, o material transportador carregado é comprimido em um palete de espessura dentro de uma faixa entre aproximadamente 200 a 1500 μm , ou espessura dentro de outra faixa tendo as ligações iguais, maiores, menores e/ou intermediárias.

UNIDADE DE DOSAGEM "VAZIA":

[0212] Um aspecto de algumas aplicações se refere ao fornecimento de uma estrutura junto com o palete e, opcionalmente, também um elemento de aquecimento sem um agente bioativo incorporado dentro dele. Em algumas aplicações, a unidade de dosagem é preparada essencialmente, conforme descrito no presente documento, afastada para a aplicação de um agente bioativo dentro/sobre o palete da unidade de dosagem. Uma vez que um agente bioativo está incorporado dentro/sobre o palete de tal unidade de dosagem "vazia", a unidade de dosagem "cheia" pode ser utilizada para administração via pulmonar do agente bioativo essencialmente conforme descrito no presente documento.

[0213] Em algumas aplicações, a unidade de dosagem vazia pode ser preenchida, por exemplo, pelo direcionamento de um spray ou gotejamento ao palete dentro de uma unidade de dosagem. Opcionalmente, isso é realizado quando o elemento de aquecimento é removido ou antes de sua fixação. Em algumas aplicações, o agente bioativo é aplicado por toda a unidade de dosagem, incluindo o elemento de aquecimento e/ou a estrutura. Opcionalmente em tais casos, a estrutura (e

possivelmente também o elemento de aquecimento) é feita ou compreende materiais que são provavelmente pata repelir ou, caso contrário, ter uma baixa tendência de manter o contato com o agente bioativo na forma úmida e/ou seca.

[0214] Em algumas aplicações, a unidade de dosagem vazia pode ser preenchida pela remoção do palete da estrutura da unidade de dosagem, aplicando um agente bioativo isolado sobre e/ou dentro do palete, conforme descrito no presente documento, e fixando novamente o palete na estrutura. Opcionalmente, o palete é destacado do elemento de aquecimento para não aplicar o agente bioativo no elemento de aquecimento enquanto incorpora o agente bioativo dentro/sobre o palete.

DISPENSADOR E ATIVAÇÃO DA UNIDADE DE DOSAGEM:

[0215] Um aspecto de algumas aplicações se refere ao posicionamento e ativação de uma unidade de dosagem que carrega o palete com o elemento de aquecimento integrado dentro de uma câmara que ativa o elemento de aquecimento enquanto limita o agente bioativo vaporizável isolado a um canal de administração de substância e, assim, se refere a uma unidade de ativação para posicionamento e ativação de uma unidade de dosagem.

[0216] Em algumas aplicações, o posicionamento é por movimento do cartucho ao longo de uma faixa (por exemplo, por um mecanismo de transporte de cartucho). Em algumas aplicações, a câmara compreende uma estrutura que fecha cartucho em qualquer lado para vedá-lo dentro de um lúmen definido, e faz contato elétrico com um elemento de aquecimento do cartucho. Opcionalmente, o contato elétrico está em qualquer lado do cartucho. Opcionalmente, o contato elétrico é feito nos lados do cartucho em pontos

definidos pelo posicionamento do cartucho em relação aos eletrodos de um aparelho de vaporização. Opcionalmente, os blocos de contato estendem-se do elemento de aquecimento para fazer contato elétrico com ele.

[0217] Um aspecto de algumas aplicações se refere a um recipiente de cartucho para uso com um vaporizador de substância que é alternativamente:

- fixado ao recipiente de cartucho para recebimento de uma unidade de dosagem (um cartucho) no vaporizador de substância; e
- destacado do recipiente de cartucho para administração de dosagem.

[0218] Em algumas aplicações, o vaporizador de substância destacável é utilizado como parte de um mecanismo de intertravamento para controle da dispensação de unidades de dosagem. Por exemplo, em algumas aplicações, o vaporizador de substância é utilizado como parte da ativação de um intertravamento que impede a extração de uma nova unidade de dosagem até um cartucho previamente gasto ser retornado a um recipiente dispensador.

ILUSTRAÇÃO DE ALGUNS EXEMPLOS:

[0219] Diferentes exemplos de aplicação dos elementos listados são descritos no presente documento, bem como exemplos de aplicações de unidades de dosagem de substância montadas que não possuem, pelo menos, um desses elementos. É entendido que as diferentes aplicações do elemento são opcionalmente combinadas nas aplicações das unidades de dosagem montadas em outras combinações bem como (por exemplo, qualquer desenho de elemento de aquecimento fornecido com qualquer desenho de estrutura).

[0220] Referência agora é feita às

figuras 1A-B, que são visualizações esquemáticas de uma unidade de dosagem 2300 (cartucho de vaporização de substância de dosagem), desmontada e montada, de acordo com algumas aplicações. Referência também é feita às figuras 1C-M que ilustram esquematicamente construções alternativas das unidades de dosagem 2350, 2360, 2370, 2380, 2390 e 2395, de acordo com algumas aplicações. As figuras 1C, 1E, 1G, 1J e 1L mostram unidades de dosagem desmontadas, enquanto as figuras 1D, 1F, 1H, 1K e 1M mostram unidades de dosagem montadas.

[0221] Em algumas aplicações, dosagens de um agente bioativo isolado são montadas sobre e/ou dentro de uma unidade de dosagem 2300. Opcionalmente, a unidade de dosagem 2300 compreende:

- palete 2304, opcionalmente formado, por exemplo, por achatamento, para rápida vaporização;
- suporte mecânico para palete 2304 (por exemplo, suporte por fechamento dentro da abertura 2303 na estrutura 2308 do invólucro 2301, que é opcionalmente em formato da estrutura);
- meios para facilitar o transporte da unidade de dosagem 2300 (por exemplo, mandíbulas de trava 2302); e/ou
- meios para vaporização do palete 2304 (por exemplo, elemento de aquecimento resistivo 2306).

[0222] Opcionalmente, a unidade de dosagem é descartável. Vantagens potenciais de uma unidade de dosagem descartável incluem: contenção de resíduo de agente bioativo para descarte; integração próxima do suporte de dosagem e transporte para transporte de dosagem confiável dentro de um aparelho de dosagem; e/ou necessidade reduzida para manter e/ou monitorar as partes do sistema de dosagem (como um elemento de aquecimento de vaporização) que são submetidas a

condições que poderiam degradar o desempenho ao longo do tempo.

[0223] Opcionalmente, a unidade de dosagem é para uso em uma única inalação. Vantagens potenciais de uma unidade de dosagem descartável incluem melhoria da precisão e/ou confiabilidade no controle da quantidade vaporizada do agente bioativo nos ajustes do inalador.

[0224] Por exemplo, a concentração e/ou dispersão de um bioativo isolado no material transportador carregado pode ser controlada durante a fabricação em algum grau de precisão. No geral, o grau de variação na saída do dispositivo (por exemplo, a quantidade de agente bioativo vaporizado e inalado) pode ser mantido dentro de uma tolerância menor do que +/- 15% da saída pretendida. Outros fatores que podem ter um efeito nas variações na saída do dispositivo incluem condições ambientais, hábitos de uso do usuário e condição atual do usuário.

[0225] Em algumas aplicações, a unidade de dosagem 2300 compreende um invólucro 2301 tendo abertura ou câmara de recebimento 2303. Opcionalmente, o invólucro 2301 compreende uma tira achatada e alongada, enquanto a câmara de recebimento 2303 compreende uma abertura estruturada pela tira (estrutura 2308). Durante a preparação da unidade de dosagem 2300, o palete 2304 é inserido na câmara de recebimento 2303. Opcionalmente, o palete é formado antes ou durante a inserção de modo que se adapte ao formato achatado da câmara de recebimento 2303. É uma vantagem potencial para o palete ser mantido em um formato achatado, visto que uma área de superfície maior e/ou uma espessura mais uniforme permite potencialmente o aquecimento mais rápido e/ou mais

uniformemente distribuído e/ou fluxo de ar durante a vaporização e a administração.

[0226] Em algumas aplicações, as dimensões do palete são, por exemplo, aproximadamente 6x10 mm pela área da superfície exposta, e aproximadamente 1 mm de espessura. Opcionalmente, a espessura do palete está na faixa de aproximadamente 0,1 a 1,0 mm, ou uma espessura maior, menor ou intermediária. Opcionalmente, a área da face do palete está na faixa de aproximadamente 20 a 100 mm²; por exemplo 20 mm², 40 mm², 50 mm², 60 mm², 80 mm² ou outra área da face maior, menor ou intermediária. O palete é opcionalmente formado em um palete quadrado ou substancialmente quadrado (por exemplo, aproximadamente 8x8x1 mm); opcionalmente o palete é oblongo com uma razão do lado de, por exemplo, 1:2, 1:3, 1:4, 1:10, ou outra razão maior, menor ou intermediária dos comprimentos laterais. Opcionalmente, o palete tem, por exemplo, aproximadamente 30x2x0,5 mm de dimensão. O palete correspondente por peso tem aproximadamente 15 mg em algumas aplicações. Em algumas aplicações, o peso do palete é selecionado de dentro de uma faixa de aproximadamente 1 a 100 mg, ou outra faixa tendo as ligações iguais, maiores, menores e/ou intermediárias.

[0227] É uma vantagem potencial envolver o palete 2304 com um invólucro de enquadramento 2301 para maior estabilidade mecânica. Por exemplo, um palete comprehende potencialmente as partículas individuais de material transportador carregado, de modo que o palete 2304 seja responsável pelas partículas eliminadas, particularmente se movidas ou inclinadas. O fechamento dentro da estrutura do cartucho 2308 possibilita que o palete 2304 seja movido dentro

do sistema sem aplicar tensões diretamente ao próprio palete 2304. Em algumas aplicações, todo o comprimento e largura do cartucho tem aproximadamente 20x10 mm, ou outro tamanho maior, menor ou intermediário. Durante a fabricação, um invólucro de enquadramento é uma vantagem potencial para formação de um palete do tamanho correto para oclusão encaixada de um conduto pelo qual os fluxos de ar pegam os voláteis liberados durante o aquecimento do palete.

[0228] Deve ser entendido que envolver completamente o palete não é necessário, em algumas aplicações, para atingir a estabilidade mecânica suficiente. Por exemplo, em algumas aplicações (vide, por exemplo, as figuras 1E-F), o palete 2304 é colocado em uma câmara de lado aberto 2363 definida por uma parte da estrutura com formato em "U" 2361. Potencialmente, isso possibilita o acondicionamento do palete 2304 na unidade de dosagem 2360 do lado aberto da parte da estrutura 2361. Potencialmente, a estrutura com formato em "U" simplifica e/ou acelera o molde e/ou a liberação da própria estrutura durante a fabricação. Em algumas aplicações, o lado aberto é fechado, por exemplo, por uma estrutura como elemento de aquecimento resistivo 2306, uma sobreposição permeável 2375 (opcionalmente uma malha retentora; figura 1G), ou outra estrutura.

[0229] Em algumas aplicações, outro suporte de um palete é fornecido. Um exemplo completamente sem estrutura é mostrado, por exemplo, na unidade de dosagem 2390A da figura 1L, onde toda a extensão da estrutura 2391A (opcionalmente incluindo ainda mandíbula de trava 2392) é fornecida pelo material do palete. Em algumas aplicações, o material do palete é suficientemente estável quando preparado

que nenhum ou relativamente pouco suporte mecânico adicional é necessário para uso (por exemplo, o palete é comprimido de modo que permaneça intacto durante o transporte entre um compartimento e uma câmara de fixação). Opcionalmente, pelo menos, uma parte do material do palete é misturada com um ligante para adicionar estabilidade. Opcionalmente, o palete é um palete tendo estabilidade suficiente e que serve para manter um gel, fluido ou pó compreendendo o(s) agente(s) ativo(s).

[0230] Em algumas aplicações, um palete/estrutura de uma peça é formado(a), opcionalmente com uma pluralidade de materiais do palete, por exemplo, um material de estrutura para a região da estrutura 2391A (que pode ou não compreender substância ativa) e um material transportador contendo agente ativo para liberação na região do palete 2394A. Opcionalmente, o palete/estrutura de uma peça é formado por um único material, mas o(s) agente(s) ativo(s) é(são) adicionado(s) apenas na região do palete 2394A. De forma adicional ou alternativa, as condições de formação (por exemplo, grau de embalagem de compressão) são diferentes entre a parte do palete de enquadramento e a substância bioativa que libera a parte do palete. Em algumas aplicações, o material transportador cobre, por exemplo, aproximadamente 60 mm² perto do centro do palete 2393. Um material transportador é um material contendo ativo que é posicionado em uma localização em uma unidade de dosagem em associação com o elemento de aquecimento de modo que possa ser aquecido. Em algumas aplicações, um elemento de aquecimento 2306 também fornece suporte mecânico. Opcionalmente, o conjunto de palete/estrutura 2393, por sua vez, fornece isolamento

elétrico entre as partes do elemento de aquecimento 2306. A fixação entre o elemento de aquecimento 2306 e o palete 2393 é, por exemplo, pela utilização de qualquer método conhecido na técnica que permaneceria estável durante o uso, incluindo, por exemplo, um ou mais dentre soldagem, cola, prensa a frio, prensa a quente e/ou pinos.

[0231] Em algumas aplicações (por exemplo, unidade de dosagem 2395 na figura 1M), um palete 2399 é fornecido com perfurações 2398 que aumenta sua permeabilidade ao fluxo. Isso possui benefício potencial particular para aplicações da unidade de dosagem sem estrutura e quase sem estrutura. O palete 2399 da unidade de dosagem 2395, por exemplo, é ligado apenas por mandíbula de trava 2396 (que pode ser formada como uma parte integral do palete) e (desenhada de forma transparente) elemento de aquecimento com formato em "U" 2306. Potencialmente, o material transportador com densidade suficiente para atingir autoestabilidade mecânica reduz a permeabilidade do fluxo de ar do palete resultante, assim, interferindo com a volatilização do medicamento. As perfurações 2398 são fornecidas, por exemplo, pela introdução das lacunas com as ferramentas (um molde, por exemplo) utilizadas no acondicionamento do material transportador, pela perfuração do palete após a formação ou por outro método.

[0232] Em algumas aplicações, (unidade de dosagem 2390 nas figuras 1J-K), as mandíbulas 2391 são fornecidas como uma parte separada (por exemplo, fabricada em polímero ou metal), fixada em um palete 2394 do material transportador compreendendo o agente ativo a ser liberado. Em algumas aplicações, um elemento de aquecimento 2306 ou outra estrutura envoltória fornece suporte mecânico adicional.

Opcionalmente, a fixação do palete 2394 nas mandíbulas 2391 compreende o uso de um adesivo. Opcionalmente, a fixação compreende a interconexão mecânica; por exemplo, uma das mandíbulas 2391 e o palete 2394 é formado com uma aba e a outra com um entalhe, e/ou as mandíbulas 2391 são fornecidas com protusões (por exemplo, um pente de pontas) pelas quais o palete 2394 é formado.

[0233] Em algumas aplicações (por exemplo, o corte transversal da unidade de dosagem 2380 mostrado na figura 1I), um elemento de aquecimento 2386 que envolve o palete 2304 é soldado em uma junta 2381 onde dois lados do elemento de aquecimento se unem. Potencialmente, isso fornece uma vantagem para fornecer estabilidade mecânica adicional ao palete 2304 (e particularmente, para uma das aplicações sem estrutura ou parcialmente sem estrutura). Visto que a solda 2381 muda a topologia eletricamente condutora do elemento de aquecimento 2386, os eletrodos 2331 para fornecimento de energia de aquecimento ao elemento de aquecimento 2386 são opcionalmente colocados nos lados opostos do elemento de aquecimento (opcionalmente, mas não necessariamente, em contato com a própria região da solda 2381).

[0234] Em algumas aplicações, a vaporização de um agente bioativo isolado compreende o aquecimento pelo elemento de aquecimento resistivo 2306 ou outra forma de elemento de aquecimento resistivo. A malha resistiva compreende, opcionalmente, um material que demonstra aquecimento resistivo substancial; por exemplo, o nicromo (resistividade típica aproximada de 1-1,5 $\mu\Omega\cdot m$), FeCrAl (resistividade típica aproximada de 1,45 $\mu\Omega\cdot m$), aço inoxidável (resistividade típica aproximada de 10-100 $\mu\Omega\cdot m$),

e/ou cuproníquel (resistividade típica aproximada de 19-50 $\mu\Omega \cdot m$). De acordo com a escolha de materiais (p.ex., metal), parâmetros como comprimento e largura, espessura, tamanho de abertura e/ou padrão de abertura de elemento de aquecimento são ajustados para compreender uma resistência total através do elemento de aquecimento resistivo, que está, por exemplo, no intervalo que varia entre 0,05-1 Ω , 0,5-2 Ω , 0,1-3 Ω , 2-4 Ω , ou outro intervalo com limites iguais, maiores, menores e/ou intermediários.

[0235] Opcionalmente, durante a montagem, o elemento de aquecimento resistivo 2306 é fixado ao invólucro 2301, em uma posição que sobrepõe o palete 2304 em um ou mais lados. Por exemplo, o elemento de aquecimento resistivo 2306 estende-se de uma superfície dorsal 2309A para dobrar ao redor da extremidade do invólucro 2311 e estendem-se de volta ao longo da superfície ventral 2309B. Opcionalmente, o elemento de aquecimento resistivo 2306 estende-se ao redor da câmara 2303 de modo que o palete 2304 contido dentro da câmara 2303 seja envolvido pelo elemento de aquecimento 2306. Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 compreende uma pluralidade de painéis separados, por exemplo, painéis 2356 e 2356A na figura 1C-D, um em cada lado da unidade de dosagem 2350. Opcionalmente, os painéis são eletricamente conectados, um ao outro. De modo alternativo, cada um recebe conexões elétricas separadas. Uma vantagem potencial de ter múltiplos painéis separados para o elemento de aquecimento resistivo é possibilitar que a vaporização controlável ocorra nas regiões pré-selecionadas do palete. Uma vantagem potencial do invólucro de dois lados do palete 2304 (utilizada em algumas aplicações) é a velocidade elevada e/ou

uniformidade de vaporização na aplicação de uma corrente ao elemento de aquecimento 2306. Em algumas aplicações, apenas um painel 2356 do invólucro é um elemento eletricamente resistivo e o outro painel 2356A é opcionalmente uma malha ou outra estrutura permeável ao ar (por exemplo, uma estrutura porosa) que fornece suporte mecânico.

[0236] Em algumas aplicações, os elementos de aquecimento eletricamente resistivo 2356, 2356A são operados simultaneamente. Em algumas aplicações, os elementos de aquecimento resistivo são operados separadamente. Isso é uma vantagem potencial, por exemplo, para possibilitar o controle separado e/ou a liberação de dois agentes diferentes, e/ou de um agente em duas administrações sequenciais. Por exemplo, um primeiro elemento de aquecimento (painel, por exemplo) é operado com energia suficiente para vaporizar um agente diretamente debaixo dele, mas suficientemente por um curto período de tempo ou em tal padrão de aquecimento que o calor não atinge todo o caminho através do palete. Em alguma compensação de tempo (opcionalmente por sobreposição ou separação completa do primeiro aquecimento), um segundo elemento de aquecimento é operado. Potencialmente, isso é uma vantagem quando duas substâncias tendo diferentes propriedades de volatilização como uma função de tempo ou temperatura devem ser liberadas (por exemplo, de dois materiais do palete diferentes). Opcionalmente, os dois perfis de aquecimento são ajustados para resultar em vaporização simultânea. De forma adicional ou alternativa, a vaporização de dois agentes é deliberadamente compensada no tempo. Por exemplo, um palete compreendendo um agente aromatizante ou de mascaramento é colocado no palete perto de

um elemento de aquecimento onde é primeiro vaporizado e um segundo agente vaporizado instantes depois (ou a reversão). Isso é uma vantagem potencial, por exemplo, para mascarar potencialmente os gostos desagradáveis, para sinalizar um usuário como um status de vaporização em processo e/ou para, caso contrário, modificar a experiência sensorial de inalação. Opcionalmente, cada eletrodo aquele por todo um lado do palete. De modo alternativo, cada elemento de aquecimento é formado de modo que o aquecimento por vaporização ocorra apenas por uma parte do palete, opcionalmente em uma parte diferente para cada eletrodo. Em algumas aplicações, um elemento de aquecimento é utilizado para "pré-aquecer" um palete a um limite abaixo da liberação do agente ativo e um segundo elemento de aquecimento é ativado para atingir a própria liberação. Potencialmente, o pré-aquecimento seguido pelo aquecimento de liberação encurta um período de vaporização do agente e/ou aumenta uma concentração sob liberação. Potencialmente, isso ajuda a aumentar a quantidade de agente que atinge os pulmões, e/ou a atingir a liberação em uma profundidade respiratória selecionada mais estreita.

[0237] Em algumas aplicações, a malha resistiva 2306 compreende uma razão de área de superfície aberta (abertura) para fechada (material da malha) entre aproximadamente 1:1 (50%) e 1:3 (33%). Em algumas aplicações, a razão está na faixa de aproximadamente 10 a 20%, aproximadamente 20 a 40%, aproximadamente 30 a 50%, aproximadamente 40 a 70%, aproximadamente 60 a 80%, aproximadamente 70 a 90% ou outra faixa de razões tendo as ligações iguais, maiores, menores e/ou intermediárias. Em algumas aplicações, as aberturas da malha estão na faixa de

aproximadamente 10 μm , aproximadamente 25 μm , 32 μm , 50 μm , 75 μm , 100 μm , 200 μm , 300 a 750 μm , 700 a 1200 μm ou outra faixa maior, menor ou intermediária. Opcionalmente, pelo menos, duas aberturas têm tamanho e/ou formato diferente. Em algumas aplicações, a malha é uma malha de aço inoxidável 400/0,03 316, com furos de 0,033 mm, 400 furos por polegada quadrada, em que cada furo tem aproximadamente 0,033 mm (33 μm), um fio com 0,03 mm de espessura.

[0238] Em algumas aplicações, pelo menos, um elemento de aquecimento 2306 é embutido completa ou parcialmente dentro do palete 2304. Opcionalmente, um elemento de aquecimento 2306 é embutido parcial ou completamente dentro da estrutura de um invólucro 2301. Por exemplo, o invólucro 2301 é originalmente moldado com o elemento de aquecimento no lugar, e/ou o elemento de aquecimento 2306 é prensado no lugar sob temperatura alta em outro estágio de fabricação. Opcionalmente, uma pluralidade de elementos de aquecimento 2306 é embutida completa ou parcialmente dentro do palete 2304, de modo que possa ser operada simultânea ou separadamente.

[0239] As figuras 1G-H mostram outra aplicação de uma unidade de dosagem 2370 compreendendo um elemento de aquecimento embutido 2376 em uma estrutura 2371. Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento 2376 compreende uma seção de aquecimento 2378 disposta entre uma pluralidade de blocos do eletrodo 2377. Na unidade de dosagem montada, a seção de aquecimento 2378 estende-se através de ou dentro da câmara 2303 e pôr ou através do palete 2304. Por exemplo, o palete 2304 é opcionalmente formado pela prensa do material solto no lugar ao redor do elemento de aquecimento

2376, embutindo-o. Opcionalmente, a estrutura 2371 compreende um ou mais recesso(s) 2377A, que recebe(m) blocos do eletrodo 2377. Em algumas aplicações, suporte mecânico adicional para o palete é fornecido por uma sobreposição permeável 2375, estendendo-se sobre, pelo menos, um lado da unidade de estrutura de dosagem 2371. A sobreposição 2375, opcionalmente, compreende uma malha polimérica ou outra estrutura possibilitando o fluxo de gás.

[0240] Em algumas aplicações, a seção de aquecimento 2378 do elemento de aquecimento 2376 é formada como um fio que crua a câmara 2303 uma ou mais vez(es) em conexão aos blocos do eletrodo 2377. Em algumas aplicações, a seção de aquecimento 2378 compreende uma malha, fita ou outro formato. Em algumas aplicações, a seção de aquecimento 2378 é dividida em uma pluralidade de partes separadas (ramificações, camadas ou outras divisões). Em algumas aplicações, a seção de aquecimento 2378 estende-se próxima (por exemplo, dentro de 1 mm, dentro de 2 mm ou dentro de outra distância maior ou menor) substancialmente todas as partes do palete contendo a substância do medicamento a ser liberada. Isso é uma vantagem potencial para obter liberação de substância mais rápida e/ou uniforme no aquecimento.

[0241] Deve ser entendido que embora os contatos do eletrodo 2377 sejam eletricamente separados entre si exceto como unidos pela seção de aquecimento 2378, eles não precisam ser colocados fisicamente distantes entre si, dependendo, por exemplo, do(s) curso(s) percorrido pela própria seção de aquecimento 2378. Opcionalmente, os contatos do eletrodo são colocados nos lados iguais ou diferentes da câmara 2303, por exemplo.

[0242] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 compreende uma folha resistiva gravada (por exemplo, uma folha gravada em uma fita contínua ou outro formato, e reforçada por um polímero, tal como poliimida e/ou borracha de silicone). Opcionalmente, uma folha resistiva reforçada é perfurada através do reforço para permitir o fluxo de ar durante a volatilização da substância de dosagem. Em algumas aplicações, um fusível é acrescentado à folha resistiva, por exemplo, como componente adicional, e/ou como uma região da fita fabricada deliberadamente fina, de modo a fornecer um método para destruir o elemento de aquecimento após o uso (enviando uma corrente elevada apropriada através do elemento de aquecimento por um período de tempo suficiente).

[0243] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento resistivo 2306 é preso ao invólucro 2301 do cartucho pressionando a malha sobre o invólucro, utilizando uma temperatura elevada o bastante para que o invólucro derreta e/ou amoleça, de modo que a malha seja embutida no material do invólucro. Em algumas aplicações, o invólucro compreende um material inerte, não condutivo e resistente ao calor. Em algumas aplicações, o material utilizado para o invólucro compreende, por exemplo, um polímero de cristal líquido (LCP), poliéster-éter-cetona (PEEK), Ultem, Teflon, Torlon, Amodel, Ryton, Forton, Xydear, Radel, Udel, polipropileno, Propylux, polissulfona ou outro material polimérico.

[0244] Uma vantagem potencial do LCP e/ou PEEK é a boa resistência a temperaturas mais altas que a temperatura necessária para vaporizar uma substância dentro

do cartucho. Em algumas aplicações, a ligação entre a malha e o invólucro ocorre a aproximadamente 280°C (ou outra temperatura suficientemente alta para derreter e/ou amolecer o LCP ou PEEK). LCP e PEEK fornecem a vantagem potencial de boa estabilidade térmica em baixas temperaturas, por exemplo, em uma temperatura de vaporização aproximada de 230°C.

[0245] Uma vantagem potencial de fornecer um elemento de aquecimento, como o elemento de aquecimento resistivo 2306, para cada unidade de dosagem individual é fornecer uniformidade de desempenho entre os usos. Potencialmente, uma porção do agente bioativo com o qual o elemento de aquecimento entra em contato permanece presa ao elemento de aquecimento após o resfriamento. Este acúmulo pode vir a afetar o desempenho de vaporização. Aquecimento remoto (por radiação e/ou condutância indireta, por exemplo) potencialmente produz um sistema com alta inércia térmica (que precisa de maior energia de aquecimento) comparado ao aquecimento por condução direta por um eletrodo de contato; o problema de contaminação do eletrodo de contato é removido ao projetá-lo para uso único. Um requisito mais baixo de aquecimento potencialmente aumenta a segurança e/ou longevidade do dispositivo. Um requisito mais baixo de aquecimento também reduz, potencialmente, a demanda energética, que permite aplicações com maior portabilidade, maior vida útil de carga, e/ou despesas reduzidas (por exemplo, para sistemas com elementos de aquecimento alimentados por bateria).

[0246] Em algumas aplicações, a unidade de dosagem 2300 compreende um membro de travamento para uso no transporte da unidade de dosagem. O membro de travamento

compreende, por exemplo, uma mandíbula de trava 2302. O travamento possibilita o engate por um ou mais membros correspondentes de um mecanismo de transporte do compartimento de dosagem, para fixação e/ou movimento da unidade de dosagem. O movimento da unidade de dosagem e/ou a fixação contra o movimento indesejado pode ocorrer durante o ciclo de vida da unidade de dosagem, por exemplo, quando a unidade de dosagem é colocada em uma fila de unidades de dosagem compreendendo uma pluralidade de unidades de dosagem disposta para uso, quando a unidade de dosagem é inserida na fila, quando uma unidade de dosagem for selecionada para uso, quando uma unidade de dosagem for movida na posição para uso, quando uma unidade de dosagem for, de fato, utilizada, e/ou quando uma unidade de dosagem for descarregada, ou de modo alternativo, movida a uma posição "utilizada" na fila da unidade de dosagem.

CARROSEL E DISPOSITIVO DE VAPORIZAÇÃO:

[0247] Referência é feita agora às figuras 2A-E, que ilustram esquematicamente um sistema de administração de dosagem do tipo carrossel 2340 para uso como uma parte de um dispositivo inalador ou ainda um dispositivo MDI, de acordo com algumas aplicações.

[0248] Em algumas aplicações, o sistema de administração de dosagem 2340 compreende um carrossel 2322 que segura uma pluralidade de unidades de dosagem 2300 acondicionadas por um compartimento 2324 e um aparelho de vaporização 2321, compreendendo um extrator de dosagem 2314 e um aparelho da câmara de fixação 2320. O compartimento do carrossel 2324 e o aparelho de vaporização 2321 são fixados entre si; o carrossel 2322 gira para apresentar as unidades

de dosagem ao aparelho de vaporização 2321 na ordem de seu carregamento ou em outra ordem, conforme selecionado pela operação do carrossel 2322.

[0249] Opcionalmente, o compartimento do carrossel 2324 (e seus conteúdos) é permutável para um novo conjunto de compartimento, por exemplo, quando algumas ou todas as unidades de dosagem estão gastas, expiradas ou precisam ser substituídas para mudar a composição da unidade de dosagem. O número de unidades de dosagem carregado por um compartimento é, por exemplo, aproximadamente 100. Opcionalmente, o número de unidades de dosagem é outro número dentro da faixa de 10 a 200 (por exemplo, 10, 40, 80, 120, 180 ou 200) ou outro número maior ou menor. Em algumas aplicações, o diâmetro do carrossel está, por exemplo, dentro da faixa de aproximadamente 7 a 10 cm ou outro diâmetro maior ou menor, de acordo, por exemplo, com o número e tamanho de unidades de dosagem a ser acomodada. Opcionalmente, o carrossel 2322 comprehende unidades de dosagem idênticas ou uma pluralidade de diferentes unidades de dosagem (por exemplo, contendo diferentes quantidades, concentrações e/ou composições do agente bioativo isolado). Deve ser entendido que um carrossel não é a única forma de dispositivo de armazenamento de cartucho que é utilizável com as unidades de dosagem. Por exemplo, as unidades de dosagem podem ser armazenadas dentro de um sistema de armazenamento do tipo depósito carregado por mola. Uma vantagem potencial de um carrossel é o livre acesso (em vez de estritamente serial) durante o carregamento e/ou descarregamento nas posições da unidade de dosagem; por exemplo, para ajustar um regime de dosagem. Outras vantagens potenciais para utilizar um

carrossel se referem ao armazenamento fixado, controle de abuso, segurança e outra conformidade regulatória e requisitos.

[0250] Em um exemplo de um ciclo operacional, o extrator de dosagem 2314 é acionado para estender-se do aparelho de vaporização ao compartimento do carrossel 2324, onde ele fixa-se a uma unidade de dosagem 2300, por exemplo, por meios de mandíbulas de trava 2302. Em algumas aplicações, o extrator de dosagem 2314 "encaixa" no lugar dentro das mandíbulas de trava 2302. Em algumas aplicações, o extrator de dosagem 2314 compreende duas partes que movem lateralmente pelos lados opostos e então se fecham dentro do espaço definido pelas mandíbulas 2302 (potencialmente aplicando uma força inferior para as mandíbulas 2302 e/ou unidade de dosagem 2300 do que um método de inserção por encaixe). Uma ação adicional desenha o atuador de volta ao aparelho de vaporização, e a unidade de dosagem fixada 2300 com ele. A carga de substância de dosagem 2304 da unidade de dosagem 2300 é desenhada em comunicação com uma entrada de ar 2312. Deve ser entendido que um extrator de dosagem opera potencialmente em um modo diferente de transporte por um braço acionado: por exemplo, como um "impulsor" de dosagem (compreendendo, por exemplo, um membro carregado por mola no próprio volume do carrossel), e/ou um ímã (em um modo de tração) ou ímãs (em um modo de tração ou compressão).

[0251] Em algumas aplicações, os membros de fixação 2310A e 2310B fecham-se no cartucho, colocando os eletrodos no lugar para aquecimento da substância de dosagem pela vaporização das substâncias voláteis dentro dele.

[0252] Referência agora é feita às figuras 3A-B que ilustram esquematicamente o aparelho da câmara de fixação 2320 para vaporização e administração de um agente bioativo isolado de unidade de dosagem 2300, de acordo com algumas aplicações.

[0253] A unidade de dosagem 2300 é transportada ao aparelho da câmara de fixação 2320, por exemplo, pelo movimento do extrator de dosagem 2314 enquanto encaixado com a mandíbula de trava 2302.

[0254] Em algumas aplicações, o aparelho da câmara de fixação 2320 (também referido como aparelho de vaporização) compreende dois membros de fixação 2310A, 2310B, que encaixam a unidade de dosagem 2300 durante a vaporização. Em algumas aplicações, cada braçadeira 2310A, 2310B carrega um eletrodo correspondente 2330A, 2330B, que é posicionado para entrar em contato por prensa com o elemento de aquecimento resistivo 2306 ou outro elemento de aquecimento que formam uma parte da unidade de dosagem 2300. Os eletrodos 2330A, 2330B estão, por sua vez, em contato elétrico com uma fonte de energia. O aquecimento é realizado, em algumas aplicações, por corrente de comutação através dos eletrodos 2330A, 2330B, pelo elemento de aquecimento resistivo 2306. Os eletrodos 2330A, 2330B são posicionados de modo que a corrente segue as passagens que se estendem substancialmente por tudo, pelo menos, de um lado (dois lados, no exemplo ilustrado) da carga de substância de dosagem, de modo que o calor possa ser igualmente distribuído e conduzido até a superfície de carga 2304.

[0255] Em algumas aplicações, o fluxo de ar passa através da entrada 2312, através do palete aquecido

2304 e para fora da abertura de saída 2312B. Opcionalmente, a abertura de saída 2312B está em comunicação fluida com um tubo que é guiado para administração das substâncias vaporizadas a um usuário. Opcionalmente, os membros de fixação 2310A, 2310B compreendem partes da entrada 2312 e da saída 2312B. Potencialmente, isso possibilita que os membros de braçadeira 2310A, 2310B abram alternativamente para receber a unidade de dosagem 2300 e fechem para vedar a passagem das vias respiratórias ao redor da unidade de dosagem 2300, de modo que o(s) agente(s) bioativo(s) vaporizado(s) seja(m) mantido(s) confinado(s) a uma passagem definida.

[0256] Após a administração de dosagem, a ejeção da unidade de dosagem compreende o desengate do extrator de dosagem 2314 da mandíbula de trava 2302; por exemplo, por deslocando uma das duas partes enquanto restringe a outra de seguir e/ou pela deformação de uma das duas partes. Por exemplo, o puxador 2314 é mais retraído, enquanto a unidade de dosagem 2300 é impedida de seguir por uma restrição no tamanho do entalhe pelo qual ela se move. Em algumas aplicações, o desengate é seguido pela ejeção: por exemplo, a unidade de dosagem cai para fora de seu entalhe, é empurrada por uma ação de retorno do extrator de dosagem 2314, e/ou é, de outro modo, transportada para fora do dispositivo completamente. Em algumas aplicações, a unidade de dosagem é retornada ao carrossel 2322 como uma dosagem utilizada (no mesmo ou em outro entalhe disponível diferente do que foi recuperado). Opcionalmente, isso é realizado breve ou imediatamente no final do uso. De modo alternativo, a unidade de dosagem é ejetada na estrutura de um próximo uso do dispositivo, nesse caso o carrossel também avança para

apresentar a próxima unidade de dosagem a ser utilizada.

[0257] Em algumas aplicações, o acesso às doses carregadas no carrossel é sequencialmente na ordem de sua carga. Em algumas aplicações, a ordem de dosagem é predeterminada, mas variável; por exemplo, as dosagens de diferentes quantidades para administração por todo um período de tempo são dispotas nessa ordem quando o carrossel é carregado. Em algumas aplicações, o movimento do carrossel (de avanço) é substancialmente de acordo com uma sequência de ações que são mecanicamente acopladas às ações de tração de dosagem e/ou retorno de dosagem. Em algumas aplicações, o movimento do carrossel está sob o controle de um controlador, por exemplo, um motor de passo controlado pelo microprocessador ou outro mecanismo de avanço. Opcionalmente, o controlador rastreia qual dosagem está em qual entalhe do cartucho e/ou seu status. Opcionalmente, o controlador automaticamente e/ou sob comando seleciona uma unidade de dosagem adequada e insere-a na posição pelo número de etapas necessário para torná-la disponível para tração. Opcionalmente, essa seleção possibilita o acesso fora de ordem às unidades de dosagem no carrossel. Opcionalmente, o carrossel é inserido como um resultado de um usuário que aciona o dispositivo.

DISPOSITIVO DE VAPORIZAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DESTACÁVEL:

[0258] Referência agora é feita às figuras 4A-B, que ilustram esquematicamente um dispositivo inalador para carregamento a partir de um carrossel e separável do carrossel para vaporização e administração de um agente bioativo isolado de uma unidade de dosagem, de acordo com algumas aplicações.

[0259] Em algumas aplicações, as funções realizadas pelo aparelho da câmara de fixação 2320 são realizadas por partes separadas, de modo que um subconjunto de fixação/aquecimento/administração seja separável das partes de um subconjunto de tração e transporte de armazenamento de dosagem, pelo menos, para administração de dosagem a um usuário. Em algumas aplicações, o conjunto de fixação/aquecimento/administração 2400 compreende um corpo substancialmente cilíndrico (por exemplo, no formato de cigarro, cigarrilha, charuto e/ou caneta), que insere em um receptáculo do conjunto de tração e transporte de dosagem. O conjunto 2400 compreende um mecanismo deslizante 2410 ou outra estrutura que é engatada pelo conjunto de transporte, e/ou é ativada por operação manual ou outra operação externa.

[0260] Opcionalmente, o mecanismo deslizante 2410 desliza da extremidade de entrada 2440 do conjunto 2400 para encaixar a unidade de dosagem 2300 com a parte de engate 2415, conforme descrito, por exemplo, em relação ao extrator de dosagem 2314. Opcionalmente, a unidade de dosagem 2300 (formada, por exemplo, por um palete longo e estreito 2404) é empurrada para dentro do conjunto de fixação/aquecimento. O conjunto de fixação/aquecimento, opcionalmente, compreende eletrodos 2430 que são carregados com os membros elásticos 2407 ou outros meios, para comprimir contra o elemento de aquecimento resistivo 2306 para fornecer contato elétrico a ele. Opcionalmente, a energia para aquecimento é fornecida por uma bateria 2413 conectada aos eletrodos 2430 através de fios 2414.

[0261] Opcionalmente, a bateria 2413 é recarregável, por exemplo, a bateria 2413 recarrega a partir

de um fornecimento fornecido pelo corpo principal montado junto com o carrossel. Opcionalmente, o aquecimento começa na operação de um controle (como um botão), e/ou é submetido a um ou mais controle(s) de ativação automática, modulação e/ou intertravamento, tal como aquecimento na detecção de uma mudança na pressão e/ou abertura de derivação de ar para controlar a velocidade e/ou a quantidade de administração de dosagem. Durante a administração, o ar é extraído através do corpo 2420 (por exemplo, oralmente por inalação), por aplicação de sucção à extremidade 2450. A remoção de ar para dentro da extremidade de entrada 2440 é forçada por defletores/condutos 2401, 2408 para passar pelo palete aquecido 2404, que carrega o agente bioativo vaporizado à extremidade 2450.

[0262] Uma vantagem potencial do desenho separável é reduzir o esforço necessário por um usuário para gerenciar o dispositivo de dosagem no momento da administração de dosagem. Outra vantagem potencial é separar as funções de seleção, gerenciamento e controle de dosagem da própria dosagem. Há um efeito psicológico positivo potencial devido à separação da ação de dosagem, que aproxima um cigarro normal, dos aspectos mais clínicos do controle de dosagem.

[0263] Em algumas aplicações, uma unidade de dosagem removível compreende uma pluralidade de regiões separadamente aquecíveis; por exemplo, o material é carregado em diferentes aberturas, e/ou uma abertura que é cruzada por uma pluralidade de elementos de aquecimento separadamente direcionáveis. Opcionalmente, as diferentes cargas compreendem diferentes agentes bioativos isolados. Por exemplo, uma carga de cannabis é opcionalmente seguida por

uma ou mais carga(s) de canabinoide isoladas como THC isolado, e/ou por cargas de um diferente canabinoide, como CBD isolado.

[0264] Em algumas aplicações, a lógica do circuito analógico e/ou digital é utilizada para controlar qual região do elemento de aquecimento recebe a corrente. Por exemplo, cada elemento de aquecimento é, opcionalmente, deliberadamente “queimado” (por quebra de fusível, por exemplo) após o uso. Um circuito de detecção adequadamente disposto detecta uma primeira região de dosagem não utilizada e a seleciona para a próxima ativação. Uma vantagem potencial disso é possibilitar uma dosagem a ser dispersa por múltiplas inalações. Outra vantagem potencial é possibilitar uma dosagem para uma finalidade (por exemplo, uma finalidade medicinal) a ser combinada com as dosagens para outra finalidade (por exemplo, uma finalidade medicinal alternativa ou para possibilitar as inalações adicionais para finalidades de recreação). Outra vantagem potencial é possibilitar o uso de múltiplos tipos de dosagem (por exemplo, diferentes composições dos agentes bioativos isolados) para a finalidade de fornecer uma variedade à experiência do usuário.

[0265] Referência agora é feita à figura 5 que ilustra esquematicamente um aparelho dispensador de dosagem protegido por intertravamento 2500, junto com um conjunto de administração de dosagem removível 2400, de acordo com algumas aplicações.

[0266] Em algumas aplicações, o aparelho dispensador 2500 comprehende uma pluralidade de aberturas receptoras 2501, 2502 para o conjunto de administração 2400. Em algumas aplicações, a abertura 2501 é uma abertura da qual uma unidade de dosagem não utilizada 2300C, 2300A é recuperada

no conjunto de administração 2400. Em algumas aplicações, após uma unidade de dosagem 2300A ser extraída do aparelho dispensador 2500, a próxima unidade de dosagem 2300C não avança na posição até as condições forçadas por um dispositivo de intertravamento serem atendidas. Em algumas aplicações, a operação do dispositivo de intertravamento compreende a inserção do conjunto de administração 2500 na abertura 2502. Opcionalmente, os disparadores de inserção (por exemplo, por operação mecânica e/ou acionada por controlador) o movimento do carrossel de modo que uma unidade de dosagem 2300C seja movida na posição. Em algumas aplicações, a inserção (opcionalmente inserção e remoção) do conjunto de administração 2400 extratai a unidade de dosagem 2300A, que agora ocupa a posição anterior da unidade de dosagem utilizada 2400B. Potencialmente, esse mecanismo de intertravamento ajuda a garantir que apenas uma unidade de dosagem por vez é removida do aparelho dispensador 2500. Em alguma aplicação, a inserção do carrossel não ocorre a menos que a unidade de dosagem 2300A seja detectada dentro do conjunto de administração 2400 na inserção à abertura 2502. Em algumas aplicações, a unidade de dosagem 2300A é inserida ao conjunto de administração 2400 de modo que não possa ser removida sem destruição da unidade de dosagem 2300A e/ou do conjunto de administração 2400.

DISPOSITIVO INALADOR:

[0267] A unidade de dosagem, compreendendo um palete de um ou mais agente(s) bioativo(s) isolado(s), disposta sobre um material transportador e configurada para realizar a vaporização respectiva por um elemento de aquecimento, de acordo com algumas aplicações, pode ser

utilizada em um dispositivo inalador configurado para acionar a corrente elétrica através do elemento de aquecimento e possibilita que a passagem de ar passe através do palete aquecido para carregar o agente vaporizado a um órgão pulmonar de um paciente ou usuário. Um dispositivo inalador que utiliza a unidade de dosagem apresentada no presente documento pode ser um dispositivo inalador de dosagem medida (MDI | metered dosage inhaler).

[0268] Em algumas aplicações, o dispositivo é configurado para dosagem precisa adequada para finalidades médicas. A dosagem precisa pode ser realizada utilizando uma quantidade pré-medida do(s) agente(s) bioativo(s) e/ou controlando o perfil de calor (por exemplo, temperatura e/ou taxa de aquecimento e/ou duração) aplicado para vaporização e/ou o perfil do fluxo (por exemplo, taxa de fluxo e/ou variação da taxa de fluxo e/ou duração). Em algumas aplicações, o dispositivo é configurado para vaporização geral do(s) agente(s) bioativo(s) enquanto as exigências de precisão são vagas.

[0269] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador compreende, pelo menos, uma unidade de dosagem, conforme descrito no presente documento, e compreende, ainda, uma unidade de ativação configurada para mover a unidade de dosagem de uma posição de armazenamento em uma posição de uso e acionar a passagem da corrente através do elemento de aquecimento, conforme descrito no presente documento, acima.

[0270] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador compreende, ainda, um aparelho dispensador da unidade de dosagem que segura uma pluralidade

de unidades de dosagem.

[0271] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador compreende, ainda, um aparelho da câmara de fixação (também referido como aparelho de vaporização), conforme descrito no presente documento acima.

[0272] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador é um dispositivo MDI, essencialmente conforme descrito no Pedido de Patente Internacional N° WO 2012/085919 e/ou em qualquer um dos Pedidos Provisórios de Patente Norte-Americana N° 62/035.588, 62/085.772 e 62/086.208, incluindo qualquer um dos pedidos descritos respectivos e qualquer combinação respectiva.

[0273] De acordo com um aspecto de algumas aplicações, é fornecido um dispositivo MDI configurado para administração via pulmonar de uma quantidade vaporizada predeterminada de, pelo menos, um agente bioativo (um agente farmacologicamente ativo) a um paciente, em que o agente é um agente bioativo isolado, e:

o dispositivo é configurado para administrar a referida quantidade vaporizada predeterminada do agente sob aquecimento controlável de um palete compreendendo o agente; a quantidade vaporizada predeterminada é selecionada de modo que suporte um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente; e a quantidade vaporizada predeterminada é derivada pela medição, pelo menos, de um parâmetro farmacocinético (PK) e/ou, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico (PD) induzido pela administração via pulmonar do agente no paciente do dispositivo MDI (estudos de PK/PD). Tais parâmetros PK/PD são, geralmente, conhecidos na técnica e discutidos no presente

documento abaixo, e podem ser medidos ou estimados de acordo com as metodologias bem estabelecidas, referidas no presente documento como estudos PK/PD.

[0274] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo MDI é configurado para comunicação com um circuito de interface do paciente e ser integrado em um sistema projetado para possibilitar a aquisição e entrada de dados PK e/ou PD (PK/PD), armazenamento de registros do paciente, calibração automática ou manual, ajuste, redefinição e redeterminação da predefinição inicial do dispositivo pelo paciente e/ou por um médico, conforme será descrito em detalhes no presente documento abaixo.

[0275] A intervariabilidade de PK/PD entre o coorte dos pacientes é notavelmente baixa para alguns agentes bioativos isolados e pode ser suportada pelo uso de um dispositivo MDI preciso e consistente, de acordo com algumas aplicações da presente divulgação.

[0276] De acordo com algumas aplicações, os métodos e os dispositivo apresentados no presente documento também são caracterizados por uma alta exatidão, consistência, precisão e reproduzibilidade, que são expressos por um desvio mínimo entre a quantidade vaporizada real do agente sendo inalado pelo paciente e a quantidade vaporizada predeterminada do agente.

[0277] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador para vaporização controlada de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo de, pelo menos, um tipo de substância por aplicação de calor compreende: pelo menos, uma unidade de dosagem (cartucho) contendo um palete que compreende, pelo menos, um agente bioativo isolado

(farmaceuticamente ativo);

um elemento de aquecimento adaptado para aplicar calor ao palete para vaporizar o agente farmaceuticamente ativo; e um mecanismo adaptado para mover o cartucho em relação a um controlador para energizar o elemento de aquecimento.

[0278] De acordo com algumas aplicações, o dispositivo inalador é configurado para vaporização controlada de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo de, pelo menos, um tipo de substância por aplicação de calor e fluxo de ar e certamente também compreende um mecanismo adaptado para controlar o fluxo de ar através do palete.

[0279] Em algumas aplicações, o dispositivo compreende, ainda, uma pluralidade de unidades de dosagem disposta em uma fita, uma margarida (carrossel) ou um depósito. Opcional ou adicionalmente, o palete é organizado com uma quantidade predeterminada do agente farmaceuticamente ativo por área de unidade do palete em cada unidade de dosagem na fita, na margarida ou no depósito.

[0280] Opcional ou adicionalmente, uma espessura da unidade de dosagem varia de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,0 mm. Opcional ou adicionalmente, a fita, a margarida ou o depósito compreende um total de aproximadamente 5 gramas a aproximadamente 100 gramas de paletes carregados. Opcional ou adicionalmente, a fita, a margarida ou o depósito compreende uma quantidade suficiente do agente farmaceuticamente ativo para, pelo menos, dois tratamentos. Opcional ou adicionalmente, o cartucho compreende uma primeira camada de material acoplada ao palete, a primeira camada compreendendo aberturas grandes o suficiente para deixar o gás escapar, mas pequenas o

suficiente para conter o material do palete aquecido. Opcional ou adicionalmente, um diâmetro das aberturas varia de 25 µm - 500 µm. Opcional ou adicionalmente, o cartucho compreende uma segunda camada de material acoplada ao palete, a segunda camada adaptada para transmitir calor ao palete sem distribuir substancialmente o calor pela segunda camada. Opcional ou adicionalmente, o elemento de aquecimento e o palete são mantidos entre a primeira e a segundo camadas.

[0281] Em algumas aplicações, o dispositivo compreende, ainda, uma unidade inaladora, a unidade inaladora compreendendo um bocal para inalação do agente farmaceuticamente ativo, o bocal formando a comunicação fluida com uma câmara de vapor do dispositivo, a câmara de vapor compreendendo o agente farmaceuticamente ativo vaporizado.

[0282] Opcionalmente, o bocal compreende uma válvula unidirecional para controlar o fluxo de fluido afastado da câmara de vapor. Opcional ou adicionalmente, o dispositivo compreende, ainda, um sensor em comunicação fluida com o bocal, o sensor adaptado para estimar uma taxa do fluxo de ar e enviar um sinal a um controlador, o controlador adaptado para vaporização do agente farmaceuticamente ativo de acordo com a taxa de fluxo de ar.

[0283] Em algumas aplicações, o dispositivo compreende, ainda, um controlador configurado para sincronizar a aplicação de calor com o movimento de um cartucho e/ou com taxa de fluxo de ar realizado por inalação.

[0284] Em algumas aplicações, o dispositivo compreende, ainda, circuito para controle (controlador) de ativação do elemento de aquecimento.

[0285] Em algumas aplicações, o dispositivo comprehende, ainda, uma interface de comunicação para comunicação com um ou mais computador(es) externo(s) e/ou sistema(s) e/ou interface(s) do paciente/ do médico.

[0286] Em algumas aplicações, o dispositivo comprehende, ainda, ou está associado com um medidor de exibição de dosagem para fornecimento de saída visual da vaporização do agente farmaceuticamente ativo.

[0287] Em algumas aplicações, o dispositivo é portátil e pesa menos do que aproximadamente 300 gramas.

[0288] Em algumas aplicações, o dispositivo comprehende, ainda, ou está associado com uma memória adaptada para segurar, pelo menos, um dos dados de prescrição e utilização, a memória acoplada ao controlador, o controlador adaptado para controlar, pelo menos, um dentre o elemento de aquecimento, o fluxo de ar e o mecanismo de transporte de acordo com os dados de dosagem e/ou regime.

[0289] Em algumas aplicações, o dispositivo comprehende, ainda, um ID único adaptado para variar o uso do dispositivo por um paciente associado.

[0290] Em algumas aplicações, o dispositivo comprehende, ainda, um sensor adaptado para detectar uma quebra física do dispositivo.

[0291] É fornecido, de acordo com algumas aplicações, um método para vaporização controlada de um agente farmaceuticamente ativo de um palete, o palete é organizado como um cartucho (unidade de dosagem), o método comprehendendo: aplicação de calor em uma área do cartucho para vaporizar uma quantidade predeterminada de agente farmaceuticamente ativo

e;

movimento do cartucho com relação a uma fonte de calor.

[0292] De modo alternativo, o elemento de aquecimento é compreendido dentro do cartucho e o cartucho é movido em relação aos contatos elétricos para energizar o elemento de aquecimento.

[0293] Em algumas aplicações, o método compreende, ainda, o ajuste de, pelo menos, um dentre tempo e velocidade do movimento para vaporizar o agente farmaceuticamente ativo de acordo com um perfil de administração.

[0294] Em algumas aplicações, a vaporização compreende vaporização durante administração via pulmonar.

[0295] Em algumas aplicações, a aplicação de calor compreende a aplicação de calor para atingir uma temperatura alvo em menos do que 500 milissegundos após um sinal inicial.

[0296] De acordo com algumas aplicações, é fornecido um método para vaporização controlada de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo isolado de, pelo menos, um tipo de palete por aplicação de calor, o método compreendendo:

- aquecimento de uma ou mais área(s) de um ou mais palete(s) organizado(s) em um ou mais cartucho(s) com um disparador do usuário, para liberação de, pelo menos, um agente farmaceuticamente ativo. Opcionalmente, as áreas compreender diferentes agentes farmaceuticamente ativos isolados.

[0297] De acordo com algumas aplicações, é fornecido um método de fabricação de um cartucho tendo

palete compreendendo um agente farmaceuticamente ativo isolado, o cartucho adaptado para uso com um dispositivo para automaticamente aplicar o calor localizado para vaporizar o agente farmaceuticamente ativo, o método compreendendo:

- aplicação de, pelo menos, uma quantidade opcionalmente pré-medida de um agente farmaceuticamente ativo isolado dentro e/ou sobre um material do palete;
- medição opcional da quantidade de agentes farmaceuticamente ativos presentes dentro e/ou sobre uma massa da unidade do material do palete carregado; e
- pressão do palete dentro do cartucho.

[0298] Opcionalmente, medir a quantidade de um agente farmaceuticamente ativo inclui um ou mais dentre medir diretamente o agente farmaceuticamente ativo e pesar uma quantidade de material compreendendo o agente farmaceuticamente ativo.

[0299] Em algumas aplicações, a pressão do material do palete carregado particulado é realizada em um cartucho tendo aberturas com um tamanho menor do que o tamanho das partículas.

[0300] Em algumas aplicações, o método compreende, ainda, a marcação do cartucho com quantidade predeterminada do agente farmaceuticamente ativo.

[0301] De acordo com algumas aplicações, é fornecido um cartucho para administração de medicamento terapêutico compreendendo um palete carregado com um agente farmaceuticamente ativo isolado, o referido palete é carregado com uma quantidade predeterminada do agente farmaceuticamente ativo por área de unidade do cartucho e um elemento de aquecimento compreendido dentro dele.

[0302] Em algumas aplicações, uma pluralidade de cartuchos é organizada como um rolo de fita, um carrossel (margarida) ou um depósito.

LIBERAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO CONTROLÁVEIS:

[0303] De acordo com um aspecto de algumas aplicações, é fornecido um método para liberação controlável de, pelo menos, um agente bioativo isolado utilizando um dispositivo inalador, conforme descrito no presente documento.

[0304] De acordo com algumas aplicações, o método é realizado utilizando um MDI que é capaz de administrar de forma reproduzível e precisa, por inalação via pulmonar, uma quantidade de, pelo menos, um agente vaporizável por aquecimento de um palete compreendendo o agente vaporizável de acordo com algumas aplicações, a vaporização do agente efetiva e eficientemente, e tendo o referido agente vaporizado inalado pelo usuário. Tais exigências de um MDI são atendidas, para um exemplo não limitativo, por um MDI, conforme revelado no Pedido de Patente Internacional N° WO 2012/085919 e em qualquer um dos Pedidos de Patente Provisórios Norte-Americanos Nos. 62/035.588, 62/085.772 e/ou 62/086.208 que estão incorporados no presente documento por referência em sua totalidade como completamente estabelecido no presente documento.

[0305] A controlabilidade é suportada por um ou mais dentre controle da quantidade do(s) agente(s) bioativo(s) isolado(s) na unidade de dosagem, controle do nível de aquecimento aplicado à unidade de dosagem pelo controle da corrente que passou pelo elemento de aquecimento e/ou a duração respectiva e controle da configuração e/ou o

fluxo de ar através das passagens de ar no dispositivo que pode, às vezes, garantir uma completa inalação de todo o volume que inclui a quantidade vaporizada do agente bioativo.

[0306] A controlabilidade da quantidade vaporizada do agente bioativo em sua forma isolada fornece, por exemplo, meios para utilizar o agente bioativo como um agente farmacêutico (um fármaco; a medicamento) tendo parâmetros farmacológicos conhecidos e substancialmente previsíveis reproduutíveis como um perfil farmacocinético (PK), um farmacodinâmico (PD) que permite a concretização de um regime desejado para encaixar uma janela terapêutica conhecida substancialmente previsível e reproduutível. Assim, de acordo com algumas aplicações, o método de liberação controlável por vaporização e administração via pulmonar pela inalação de uma quantidade vaporizada predeterminada de, pelo menos, um agente bioativo isolado conforme apresentado no presente documento, é realizado de modo que a quantidade vaporizada predeterminada seja selecionada para exibir um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente.

[0307] Conforme utilizados neste documento, os termos "janela terapêutica" e "janela farmacêutica" são intercambiáveis e referem-se à gama de efeitos farmacodinâmicos induzidos por uma variedade de doses de um ou mais agente(s) farmaceuticamente ativo(s), fornecendo um equilíbrio entre um ou mais efeitos (positivos) desejados e um ou mais efeitos adversos (negativos). De acordo com algumas aplicações, a janela terapêutica/farmacêutica é referida como um perfil farmacodinâmico. A janela pode referir-se a um determinado ponto no tempo ou pode compreender

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

[0308] Observa-se no presente documento que, de acordo com algumas aplicações, ao exibir um perfil farmacocinético e/ou perfil farmacodinâmico pré-selecionado, entende-se que a quantidade vaporizada do agente bioativo isolado foi predeterminada com base nos estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) conduzidos de acordo com as práticas estabelecidas e padrões aceitáveis em, pelo menos, um indivíduo, por administração via pulmonar ao indivíduo do agente utilizando um dispositivo MDI que é configurado para liberar uma quantidade vaporizada consistente e precisa do agente no aquecimento de um palete compreendendo o mesmo, conforme descrito no presente documento. É ainda observado no presente documento que, de acordo com algumas aplicações, pela exibição de um perfil farmacocinético pré-selecionado, entendemos que, pelo menos, um perfil farmacocinético desejado foi identificado e que,

pelo menos, uma quantidade vaporizada predeterminada do agente bioativo isolado foi mostrada para realizar esse perfil farmacocinético desejado em um indivíduo. É ainda observado no presente documento que, de acordo com algumas aplicações, pela exibição de um perfil farmacodinâmico pré-selecionado, entendemos que, pelo menos, um perfil farmacodinâmico desejado foi identificado e que, pelo menos, uma quantidade vaporizada predeterminada do agente foi mostrada para realizar esse perfil farmacodinâmico desejado em um indivíduo em uma forma reproduzível. É ainda observado que para alguns agentes bioativos isolados, a ingestão e/ou a injeção respectiva por um indivíduo aleatório leva a valores dos parâmetros farmacocinéticos inoperáveis previsíveis e/ou inconsistentes, para os quais o método apresentado no presente documento pode fornecer uma solução altamente vantajosa.

[0309] Em algumas aplicações, ambos os termos "pré-selecionado" e "predeterminado" se referem a ou são utilizados de forma permutável com os termos "destinados", "alvo", "desejado" ou "desejável" ou com os termos "efetivo", "necessário" e "terapêutico".

[0310] É ainda observado no presente documento que a identificação de um perfil farmacocinético e/ou o perfil farmacodinâmico desejado é tipicamente suportada pela condução de estudos PK/PD para um agente farmaceuticamente ativo particular em um indivíduo particular ou um grupo respectivo. É ainda observado no presente documento que a capacidade de conduzir estudos padrão e amplamente aceitáveis de PK/PD em um indivíduo particular ou um grupo respectivo para um agente farmaceuticamente ativo, que é administrado por inalação (administração via pulmonar)

sob liberação controlável e reproduzível de uma quantidade vaporizada de um agente bioativo isolado por aquecimento de um palete compreendendo o mesmo, se torna possível (permitido), por exemplo, por um dispositivo MDI como revelado no presente documento e/ou no Pedido de Patente Internacional N° WO 2012/085919 e em qualquer um dos Pedidos Provisórios de Patente Norte-Americana N° 62/035.588, 62/085.772 e/ou 62/08.,208, todos incorporados no presente documento por referência em sua totalidade.

[0311] Em algumas aplicações, o termo "quantidade vaporizada predeterminada" é também utilizado no presente documento para descrever a quantidade do agente que é determinada com base nos dados indicativos de um parâmetro farmacocinético e/ou um parâmetro farmacodinâmico, a saber, uma quantidade vaporizada que foi determinada pelo monitoramento e/ou registro e/ou recebimento e/ou análise e/ou determinação de, pelo menos, um parâmetro PK e/ou parâmetro PD que é/são induzidos por um dado agente em um ou mais indivíduo(s)/paciente(s).

[0312] Em algumas aplicações, a configuração do dispositivo MDI para liberação de uma quantidade predeterminada significa calibrar o dispositivo para obter um perfil PK pré-selecionado e/ou um perfil PD pré-selecionado. A liberação controlável precisa e reproduzível de um agente bioativo isolado da unidade de dosagem apresentado no presente documento pode permitir a calibração de um dispositivo MDI, conforme fornecido no presente documento.

[0313] De acordo com algumas aplicações, o método é realizado pela determinação de, pelo menos, um

parâmetro farmacocinético (também referido no presente documento de forma permutável como efeito farmacocinético) e/ou, pelo menos, uma variável farmacocinética e/ou, pelo menos, um parâmetro farmacodinâmico (também referido no presente documento de forma permutável como efeito farmacodinâmico), pois esses termos são conhecidos na técnica, que são induzidos pela administração via pulmonar de uma quantidade vaporizada do agente bioativo a um paciente que utiliza o dispositivo MDI:

com base no parâmetro farmacocinético e/ou na variável farmacocinética e/ou no parâmetro farmacodinâmico, a determinação da quantidade vaporizada predeterminada que exibe o perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou o perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente; e ajuste/reajuste/configuração do dispositivo MDI para administrar a quantidade vaporizada predeterminada do agente.

[0314] Conforme utilizado neste documento, a expressão "perfil farmacocinético" refere-se a uma concentração corporal de um agente farmaceuticamente ativo, ou um metabólito respectivo (p.ex., um metabólito ativo), em particular, uma concentração do agente ou de um metabólito respectivo em um sistema fisiológico de um organismo (corpo inteiro, sangue, plasma, linfa, tecido, órgão ou similares) ao qual o composto foi administrado, em função do tempo. Tipicamente, um perfil farmacocinético (PK) é considerado a partir de um ponto no tempo de administração do composto até um ponto no tempo em que o composto não é mais detectável no organismo, ou uma parte desse período de tempo; logo, um perfil PK pode descrever a concentração corporal em um sistema fisiológico específico de um composto

específico entre a administração e a dissipação, conforme afetado pelos mecanismos de liberação, distribuição, metabolismo e excreção/secreção do composto. Uma vez que cada organismo, e cada organismo individual dentro de um genus de um organismo, reage de modo diferente à administração do agente, um perfil PK pode ser diferente e, em alguns casos, altamente variável de indivíduo para indivíduo, e pode ser diferente dentro de um indivíduo particular com base em um estado fisiológico atual, condição médica, condições ambientais e até hora do dia.

[0315] De acordo com algumas aplicações, um perfil farmacocinético é alcançado através do fornecimento a um indivíduo de um ou mais dentre:

Uma dose - uma única quantidade de um composto ou agente a ser administrado;

Uma dosagem - uma pluralidade de doses pré-determinadas que podem ser distintas em quantidade ou similar; e/ou

Um regime - uma dosagem dada em diversos intervalos de tempo, que podem ser iguais ou diferentes em termos de duração. Em algumas aplicações, um regime também compreende um tempo de um período de administração (p.ex., período de administração do agente, ou período de tratamento).

[0316] Alternativamente, um regime é uma pluralidade de uma pluralidade pré-determinada de quantidades vaporizadas pré-determinado dadas em intervalos de tempo pré-determinados.

[0317] Deve-se notar que o perfil PK pode ser determinado de acordo com uma mudança de um parâmetro PK em função do tempo, ou de uma combinação de parâmetros PK em função do tempo.

[0318] Um perfil PK é tipicamente avaliado em uma concentração em uma escala de tempo, utilizando parâmetros PK medidos diretamente e/ou indiretamente. Por exemplo, um perfil PK pode ser uma concentração de plasma de um determinado agente farmaceuticamente ativo em um indivíduo em função do tempo.

[0319] O termo “perfil farmacocinético pré-selecionado”, conforme utilizado neste documento, refere-se a um perfil PK que foi selecionado como desejável. Um perfil PK pré-selecionado pode ser selecionado desde que seja constatado como eficaz na realização de um efeito farmacodinâmico desejado em um indivíduo, conforme descrito em qualquer uma das respectivas aplicações (p.ex., para manter um indivíduo dentro de uma janela terapêutica, conforme descrito neste documento).

[0320] Parâmetros PK tipicamente incluem, sem limitação:

- C_t , que é a concentração de um agente, conforme determinada, medida ou avaliada em um sistema fisiológico específico (p.ex., no plasma), após sua administração (administração, p.ex., administração via pulmonar) de uma dosagem ou regime a um indivíduo;
- C_{max} , que é o pico de concentração de um agente, conforme determinado, medido ou avaliado em um sistema fisiológico específico (tipicamente no plasma), após sua administração ao indivíduo;
- T_{max} , que é o tempo decorrido entre a administração e a chegada até C_{max} ;
- A área sob a curva ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$; zero a infinito), que é a integral da curva de concentração em função do tempo,

- tipicamente após uma única dose ou em estado constante;
- C_{min} , que é a concentração mais baixa do agente no organismo antes da administração da próxima dose;
 - T_{min} , que é o tempo decorrido até que C_{min} seja detectado, ou até a administração da próxima dose;
 - C_{last} , que é a última concentração quantificável observada;
 - λ_z , que é a constante da taxa da fase terminal;
 - Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), que é o tempo necessário para que a concentração do agente alcance metade de qualquer de seu valor original;
 - Constante de taxa de eliminação (k_E), que é a taxa na qual um agente é removido do organismo;
 - Taxa de administração (k_{in}), que é a taxa de administração necessária para equilibrar a eliminação;
 - Liberação, que é o volume de plasma livre do agente por unidade de tempo;
 - Biodisponibilidade, que é a fração sistematicamente disponível de um agente; e
 - Flutuação, que é a flutuação entre máximo e mínimo dentro de um intervalo de dosagem em estado constante.

[0321] Como ferramenta para avaliação do perfil PK em um membro de uma população de indivíduos particulares similares (similares no sentido biológico, como em um grupo de humanos), as variáveis PK, constatadas como correlacionadas a um perfil PK em um subconjunto da população, podem ser utilizadas para generalizar (extrapolar) o perfil PK para cada um dos indivíduos que compreendem toda a população.

[0322] As variáveis farmacocinéticas tipicamente incluem, sem limitação, peso corporal, estatura,

índice de massa corporal (BMI|body mass index), relação cintura - quadris, índice de massa magra (LBM|lean body mass), idade, raça, histórico de doenças, histórico do paciente, medicação simultânea e gênero. Deve-se entender que as variáveis PK dependem de composição genética e epigenética de cada indivíduo particular e, portanto, podem ser utilizadas para prever perfis PK/PD em um indivíduo particular com certo grau de precisão. No entanto, a personalização/individualização de um tratamento com base na administração de um agente farmaceuticamente ativo se baseia tipicamente nos dados pessoais de parâmetros PK/PD determinados para um indivíduo particular. Em geral, o desvio de parâmetros individuais a partir de parâmetros médios definidos para uma ampla população é notadamente pequeno.

[0323] No contexto de algumas aplicações, o termo "tratamento" refere-se a: uma administração via pulmonar única de um agente bioativo isolado em uma determinada dosagem, uma série fixa e limitada de administrações via pulmonar do agente (dosagem) em dosagens iguais ou diferentes em intervalos de dosagem iguais ou diferentes (regime) ou um tratamento crônico administrado conforme a série limitada, mas sem um fim pré-determinado (tratamento contínuo). Tipicamente, uma série de dosagens pré-determinadas em intervalos de dosagem pré-determinados, é referida neste documento como um regime de tratamento ou apenas regime.

[0324] De acordo com algumas aplicações, a unidade de dosagem fornecida neste documento é uma aplicação física de uma dose única que é utilizada em uma sessão de inalação única.

[0325] De acordo com algumas aplicações do método apresentado neste documento, a administração via pulmonar do agente bioativo isolado compreende uma única dosagem administrada como uma quantidade vaporizada pré-determinada liberada pelo dispositivo MDI em uma única sessão de inalação, ou a dosagem pode ser administrada a um paciente na forma de várias inalações concomitantes. Alternativamente, uma série de dosagens, cada uma delas administrada em uma ou mais quantidade(s) vaporizada(s) pré-determinada(s), que é referida neste documento como uma dosagem, e dada em intervalos de dosagem pré-determinados, é referida neste documento como um regime. Um regime é, portanto, definido por uma ou mais dosagem(ns) administrada(s) em um ou mais quantidade(s) vaporizada(s) pré-determinada(s) (dosagem) a intervalos de dosagem pré-determinados, caracterizado por cada uma das quantidades vaporizadas pré-determinadas, as dosagens e os intervalos de dosagem serem iguais ou diferentes.

[0326] No contexto de algumas aplicações, um perfil PK de um determinado agente farmaceuticamente ativo é resultado da dose, dosagem e/ou regime pelo qual um agente é administrado a um paciente, ou, alternativamente, de acordo com algumas aplicações, o perfil PK é um meio para proporcionar um perfil farmacodinâmico particular, pré-selecionado ou, de outra forma, desejado, do agente no paciente.

[0327] Conforme utilizado neste documento, o termo "perfil farmacodinâmico" refere-se ao efeito de um agente farmaceuticamente ativo em um indivíduo, em função do tempo. Da mesma forma, o termo "perfil

farmacodinâmico" refere-se a uma soma de todas as expressões e respostas biológicas de um organismo em função do tempo, mediante administração de um agente farmaceuticamente ativo. Um perfil farmacodinâmico é, tipicamente, um resultado direto ou indireto do(s) efeito(s) farmacocinético(s) em qualquer ponto no tempo ou de um perfil farmacocinético do agente no paciente por qualquer período de tempo.

[0328] Um perfil farmacodinâmico representa uma mudança/variação dos efeitos farmacodinâmicos determinados direta e/ou indiretamente em função do tempo.

[0329] Efeitos farmacodinâmicos podem tipicamente ser determinados, sem limitação, por um efeito (terapêutico) desejável (p.ex., efeito terapêutico pessoalmente percebido), um efeito (adverso) indesejável (p.ex., um efeito adverso pessoalmente percebido) e pela determinação de um nível de um biomarcador (que é indicativo de um efeito desejável e/ou indesejável), conforme descritos abaixo, neste documento. Um perfil farmacodinâmico que pode ser um perfil farmacodinâmico pré-selecionado (desejado), de acordo com algumas aplicações, é definido pela janela terapêutica de um determinado agente em um determinado indivíduo, como este termo é definido neste documento.

[0330] Um perfil farmacodinâmico (PD) é, tipicamente, uma avaliação e/ou medição dependente de tempo, em uma escala que varia de nenhuma resposta, passando pelo surgimento de um efeito terapêutico desejado (abaixo de um limite de efeito terapêutico), pela janela terapêutica, através do surgimento de um efeito adverso (acima de um limite de efeito adverso), e culminando em um efeito tóxico. Uma vantagem potencial da unidade de dosagem, do dispositivo e

dos métodos apresentados no presente documento é a capacitação de praticar a administração por inalação de agentes bioativos isolados particulares, que é condutiva a uma avaliação mais precisa e reproduzível dos parâmetros PD em qualquer dado indivíduo, em comparação com a avaliação de parâmetros PD na administração do mesmo agente por ingestão e/ou injeção, devido à baixa biodisponibilidade associada com hidrofobicidade, viscosidade e outras propriedades específicas do agente, conforme discutido no presente documento acima.

[0331] Os resultados deste estudo PK/PD, conduzido utilizando a unidade de dosagem, dispositivos e métodos fornecidos no presente documento em um ou mais indivíduo(s), podem, portanto, ser utilizados para determinar uma quantidade vaporizada pré-determinada inicial de, pelo menos, um agente farmacologicamente ativo que, após administração por um dispositivo MDI configurado para administração via pulmonar respectiva, iniciaria um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente em um paciente em particular, e podem, ainda, ser utilizados para calibrar e predefinir dispositivos MDI similares, de modo a administrar uma quantidade vaporizada pré-determinada inicial para alcançar resultados iniciais consistentes e similares.

[0332] Deve-se notar que, de acordo com algumas aplicações, ainda que um paciente possa iniciar a administração via pulmonar utilizando uma quantidade vaporizada pré-determinada inicial que não tenha sido determinada com base nas variáveis e parâmetros individuais/pessoais do paciente, o método fornecido neste

documento inclui uma etapa opcional na qual os parâmetros e variáveis pessoais do paciente são consideradas na determinação da quantidade vaporizada pré-determinada. Portanto, de acordo com algumas aplicações, o método pode incluir a personalização da quantidade vaporizada pré-determinada que proporciona o perfil PK/PD pré-selecionado. A etapa de personalização apresentada pode substituir uma pré-calibragem do dispositivo MDI; ou permanecer como etapa complementar após calibragem do dispositivo MDI.

MÉTODO DE TRATAMENTO:

[0333] A unidade de dosagem fornecida no presente documento, utilizada em um dispositivo MDI configurado para administração reproduzível e precisa de uma quantidade terapêutica de um agente bioativo isolado ou uma combinação respectiva, pode ser utilizada para tratar condições médicas que são tratáveis pelo agente bioativo, que é vantajosamente administrada por administração via pulmonar (inalação). Tal método de tratamento pode ser vantajoso sobre outros métodos particularmente quando o tratamento é realizado utilizando um agente bioativo isolado que é difícil de administrar por outros modos de administração ou que outros modos de administração respectivos são ineficazes ou ineficientes.

[0334] De acordo com um aspecto de algumas aplicações, é fornecido um método de tratamento de um paciente que apresenta uma condição médica que é tratável por administração via pulmonar (inalação) de, pelo menos, uma quantidade vaporizada predeterminada de, pelo menos, um agente bioativo isolado.

[0335] O método, de acordo com algumas

aplicações, é realizado por administração via pulmonar pela inalação voluntária de vapores do agente bioativo isolado ao paciente de um dispositivo inalador de dosagem medida configurado para liberação controlável, pelo menos, uma quantidade vaporizada predeterminada do agente sob aquecimento controlável de um palete compreendendo o agente.

[0336] De acordo com algumas aplicações, a quantidade vaporizada predeterminada do agente é selecionada para exibir, pelo menos, um perfil farmacocinético pré-selecionado e/ou, pelo menos, um perfil farmacodinâmico pré-selecionado do agente no paciente.

[0337] Em algumas aplicações, o agente bioativo isolado é um canabinoide isolado como, entre outros Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), dronabinol (($-$)-trans-THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), canabichromeno (CBC), canabinol (CBN), cannabinodiol (CBDL), canabicyclol (CBL), canabielsoína (CBE), canabidivarina (CBDV), tetraidrocanabivarina (THCV), canabitriol (CBT) e qualquer combinação respectiva. Outros agentes bioativos isolados e vaporizáveis são contemplados no contexto de alguns aspectos e aplicações da divulgação.

[0338] De acordo com algumas aplicações, o agente bioativo isolado compreende um canabinoide e um terpeno e/ou a flavonoida.

[0339] Condições médicas representativas não limitativas, tratáveis por administração via pulmonar de um agente ativo bioativo isolado vaporizável como canabinoides com terpenos opcionais e/ou flavonoides opcionais, incluem sem limitação, abuso de álcool, esclerose lateral amiotrófica, anorexia nervosa, transtornos de

ansiedade, variações do apetite, asma, aterosclerose, transtorno bipolar, disfunção da bexiga, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), artrite induzida por colágeno, câncer colorretal, doença de Crohn, delírio, doenças digestivas, síndrome de Dravet, toxicodependência e ânsia, distonia, epilepsia, fibromialgia, epilepsia generalizada com convulsões febris plus (GEFS+), glaucoma, glioma, hepatite C, depressão neuropatia sensorial associada ao HIV, doença de Huntington, hipertensão, pressão intraocular elevada, doença inflamatória intestinal (IBD), insônia, síndrome do intestino irritável (IBS), falta de apetite, leucemia, enxaquecas, distúrbios de movimento, esclerose múltipla (MS), náusea, dor neurogênica, dor neuropática, dor nociceptiva, doença de Parkinson, dor fantasma, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), síndrome pré-menstrual, prurido, distúrbios psiquiátricos, dor psicogênica (psicalgia ou dor somatoform), convulsões, choque cardiológico e séptico, disfunção sexual, tumores de pele, apneia do sono, espasticidade, lesão medular, tiques, sintomas de Tourette, tremores, perda de peso não intencional e vômitos.

[0340] De acordo com algumas aplicações, o método é realizado pelo uso de um dispositivo MDI que é configurado para liberar uma quantidade vaporizada predeterminada de modo que um desvio de uma quantidade vaporizada real do agente bioativo isolado, da quantidade vaporizada predeterminada do agente, seja 20% ou menos, 15% ou menos, 10% ou menos ou 5% ou menos do que a quantidade vaporizada predeterminada.

[0341] De acordo com algumas aplicações, o método é realizado de modo que um desvio de um perfil

farmacocinético real do perfil farmacocinético pré-selecionado é 40% ou menos do que do perfil farmacocinético pré-selecionado. De modo alternativo, o desvio é 35% ou menos, 30% ou menos, 25% ou menos ou 20% ou menos. Observa-se que o desvio pode estar no perfil farmacocinético ou em um ou mais parâmetro(s) farmacocinético(s) compondo o perfil, por exemplo, C_t ou C_{max} . Espera-se que tais desvios sejam baixos, mesmo para agentes bioativos isolados para os quais a ingestão e/ou a injeção respectiva foi observada desvantajosa, devido à baixa intervariabilidade de parâmetros PK obtidos na utilização da unidade de dosagem fornecida com ele em um dispositivo MDI preciso, consistente e exato, conforme apresentado no presente documento.

[0342] De acordo com algumas aplicações, o método é realizado de modo que um desvio entre o perfil PD percebido do perfil PD pré-selecionado em qualquer ponto no tempo seja 25% ou menos, 20% ou menos, 15% ou menos, 10% ou menos ou 5% ou menos. O desvio entre o perfil PD percebido do perfil PD pré-selecionado em qualquer ponto no tempo pode ser avaliado pela determinação de um parâmetro PD, conforme discutido no presente documento acima. Espera-se que o desvio seja baixo também devido à baixa intervariabilidade de parâmetros PK discutidos no presente documento acima.

[0343] Visto que o dispositivo pode ser configurado para administrar qualquer quantidade precisa consistentemente para exibir qualquer perfil PD pré-selecionado no paciente, o dispositivo e o método apresentados no presente documento podem realizar um perfil PD pré-selecionado que pode ser finamente controlado para ser: dentro de um nível mais baixo do que um nível mínimo de um

efeito terapêutico (abaixo da janela terapêutica); variação dentro de um nível mínimo do referido efeito terapêutico a um nível máximo do referido efeito terapêutico no qual um efeito adverso é aceitável, a saber, substancialmente baixo ou não exibido ou não percebido (dentro da janela terapêutica); e dentro de um nível mais alto do que um nível mínimo de um efeito adverso (acima da janela terapêutica).

[0344] Conforme discutido no presente documento acima, de acordo com algumas aplicações, o perfil PD pré-selecionado corresponde à janela terapêutica do agente no paciente, a saber, varia dentro de um nível mínimo de um efeito desejado e um nível de um efeito indesejado.

[0345] Em algumas aplicações, o perfil PD pré-selecionado varia entre um nível mínimo de um efeito desejado a um nível mínimo de um efeito indesejado.

[0346] Em algumas aplicações, o perfil PD pré-selecionado varia entre um nível mínimo de um efeito desejado a um nível mais alta do que um nível mínimo de um efeito indesejado.

[0347] Em algumas aplicações, o perfil PD pré-selecionado varia entre um nível mínimo do efeito terapêutico a um nível máximo do efeito terapêutico no qual um efeito adverso é aceitável.

[0348] Em qualquer perfil PD pré-selecionado, o método e o dispositivo fornecem alta precisão e reprodutibilidade; assim, de acordo com algumas aplicações, o desvio do perfil farmacodinâmico percebido do perfil farmacodinâmico pré-selecionado em qualquer momento é 25% ou menos, 20% ou menos, 10% ou menos ou 5% ou menos abaixo o

perfil PD pré-selecionado, e/ou 25% ou menos, 20% ou menos, 10% ou menos ou 5% ou menos acima referido perfil PD pré-selecionado.

[0349] Um exemplo não limitador de uma condição médica tratável por administração via pulmonar de um agente vaporizável farmaceuticamente ativo, é dor, que é tratável por administração via pulmonar de dronabinol vaporizado de uma unidade de dosagem, conforme apresentado no presente documento.

INTERFACE E SISTEMA:

[0350] A unidade de dosagem (cartucho), dispositivo inalador e métodos apresentados no presente documento são altamente adequados para personalização, autotitulação, mecanização e automatização de um complexo oposto e modo desafiador de administração e tratamento de uma variedade de condições médicas que são tratáveis por inalação de um ou mais agente(s) bioativo(s); enquanto qualquer protocolo de tratamento personalizado de acordo com as diretrizes farmacêuticas e exigências apresenta desafios, um tratamento reproduzível e controlável com base na administração via pulmonar de agentes ativos vaporizados por calor é uma tarefa incomum por quaisquer padrões.

[0351] Uma vez que o problema de exatidão, consistência e reprodutibilidade foi solucionado, como feito, por exemplo, com o dispositivo MDI divulgado no presente documento e em WO/2012/085919; e uma vez que a necessidade por calibrar e pré-definir o dispositivo para permanecer dentro de uma janela terapêutica desejada, com base nos parâmetros experimentais PK/PD amplamente aceitos foi atendida, os presentes inventores conceberam um sistema

integrado que pode controlar o dispositivo para administração via pulmonar de agentes bioativos isolados que utiliza a entrada coletada de uma variedade de fontes para fornecer um tratamento altamente personalizado e efetivo para qualquer paciente, também em tempo real.

[0352] A Figura 6 é um diagrama esquemático de um sistema que compreende um dispositivo MDI, uma interface do médico e/ou uma interface do paciente, de acordo com algumas aplicações.

[0353] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 901 é configurado para comunicação com uma interface do médico 903 e/ou com uma interface do paciente 905. Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 901 é configurado para receber informações de uma ou de ambas as interfaces 903 e/ou 905. Adicional ou alternativamente, o dispositivo MDI 901 é configurado para enviar dados a uma ou ambas as interfaces 903 e/ou 907.

[0354] Em algumas aplicações, a comunicação entre os componentes do sistema é realizada através de um ou mais meios de transferência de dados, tais como uma conexão USB, uma conexão via cabo, uma conexão sem fio, e/ou qualquer protocolo de comunicação sem fio e/ou com fio.

[0355] Em algumas aplicações, a comunicação entre os componentes do sistema é realizada através de um ou mais módulo(s) de comunicação, tais como o módulo de comunicação 907 do dispositivo MDI 901, o módulo de comunicação 909 da interface do médico 903 e/ou o módulo de comunicação 911 da interface do paciente 905.

[0356] Em algumas aplicações, o

dispositivo MDI 901 compreende um controlador 913 configurado, por exemplo, para ativação do aquecimento do palete para, em seguida, vaporizar o agente ativo, controlar o perfil de aquecimento e/ou ativação de calor, controlar um mecanismo de alimentação de cartucho do dispositivo MDI, ler dados a partir de uma memória 919 do dispositivo MDI 901, controlar o uso de energia, e/ou outras funções. Em algumas aplicações, o controlador 913 se comunica com a memória 919. Opcionalmente, a memória 919 é configurada para armazenar dados de prescrição, dados de uso pessoal, detalhes do paciente, parâmetros PD pessoais obtidos do paciente, modificações de dose, regime e/ou de dosagem, parâmetros obtidos do paciente em resposta à mudança no regime e/ou de dosagem e outros valores e/ou informações. Em algumas aplicações, o controlador 913 ativa a administração via pulmonar do agente ativo, de acordo com os dados de dose, regime e/ou de dosagem armazenados na memória 919.

[0357] Em algumas aplicações, a memória 919 é configurada para armazenar dados de uso e/ou dados de resposta do paciente com relação a um regime e/ou de dosagem específico(a) e /ou com relação a perfil PD (desejado) pré-selecionado do agente ativo no paciente.

[0358] Em algumas aplicações, a interface do médico 903 compreendendo, por exemplo, um ou mais dentre um controlador 915, uma memória 921 e/ou um módulo de comunicação 909 é configurada em um computador pessoal (tablet, laptop, computador de mesa ou outros), um dispositivo móvel, tal como um smartphone, um dispositivo portátil, um dispositivo para vestir, um dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado, um monitor clínico ou

hospitalar e/ou qualquer outro dispositivo adequado. Opcionalmente, o médico recebe acesso remoto do dispositivo MDI 901. Adicional ou alternativamente, o médico ativa o dispositivo MDI 901 diretamente. Em algumas aplicações, o médico pré-programa (pré-calibra ou pré-configura) o dispositivo MDI 901 com uma quantidade vaporizada pré-determinada (dose, dosagem e/ou regime) adequada para um paciente individual. Em algumas aplicações, os dados são enviados a partir da interface do médico 903 para a interface do paciente 905, por exemplo, para instruir o paciente ou para efetuar ajustes de pré-configuração.

[0359] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905, compreendendo, por exemplo, pelo menos, um controlador 917, uma memória 923 e/ou um módulo de comunicação 911 é configurada em um computador pessoal (tablet, laptop, computador de mesa ou outros), um dispositivo móvel, tal como um smartphone, e/ou em um dispositivo MDI 901 propriamente.

[0360] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905 recebe uma entrada de informações 929. A entrada de informações pode ser recebida a partir de uma ou mais dentre o paciente, a interface do médico, o servidor de banco de dados e o dispositivo MDI. Exemplos de vários tipos de entrada de informações podem incluir um regime e/ou dosagem definido(a) (s) pelo médico e recebido(a) (s) na interface do médico, um parâmetro PD pessoal atual do paciente, inserido pelo paciente e/ou obtido do paciente, estatísticas pessoais de uso registradas, por exemplo, no servidor de banco de dados e/ou na memória do dispositivo MDI, uma indicação de duração de inalação e/ou volume de inalação detectado(a) (s) pelo dispositivo MDI, e/ou outros tipos de entrada de informações.

[0361] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905 comprehende uma tela de exibição 927.

[0362] Opcionalmente, a tela de exibição é uma tela interativa, por exemplo, uma tela de toque de um smartphone, um dispositivo de mão, um dispositivo móvel, um dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado.

[0363] Em alguns casos, certas funções, tais como transferência de dados para o médico, acesso ao banco de dados para aquisição de informações, tais como instruções de paciente/usuário, e/ou outras funções são possibilitadas pela interface do paciente 905, enquanto outras funções, como modificação da quantidade vaporizada pré-determinada (dose), dosagem e/ou regime, visualização de protocolos de outros pacientes, e/ou outras funções não são permitidas pela interface do paciente 905. Opcionalmente, o médico estabelece as definições de acesso da interface do paciente por paciente individual.

[0364] Em algumas aplicações, a interface do paciente 905 e/ou dispositivo MDI 901 é(são) configurado(a)(s) para notificar o paciente em todas as ocasiões de administração via pulmonar (inalação).

[0365] Opcionalmente, a notificação é fornecida automaticamente com base em um cronograma de dosagem (regime) armazenado na memória. Adicional ou alternativamente, a notificação é definida pelo paciente. Adicional ou alternativamente, a notificação é emitida pelo médico.

[0366] Em algumas aplicações, um ou mais componente(s) do sistema se comunica(m) com um servidor de banco de dados 925, ao receber informações a partir do banco

de dados e/ou enviar informações para o banco de dados. Em algumas aplicações, o banco de dados comprehende dados individuais do paciente, por exemplo, incluindo o histórico médico do paciente, dados transmitidos pelo dispositivo MDI 901, dados inseridos pelo médico, dados inseridos pelo paciente, e/ou outras informações. Opcionalmente, o servidor de banco de dados é configurado para realizar cálculos sobre os dados. Em algumas aplicações, o servidor de banco de dados 925 comprehende dados coletivos, por exemplo, um ou mais resultados de experimentos clínicos, resultados de outros pacientes, dados de pesquisa, e/ou outros dados. Opcionalmente, o servidor de banco de dados 925 comunica-se com uma pluralidade de sistemas de tratamento utilizados por vários pacientes. Dados de diversas interações entre pacientes e o dispositivo MDI são coletados no banco de dados central, que aprende continuamente os padrões de utilização dos pacientes e recomenda doses, dosagens e/ou regimes adequadamente. Utilizar o banco de dados coletivo de usuários pode melhorar a geração de doses, dosagens e/ou regimes preditivos e precisos para pacientes novos e existentes, melhorando o índice geral de sucesso terapêutico do tratamento.

[0367] Em algumas aplicações, de acordo com os dados pessoais de resposta obtidos do paciente utilizando o dispositivo 901 e/ou a interface do paciente 905, a quantidade vaporizada pré-determinada (dose, dosagem e/ou regime) é automaticamente modificada pelo controlador 917 da interface do paciente e/ou pelo controlador 913 do dispositivo MDI para compensar as configurações inadequadas ou mau uso do dispositivo MDI, por exemplo em uma situação na qual o

paciente não utiliza o dispositivo MDI quando orientado, e/ou o dispositivo MDI é utilizado em um momento diferente do regime pré-definido. Uma ou mais ações podem ser tomadas em resposta, por exemplo, adiamento da próxima dosagem, aumento ou diminuição da próxima dosagem (e/ou dosagens subsequentes), e/ou outras alterações no regime.

[0368] Em algumas aplicações, um paciente que utiliza o dispositivo MDI 901 pode querer agendar sua dose, dosagem e/ou regime, de modo que possíveis efeitos adversos interfiram o mínimo possível nas atividades cotidianas do paciente. Embora certos efeitos adversos sejam toleráveis em um ambiente doméstico ou em determinado momento do dia, e sejam um ônus aceitável pelo alívio dos sintomas, estes efeitos adversos podem ser indesejáveis quando o paciente realiza atividades tais como condução, comparecer às reuniões, e/ou outras atividades. Opcionalmente, pela utilização da interface do paciente 905 e/ou ativação direta do dispositivo MDI 901, o paciente agenda uma dose, dosagem e/ou regime, de modo a interferir o mínimo possível com suas atividades planejadas.

[0369] Adicional ou alternativamente, o dispositivo MDI 901 e/ou a interface do paciente 905 é(são) configurado(a)(s) para imporativamente uma certa dose, dosagem e/ou regime, por exemplo, com base em dados inseridos pelo paciente. Em um exemplo, o paciente insere suas atividades diárias planejadas e o tempo para cada atividade, e a dosagem e/ou regime é(são) automaticamente modificado(a)(s) de acordo. Opcionalmente, a dose, dosagem e/ou regime é(são) automaticamente modificado(a)(s) para garantir que o paciente está em condições adequadas de

realizar a atividade planejada, por exemplo, garantir que o nível de um efeito adverso durante a condução de um veículo seja relativamente baixo ou não seja percebido.

[0370] Em algumas aplicações, o paciente pode voluntariamente modificar a dose, dosagem e/ou regime, por exemplo, utilizando a interface do paciente 905. Opcionalmente, a dimensão das modificações é limitada, para evitar uma condição que ponha o paciente em risco, por exemplo, evitar uma overdose.

[0371] Em algumas aplicações, o paciente pode simplesmente utilizar o dispositivo MDI 901, mesmo quando não for instruído especificamente para tal. Neste caso, a próxima dosagem e/ou regime pode(m) ser automaticamente modificado(a) (s) em resposta ao uso. Opcionalmente, o paciente é notificado a respeito das modificações na dosagem e/ou no regime através da interface do médico 905. Adicional ou alternativamente, o médico é notificado sobre estas mudanças, por exemplo, através da interface do médico 903.

[0372] A Figura 7 é um fluxograma de um método para prescrição de um regime a um paciente utilizando um dispositivo MDI para administração de, pelo menos, um agente ativo, de acordo com algumas aplicações.

[0373] Em algumas aplicações, um médico pode decidir tratar um paciente através de uma administração via pulmonar de um ou mais agente(s) ativo(s), através de um dispositivo MDI (1001).

[0374] Em algumas aplicações, os dados do paciente, tais como um ou mais dentre, por exemplo, variáveis PK (p.ex., idade, gênero, BMI, etc.), situação patofisiológica, variáveis farmacogenômicas e/ou

farmacogênicas e/ou outros parâmetros são inseridas no sistema (1003), por exemplo, pelo médico e/ou outros funcionários clínicos. Opcionalmente, os parâmetros do paciente e variáveis pessoais são inseridos utilizando a interface do médico.

[0375] Em algumas aplicações, uma dose, dosagem e/ou regime sugerido é(são) gerado(a)(s) (1005). Opcionalmente, a dose, dosagem e/ou regime é(são) gerado(a)(s) automaticamente, por exemplo, por um software da interface do médico. Adicional ou alternativamente, a dose, dosagem e/ou regime é(são) planejado(a)(s) pelo médico. Em algumas aplicações, a dose, dosagem e/ou regime é(são) gerado(a)(s) através do pareamento dos dados inseridos do paciente com uma dose, dosagem e/ou regime pré-definido, utilizando dados de um banco de dados, ou de acordo com dados pessoais de resposta, ou, por exemplo, de acordo com uma tabela de consulta.

[0376] Em algumas aplicações, uma simulação de um perfil PK/PD esperado do paciente para a dose, dosagem e/ou regime selecionado é produzida (1007). Em algumas aplicações, um perfil PK/PD esperado, incluindo, por exemplo, efeitos terapêuticos e/ou adversos, é simulado. Em algumas aplicações, uma janela terapêutica é selecionada pela correlação do perfil farmacodinâmico e/ou do perfil farmacocinético e dos dados pessoais do paciente. Opcionalmente, as simulações de perfil pré-selecionado e/ou a janela terapêutica pré-selecionada é(são) exibida(s) de forma gráfica para o método, por exemplo, em uma tela de exibição na interface do médico. Ao considerar as simulações, um médico pode decidir modificar a dose, dosagem e/ou regime

para melhor adequação (personalização) ao paciente (1009). Em alguns casos, o médico pode decidir alterar a dosagem proposta e/ou parâmetros de regime, tais como um ou mais dentre dosagem, regime ou duração total do tratamento, e/ou outros parâmetros de tratamento.

[0377] Em alguns casos, o tratamento inclui a administração de dois ou mais agentes bioativos, dois ou mais paletes, de forma simultânea ou sequencial, para obter um efeito terapêutico desejado no paciente. O sistema, de acordo com algumas aplicações, fornece a habilidade de utilizar o MDI para administração de mais de um agente farmaceuticamente ativo (a partir de um ou mais palete(s)) em qualquer proporção ou quantidade vaporizada pré-determinada, de modo a exibir um perfil PD pré-selecionado (p.ex., manter um paciente individual dentro de uma janela terapêutica calculada conforme o paciente). Em algumas aplicações, dosagens diferentes são administradas de forma seletiva de acordo com um regime, de modo a evitar efeitos adversos e manter o alívio de sintomas.

[0378] Em algumas aplicações, a dose, dosagem e/ou regime selecionado (e opcionalmente refinado) é(são) prescrito(a)(s) ao paciente (1011).

[0379] Em algumas aplicações, como acompanhamento e por um período de tempo no qual o paciente é tratado (p.ex., várias horas, por todo um dia, uma semana, um mês e/ou períodos intermediários, períodos mais longos ou mais curtos), o médico recebe uma ou mais indicações, tais como indicações relacionadas à utilização geral do dispositivo por parte do paciente, indicações relacionadas à dose, dosagem e/ou regime administrado(a)(s) ao paciente,

unidades de dosagem utilizadas pelo paciente, um ou mais parâmetro(s) PD pessoal(ais) do paciente, por exemplo, relativo(s) à presença de efeitos adversos, tais como nível psicoativo e/ou indicações relacionados à intensidade do sintoma como, por exemplo, nível de dor, e/ou nível de um ou mais biomarcador(es) e/ou outras indicações (1013). Opcionalmente, uma ou mais indicação(ões) é(são) fornecida(s) em tempo real. Adicional ou alternativamente, as indicações são fornecidas ao fim de uma administração via pulmonar do agente. Adicional ou alternativamente, as indicações são fornecidas mediante solicitação do médico.

[0380] Adicional ou alternativamente, o paciente decide quando enviar as notificações ao médico.

[0381] Em algumas aplicações, as indicações são transmitidas ao médico pelo dispositivo MDI e/ou pela interface do paciente, automaticamente e/ou em resposta a uma instrução do médico e/ou paciente. Opcionalmente, uma ou mais indicação(ões) é(são) armazenada(s) no banco de dados para referência futura.

[0382] Em algumas aplicações, com base nas indicações fornecidas, a dose, dosagem e/ou regime é(são) ajustado(a)(s) ou modificado(a)(s) (1015). Opcionalmente, a modificação é realizada em tempo real. Em algumas aplicações, uma dose, dosagem e/ou regime específica(o) é(são) modificado(a)(s), opcionalmente em tempo real. Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) considerando os limites superior e inferior de parâmetro PD definidos individualmente por paciente. Um limite superior pode permitir uma dose, dosagem e/ou regime acima do(s) qual(ais) efeitos adversos substanciais estão presentes. Um

limite inferior pode permitir uma dosagem e/ou regime abaixo do(s) qual(ais) um sintoma, destinado ao tratamento pela administração do agente ativo, não é aliviado de forma adequada.

[0383] As Figuras 8A-D são um diagrama esquemático (FIG. 8A) e capturas de tela (Figuras 11B-D) de uma interface do médico para seleção e prescrição de uma dose, dosagem e/ou regime a um paciente, de acordo com algumas aplicações.

[0384] A Figura 8A ilustra uma exibição geral 1107 de uma interface do médico. Em algumas aplicações, os dados do paciente são inseridos pelo médico através da entrada de dados 1109.

[0385] Em algumas aplicações, uma exibição gráfica de um perfil farmacocinético esperado e/ou pré-selecionado 1111 e/ou um perfil farmacodinâmico esperado e/ou pré-selecionado 1113 é apresentada ao médico. Opcionalmente, um ou mais perfis são exibidos, juntos ou separados, em relação a uma série de tempo 1115 incluindo, por exemplo, uma duração (p.ex., escala horária) em que o paciente é tratado. Em algumas aplicações, uma janela terapêutica 1117 é definida, configurando um limite superior 1119 e um limite inferior 1121.

[0386] Em algumas aplicações, a dose, dosagem e/ou regime é(são) selecionado(a)(s), de modo a adequar os perfis PK/PD esperados e/ou pré-selecionados a um intervalo da janela terapêutica 1117.

[0387] Em algumas aplicações, um limite é definido como um valor constante, apresentado como uma linha reta, por exemplo, conforme exibido na Figura 8A.

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

[0388] Em algumas aplicações, por exemplo, ao refinar uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente (dose, dosagem e/ou regime) para um paciente individual, um médico pode realizar aumento e/ou diminuição do limite 1119 e/ou limite 1121, aumento e/ou diminuição dos picos do perfil 1113 e/ou do perfil 1111, prolongando e/ou encurtando a duração de um tratamento ao longo do eixo tempo, e/ou outras modificações.

[0389] Deve-se notar que a representação gráfica é mostrada neste documento como um exemplo, e que várias representações gráficas, tais como um gráfico de barras, podem ser utilizadas. Em algumas aplicações, o perfil 1111 e/ou o perfil 1113 podem ser apresentados de forma não

contínua, por exemplo, como um conjunto de pontos.

[0390] A Figura 8B ilustra uma simulação de um perfil farmacocinético esperado de um paciente utilizando uma quantidade vaporizada pré-determinada administrada de acordo com um regime pré-determinado, de acordo com algumas aplicações. Neste exemplo de uma tela de interface do médico, um médico pode inserir os dados do paciente 1101 (tais como gênero, peso, altura, medicamento administrado, ID do paciente e/ou outros dados), e obter uma extração do perfil farmacocinético do paciente individual, conforme mostrado, por exemplo, pelo gráfico 1103, simulando a concentração de plasma de um agente ativo no paciente no decorrer do tempo.

[0391] Similarmente, a Figura 8C ilustra uma extração de perfil farmacodinâmico esperada 1105 do paciente individual, mostrando um nível de efeito adverso no paciente no decorrer do tempo.

[0392] A Figura 8D mostra uma captura de tela da interface do médico, de acordo com algumas aplicações. Um perfil farmacocinético simulado é representado pelo gráfico 1103 e um perfil farmacodinâmico simulado é representado pelo gráfico 1105, exibidos em um eixo de séries de tempo 1115, neste exemplo representando um período de 8 horas. Uma escala de parâmetro farmacodinâmico do paciente é visualmente dividida em seções, indicando, por exemplo, um estado "com dor" (abaixo de um nível de efeito terapêutico), indicando um estado "ideal" (dentro da janela terapêutica) e indicando, por exemplo, um estado "psicoativo" (acima de um nível de efeito adverso) como definido conforme o paciente individual, e os perfis PK/PD simulados conforme os gráficos

exibidos, em relação a estas seções. Nesta simulação, uma primeira dose é fornecida em 8:00, resultando em mudança de ambos os parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos, subindo a partir da seção "com dor" para a seção "ideal". Uma segunda dosagem, fornecida às 11:00, demonstra manter o paciente dentro do estado "ideal" (janela terapêutica).

[0393] A Figura 9 é um fluxograma de um método para obter dados de resposta de um paciente e modificar/ajustar uma dosagem e/ou regime adequadamente, de acordo com algumas aplicações.

[0394] Em algumas aplicações, um parâmetro PD pessoal do paciente é obtido (1201).

[0395] Em algumas aplicações, o parâmetro PD refere-se a um efeito adverso como, por exemplo, um nível psicoativo, um efeito terapêutico tal como um nível de dor, e/ou uma mudança em qualquer um destes níveis respectivos. O parâmetro PD pode incluir uma quantificação absoluta do nível, e/ou uma quantificação relativa do nível, avaliada, por exemplo, em relação a um nível medido antes da administração da dosagem única e/ou antes de uma administração da dosagem e/ou regime. O parâmetro PD pode ser obtido antes, durante e/ou depois de uma administração de dosagem única e/ou antes, durante e/ou depois de uma administração de dosagem e/ou regime e/ou antes, durante e/ou depois de um período de tempo geral sobre o qual o tratamento é fornecido ao paciente.

[0396] Em algumas aplicações, o parâmetro PD é fornecido diretamente pelo paciente, por exemplo, utilizando a interface do paciente. Em algumas aplicações, o paciente pode ajustar manualmente uma representação visual do parâmetro PD, com base em uma determinação pessoal do nível

do parâmetro PD. Em um exemplo, o paciente pode elevar ou diminuir uma barra em um gráfico que indica um nível de dor, por exemplo, em uma tela de toque de um telefone celular e/ou qualquer outro dispositivo pessoal no(s) qual(ais) a interface do paciente está configurada.

[0397] Em algumas aplicações, pacientes impossibilitados de articular os níveis do parâmetro PD podem utilizar um conjunto interativo de ferramentas para auxiliar na determinação de seu nível atual do parâmetro PD, por exemplo, como descrito abaixo neste documento.

[0398] Adicional ou alternativamente a um parâmetro PD pessoalmente percebido e consciente, indicado pelo paciente, um parâmetro PD pessoal como, por exemplo, um biomarcador, é obtido pela interface do paciente e/ou pelo sistema, por exemplo, utilizando um sensor. Em algumas aplicações, um ou mais componente(s) padrão de um telefone celular e/ou computador pessoal, em que a interface do paciente está configurada, agem como sensores para obtenção do parâmetro. Alguns componentes que podem ser utilizados como sensores para obter parâmetros PD do paciente podem incluir: uma tela de toque, que pode ser utilizada, por exemplo, para avaliar destreza, coordenação olhos-mãos, e/ou um estado de memória e cognição; um giroscópio, acelerômetro, sensor de proximidade e/ou sensor de gestos, como um sensor infravermelho pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar habilidades motoras; uma câmera e/ou fonte de iluminação pode ser utilizada, por exemplo, para detectar acompanhamento visual, variância de sacada, expansão vascular ocular, dilatação e/ou pulsação de pupila; uma iluminação RGB pode ser utilizada, por exemplo, para avaliar percepção ambiental;

um magnetômetro e/ou GPS pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar orientação; um alto-falante e/ou microfone pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar habilidades auditivas e/ou orais; um sensor de temperatura e/ou umidade pode ser utilizado, por exemplo, para avaliar temperatura corporal.

[0399] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI é configurado para obter dados pessoais de resposta. Em um exemplo o dispositivo MDI compreende um sensor de fluxo e/ou um sensor de pressão.

[0400] Opcionalmente, uma indicação do paciente referente à respiração é obtida pela utilização do sensor de fluxo e/ou pressão. Em algumas aplicações, o sensor é adaptado para detectar um volume de inalação. Uma vez que a correlação pode existir entre o volume de inalação e um parâmetro PD, como nível de dor, em algumas aplicações, uma medição de fluxo e/ou pressão é(são) iniciada(s) para determinar um parâmetro PD no paciente.

[0401] Quando um ou mais parâmetro(s) PD pessoal(is) são obtido(s), a dosagem e/ou regime pode(m) ser modificado(a)(s) adequadamente (1203). Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s), por um lado, para melhorar ou alterar, de alguma forma, uma condição do paciente com base na indicação fornecida, e, por outro lado, para alcançar um perfil farmacodinâmico pré-selecionado, como manter um paciente dentro da janela terapêutica - entre um limite inferior de um efeito terapêutico que forneça alívio de um sintoma, e um limite superior de um efeito adverso em que o nível do efeito adverso seja ainda tolerável. Em algumas aplicações, o dispositivo MDI pode ser configurado de modo que, quando abaixo de um efeito terapêutico mínimo, as

informações inseridas pelo paciente possam elevar a dose e/ou ajustar o regime no(s) quesito(s) frequência e/ou quantidade. Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) para obter um nível acima de um efeito terapêutico mínimo.

[0402] Adicional ou alternativamente, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) tanto quanto for permitido pelo nível máximo de um efeito adverso.

[0403] As figuras 10A-E são capturas de tela de uma interface do paciente (Figuras 10A, Fig. 10C e Fig. 10E), e representações gráficas de perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos esperados do paciente, antes e depois da obtenção das informações inseridas do parâmetro PD pessoal do paciente (10B e 10D respectivamente), de acordo com algumas aplicações.

[0404] A figura 10B apresenta um regime calculado de 3 horas para um determinado paciente (Paciente X, 35 anos de idade, IMC = 22). De acordo com um exemplo para um regime calculado, para manter o Paciente X dentro da janela terapêutica por 3 horas efetuando-se um perfil PK apresentado pela curva vermelha na Fig. 10B, o Paciente X deve ser submetido à administração via pulmonar de um agente ativo utilizando um dispositivo MDI, de acordo com algumas aplicações, nos seguintes horários e dosagens: 00 minutos - 1,2 mg; 10 minutos - 1,0 mg; 60 minutos - 0,5 mg. A curva azul representa um exemplo para um perfil PD calculado nas dosagens indicadas. Conforme visto, o regime calculado mantém o Paciente X dentro dos níveis de limite, mais especificamente, abaixo do nível de efeito adverso e acima do nível de efeito terapêutico; particularmente em uma janela terapêutica 1303 que varia entre 2,5 e 7,5 na escala de efeito

psicoativo adverso exemplificado.

[0405] Na figura 10C, durante e/ou após o tratamento, o Paciente X indica um desejo de mudar o limite de efeito adverso, por exemplo, elevando uma barra de nível de psicoatividade 1301 na tela da interface do paciente. Ao elevar a barra, o paciente pode indicar que deseja aumentar o nível tolerável de um efeito psicoativo adverso. A janela terapêutica, conforme exibida na Fig. 10D, é redefinida com base nos dados inseridos pelo paciente - por exemplo, a janela reduz para um intervalo de 2,5 a 5 na escala de psicoatividade. A dosagem e/ou regime atualmente administrada(o)(s) pode(m), então, ser modificada(o)(s) de acordo. Por exemplo, uma quantidade vaporizada pré-determinada planejada para administração via pulmonar em, por exemplo, 60 minutos a partir da administração via pulmonar inicial, é reduzida de 0,5 mg para 0,3 mg, na tentativa de diminuir o nível de um efeito adverso (efeito psicoativo) sentido pelo paciente.

[0406] Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) automaticamente, com base nas informações passadas pelo paciente. Adicional ou alternativamente, as informações passadas pelo paciente e/ou os perfis simulados são transferidos, automaticamente e/ou mediante solicitação do paciente, ao médico, e o médico modifica o regime.

[0407] Deve-se notar que a sensibilidade de um paciente ao efeito adverso e/ou terapêutico pode(m) variar durante o dia para um paciente que, por exemplo, demonstre alta sensibilidade a dor à noite, diminuição de habilidades cognitivas pela manhã, e logo, menos suscetível

a um efeito terapêutico à noite, ou mais suscetível a um efeito adverso pela manhã.

[0408] Adicional ou alternativamente a um nível de efeito adverso, um paciente pode indicar seu nível de efeito terapêutico e/ou outras condições, e a dosagem e/ou regime será(ão) modificado(a) (s) adequadamente.

[0409] A Figura 10E mostra um exemplo de um aplicativo de interface do paciente, incluindo uma barra de rolagem ajustável 1305, que pode ser movida pelo paciente. Em outras aplicações, o aplicativo apresenta ao paciente uma estimativa de uma condição atual, calculada com base em um ou mais dos seguintes: a dose, dosagem e/ou regime pré-determinado(a) (s), informações prévias obtidas do paciente, por exemplo, incluindo biomarcadores e/ou outros parâmetros PD pessoais diretos e/ou indiretos, tratamento e histórico de efeitos para o paciente individual, registro de utilização do paciente, condição médica do paciente, informações de um banco de dados coletivo, e/ou outras informações.

[0410] Durante o tratamento e/ou logo após o tratamento, o paciente pode arrastar a barra de rolagem para refletir seu perfil PD percebido. Por exemplo, se um paciente sentir um efeito terapêutico completo (p.ex., paciente não sente mais dor), o paciente pode mover a barra de rolagem para um estado "ideal" (p.ex., um estado "psicoativo").

[0411] Utilizando as informações dadas pelo paciente, a interface do paciente pode modificar automaticamente a próxima dosagem e/ou regime. Em algumas aplicações, uma indicação da modificação 1307 é mostrada ao paciente, por exemplo, notificando o paciente que a próxima dosagem aumentou em quantidade. Opcionalmente, o aplicativo

é configurado para solicitar a confirmação 1309 do paciente para alterar a dose, dosagem e/ou regime.

[0412] Em algumas aplicações, as informações fornecidas pelo paciente e/ou as configurações modificadas é(são) automaticamente transferida(s) para a interface do médico. Em alguns casos, o médico pode decidir alterar manualmente as configurações de dosagem e/ou regime recentemente definidas.

[0413] A Figura 11 é um fluxograma de um método para medição de um ou mais biomarcadores utilizando um dispositivo portátil pessoal e/ou utilizando o dispositivo MDI, e modificando a dose e/ou o regime adequadamente, de acordo com algumas aplicações.

[0414] Em algumas aplicações, um ou mais biomarcador(es) é(são) medido(s) 1401. Em algumas aplicações, os biomarcadores indicam a existência e/ou extensão dos efeitos adversos em um paciente tratado. Opcionalmente, as medições de biomarcadores são utilizadas para determinar uma janela terapêutica para um paciente individual, e/ou para controlar a dosagem e/ou o regime para manter o paciente dentro da janela terapêutica.

[0415] Os efeitos adversos, tais como deficiência cognitiva e outros efeitos psicoativos, podem variar de paciente para paciente, devido à diversas características genéticas e biológicas. Portanto, em algumas aplicações, biomarcadores individuais, tais como marcadores CNS, são obtidos do paciente, utilizando, por exemplo, um ou mais sensor(es) no sistema, e/ou um ou mais sensor(es) configurado(s) no dispositivo de interface do paciente, tais como sensores de telefone celular, por exemplo, conforme

descrito anteriormente neste documento.

[0416] Alguns métodos não invasivos de avaliação de biomarcadores podem incluir um ou mais dentre avaliação de movimento ocular sacádico (como movimento sacádico), teste de memória, rastreamento adaptativo, avaliação de toque de dedos, avaliação de balanço corporal, correspondência de escala analógica visual, e/ou outros métodos de avaliação.

[0417] Em algumas aplicações, diversos testes de biomarcador não invasivo conhecidos na técnica, tais como testes cognitivos, podem ser realizados, incluindo, por exemplo, teste de tempo de reação, atenção, amplitude visual-espacial, recordação de nome, recordação narrativa, recordação facial, associação nome-rosto, construção, fluência verbal, denominação de objetos, memória implícita, raciocínio lógico e/ou outros testes cognitivos.

[0418] Em algumas aplicações, as medidas de biomarcadores são comunicadas ao médico (1403). Opcionalmente, as medidas de parâmetro PD são armazenadas em uma memória no dispositivo MDI e/ou uma memória da interface do paciente. Adicional ou alternativamente, as medidas de parâmetro PD são enviadas a um banco de dados. Opcionalmente, as medidas de parâmetro PD são comparadas a medidas de parâmetro PD armazenadas no banco de dados, incluindo, por exemplo, medidas de parâmetro PD do paciente individual, medidas de parâmetro PD de outros pacientes, medidas de parâmetro PD a partir de literatura, etc.

[0419] Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) de acordo com as medidas de parâmetro PD (1405).

[0420] As Figs. 12A-C são capturas de tela de uma interface do paciente que compreendem várias aplicações para obtenção de dados de parâmetro PD e/ou para auxiliar um paciente na determinação de uma quantidade vaporizada do agente (dosagem e/ou regime), de acordo com algumas aplicações.

[0421] No aplicativo mostrado neste documento para fins de exemplo, que pode ser instalado em um dispositivo pessoal portátil, como telefone celular e/ou tablet, um paciente realiza uma ou mais tarefa(s) de forma interativa, que pode(m) ser incorporada(s) como parte de um jogo ou similar, com base no parâmetro PD pessoal que pode ser avaliado com base na tarefa. Em algumas aplicações, um nível de efeito adverso, como um nível psicoativo do paciente, é automaticamente deduzido pelo aplicativo. Adicional ou alternativamente, o aplicativo auxilia o paciente na articulação de seu efeito adverso e/ou terapêutico, que pode(m), em seguida, ser fornecido(s) como informação ao sistema.

[0422] As tarefas mostradas neste documento, por exemplo, incluem rastrear um alvo com um dedo (Fig. 12A), visualmente rastrear um alvo (Fig. 12B), alinhar um alvo (Fig. 12C).

[0423] Outros aplicativos podem incluir, por exemplo, várias medições de parâmetro PD pessoal, utilizando atividades e métodos conhecidos na técnica, tais como condução simulada, separação de cartas, teste de habilidade aritmética, estimativa de tempo, cópia de símbolos, rastreamento adaptativo, tempo de reação, habilidades visuais e/ou vocabulares e/ou outros aplicativos,

por exemplo, conforme descrito anteriormente neste documento.

[0424] A figura 13 é um diagrama esquemático de um dispositivo inalador, configurado para fornecer administração via pulmonar automatizada e controlada de um ou mais agente(s) ativo(s), de acordo com algumas aplicações;

[0425] Em algumas aplicações, o dispositivo 1601 compreende um distribuidor de unidade de dosagem 1603, p.ex., um distribuidor para a paleta que contém o agente farmaceuticamente ativo e permite que o agente farmaceuticamente ativo seja vaporizado a partir do referido distribuidor. Em algumas aplicações, o distribuidor de unidade de dosagem compreende, ou comunica-se com uma fonte de, pelo menos, um paleta a partir da qual o agente ativo é originado, e um mecanismo para processamento da unidade de dosagem e para obtenção de um agente ativo administrável, por exemplo, conforme descrito anteriormente neste documento.

[0426] O paleta pode compreender várias formas como, por exemplo, um volume sólido, partículas sólidas ou pó. Opcionalmente, o paleta é contida dentro de um cartucho, cápsula e/ou outros recipientes. Em algumas aplicações, o mecanismo de processamento inclui um ou mais dentre, por exemplo, aquecimento (p.ex., para vaporização), transformação em aerossol, causando uma reação química, por exemplo, pela mistura com outros materiais, liberação do agente bioativo a partir de um recipiente, por exemplo, através de abertura de uma cápsula, propulsão por pressão, mobilização e/ou outros tipos de processamento. Alternativamente, o agente ativo já está em um formato pronto para uso e não requer qualquer processamento antes da

administração ao usuário através do aquecimento do palete.

[0427] Em algumas aplicações, o dispositivo inalador 1601 é um dispositivo MDI que compreende uma entrada 1605. Opcionalmente, a entrada 1605 é configurada para receber dados a respeito de uma dosagem e/ou regime, de acordo com qual agente ativo será administrado ao paciente. Adicional ou alternativamente, a entrada 1605 é configurada para receber uma ou mais indicação(ões) a partir de um sensor (não exibido na FIG. 13), compreendido no dispositivo 1601 e/ou configurado externamente ao dispositivo 1601.

[0428] Em algumas aplicações, o dispositivo inalador 1601 compreende um controlador 1607, configurado para iniciar e/ou modificar e/ou cessar a administração via pulmonar do agente farmaceuticamente ativo. Em algumas aplicações, o controlador 1607 opera o distribuidor da unidade de dosagem 1603, por exemplo, ativando o aquecimento do palete através de um elemento de aquecimento, tal como um elemento de aquecimento resistivo. Em algumas aplicações, o controlador 1607 ativa a administração de uma quantidade vaporizada pré-determinada do agente como, por exemplo, a dose e/ou regime recebido(a)(s) como informação. Em algumas aplicações, o controlador 1607 controla o fluxo do agente ativo, por exemplo, através da ativação de uma ou mais válvula(s). Em algumas aplicações, o controlador é adaptado para liberar o agente com base em uma taxa de fluxo atual.

[0429] Em algumas aplicações, o dispositivo inalador 1601 compreende uma saída 1609.

[0430] Opcionalmente, a saída 1609 é configurada como um bocal encaixável pelo paciente. Alternativamente ao bocal, a saída 1609 pode ser configurada

como uma máscara respiradora, um dispositivo tipo chupeta para bebês, e/ou outras estruturas adequadas para administração do fluxo de vapores para o paciente.

[0431] Em algumas aplicações, os componentes do dispositivo 1601, como o distribuidor de unidade de dosagem e/ou o controlador e/ou outros componentes, está(ão) contido(s) em um invólucro 1611. Opcionalmente, o invólucro possui formato e tamanho para ser utilizado como um dispositivo manual.

[0432] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI 1601 compreende um mecanismo de controle de fluxo.

[0433] Opcionalmente, o fluxo de vapores é controlado utilizando uma ou mais válvula(s). Em algumas aplicações, o fluxo é selecionado e/ou modificado conforme o paciente individual, por exemplo, temporizando a administração e permitindo o fluxo do agente ativo ao paciente apenas durante a inalação do paciente, indicado, por exemplo, por um sensor incorporado no dispositivo. Em algumas aplicações, o dispositivo é configurado para modificar o fluxo para permitir que o paciente identifique, instintivamente, quando cessar a inalação, quando inalar mais profundamente, e/ou mudar o ritmo respiratório e/ou intensidade. Em um exemplo, um pulso de maior volume de fluxo é administrado pelo dispositivo para indicar ao paciente para cessar a inalação.

[0434] Em algumas aplicações, o fluxo é selecionado e/ou modificado para reduzir uma quantidade do agente ativo que permanece preso dentro do trato de saída do dispositivo, e não é administrado ao paciente. Em alguns casos, a quantidade do agente ativo preso é reduzida a uma

quantidade conhecida e pré-definida através do controle do fluxo.

[0435] Em algumas aplicações, o fluxo é controlado pelo controlador 1607. Opcionalmente, o fluxo é controlado de acordo com os dados recebidos na entrada 1605, dados adquiridos por um sensor, e/ou outras indicações.

[0436] Uma vantagem potencial de um dispositivo que comprehende um mecanismo de controle de fluxo, operável conforme um paciente individual, pode incluir melhor precisão de administração ao paciente, em relação à temporização e/ou quantidades vaporizadas pré-determinadas do agente ativo administradas pelo dispositivo, melhorando o desempenho do sistema/ dispositivo MDI.

[0437] A figura 14A é um diagrama esquemático de uma configuração de um dispositivo inalador 1701, que pode ser um dispositivo MDI, de acordo com algumas aplicações.

[0438] Nesta configuração, o distribuidor de unidade de dosagem 1703 comprehende uma unidade de dosagem (cartucho) 1705, um elemento de aquecimento 1707, e um alimentador 1709 que desloca o cartucho da unidade de dosagem em relação ao elemento de aquecimento 1707, por exemplo, para entrar em contato ou em proximidade com o elemento de aquecimento.

[0439] Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento é configurado para fornecer aquecimento localizado, por exemplo, por condução, convecção e/ou radiação. Em algumas aplicações, um palete é aquecido suficientemente rápido até uma temperatura adequada para formação de vapores de um agente farmaceuticamente ativo

vaporizável contido na referida substância. Em algumas aplicações, o palete é organizado como um elemento móvel, que pode ser ativado de forma seletiva e/ou local. Opcionalmente, o palete é organizado em formas compactas. Opcionalmente, cada forma representa uma quantidade vaporizada pré-determinada.

[0440] Em algumas aplicações, os vapores liberados do palete aglomeram-se no interior de uma câmara de vapor 1711, a partir da qual viajam até o paciente através de um fluxo de saída.

[0441] Opcionalmente, uma válvula 1713 é posicionada ao longo do trato para controlar a taxa do fluxo.

[0442] Em algumas aplicações, o dispositivo 1701 compreende um bocal 1715 a partir do qual os vapores são administrados ao paciente em resposta à inalação. Alternativamente, o bocal 1715 pode ser acoplado a outros elementos, por exemplo, uma máscara e/ou cânula nasal, com suplemento de oxigênio opcional, por exemplo, para administrar terapia a pacientes debilitados. Opcionalmente, o bocal está em comunicação fluida com a válvula 1713.

[0443] Em algumas aplicações, o dispositivo 1701 compreende uma fonte de energia 1717, por exemplo, uma bateria, uma mola manualmente enrolada e/ou uma tomada.

[0444] Em algumas aplicações, o dispositivo 1701 compreende um controlador 1719, por exemplo, conforme descrito acima, configurado para controlar um ou mais dentre a válvula 1713, a fonte de energia 1717, e/ou o distribuidor da unidade de dosagem 1703 como um todo e/ou controlar separadamente os componentes do distribuidor da unidade de dosagem. Em algumas aplicações, o controlador 1719

verifica se um cartucho da unidade de dosagem está autorizado para uso.

[0445] Em algumas aplicações, o controlador 1719 está em comunicação com a memória 1721, que pode ser lida pelo controlador e/ou receber gravação.

[0446] A figura 14B mostra uma unidade de dosagem 1723, compreendendo uma pluralidade de paletes distintos 1725. Cada palete 1725 contém uma ou mais seção(ões) ou área(s) 1727 destinada(s) à vaporização, um ou mais agente(s) bioativo(s) isolado(s) fechado(s) dentro de um elemento de aquecimento 1729 que funciona como o invólucro do palete. Em algumas aplicações, o elemento de aquecimento 1729 possui formato de gaiola ou rede de arames que embrulha o palete. Em algumas aplicações, para vaporizar o agente ativo, uma corrente elétrica é passada através do elemento de aquecimento 1729, aquecendo o palete carregado contido no interior da unidade de dosagem individual específica. Os vapores produzidos são opcionalmente coletados em uma câmara de vapor e administrados ao paciente.

[0447] Uma vantagem potencial de unidades de dosagem aquecidas individualmente pode incluir controle mais preciso sobre as quantidades vaporizadas pré-determinadas do agente bioativo administradas ao paciente, por exemplo, em comparação a uma tira móvel das unidades de dosagem aquecida por um elemento de aquecimento estacionário. O carregamento e aquecimento individual de uma unidade de dosagem específica em um tempo específico pode melhorar a precisão do dispositivo MDI.

[0448] A figura 15 é um fluxograma de um método de tratamento de um paciente individual utilizando um

sistema de acordo com a Figura 6, mantendo o paciente dentro de uma janela terapêutica personalizada, de acordo com algumas aplicações.

[0449] Em algumas aplicações, o dispositivo MDI é programado com uma quantidade vaporizada pré-determinada (dosagem e/ou regime) (1801). Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são) configurado(a)(s) no dispositivo inalador pelo médico, manualmente (como através do acionamento de botões no próprio dispositivo) e/ou utilizando a interface do médico. Adicional ou alternativamente, a dosagem e/ou regime é(são) configurado(a)(s) no dispositivo MDI de acordo com as instruções enviadas a partir da interface do paciente.

[0450] Em algumas aplicações, o dispositivo é ativado para administrar o agente ativo ao paciente (1803). Em algumas aplicações, dados de resposta diretos e/ou indiretos do paciente são obtidos em tempo real (1805). Opcionalmente, dados de resposta são obtidos após uma administração via pulmonar (sessão de inalação). Um tratamento pode iniciar-se, tipicamente, com uma administração via pulmonar, e terminar entre 5 e 20 minutos depois, por exemplo, quando o perfil farmacodinâmico pré-selecionado for totalmente manifestado para o agente ativo e/ou em um momento posterior. Adicional ou alternativamente, dados de resposta são obtidos sobre uma série de administrações via pulmonar, por exemplo, por um período de tempo de 1 hora, 3 horas, 5 horas, 9 horas, 12 horas ou períodos de tempo maiores, menores ou intermediários. Um protocolo pode incluir, por exemplo de 5 a 10 administrações via pulmonar por dia, em intervalos de tempo que variam entre

15 e 180 minutos entre administrações pulmonares sucessivas.

[0451] Em algumas aplicações, os dados de resposta obtidos dos pacientes incluem parâmetros PD pessoais, tais como efeitos terapêuticos, por exemplo, intensidade de sintomas, e/ou efeitos adversos, por exemplo, estado psicoativo do paciente.

[0452] Em algumas aplicações, a interface do paciente interage com o paciente para obter os dados de resposta. Em algumas aplicações, perguntas destinadas ao paciente, referentes ao seu estado atual, são exibidas em uma tela, e o paciente responde a estas perguntas. Estas perguntas podem ser apresentadas, por exemplo, na forma de uma barra indicativa de nível de dor, por exemplo, que o paciente pode elevar e/ou baixar. Adicional ou alternativamente, dados de resposta são obtidos por um ou mais aplicativo(s), como jogos, com o(s) qual(is) o paciente interage. Opcionalmente, níveis de biomarcadores não invasivos são estimados pela análise das informações inseridas pelo paciente ao interagir com a interface de usuário. Adicional ou alternativamente, os dados de resposta do paciente são obtidos pela medição de vários biomarcadores utilizando um ou mais sensor(es), por exemplo, utilizando componentes de um smartphone, um dispositivo manual, um dispositivo portátil, um dispositivo para vestir ou um dispositivo ocular integrado, que agem como sensores biomarcadores não invasivos.

[0453] Em algumas aplicações, os parâmetros PD pessoais são obtidos periodicamente, por exemplo, duas vezes ao dia, diariamente, semanalmente, mensalmente, mediante solicitação antes de uma dosagem e/ou uma série de dosagens, por exemplo, antes e/ou depois de

alterações na dosagem e/ou regime, ou outros.

[0454] Em algumas aplicações, em resposta aos parâmetros PD, uma dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) (1809). Opcionalmente, a dosagem e/ou regime é(são) modificado(a)(s) para alcançar um efeito desejado, por exemplo, redução do nível de dor do paciente, ao mesmo tempo mantendo o paciente dentro de uma janela terapêutica. Em algumas aplicações, a dosagem e/ou regime é(são) iterativamente modificado(a)(s) pela interface do paciente. Modificações podem ocorrer em uma pluralidade de vezes, por exemplo, durante, entre ou após uma ou mais administração(ões) via pulmonar e/ou por todo um período de tempo total de um tratamento (dias, semanas, meses, anos) durante o qual o paciente é tratado. A modificação é limitada por cortes de segurança, tais como dosagens que podem colocar o paciente em risco.

[0455] Em algumas aplicações, a interface do paciente e/ou o dispositivo inalador (ou MDI) lembra(m) o paciente de realizar uma ou mais administração(ões) via pulmonar (1811). Estes lembretes podem ser fornecidos como um sinal visual (por exemplo, indicação luminosa), som, vibração, notificação em dispositivo portátil/manual, p.ex., smartphone, dispositivo portátil, dispositivo para vestir, dispositivo de pulso ou um dispositivo ocular integrado, ou uma combinação respectiva.

[0456] Em algumas aplicações, os dados de uso do paciente são registrados e armazenados na memória do dispositivo MDI e/ou na memória da interface do paciente. Opcionalmente, a administração do agente ativo é modificada, potencialmente em tempo real, de acordo com os dados de uso.

Por exemplo, em um caso onde o paciente possa ter perdido uma ou mais administração(ões) via pulmonar, a dosagem e/ou regime pode(m) ser automaticamente modificado(a)(s) para configurar uma administração de, por exemplo, uma quantidade maior de agente ativo em seguida de uma ou mais administração(ões) via pulmonar.

[0457] Em algumas aplicações, qualquer uma ou mais dentre as ações descritas em 1801-1811 podem ser repetidas. De forma vantajosa, a obtenção repetitiva de parâmetros de PD pessoais e/ou dados de uso do paciente pode proporcionar um ajuste contínuo da dosagem e/ou regime, fornecendo um tratamento personalizado, preciso e exato ao paciente, com base no efeito real do tratamento no paciente individual.

[0458] Espera-se que durante a vida de uma patente desenvolvida a partir do presente pedido, muitas unidades de dosagem relevantes para vaporização e administração por inalação de agentes bioativos isolados sejam desenvolvidas, e o escopo do termo unidade de dosagem destina-se, a priori, a incluir todas essas novas tecnologias.

[0459] As dimensões e valores divulgados neste documento não devem ser considerados estritamente limitados aos valores numéricos exatos que foram mencionados. Em vez disso, exceto especificado em contrário, deve-se considerar que cada dimensão significa tanto o valor mencionado quanto um intervalo funcionalmente equivalente ao redor do respectivo valor. Por exemplo, uma dimensão divulgada como "10 μm " deve ser considerada como "aproximadamente 10 μm "

[0460] Conforme utilizados neste

documento, intervalos numéricos precedidos do termo "aproximadamente" não devem ser considerados limitados pelo intervalo mencionado. Em vez disso, intervalos numéricos precedidos pelo termo "aproximadamente" devem ser entendidos como incluindo um intervalo aceito pelos especialistas na técnica para qualquer elemento fornecido nas microcápsulas ou formulações de acordo com a presente divulgação.

[0461] O termo "aproximadamente", conforme utilizado neste documento, significa dentro de um intervalo de erro aceitável para um valor particular, conforme determinado por alguém com habilidade comum na técnica, que dependerá, em partes, de como o valor é mensurado ou determinado, isto é, as limitações do sistema de medição. Por exemplo, "aproximadamente" pode significar um intervalo de até 10%, mais preferencialmente até 5%, e ainda mais preferencialmente até 1% de um determinado valor. Onde valores particulares forem descritos no pedido e nas reivindicações, exceto disposto em contrário, o significado do termo "aproximadamente" está dentro de um intervalo de erro aceitável para o valor em particular.

[0462] Os termos "compreende", "compreendendo", "inclui", "incluso", "contendo" e suas conjugações significam "incluso, mas não limitados a".

[0463] O termo "consistindo de" significa "incluso e limitado a".

[0464] O termo "consistindo essencialmente de" significa que a composição, método ou estrutura pode incluir ingredientes adicionais, etapas e/ou peças, mas apenas se os ingredientes, etapas e/ou peças adicionais não alterarem, de forma material, as

características básicas e inovadoras da composição, método ou estrutura reivindicada.

[0465] Conforme utilizado neste documento, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem referências plurais, exceto em caso de disposição contrário estabelecida expressamente pelo contexto. Por exemplo, o termo "um composto" ou "ao menos um composto" pode incluir uma variedade de componentes, incluindo misturas dos mesmos.

[0466] As palavras "exemplo" e "exemplar" são aqui utilizadas com o significado de "servir como exemplo, instância ou ilustração". Qualquer aplicação descrita como um "exemplo" ou "exemplar" não é necessariamente para ser interpretada como preferida ou vantajosa em relação às outras aplicações e/ou para excluir a incorporação de características de outras aplicações.

[0467] A palavra "opcionalmente" é utilizada no presente documento com o significado de "é fornecida em algumas aplicações e não fornecida em outras aplicações". Qualquer aplicação particular pode incluir uma pluralidade de características "opcionais", exceto na medida em que tais características sejam conflitantes.

[0468] Ao longo do presente pedido, várias aplicações podem ser apresentadas em um formato de faixa. Deve-se entender que a descrição no formato de faixa é meramente por conveniência e brevidade e não deverá ser interpretada como uma limitação inflexível sobre o escopo do presente pedido de patente de invenção. Certamente, a descrição de uma faixa deve ser considerada ter divulgado especificamente todas as subfaixas possíveis bem como valores numéricos individuais dentro dessa faixa. Por exemplo, a

descrição de uma faixa como de 1 a 6 deve ser considerada ter subfaixas especificamente divulgadas como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., bem como números individuais dentro dessa faixa, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, e 6. Isso aplica-se independentemente da largura da faixa.

[0469] Sempre que uma faixa numérica for indicada no presente documento, ela destina-se a incluir qualquer numeral citado (fracional ou integral) dentro da faixa indicada. As frases "variando/varia entre" um primeiro número indicado e um segundo número indicado e "variando/varia de" um primeiro número indicado "a" um segundo número indicado são utilizadas no presente documento de forma permutável e se destinam a incluir o primeiro e o segundo números indicados e todos os numerais fracionais e integrais entre eles.

[0470] Conforme utilizado neste documento, o termo "método" refere-se a maneiras, meios, técnicas e procedimentos para realização de uma determinada tarefa, incluindo, mas não limitado a tais maneiras, meios, técnicas e procedimentos conhecidos, ou prontamente desenvolvidos a partir de outras conhecidas maneiras, meios, técnicas e procedimentos, por praticantes das áreas médica, química, farmacológica, biológica e bioquímica.

[0471] Conforme utilizado no presente documento, o termo "tratamento" inclui anular, substancialmente inibir, retardar ou inverter a progressão de uma condição, melhorar substancialmente sintomas clínicos ou estéticos de uma condição ou impedir substancialmente o aparecimento de sintomas clínicos ou estéticos de uma condição.

[0472] Todos os valores de parâmetros

mensuráveis são assumidos medidos em condições normais de temperatura e pressão ou semelhantes, a menos que seja indicado o contrário.

[0473] Aprecia-se que certas características do presente pedido de patente de invenção que são, para fins de clareza, descritas no contexto separado das aplicações podem também ser fornecidas em combinação com uma única aplicação. Por outro lado, diversas características do presente pedido de patente de invenção que são, para fins de brevidade, descritas no contexto de uma única aplicação, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada ou conforme qualquer outra aplicação descrita. Certas características descritas no contexto de várias aplicações não devem ser consideradas características essenciais de tais aplicações, exceto se a aplicação se tornar inoperante na ausência de tais elementos.

[0474] Diversas aplicações e aspectos da presente divulgação, conforme delineados anteriormente neste documento e conforme reivindicados na seção de reivindicações abaixo, encontram embasamento experimental nos exemplos a seguir.

EXEMPLOS

[0475] Referência agora é feita aos seguintes exemplos, os quais, em conjunto com as descrições acima, ilustram algumas aplicações em uma forma não limitativa.

EXEMPLO 1

[0476] Uma peça de vidro frisada com porosidade 30 (padrão laboratorial), tendo dimensões do palete adequadas para encaixe na estrutura ou invólucro do

palete, foi utilizada como uma matriz unificada permeável ao ar.

[0477] Uma solução de 50 mg de CBD isolado e purificado em 50 microlitros de etanol foi preparada. A solução foi derramada sobre a matriz permeável ao ar, de modo que a solução permanecesse abrangida e mergulhada na matriz sem lixiviação.

[0478] A matriz permeável ao ar carregada, a saber, o palete, foi colocada em uma secadora para evaporar o etanol em uma temperatura menor do que o ponto de ebulição de CBD, como 100°C.

[0479] Uma vez que o etanol foi evaporado, conforme foi avaliado ao chegar a um peso constante do palete, o palete estava pronto para continuar com a montagem da unidade de dosagem. Uma vez que o palete é posicionado na estrutura da unidade de dosagem, a malha é fundida à estrutura da unidade de dosagem por meio de prensa de calor (fusão da estrutura e sobreposição da malha), soldadura por ultrassons ou opcionalmente qualquer cola biocompatível.

[0480] O CBD tem um ponto de ebulição de 180°C. Um período curto foi fornecido para vaporizar e inalar o medicamento (aproximadamente 3 segundos no total), de modo que a maioria, se não todo o medicamento, pode ser vaporizado e inalado em uma única inalação pela maioria dos usuários contemplados. O palete foi rapidamente aquecido a acima de 180°C, mas abaixo da temperatura de combustão do material da matriz permeável ao ar, o material de estrutura e CBD.

EXEMPLO 2

[0481] Uma peça de cerâmica de porosidade 30 (padrão laboratorial), tendo dimensões do palete adequadas

para encaixe à estrutura ou invólucro do palete, é utilizada como uma matriz unificada permeável ao ar.

[0482] Uma solução de 20 mg de dronabinol puro em 50 microlitros de etanol é preparada.

[0483] A solução é derramada sobre a matriz permeável ao ar, de modo que a solução permanecesse abrangida e mergulhada na matriz sem lixiviação.

[0484] A matriz permeável ao ar carregada, a saber, o palete, foi colocada em uma secadora para evaporar o etanol em uma temperatura menor do que o ponto de ebulação de CBD, como 100°C.

[0485] Uma vez que o etanol foi evaporado, conforme foi avaliado ao chegar a um peso constante do palete, o palete estava pronto para continuar com a montagem da unidade de dosagem. Uma vez que o palete é posicionado na estrutura da unidade de dosagem, a malha é fundida à estrutura da unidade de dosagem por meio de prensa de calor (fusão da estrutura e sobreposição da malha), soldadura por ultrassons ou opcionalmente qualquer cola biocompatível.

[0486] O Dronabinol tem um ponto de ebulação de 250°C. Um período curto é fornecido para vaporizar e inalar o medicamento (aproximadamente 3 segundos no total). O palete foi aquecido a acima de 250°C, mas abaixo da temperatura de combustão do material da matriz permeável ao ar, o material de estrutura e dronabinol.

EXEMPLO 3

[0487] Uma quantidade medida (por exemplo, 30 m³) de esferas de vidro de ácido lavados/silanizados, tendo um tamanho médio de 75 µm (como, por exemplo, SUPELCO 59201), é colocada na estrutura de dosagem. Opcionalmente, as esferas

são distribuídas na estrutura de dosagem durante a colocação horizontal plana contra uma superfície de suporte e agito da estrutura de dosagem com as esferas colocadas verticalmente (por exemplo, vibrando-as e/ou à superfície na qual elas repousam), até um plano nivelado de esferas ser formado dentro da estrutura. Opcionalmente, a estrutura de dosagem é protegida antes da vibração para impedir que as esferas escapem da estrutura por baixo.

[0488] Uma solução de 5 mg de Δ^9 -tetraidrocanabinol (Dronabinol THC-10015S) e 1 mg de limoneno (Sigma-Aldrich 62118-1 ml) em 50 μ l de etanol é preparada.

[0489] A solução é derramada suavemente sobre as esferas de vidro e a dose é colocada em um secador, de modo a evaporar o etanol. Opcionalmente, em vez disso, as esferas são mergulhadas na solução e depois removidas para secar, antes de serem colocadas na estrutura, conforme descrito acima.

[0490] Uma vez que o etanol é evaporado, conforme pode ser avaliado, por exemplo, chegando a um peso constante das esferas ou do palete (se já formado), a quantidade de THC e limoneno pode ser medida ou estimada, por exemplo, comparando o peso das esferas revestidas secas com as esferas lavadas antes de serem expostas à solução de limoneno de THC.

[0491] Embora o presente pedido de patente de invenção tenha sido descrito em conjunto com aplicações específicas, é evidente que muitas alternativas, modificações e variações serão evidenciadas aos especialistas na técnica. Por conseguinte, pretende-se abranger todas estas alternativas, modificações e variações que estejam de acordo

com o espírito e o amplo escopo das reivindicações anexas.

[0492] Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes mencionados neste relatório descritivo são incorporados ao presente documento em sua totalidade como referência no relatório descritivo, da mesma forma como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado para incorporação ao presente documento como referência. Além disso, citações ou identificações de quaisquer referências neste pedido não deverão ser consideradas como admissão de que tal referência esteja disponível como técnica antecedente à presente divulgação. No que tange ao uso de títulos de seção, estes não deverão ser considerados como necessariamente limitantes.

REIVINDICAÇÕES

1. “MÉTODO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE

ATIVO A UM USUÁRIO”, a partir de uma unidade de dosagem contida em dispensador da unidade de dosagem, tendo uma pluralidade de unidades de dosagem individuais, ***caracterizado pelo fato de*** compreender:

dispensação de uma unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) a partir de referido dispensador da unidade de dosagem (1603, 1703, 2500) em uma posição de uso de um inalador, a referida unidade de dosagem incluindo um elemento de aquecimento eletricamente resistivo (2306, 2386, 2356, 2356A, 2376) embutido com formato e tamanho para reter um sólido, um palete permeável ao ar (2304, 2399, 2394, 2404) tendo condutância elétrica baixa, de forma a evitar passagem de corrente por ele em vez de através do elemento de aquecimento eletricamente resistivo, de onde o referido agente ativo é vaporizado;

a referida dispensação compreendendo encaixar a geometria da referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) para transportá-la à referida posição de uso;

aplicação de uma corrente ao referido elemento de aquecimento (2306, 2386, 2356, 2356A, 2376) eletricamente resistivo da referida unidade de dosagem; aquecendo, deste modo, a referida unidade de dosagem e, assim, vaporizando, pelo menos, uma parte do referido agente ativo;

e direcionamento do fluxo de ar através da referida unidade de dosagem para fora de uma abertura de saída (1609, 2312B), administrando, deste modo, o referido agente ativo a partir da referida unidade de dosagem ao referido usuário.

2. “MÉTODO”, de acordo com a reivindicação 1, ***caracterizado pelo fato de*** compreender a administração de uma dose única do referido agente ativo vaporizado a partir da referida unidade de dosagem (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) ao referido usuário em uma única vaporização, seguida pelo movimento da referida unidade de dosagem individual

(2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) a partir da referida posição de uso.

3. **MÉTODO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** a referida dispensação compreender o encaixe da referida unidade de dosagem (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395), utilizando um braço de transporte de um extrator de dosagem (2314).

4. “**MÉTODO**”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** compreender a administração de referida dose única em uma única sessão de inalação.

5. “**MÉTODO**”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** compreender controlar, pelo menos, um dentre: o referido aquecimento e a referida passagem de fluxo de ar para administração de forma reproduzível de uma quantidade pré-determinada de referido agente ativo.

6. “**MÉTODO**”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** compreender o pinçamento da referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) anteriormente à referida aplicação; o referido pinçamento compreendendo posicionar eletrodos (2331) para contato com o referido elemento de aquecimento (2306, 2386, 2356, 2356A, 2376) eletricamente resistivo embutido.

7. “**MÉTODO**”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** compreender a passagem de corrente através de um caminho que se estende, pelo menos, por toda uma lateral da referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395); e a referida passagem de corrente compreendendo a distribuição de calor uniformemente ao longo da superfície da referida unidade de dosagem individual.

8. “**MÉTODO**”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** o referido pinçamento

compreender a vedação da passagem de ar em torno de, pelo menos, uma parte da referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395).

9. “MÉTODO”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** compreender a abertura do referido pinçamento para receber a referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) e fechamento do referido pinçamento para vedar a passagem de ar em torno de, pelo menos, uma parte da referida unidade de dosagem individual.

10. “MÉTODO”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** a referida dispensação compreender:

travamento da referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) por, pelo menos, um membro de travamento; e

movimentação da referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) ao mesmo tempo em que ocorre o travamento com, pelo menos, um membro de travamento.

11. “MÉTODO”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** compreender a ejeção da referida unidade de dosagem individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) a partir da posição de uso após a referida administração do agente ativo vaporizado da referida unidade de dosagem ao usuário, a referida ejeção compreendendo a movimentação da referida unidade de dose individual (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) para fora da referida posição de uso e para dentro do referido dispensador de dosagem (1603, 1703, 2500).

12. “MÉTODO”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** a referida dispensação compreender o encaixe e extração das mandíbulas de trava (2302) da referida unidade de dosagem (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395).

13. “MÉTODO”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de**, quando a referida unidade de dosagem (2300, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2395) estiver na referida posição de uso, a dispensação de uma nova unidade de dosagem ser impedida até que a referida unidade de dosagem tenha voltado ao referido dispensador (1603, 1703, 2500) ou ter sido removida da referida posição de uso.

14. “MÉTODO”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** o referido palete (2304, 2399, 2394, 2404) compreender um material transportador, o referido material transportador sendo formado a partir de substâncias selecionadas a partir do grupo consistindo em vidro, quartzo, composto de cerâmica, carboneto de silício, mulita, alumina, variedades de carbono, silicone e politetrafluoretileno.

15. “MÉTODO”, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo fato de** o referido palete (2304, 2399, 2394, 2404) compreender um material transportador, o referido material transportador sendo formado a partir de substâncias consistindo em material vegetal.

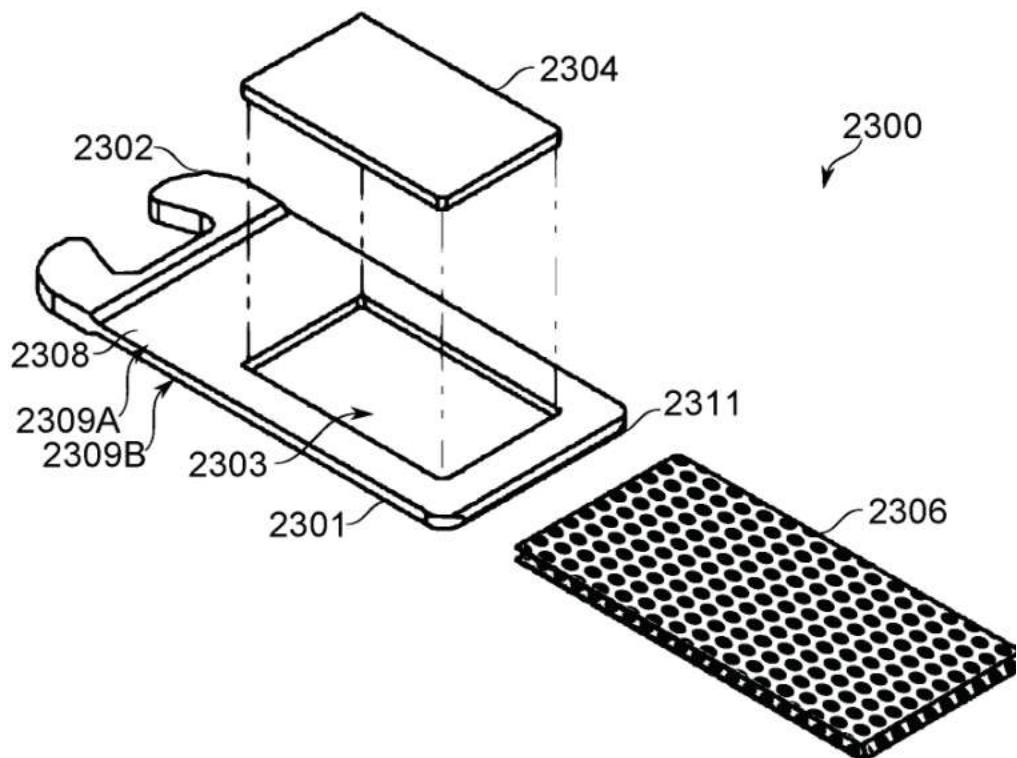


FIG. 1A

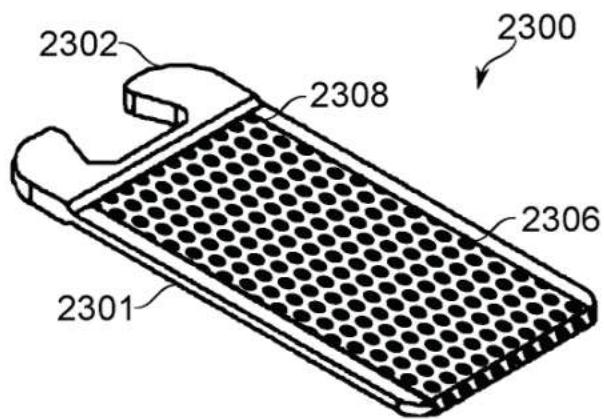


FIG. 1B

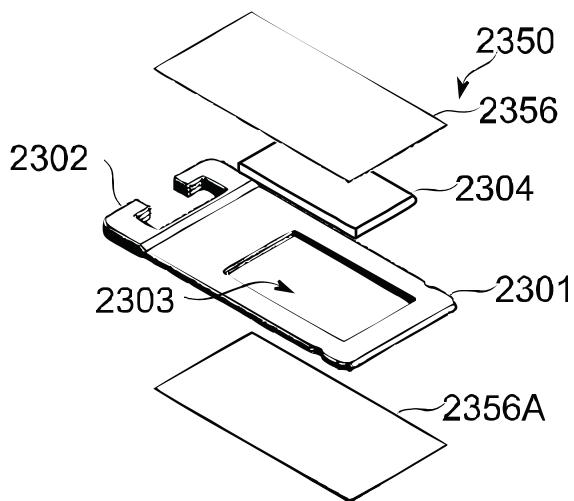


FIG. 1C

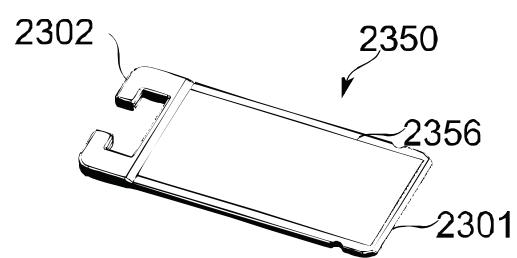


FIG. 1D

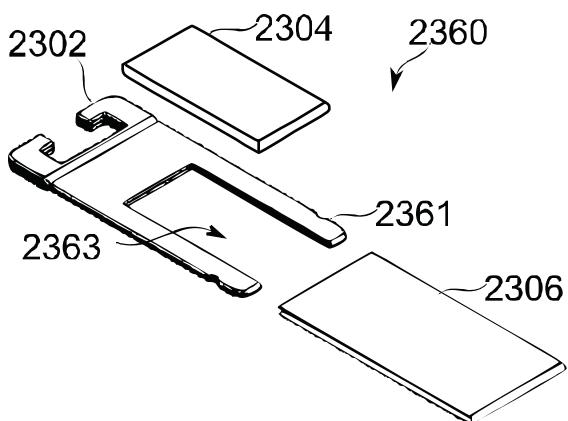


FIG. 1E

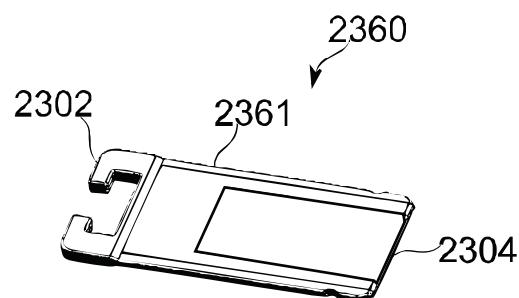


FIG. 1F

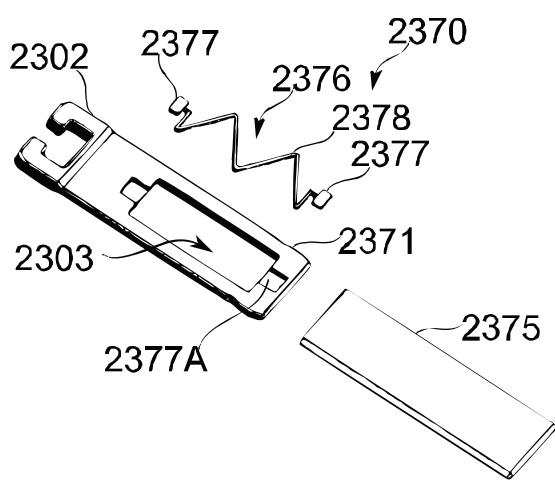


FIG. 1G

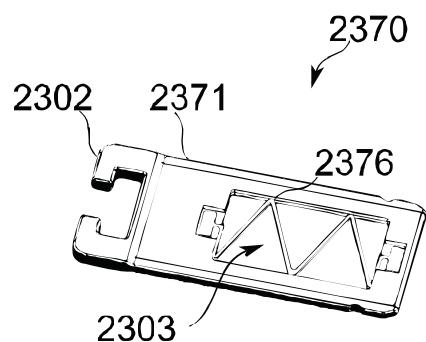


FIG. 1H

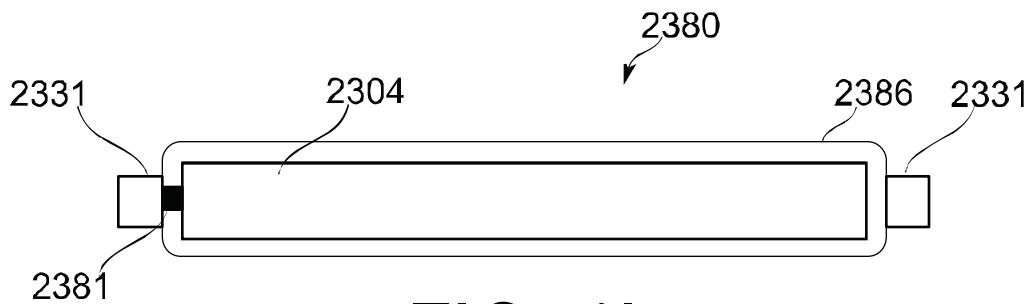


FIG. 1I

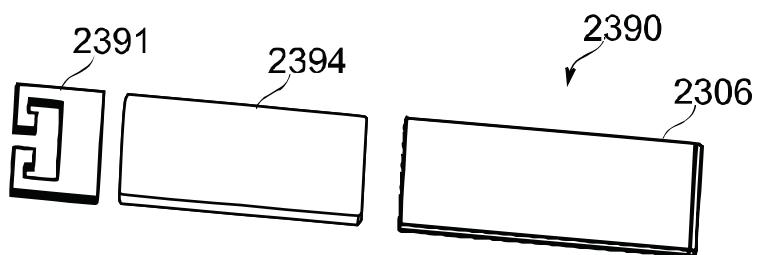


FIG. 1J

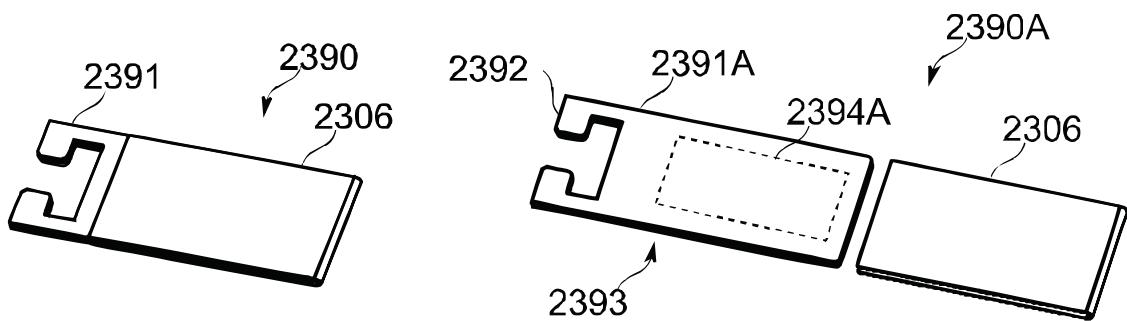


FIG. 1K

FIG. 1L

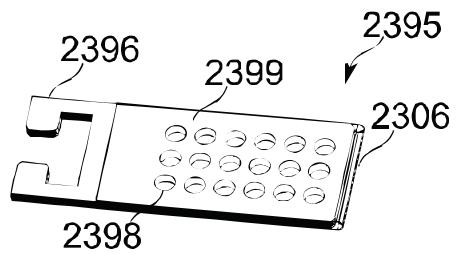


FIG. 1M

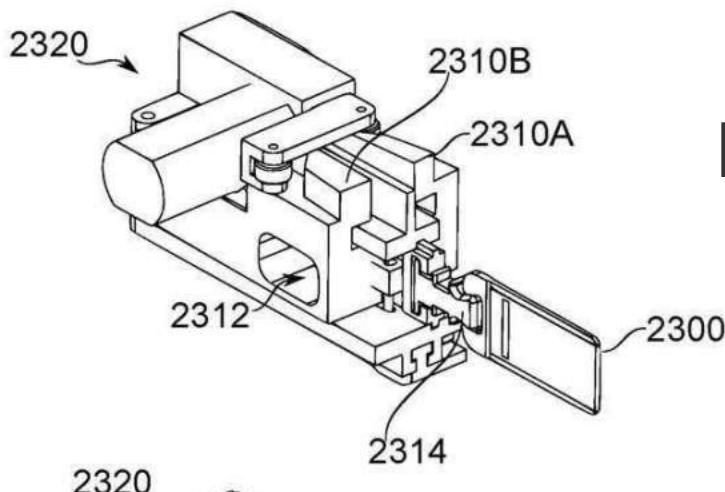


FIG. 2A

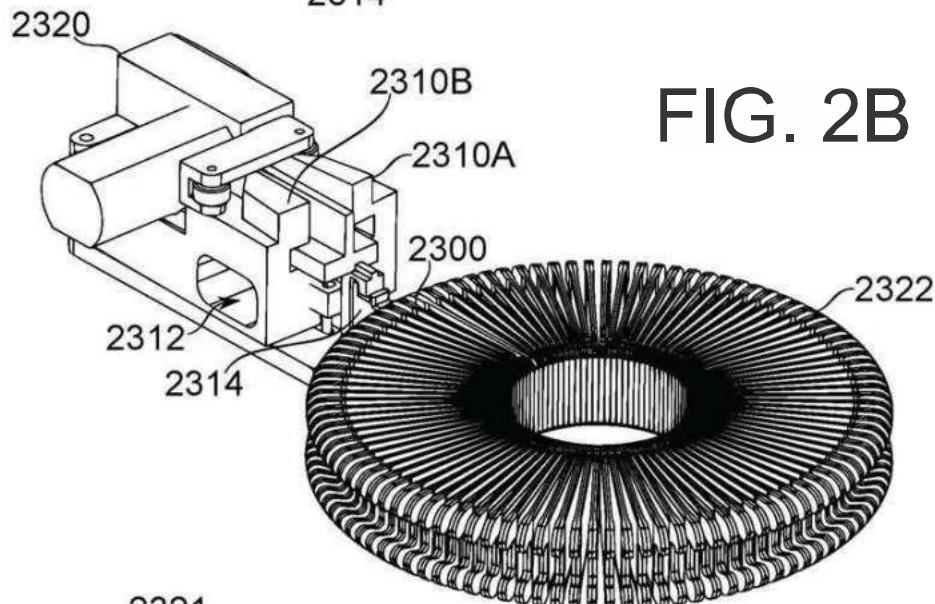


FIG. 2B

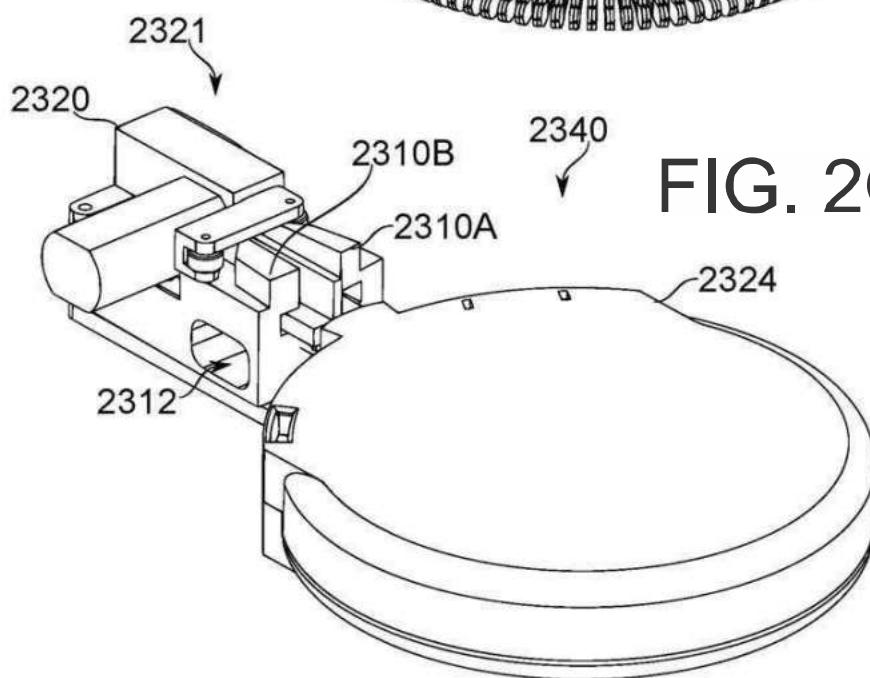


FIG. 2C

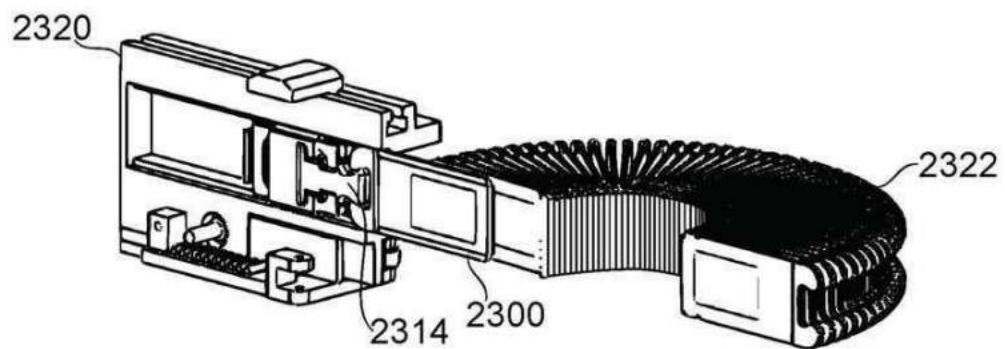


FIG. 2D

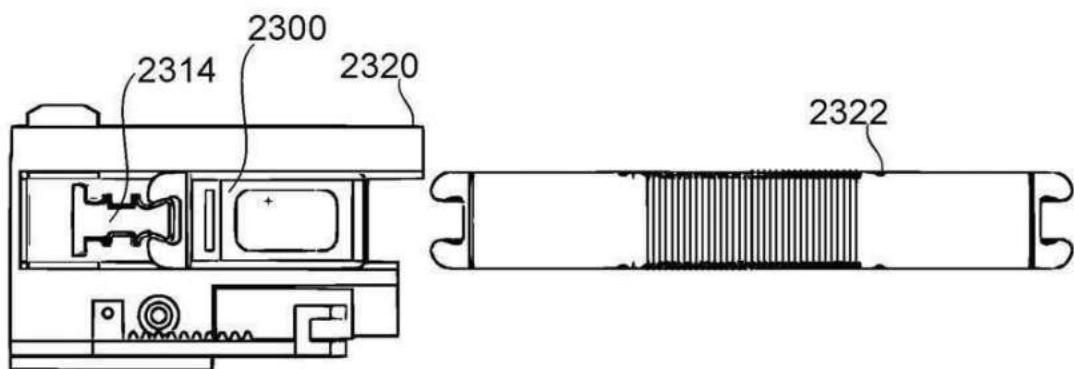
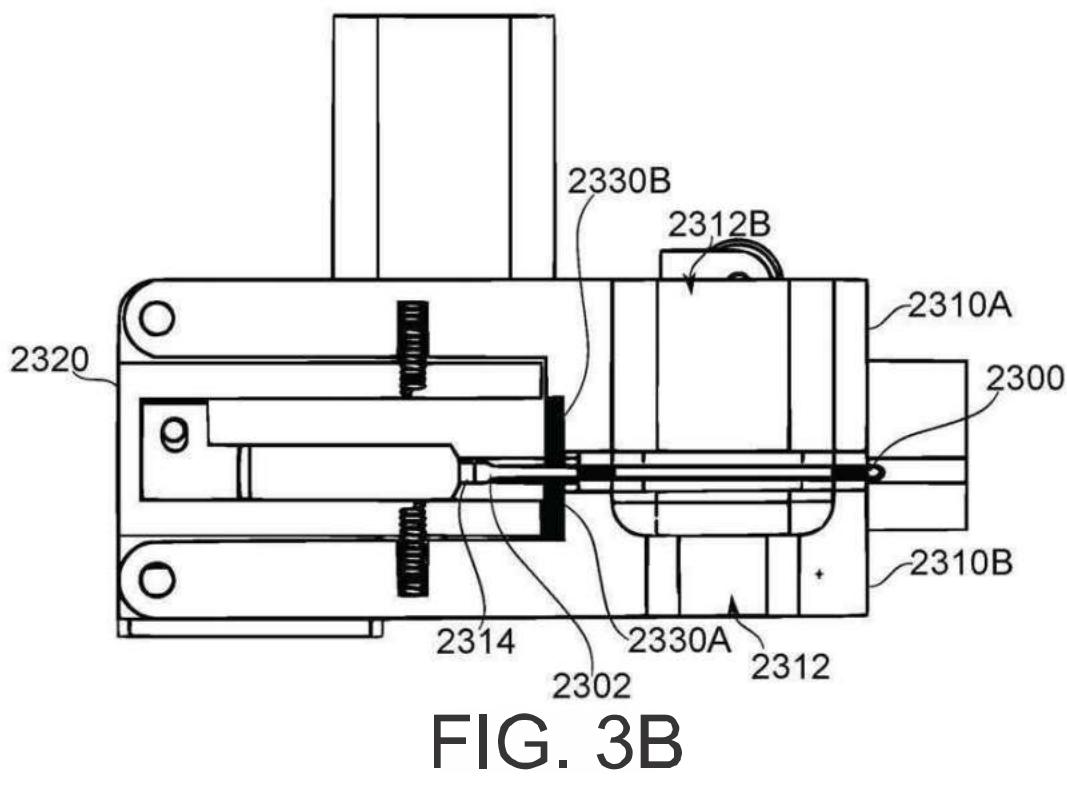
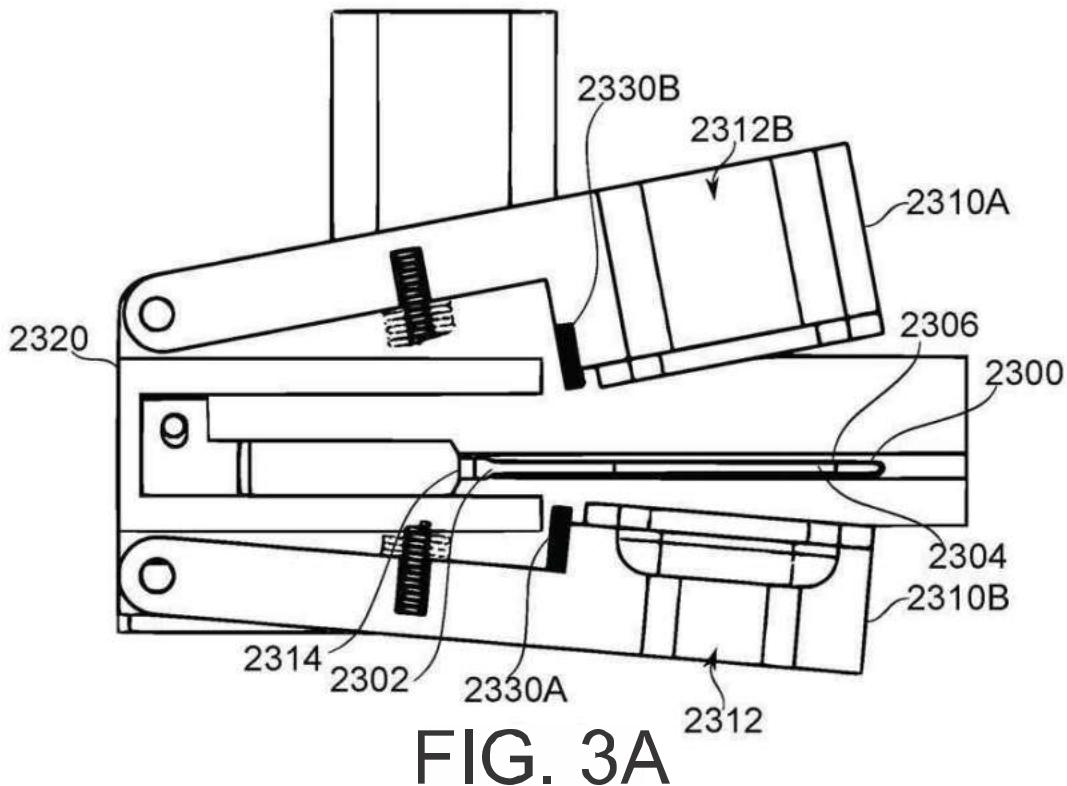


FIG. 2E



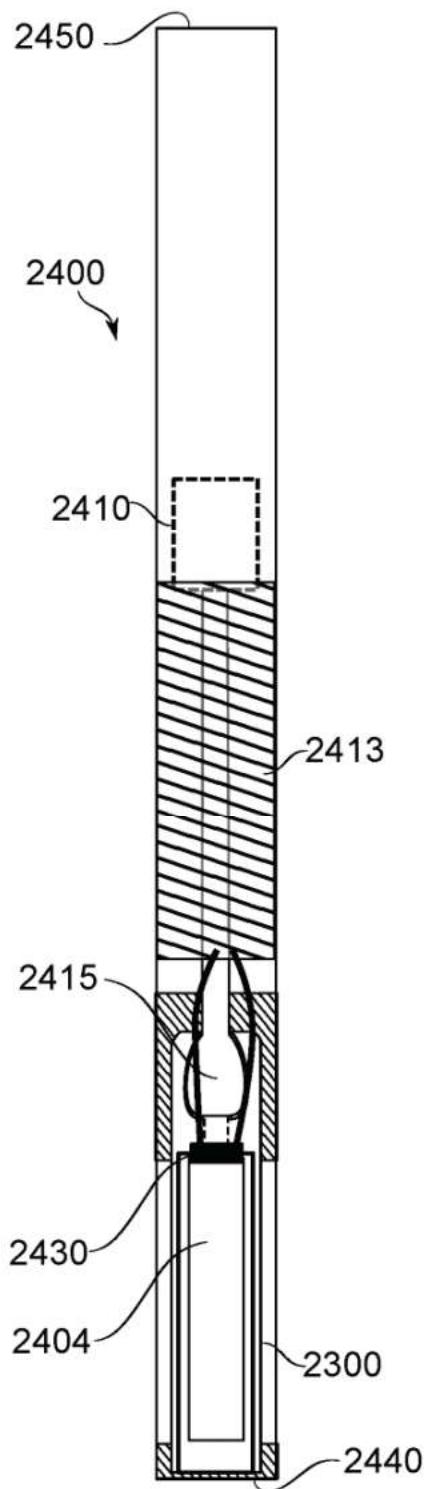


FIG. 4C

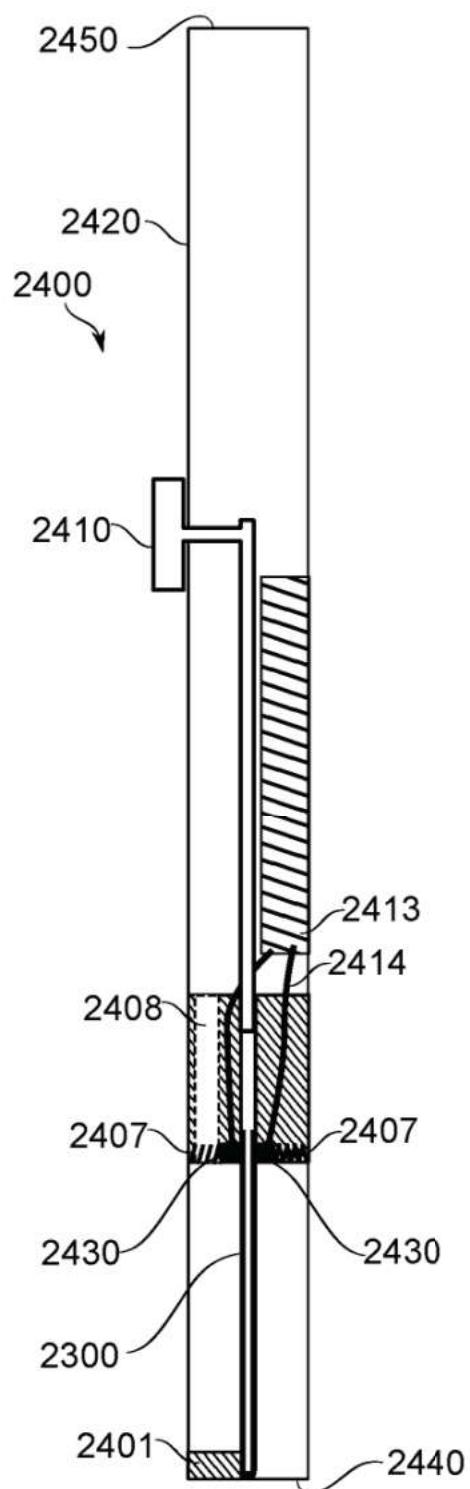


FIG. 4D

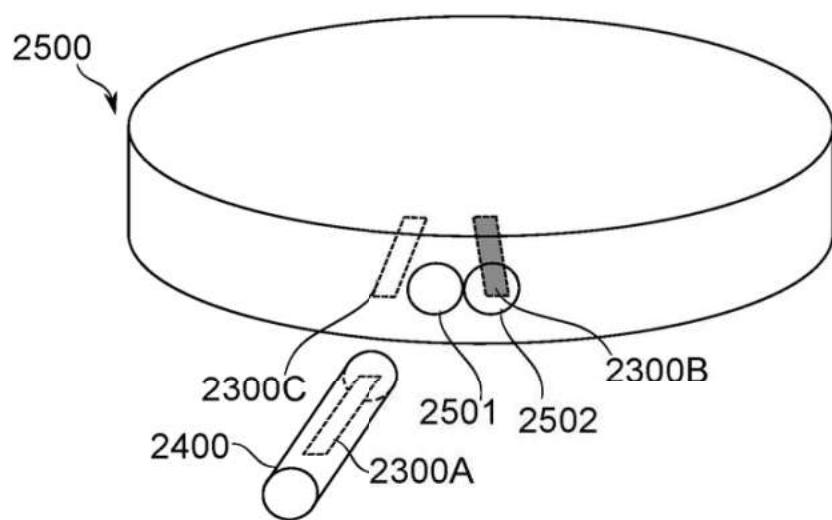


FIG.5

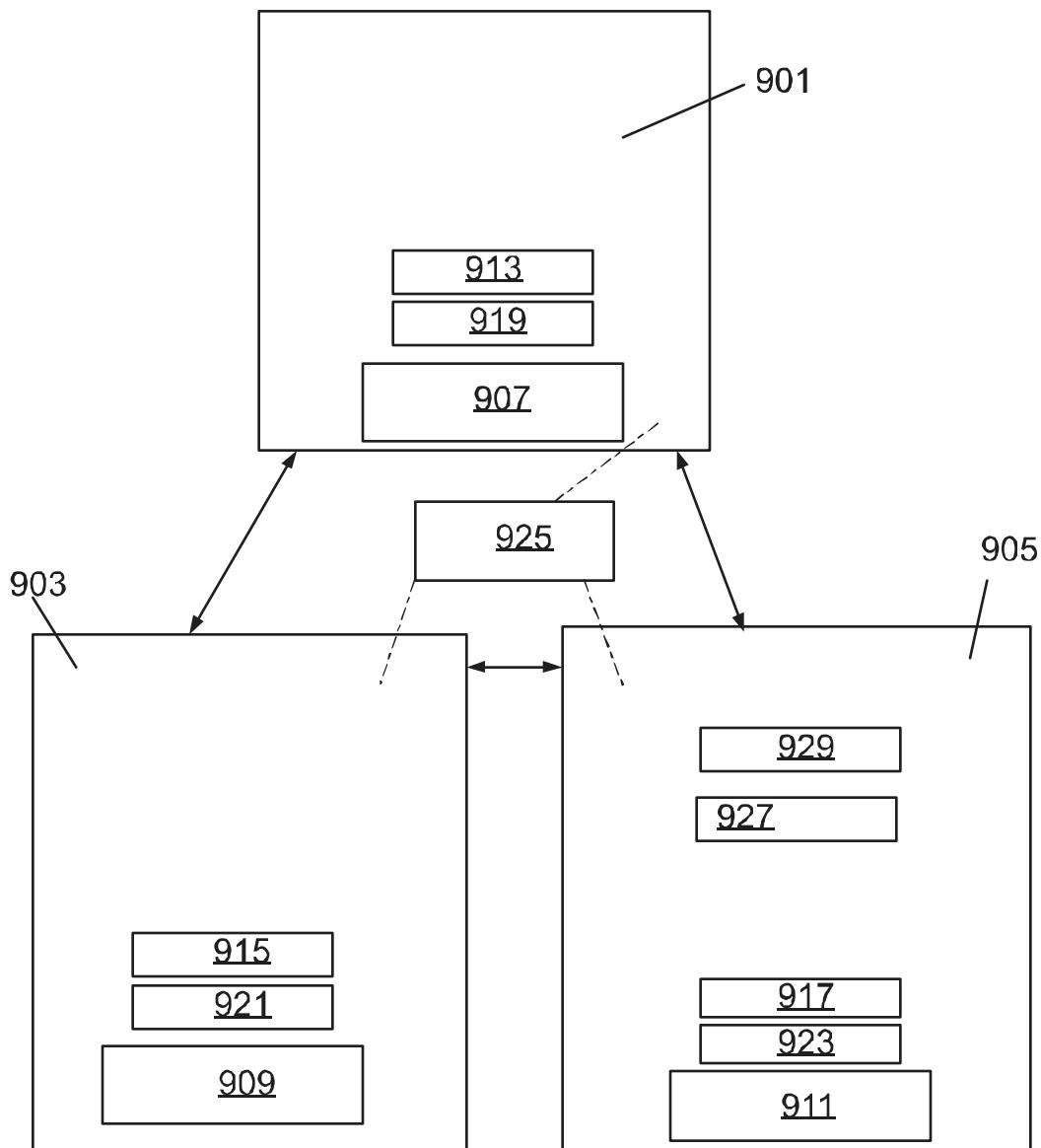


FIG.6

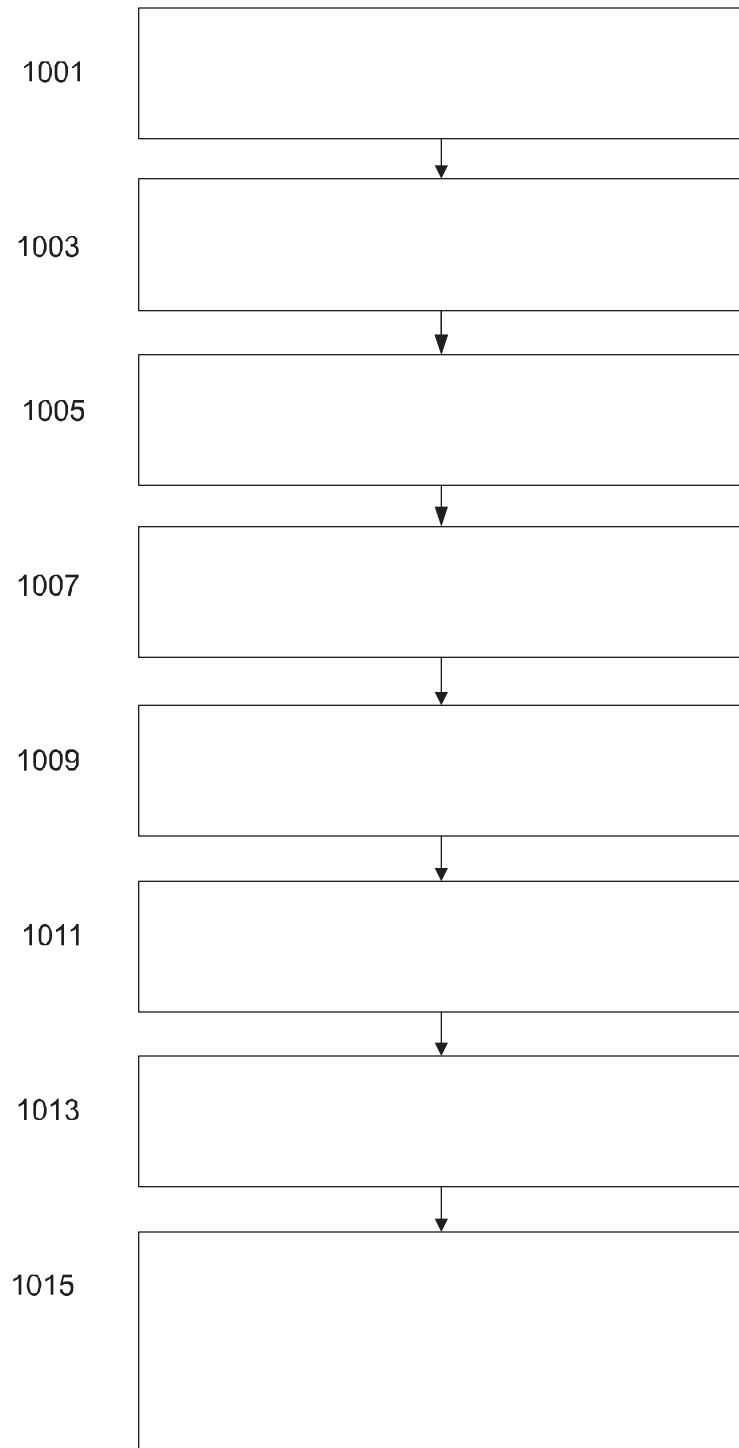


FIG. 7

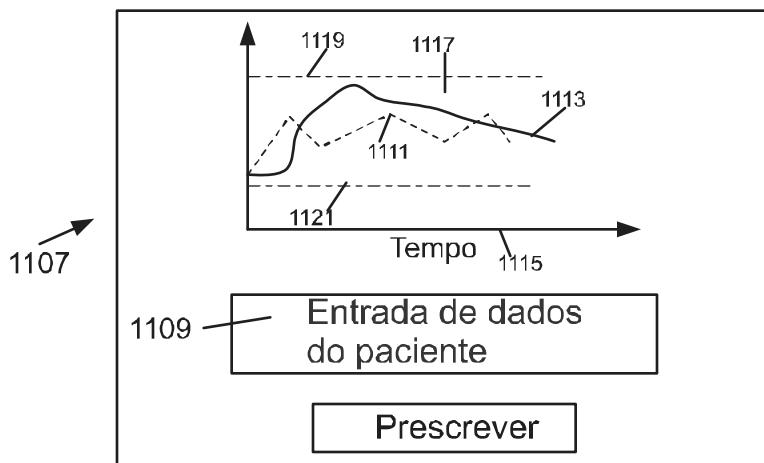


FIG. 8A

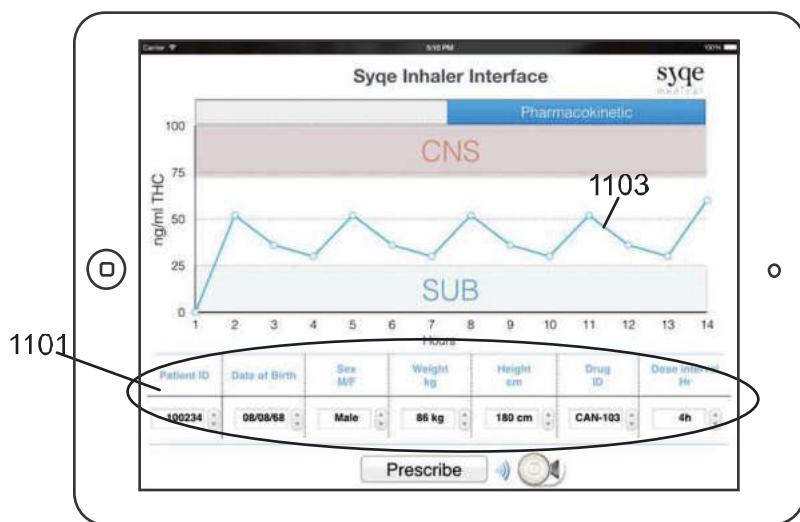


FIG. 8B

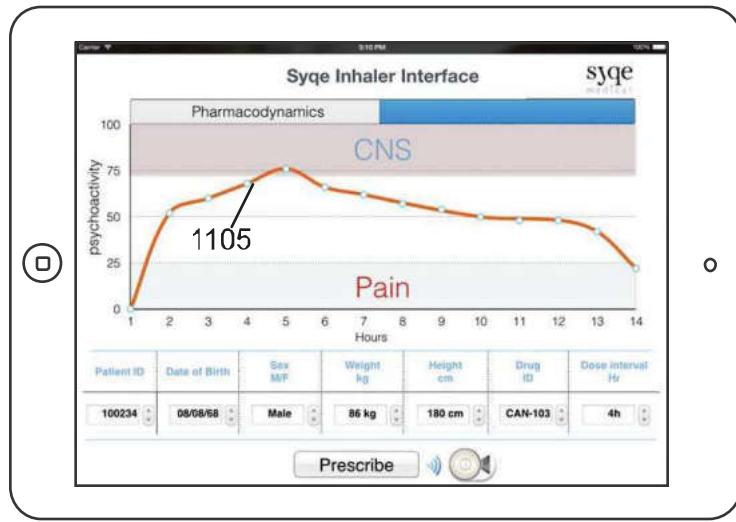


FIG. 8C

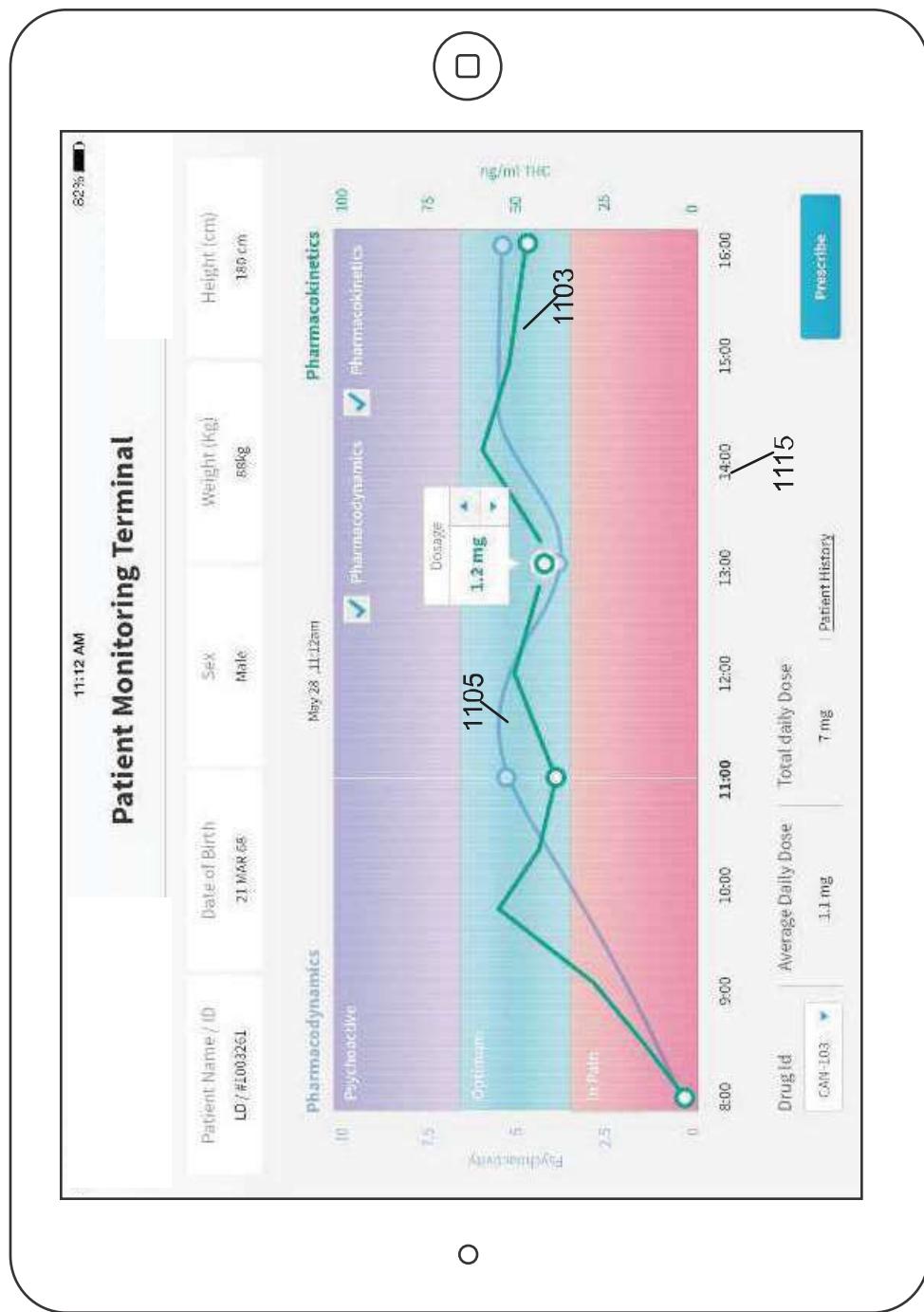


FIG. 9

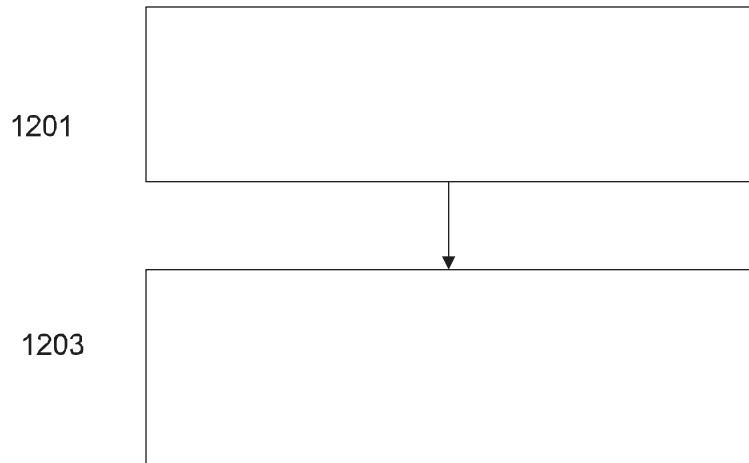


FIG. 10

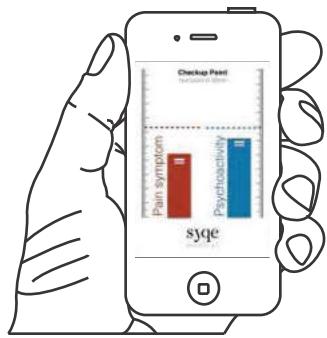


FIG. 11A

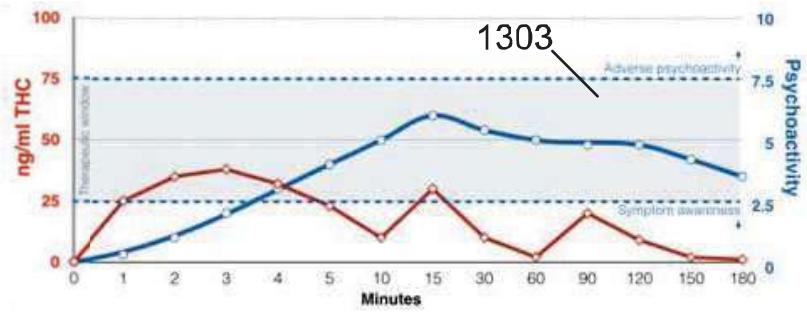


FIG. 11B

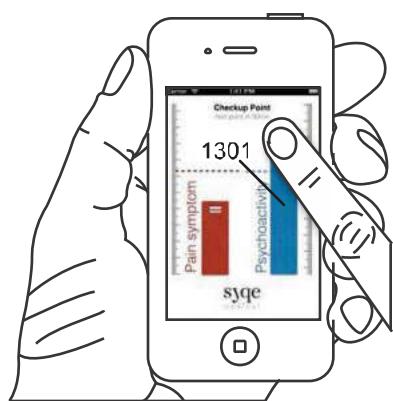


FIG. 11C

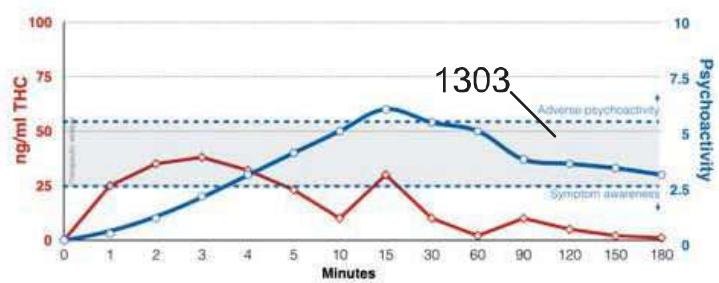


FIG. 11D

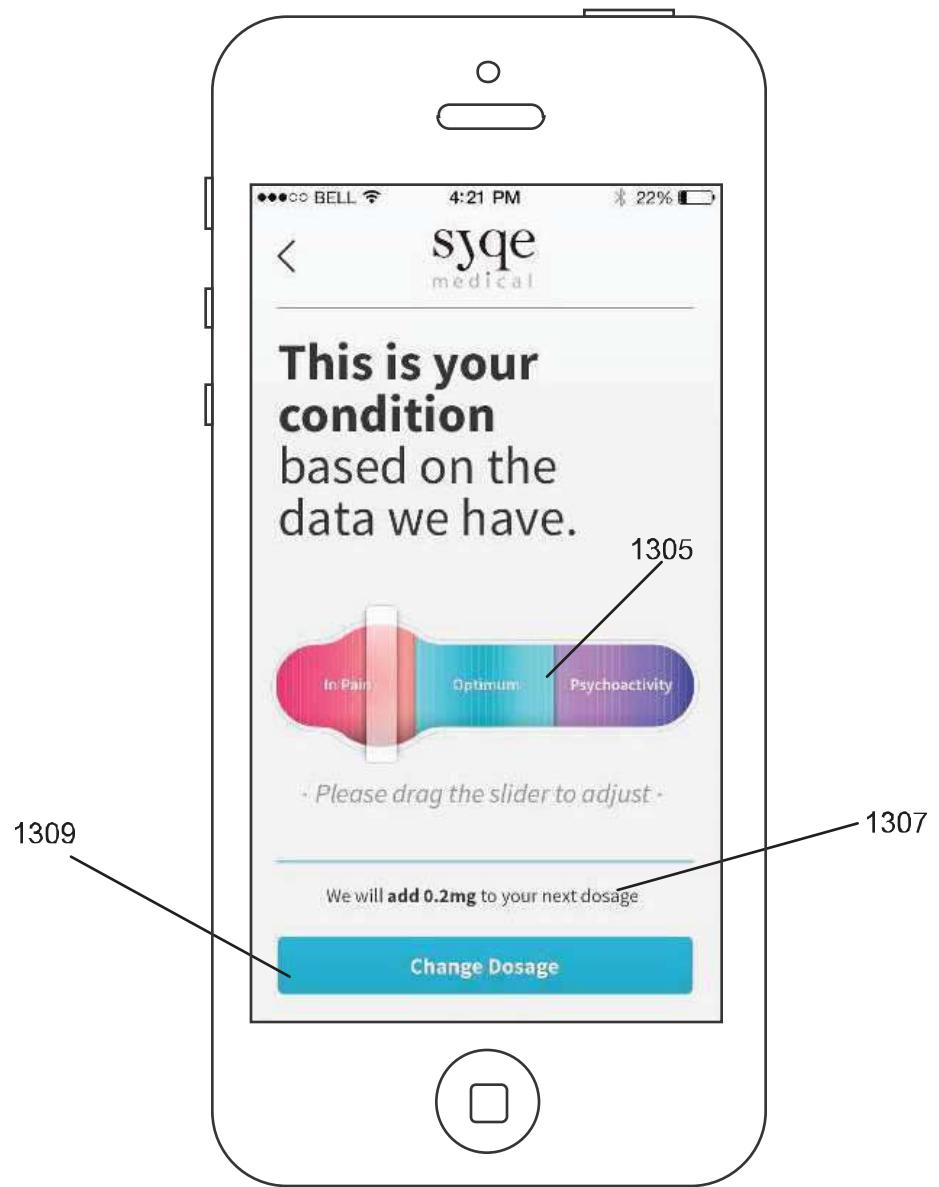


FIG. 12

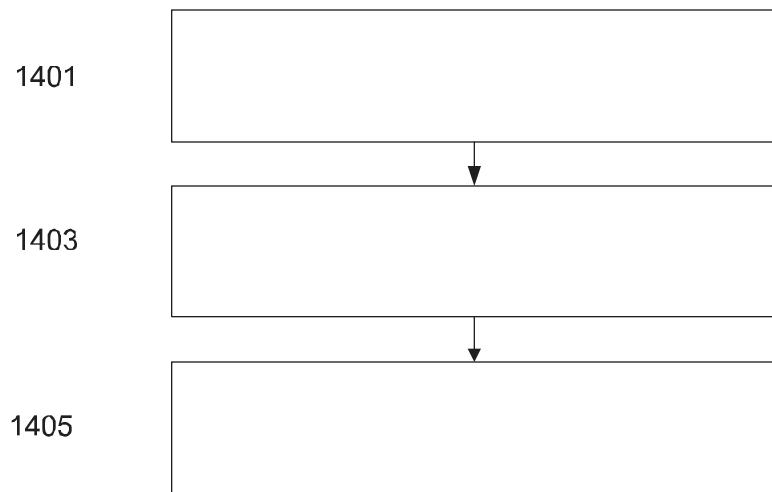


FIG. 13

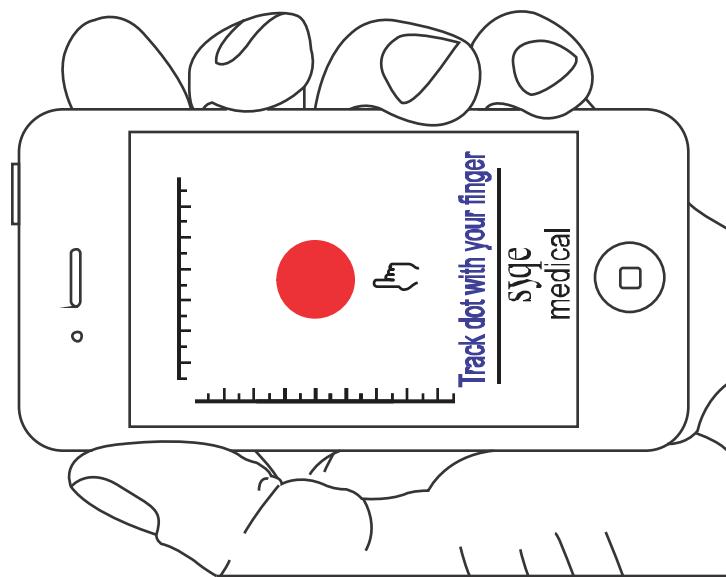


FIG. 14A

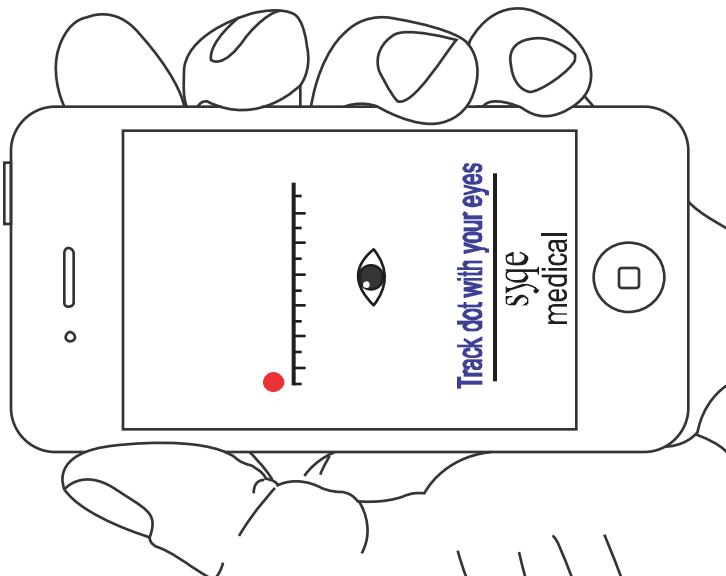


FIG. 14B

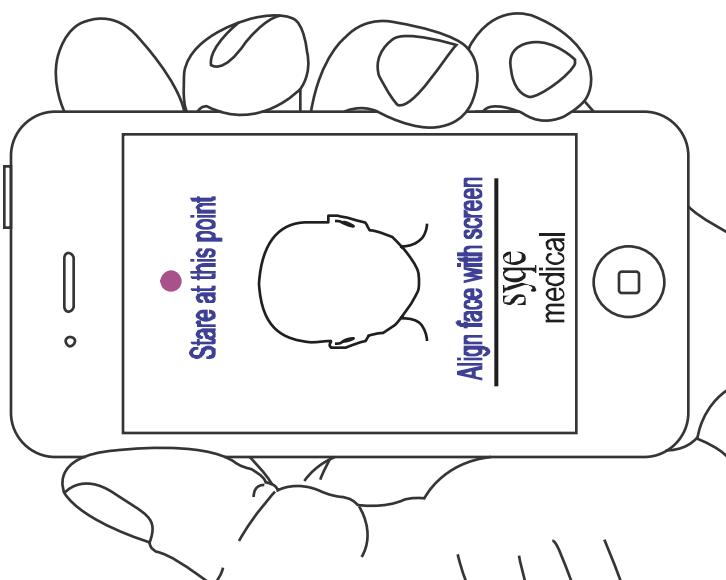


FIG. 14C

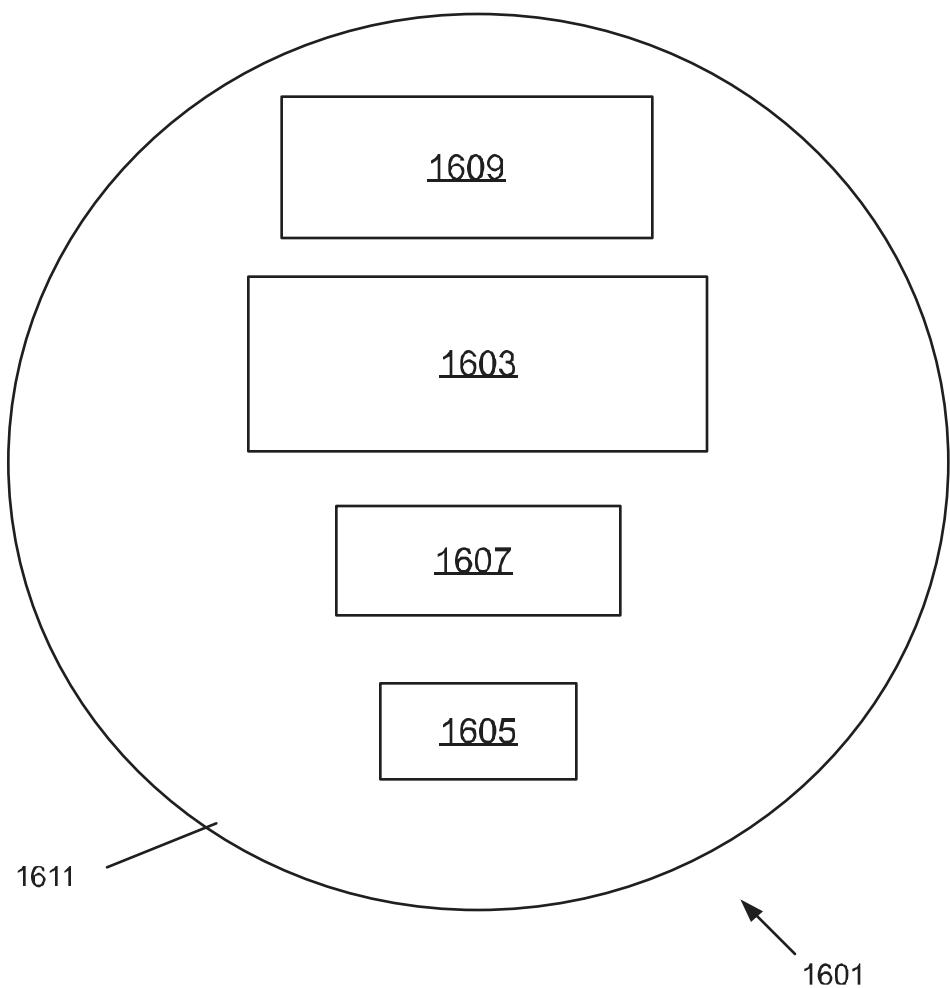


FIG. 15

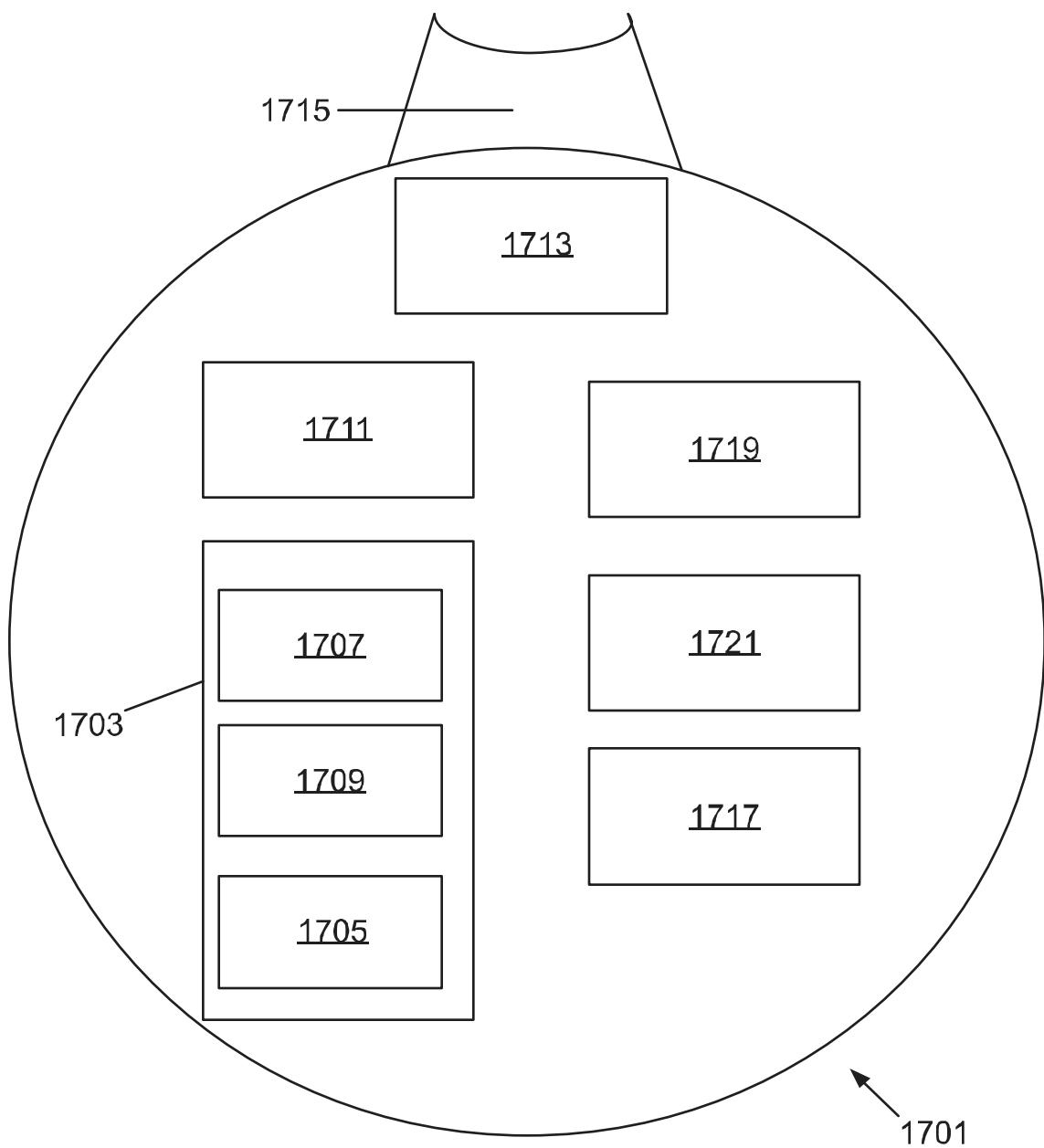


FIG. 16

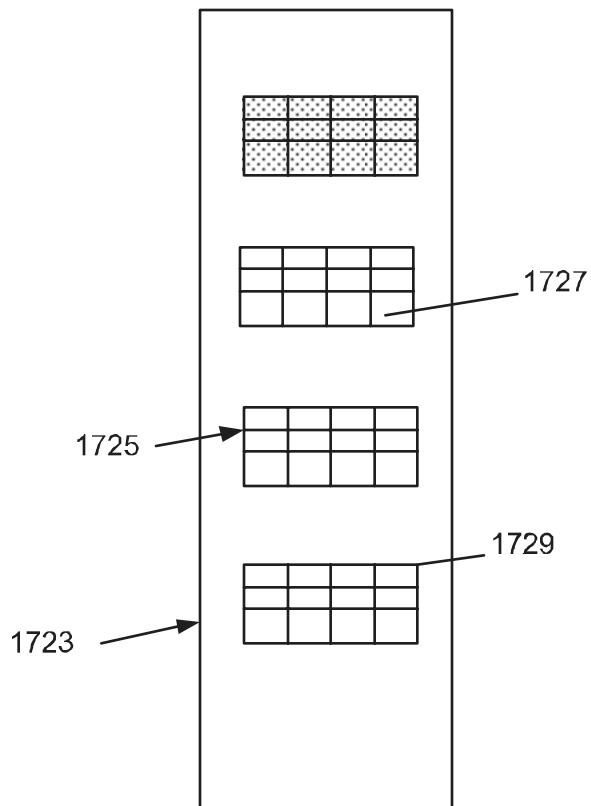


FIG. 17

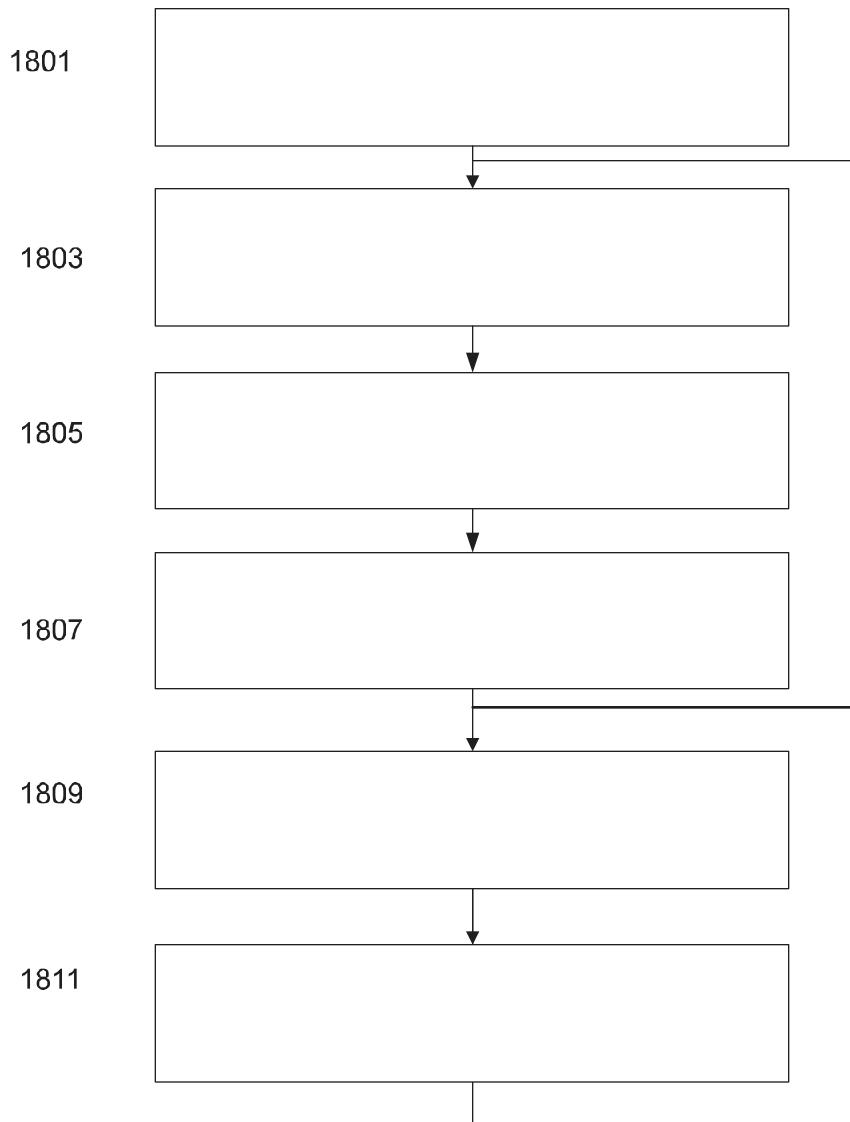


FIG. 18