

1



00 48974

DATOS DEL SOLICITANTE

(1) Nombres y Apellidos o Razón Social **INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC**

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

Pais de Domicilio **Estados Unidos de América**

Departamento o Estado **California 94070**

Dirección **150 Industrial Road,**

Ciudad **San Carlos,**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.**

Ciudad **Bogotá, Colombia**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del inventor(es)

1 Carlos SCHULER	2 Steve PABOJIAN
3 Derrick J TUTTLE	4 Adrian E SMITH
5 Dennis R RASMUSSEN	6 Anesh BAKSHI
7 Andrew CLARK	8 Brian R S WARD
9 William W ALSTON Jr	10 Kevin S HASON

Identificación

1 10344 Denison Avenue, Cupertino, CA 95014, Estados Unidos
2- 2133 Avy Avenue, Menlo Park, CA 94025 Estados Unidos
3- 400 E. Poplar Avenue # 3, San Mateo, CA 94401 Estados Unidos

Dirección

4- 2803 Alhambra Drive, Belmont, 94002 Estados Unidos.
5 244 Fairview Lane, Santa Clara, CA 95051 Estados Unidos
6- 1080 Ralston Avenue #6, Belmont, CA 94002 Estados Unidos.

Ciudad

7 436 Valdez Avenue, Half Moon Bay, CA 94019 Estados Unidos.
8- 291 Quinnhill Ave, Los Altos CA 94024, Estados Unidos
9- 2336 Westmoreland Drive, San Jose, CA 95124, Estados Unidos
10- 600 Rainbow Drive, Apt 222, Mountain View, CA 94041, Estados Unidos

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(14) Título de la Invención

**SISTEMAS Y METODOS PARA AEROSOLIZAR
FORMULACIONES FARMACÉUTICAS**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) Pais

Fecha

No. Solicitud

US.

30 de Junio de 1999

60/141 793

US.

18 de Abril de 2000

60/198 060

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 9101-801-011-5

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

B01C 1/20

AGM 15/00, 16/20
25 JUN 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención suministra sistemas y métodos para aerolizar una formulación farmacéutica. De acuerdo con un método los gases respiratorios se impiden que fluyan hacia los pulmones cuando se intenta inhalar. Luego los gases respiratorios abruptamente se les permite fluir hacia los pulmones. El flujo de gases respiratorios puede entonces ser usado para extraer una formulación farmacéutica desde un receptáculo y colocar la formulación farmacéutica en el flujo de los gases respiratorios para formar un aerosol.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por un valor de \$ 608 000</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	
Copia certificada de la primera solicitud	☐
<i>Nota:</i> Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios <i>(46 páginas)</i>	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propleuarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE EMILIO FERRERO

CC 438 019 de Usaquén

T P No. 31 929

SISTEMAS Y METODOS PARA AEROSOLIZAR FORMULACIONES

FARMACEUTICAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere generalmente al campo del suministro de drogas, y en particular al suministro de formulaciones farmacéuticas a los pulmones. Más específicamente, la invención se relaciona con la aerosolización de formulaciones farmacéuticas que utilizan energía creada por la inhalación del paciente.

El suministro efectivo de drogas a un paciente es un aspecto crítico desde cualquier terapia exitosa con droga, y se han propuesto una variedad de técnicas de suministro de droga. Por ejemplo, un método conveniente es el suministro oral de píldoras, cápsulas, elixires y similares. Sin embargo, el suministro oral puede en algunos casos ser indeseable en razón a que muchas drogas se degradan en el tracto digestivo antes de poder ser absorbidas. Otra técnica es la inyección subcutánea. Una desventaja de esta aproximación es la baja aceptación del paciente. Otras rutas alternativas de administración que

se han propuesto incluyen el suministro transdérmico, intranasal, intrarectal, intravaginal y pulmonar

De interés particular para la invención son las técnicas de suministro pulmonar que confían la inhalación de la formulación farmacéutica por el paciente de tal forma que la droga activa dentro de la dispersión pueda alcanzar regiones distantes (alvéolos) del pulmón. Se han propuesto una variedad de sistemas de aerosolización para dispersar las formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, la patente estadounidense No 5,785,049, y la 5,740,794, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia, describen dispositivos para dispersión en polvo de ejemplares que utilizan un gas comprimido para aerosolizar un polvo. Otros tipos de sistemas de aerosolización incluyen el MDI (que típicamente tiene una droga que se almacena en un propulsor), nebulizadores (que aerosolizan líquidos que utilizan gas comprimido, usualmente aire), y similares.

Otra técnica que es de interés para la invención es el uso de gases inspirados para dispersar la formulación farmacéutica. De esta manera, el paciente es capaz de proporcionar la energía necesaria para aerosolizar la

formulación por medio de la inhalación del propio paciente. Esto asegura que la generación y la inhalación del aerosol están adecuadamente sincronizadas. La utilización de gases inspirados por el paciente pueden ser un reto en varios aspectos. Por ejemplo, en lagunas formulaciones farmacéuticas, tales como la insulina, puede ser deseable limitar la inhalación de un índice de flujo dentro de ciertos límites. Por ejemplo, la PCT/US99/04654, presentada en marzo 11, 1999, proporciona el suministro pulmonar de insulina a índices menores de 17 litros por minuto. Otro ejemplo, la solicitud de patente copendiente serie No 09/414,384 describe técnicas de suministro pulmonar donde se proporciona alta resistencia al flujo durante un periodo inicial seguido por un periodo de baja resistencia al flujo. La descripción completa de todas las referencias se incorporan aquí como referencia.

Otro reto en la utilización de gases inspirados por el paciente es que el índice de flujo de inspiración puede variar drásticamente entre individuos. Por ejemplo, como se muestra en la figura 1, una muestra aleatoria de 17 individuos que fueron medidos dos veces por semana durante cuatro semanas produjo índices de flujo que

variaron desde aproximadamente 5 litros por minuto a aproximadamente 35 litros por minuto Tal variabilidad puede afectar la capacidad de la formulación para dispersarse dentro de la corriente de gas, la capacidad para desaglomerar una formulación en polvo, y/o la capacidad de la formulación aerosolizada para alcanzar adecuadamente el pulmón profundo

De esta forma, esta invención se relaciona con técnicas para regular el flujo de gases inspirados que se pueden utilizar cuando se dispersa una formulación farmacéutica En un aspecto, la invención se relaciona con técnicas para mejorar la capacidad de una formulación a ser dispersada dentro de una corriente de gas producida por la inhalación de paciente, mejorar la capacidad de desaglomerar una formulación en polvo, y mejorar la capacidad de la formulación aerosolizada para alcanzar adecuadamente el pulmón profundo

Resumen de la invención

La invención proporciona sistemas y métodos de ejemplo para proporcionar suministro de farmacéuticos en aerosol de flujo regulado accionados por la respiración

En un aspecto, la invención utiliza el flujo de los gases respiratorios producidos por un paciente para aerosolizar una formulación farmacéutica. En otro aspecto particular de la invención, la invención es capaz de extraer una formulación farmacéutica en polvo de un receptáculo, desaglomerar la formulación y el suministrar la formulación a los pulmones utilizando un amplio rango de índices de flujo de inhalación por el paciente. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan dispositivos y métodos que proporcionan suministro eficiente del aerosol farmacéutico al pulmón profundo.

De acuerdo con la invención, se puede evitar inicialmente el flujo de gases respiratorios a los pulmones hasta que se produzca un vacío predeterminado por el usuario, punto en el cual el flujo de gases respiratorios es abruptamente iniciado. En una modalidad particular, la iniciación abrupta del flujo de gases respiratorios se utiliza para aerosolizar una formulación farmacéutica. De acuerdo con esta modalidad, se evita inicialmente el flujo de gases respiratorios a los pulmones cuando se intenta inhalar a través de una pieza de boca abierta en un extremo del dispositivo. Los gases respiratorios se les permite entonces abruptamente fluir

a los pulmones después de que se produce un vacío predeterminado por el usuario. El flujo de los gases respiratorios se utiliza para extraer una formulación farmacéutica de un receptáculo y ubicar una la formulación farmacéutica dentro del flujo de gases respiratorios para formar un aerosol.

Al evitar inicialmente el flujo de gases respiratorios a los pulmones cuando se intenta inhalar, los dispositivos y métodos de la presente invención proporcionan la manera de asegurar que la corriente de gas resultante tiene suficiente energía para extraer la formulación farmacéutica del receptáculo. En un aspecto, se puede evitar el flujo inicial de gases respiratorios a los pulmones al ubicar una válvula dentro de una corriente de aire que conduce a los pulmones y abrir la válvula para permitir el flujo de gases respiratorios. De acuerdo con la invención, la válvula se abre cuando se excede un umbral de vacío para el accionamiento originado por el intento de inhalación. De esta manera, cuando la válvula se abre, la corriente de gases resultante tiene suficiente energía para extraer y aerosolizar la formulación farmacéutica.

En otra modalidad, la invención proporciona un dispositivo de aerosolización que comprende una carcasa que define una vía de aire, y un mecanismo de acoplamiento para acoplar un receptáculo que contiene una formulación farmacéutica a la vía de aire. El dispositivo incluye además una válvula para evitar que los gases respiratorios fluyan a través de la vía de aire hasta que se excede un umbral de vacío para accionamiento. En ese momento, la válvula se abre para permitirle a los gases respiratorios fluir a través de la vía de aire y extraer la formulación farmacéutica del receptáculo para formar un aerosol.

Se pueden emplear una variedad de válvulas de umbral para evitar el flujo de gases a través de la vía aérea como se discutirá con detalle adelante. Por ejemplo, la válvula puede comprimir un miembro de oclusión que tiene una abertura, y empujar a través del miembro que es empujado a través de la abertura cuando se produce el umbral de vacío de accionamiento. En un ejemplo específico, el miembro de oclusión puede comprender una membrana elásticamente complaciente, y el miembro de empuje a su través puede comprender una bola que es empujada a través de la membrana cuando se ha logrado el

umbral de vacío En un aspecto, el umbral de vacío de accionamiento de la válvula se encuentra en el rango de aproximadamente 20 cm de H₂O hasta aproximadamente 60 cm de H₂O

En un aspecto particular la válvula se configura para estar dispuesta dentro del receptáculo De esta manera, la válvula puede ser convenientemente manufacturada junto con el receptáculo

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona dispositivos y métodos para regular el flujo de gases respiratorios que proporcionan un flujo de aire consistente, independiente del índice respiratorio del usuario En otro aspecto, el sistema incluye un sistema de regulación para regular el flujo de gases respiratorios a través de la vía de aire después de que la válvula se ha abierto La combinación de la regulación del flujo con la válvula de umbral de acuerdo con la presente invención da como resultado dispositivos y métodos para suministrar aerosol que son efectivos en el suministro de una formulación aerosolizada al pulmón profundo

Aún en otro aspecto, los dispositivos y métodos de la invención pueden limitar el flujo de gases respiratorios a un índice que sea menor que un cierto índice durante un cierto tiempo. Por ejemplo, el índice de flujo se puede limitar a un índice que sea menor de 15 litros por minuto durante un tiempo en el rango de aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 5 segundos, que corresponde a un volumen en el rango de aproximadamente 125 ml a aproximadamente 1,25 l. La regulación del índice de flujo es ventajosa porque este puede incrementar la biodisponibilidad sistémica del agente activo de ciertas formulaciones farmacéuticas por vía de la absorción en el pulmón profundo como se describe en forma general en la solicitud PCT No PCT/US99/04654, presentada en marzo 3, 1999 y la solicitud estadounidense copendiente serie No 09/414,384, incorporada previamente aquí como referencia.

Se han empleado una variedad de técnicas para limitar o regular los flujos de gases respiratorios. Por ejemplo, se puede proporcionar retroalimentación al usuario cuando un índice excesivo de flujo se produce para permitirle al usuario ajustar su índice de inhalación. Ejemplos de retroalimentación que se pueden

proporcionar incluyen retroalimentación auditiva, que incluye un pito, retroalimentación visual, tal como un indicador de luz o un metro de nivel, retroalimentación por el tacto, tal como por vibración, y similares. Como otra alternativa, el flujo de gases respiratorios se puede controlar al regular el tamaño de la vía aérea que conduce a los pulmones. Por ejemplo, se puede utilizar una válvula elásticamente complaciente para proporcionar resistencia al flujo con base en el índice de flujo a través del dispositivo y limitar el flujo a un cierto índice.

En un aspecto, el dispositivo incluye adicionalmente un sistema de regulación para regular el flujo de gases respiratorios a través de la vía aérea a un cierto índice. Por ejemplo, el sistema de regulación se puede configurar para limitar el flujo a un índice que es menor de aproximadamente 15 litros por minuto durante un cierto tiempo o un cierto volumen inspirado. Se puede emplear una variedad de reguladores de flujo para regular el flujo de gases a un cierto índice como se discutirá con detalla adelante. Por ejemplo, el regulador de flujo puede comprender una válvula que se construye de un elemento elástico, tal como un elastómero suave, que

limita el flujo a ciertos índices mientras que también evita el flujo en la dirección opuesta. Tal válvula puede tener un orificio que permite el flujo de aire a través de la válvula en respuesta a un vacío aplicado, y una o más paredes colapsibles que rodean el orificio. De esta manera, el nivel de presión de vacío creciente conduce las paredes una hacia la otra, reduciendo de esta manera o cerrando el área del orificio y proporcionando una resistencia completa al flujo. Por ejemplo tal válvula se puede ubicar en una celda de flujo paralela. Una vez que el índice de flujo se hace demasiado grande, la válvula se cierra de tal forma que todo el aire que pasa a través del dispositivo debe pasar a través de la otra senda de flujo. Al proporcionar esta celda de flujo con un cierto tamaño, el flujo de gases a través del dispositivo puede mantenerse por debajo del índice del umbral.

En otro aspecto particular, el sistema de regulación puede comprender un mecanismo de retroalimentación para proporcionar información sobre el índice de flujo de los gases respiratorios. Por ejemplo, el mecanismo de retroalimentación puede comprender un pito que esté en comunicación con la vía aérea y produzca un sonido de pito cuando el índice de flujo máximo se excede. En otra

alternativa, el sistema de regulación puede comprender un mecanismo de restricción para limitar el tamaño de la vía de aire. Convenientemente, el mecanismo de restricción se puede ajustar para variar el índice de flujo de los gases respiratorios a través de la vía aérea. El mecanismo de restricción se puede ajustar manual o automáticamente, tal como mediante el uso de un material elásticamente complaciente.

Opcionalmente, un sistema de control cerrado gobernado electrónicamente se puede proporcionar para ajustar el mecanismo de restricción. En un aspecto, el sistema de control se configura para limitar el flujo a un cierto índice durante un cierto tiempo o un cierto volumen inspirado y luego captar y ajustar el mecanismo de restricción para permitir un flujo creciente de gases respiratorios a través de la vía de aire. De esta manera, el índice de flujo de los gases respiratorios se puede regular para limitar el flujo a un cierto índice durante un cierto tiempo para facilitar el suministro adecuado de la formulación farmacéutica a los pulmones. El sistema de control puede entonces emplearse para ajustar el mecanismo de restricción de tal forma que el usuario pueda llenar confortablemente sus pulmones con gases

respiratorios para suministrar la formulación farmacéutica al pulmón profundo. El uso del sistema de regulación y el sistema de control de acuerdo con la presente invención es ventajoso porque el dispositivo se puede utilizar por numerosos usuarios que tienen diferentes índices de flujo de inhalación, regulando el dispositivo el flujo de gases respiratorios de tal forma que la formulación farmacéutica sea suministrada adecuadamente a los pulmones.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, después de que el índice de flujo se ha limitado a la cantidad deseada de tiempo o volumen inhalado, el tamaño de la vía aérea se puede incrementar para proporcionar un índice de flujo creciente. Esto se puede lograr, por ejemplo, al abrir otra vía aérea que viaja a través del dispositivo. De esta manera, el usuario puede inhalar confortablemente sin resistencia sustancial con el fin de llenar los pulmones del usuario con gases respiratorios y transportar la formulación farmacéutica hacia dentro del pulmón profundo.

En un aspecto alternativo la invención puede utilizar opcionalmente una variedad de integradores de

flujo para permitir un índice de flujo creciente a través del dispositivo de inhalación después de una cierta cantidad de tiempo para permitirle al usuario llenar confortablemente sus pulmones hacia el fin del proceso. Tales integradores de flujo pueden tener uno o más miembros móviles que se mueven con base en el volumen de flujo a través del dispositivo. De esta manera, cuando el volumen inicial (regulado) se ha inhalado, el miembro se ha movido suficientemente para abrir otro canal de gas para permitir un flujo de gas creciente. Ejemplos de integradores de flujo se pueden utilizar se discuten en detalle adelante e incluyen pistones móviles, mecanismos de embarque, fuelles para llenado de gas, con huecos de sangrado, y similares.

La formulación farmacéutica para usar con los sistemas y métodos de la presente invención puede ser una formulación líquida o en polvo. En un aspecto del método, la formulación farmacéutica comprende un medicamento en polvo. El flujo de gases respiratorios se utiliza para desaglomerar el polvo una vez se extrae del receptáculo. Opcionalmente, varias estructuras se pueden ubicar dentro de la vía aérea para ayudar al proceso de desaglomeración.

Aún en otra modalidad, la invención proporciona un receptáculo que comprende un cuerpo de receptáculo que define una cavidad que está incluida por una tapa de acceso penetrable. El receptáculo incluye además una válvula de umbral que está acoplada al cuerpo del receptáculo. En un aspecto, la válvula de umbral se configura para abrirse cuando se experimenta un vacío de al menos aproximadamente 40 cm de H₂O.

De acuerdo con otro aspecto, la invención también puede utilizar una variedad de técnicas para asegurar las posiciones adecuadas de la boca del usuario sobre la pieza de boca durante el uso de un dispositivo de aerosolización. Por ejemplo, se puede incluir un guarda labio sobre la pieza de boca para permitirle al usuario ubicar sus labios de manera adyacente al guarda labio. Como otro ejemplo, la pieza de boca puede incluir muescas u otras marcas. Alternativamente, se pueden proporcionar uno o más huecos en el lado de la pieza de boca. Estos huecos se pueden cubrir por los labios con el fin de crear un vacío suficiente para operar el dispositivo. Como ejemplo adicional, la pieza de boca puede tener un perfil circular a elíptico. La porción elíptica se debe

cubrir por la boca del paciente con el fin de lograr un vacío suficiente para accionar el dispositivo

Estos y otros aspectos de la presente invención serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica en vista de los dibujos y la descripción detallada que sigue

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que ilustra un índice de flujo de inspiración promedio para 17 individuos que fueron medidos dos veces por semana durante cuatro semanas

La figura 2 es una gráfica que ilustra la regulación de un índice de flujo de inspiración de un paciente durante el tiempo de acuerdo con la invención

La figura 3 es una gráfica que ilustra la regulación de otro índice de flujo de inspiración de paciente durante el tiempo de acuerdo con la invención

La figura 4 es una vista esquemática de un sistema que puede ser utilizado para extraer una formulación farmacéutica de un receptáculo, desaglomerar la formulación y ubicar la formulación dentro del flujo de gases respiratorios para formar un aerosol de acuerdo con la invención

La figura 5 es una vista en perspectiva de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 6 es una vista en corte parcial del dispositivo de aerosolización de la figura 5 mostrado en posición abierta o de carga

La figura 7 ilustra el dispositivo de aerosolización de la figura 6 en una posición cerrada u operativa de acuerdo con la invención

La figura 8 ilustra el dispositivo de aerosolización de la figura 6 cuando se inserta un receptáculo de acuerdo con la invención

La figura 9 ilustra el dispositivo de aerosolización de la figura 8 cuando el receptáculo se ha insertado, cuando el dispositivo se ha movido a las posiciones cerrada u operativa, y cuando los gases respiratorios fluyen a través del dispositivo

La figura 10 es una vista en perspectiva de corte parcial de un receptáculo y boquilla convergente a través de la cual la formulación farmacéutica se puede extraer de acuerdo con la invención

La figura 11 ilustra el receptáculo y la boquilla de la figura 10, estando la boquilla alejada del extremo de fondo del receptáculo para incrementar el índice de flujo de los gases respiratorios a través de la boquilla de acuerdo con la invención

La figura 12 es una vista lateral en sección transversal esquemática de un sistema de aerosolización que tiene un resorte para regular el flujo de gases respiratorios a través del sistema de acuerdo con la invención

La figura 13 es una vista en sección transversal esquemática de un sistema de aerosolización que tiene un sistema de regulación de flujo para regular el flujo de gases respiratorios a través del sistema de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 14 ilustra una modalidad de una boquilla que se puede emplear para desaglomerar una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención

La figura 15 es una vista en perspectiva de una modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 16 es una vista en perspectiva de otra modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 16A ilustra una cubierta del dispositivo de aerosolización de la figura 16

La figura 17 es una vista en perspectiva de otra modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo

con la invención que ilustra el uso de un dispositivo de retroalimentación de índice de flujo

La figura 18 ilustra otra modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 19 ilustra una modalidad particular de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 19A ilustra un disco que tiene múltiples receptáculos que se pueden insertar dentro del dispositivo de aerosolización de la figura 19

La figura 19 ilustra un extremo frontal del dispositivo de aerosolización de la figura 19

La figura 20 ilustra otra modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 20A ilustra el dispositivo de aerosolización de la figura 20 que muestra una tapa movida a una posición abierta

La figura 21 es una vista en perspectiva de otra modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 22 ilustra una modalidad particular de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención capaz de sostener múltiples paquetes de droga

La figura 22A ilustra un gancho para uso con el dispositivo de aerosolización de la figura 22

La figura 23 ilustra aún otra modalidad alternativa de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 23A ilustra una cubierta de pieza de boca del dispositivo de aerosolización de la figura 23

La figura 24 ilustra una tira de receptáculos que se pueden utilizar dentro del dispositivo de aerosolización de la figura 23

La figura 25 ilustra otra modalidad alternativa de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 26 ilustra una modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 27 es un diagrama esquemático de una válvula de umbral de acuerdo con la invención

La figura 28 es una bola y una válvula de umbral de membrana de acuerdo con la invención

La figura 29 es una válvula de umbral tipo sombrilla de acuerdo con la invención

La figura 30 ilustra esquemáticamente una modalidad de una válvula de umbral de acuerdo con la invención

La figura 31A y 31B ilustra una válvula de umbral tipo falda de acuerdo con la invención

La figura 32 ilustra una válvula de umbral eje de acuerdo con la invención

La figura 33 ilustra otra válvula de umbral tipo eje de acuerdo con la invención

La figura 34A y 34B ilustran una válvula de umbral tipo sombrilla de acuerdo con la invención

La figura 35 ilustran una bola y una válvula de umbral tipo magneto de acuerdo con la invención

La figura 36A y la 36B ilustran una válvula de umbral tipo domo biestable de acuerdo con la invención

La figura 37A y 37B ilustran un interruptor de presión mecánico tipo válvula de umbral de acuerdo con la invención

La figura 38 ilustra una válvula de umbral tipo membrana frangible de acuerdo con la invención

La figura 39 ilustra otra válvula de umbral tipo interruptor mecánico de presión de acuerdo con la invención

La figura 40 ilustra una válvula de umbral de tipo empuje de acuerdo con la invención

La figura 451 es un diagrama esquemático de un regulador de flujo de acuerdo con la invención

Las figuras 42A y 42B ilustran un regulador de flujo tipo lanzadera de acuerdo con la invención

La figura 43 ilustra un regulador de flujo tipo bola de acuerdo con la invención

La figura 4A y 44B ilustran reguladores de flujo tipo fuelle de acuerdo con la invención

La figura 45 ilustra un regulador de flujo tipo cono de acuerdo con la invención

La figura 46 ilustra otra modalidad del regulador de flujo de acuerdo con la invención

La figura 47 ilustra un regulador de flujo tipo espuma de acuerdo con la invención

La figura 48 ilustra un regulador de flujo tipo sombrilla de acuerdo con la invención

La figura 49 ilustra un regulador de flujo con reservorio líquido de acuerdo con la invención

La figura 50 ilustra otra modalidad del regulador de flujo de acuerdo con la invención

La figura 51 ilustra un regulador de flujo tipo eje de acuerdo con la invención

La figura 52 ilustra un regulador de flujo tipo cono expandible de acuerdo con la invención

La figura 53A y 53B ilustra un regulador de flujo tipo iris de acuerdo con la invención

La figura 54 ilustra un regulador de flujo tipo rueda de pala de acuerdo con la invención

La figura 55A y 55B ilustra un regulador de flujo tipo aleta de acuerdo con la invención

La figura 56A y 56B ilustran un regulador de flujo tipo punta plana de acuerdo con la invención

La figura 57 - 59 ilustran reguladores de flujo alternativos tipo punta plana de acuerdo con la invención

La figura 60 ilustra esquemáticamente un integrador de flujo tipo flujo continuo de acuerdo con la invención

La figura 61 ilustra esquemáticamente un integrador de flujo tipo estabilizador de acuerdo con la invención

La figura 62A y 62B ilustran un integrador de flujo tipo lanzadera de flujo continuo de acuerdo con la invención

La figura 63 ilustra un integrador de flujo tipo propulsor de acuerdo con la invención

La figura 64 es una vista de una leva de un integrador de flujo de la figura 63

La figura 65 ilustra una rueda de paletas que se puede utilizar en el integrador de flujo de la figura 63

Las figuras 66A y 66B ilustran un integrador de flujo tipo lanzadera de acuerdo con la invención

La figura 67 ilustra un integrador de flujo con temporizador de frenado de acuerdo con la invención

La figura 68 ilustra un freno y una rueda del integrador de flujo de la figura 67

La figura 69 ilustra esquemáticamente un sistema de aerosolización que tiene varios componentes dispuestos en serie de acuerdo con la invención

La figura 70 ilustra esquemáticamente un sistema de aerosolización que tiene un integrador de flujo tipo flujo estabilizador paralelo de acuerdo con la invención

La figura 71 ilustra esquemáticamente un sistema de aerosolización que tiene un integrador de flujo tipo flujo continuo paralelo de acuerdo con la invención

La figura 72 es una vista en perspectiva frontal de una modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 73 ilustra el dispositivo de la figura 72 en una posición cargada

La figura 74 es una vista en perspectiva del lado posterior del dispositivo de la figura 72

La figura 75 es una vista en sección transversal del dispositivo de la figura 73

La figura 76 es una vista en sección transversal del dispositivo de la figura 72

La figura 77 es una vista lateral en sección transversal del dispositivo de la figura 72

La figura 78 ilustra el dispositivo de la figura 72 cuando está en posición de cargado

La figura 79 es una vista en perspectiva frontal de otra modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 80 ilustra el dispositivo de la figura 79 en una posición cargada

La figura 81 es una vista en sección transversal del dispositivo de la figura 79

La figura 82 ilustra el dispositivo de la figura 82 cuando se ha abierto otra senda de flujo para permitir un flujo creciente de aire a través del dispositivo

La figura 83 es una vista lateral del dispositivo de la figura 81

La figura 84 es una vista en perspectiva frontal de otra modalidad de un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la invención

La figura 85 ilustra el dispositivo de la figura 84 cuando está en posición de cargado

La figura 86 es una vista en sección transversal del dispositivo de la figura 84

La figura 87 es una vista lateral del dispositivo de la figura 86

La figura 88 es una vista en perspectiva frontal de una modalidad de una pieza de boca de acuerdo con la invención

La figura 89 es una vista lateral de una pieza de boca alternativa de acuerdo con la invención

DEFINICIONES

"Agente Activo" como se describe aquí incluye un agente, droga, compuesto, composición de materia o

mezclas de estas que proporcionan algún efecto farmacológico, a menudo benéfico. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, drogas, vacunas, vitaminas, y otros agentes benéficos. Como se utiliza aquí los términos incluyen además cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produce un efecto localizado o sistémico en un paciente. El agente activo que se puede suministrar incluye antibióticos, agentes antivirales, antiepilépticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios y broncodilatadores, y virus y pueden ser compuestos inorgánicos u orgánicos que incluyen, sin limitación, drogas que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, los músculos del esqueleto, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, los sitios sinápticos, los sitios de unión neuroefectora, sistemas endocrinos y hormonales, el sistema inmunológico, el sistema reproductivo, el sistema óseo, el sistema autacoide, los sistemas alimenticio y excretor, el sistema de instamina y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados pueden ser seleccionados de, por ejemplo, polisacáridos, esteroides, hipnóticos y sedativos, energizadores síquicos, tranquilizadores, anticonvulsivos,

relajantes musculares, agentes antiparkinson, analgésicos, antiinflamatorios, contractores musculares, agentes antimicrobianos, antimaláricos, hormonales que incluyen contraceptivos, simpatomiméticos, polipéptidos, y proteínas capaces de elicitar los efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrogénicos, agentes antiparasitarios, agentes neoplásticos, agentes antineoplásticos, agentes hipoglicémicos, agentes nutricionales y suplementos de crecimiento, grasas, agentes antienteritis, electrolitos, vacunas de agente de diagnóstico

Ejemplos de agentes activos útiles en esta invención incluyen pero no están limitados a insulina, calcitonina, eritropoyetina (EPO), factor VII, factor IX, ceredasa, cerezima, ciclosporina, factor de estimulación de la colonia de granulocitos (CGSF), inhibidores de la proteinasa alfa-1, elcatonina, factor de estimulación de la colonia de macrófagos de granulocitos (GMCSF), hormona del crecimiento, hormona del crecimiento humano (HGH), hormona de liberación de la hormona del crecimiento (GHRH), eparina, eparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferónbeta, interferón gama, interleucina-2, hormona de liberación de la hormona

luetinizante (LHRH), somatostatina, análogos de
 somastostatina que incluyen octreotido, análogos de
 vasopresina, hormona de estimulación del folículo (FSH),
 factor del crecimiento similar a insulina,
 insulintropina, interleucina antagonistas de receptores
 de interleucina 1, interleucina 3, interleucina 4,
 interleucina 6, factor de estimulación de la colonia de
 macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento nervioso,
 hormona paratirioide (PTH), timosina alfa 1, inhibidor
 IIb/IIIa, antitripsina alfa-1, anticuerpo del virus
 sinsital respiratorio, gen regulador de transmembrana de
 la fibrosis cística (CFTR), desoxiribunucleasa (Dnasa),
 proteína de incremento bactericida/permeabilidad (BPI),
 anticuerpos anti CMV, receptor de la interleucina-1,
 ácido 13-cis retinoico, pentamidina isotianato, sulfato
 de albuterol, sulfato de metaproterenol, dipropionato de
 beclometazona, acetamida de triamzinolona, actonida de
 budesonida, bromuro de ipratropio, flunisoluro,
 fluticasona, cromosolina de sodio, tartrato de ergotamina
 y los análogos, agonistas y antagonistas de los
 anteriores Los agentes antiactivos se pueden comprender
 además ácidos nucleicos presentes como moléculas de
 ácidos nucleicos desnudas, vectores virales, partículas
 virales asociadas, ácidos nucleicos asociados o

incorporados dentro de lípidos o material que contiene lípidos, ADN o ARN de plásmidos u otras construcciones de ácido nucleico del tipo adecuado para la transfección o transformación de células, particularmente células de las regiones alveolares de los pulmones. Los agentes activos pueden estar en varias formas tales como moléculas cargadas solubles e insolubles o no cargadas, componentes de complejos moleculares y sales farmacológicamente aceptables. Los agentes activos pueden ser moléculas de ocurrencia natural o pueden ser recombinantemente producidas, o pueden ser análogos de ocurrencia natural o agentes activos recombinantemente producidos con uno o más aminoácidos agregados o suprimidos. Además, el agente activo puede comprender virus vivos atenuados o muertos para uso como vacunas.

"Diámetro de masa Media" o "MMD" es la medida de el tamaño de la partícula media, en razón a que los polvos de la invención son generalmente polidispersos (es decir consisten de un rango de tamaños de partículas). Los valores MMD. Como se reportan aquí se determinan mediante sedimentación centrífuga, aunque cualquier número de técnicas comúnmente empleadas se puede utilizar para medir el tamaño de partícula media.

"El diámetro aerodinámico de masa media" o "MMAD" es la medida de tamaño aerodinámico de la partícula dispersa. El diámetro aerodinámico utilizado para describir un polvo aerosolizado en términos de su comportamiento de asentamiento, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de asentamiento, generalmente en el aire, como la partícula. El diámetro aerodinámico comprende la forma de la partícula, la densidad y el tamaño físico de la partícula. Como se utiliza aquí, el MMAD se refiere al punto de la mitad o medio de la distribución del tamaño de la partícula aerodinámica de un polvo aerosolizado determinado mediante impacción de cascada.

DESCRIPCION DE LAS MODALIDADES ESPECIFICAS

La invención proporciona sistemas y métodos para la administración de formulaciones farmacéuticas aerosolizadas que utilizan el flujo de gases respiratorios producidos por un paciente. Las formulaciones farmacéuticas que se pueden aerosolizar incluyen medicamentos en polvo, soluciones líquidas o suspensiones, y similares, y pueden incluir un agente

activo Los dispositivos de la presente invención se pueden utilizar para administraciones simples o múltiples

En algunas modalidades, el flujo de los gases respiratorios producido por el paciente se emplea para extraer la formulación farmacéutica de un receptáculo, para desaglomerar la formulación farmacéutica y suministrar la formulación farmacéutica a los pulmones del paciente Una ventaja particular de la invención es la capacidad de desarrollar tales funciones de manera independiente al índice de flujo de inhalación natural del paciente De esta manera, en un aspecto de la invención, los gases respiratorios inhalados se controlan de tal manera que ellos permanecen dentro de un rango aceptable de índice de flujo para suministrar adecuadamente la formulación farmacéutica a los pulmones

En otro aspecto, la invención se configura para regular el flujo de gases inspirados de tal forma que los gases tienen suficiente energía para extraer la formulación farmacéutica de un receptáculo, desaglomerar la formulación, y suministrarla a los pulmones de los pacientes En algunos casos, la invención se configura

además para mantener el índice de flujo de inhalación por debajo del nivel máximo durante al menos un cierto tiempo o el volumen inhalado cuando inicialmente se suministra la droga. De esta manera, la formulación aerosolizada subirá a un índice de flujo aceptable para mejorar su capacidad de atravesar la vía de aire del paciente y entrar dentro de los pulmones. Después del suministro inicial de la formulación farmacéutica a los pulmones, algunas modalidades de la invención se pueden configurar para permitirle al paciente respirar con un índice de flujo de inspiración normal para llenar los pulmones del paciente con los gases respiratorios y suministrar adicionalmente la formulación farmacéutica al pulmón profundo.

Para aerosolizar la formulación farmacéutica, el flujo de gases respiratorios contiene preferiblemente suficiente energía para extraer la formulación farmacéutica del receptáculo. Para asegurar que los gases respiratorios contengan suficiente energía, la invención se puede configurar para evitar que los gases respiratorios fluyan a los pulmones del paciente cuando el paciente intenta inhalar. Abruptamente, los gases respiratorios pueden entonces permitir el flujo a los

pulmones del paciente después de que se ha alcanzado el umbral de vacío. Al permitir abruptamente el flujo de gases respiratorios solo cuando se ha aplicado suficiente vacío por el usuario, un relativamente alto índice de flujo se logra para proporcionar la corriente de gas con suficiente energía. Una manera de lograr tal proceso es ubicar una restricción, válvula, u otro mecanismo de bloqueo en el camino del paciente para evitar que los gases respiratorios entren a los pulmones del paciente cuando el paciente intenta inhalar. La restricción o válvula puede entonces ser rápidamente removida o abierta para permitirle a los gases respiratorios fluir a los pulmones. De esta manera, se puede instruir un paciente para inhalar hasta que se logra el umbral de vacío de accionamiento. El umbral de vacío de accionamiento se puede configurar de tal forma que produzca suficiente energía en la corriente de gases resultantes cuando los gases se les permite fluir a los pulmones del paciente. Preferiblemente, el vacío de umbral está en el rango de aproximadamente 20 cm de H_2O a aproximadamente 60 cm de H_2O de tal manera que la corriente de gas resultante tenga suficiente energía para extraer y desaglomerar la formulación farmacéutica. Más preferiblemente, el vacío de umbral es de al menos 60 cm de H_2O una variedad de

válvulas de umbral se pueden emplear para evitar que los gases respiratorios alcancen los pulmones del paciente hasta que se obtenga el vacío de inhalación de umbral. Por ejemplo, la válvula de umbral puede comprender una válvula elásticamente complaciente tal como una membrana flexible que está dispuesta a través de la vía de aire y se configura para flexionarse cuando el vacío de umbral se consigue o se excede. Alternativamente, la válvula de umbral puede comprender una membrana con indentaciones que se configura para rasgarse o explotar una vez que el vacío de umbral se consigue o se excede. Como otro ejemplo, la válvula de umbral puede comprender una membrana de elastómero que tiene una abertura. Una bola se empuja a través de la abertura una vez que la presión de umbral se ha cumplido o excedido. Otros tipos de válvula de umbral incluyen mecanismos bistables, diafragmas, y similares.

En un aspecto particular de la invención, la válvula de umbral se puede incorporar en un receptáculo que también mantenga la formulación farmacéutica. De esta manera, cada vez que se inserta un nuevo receptáculo dentro del dispositivo de aerosolización, el dispositivo se proporciona con una nueva válvula de umbral. Esto es

particularmente ventajoso cuando la válvula de umbral comprende una membrana que se configura para rasgarse o romperse o explotar después de que el vacío de umbral se excede

Una vez que los gases respiratorios se les permite fluir a los pulmones, el índice de flujo de los gases respiratorios (en algunos gases) puede necesitar ser controlado o regulado de tal forma que los gases no excedan el índice de flujo máximo durante el suministro de la formulación farmacéutica a los pulmones

Típicamente, el índice de flujo de los gases respiratorios se puede regular a menos de aproximadamente 15 litros por minuto durante un tiempo en el rango de aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 5 segundos, que corresponde al volumen inhalado en el rango de aproximadamente 125 ml a aproximadamente 1,25 l, para permitirle a la formulación aerosolizada pasar a través de la vía de aire del paciente y entrar en los pulmones. Por ejemplo, como se ilustra previamente en relación con la figura 1, algunos pacientes tienen un índice de inhalación natural que excede el índice de flujo máximo deseado

Para aquellas personas que respiran con una respiración natural por encima del índice de flujo máximo deseado, la invención proporciona la disminución del índice de flujo durante el tiempo cuando la formulación aerosolizada se suministra a los pulmones. Esto se ilustra gráficamente en la figura 2. En el tiempo T_1 , el paciente está inhalando o originando que los gases respiratorios fluyan a los pulmones de los pacientes. El tiempo T_1 , el índice de flujo está bien por encima del índice de flujo de inicio, Q_{inicio} , que es deseable para extraer inicialmente la formulación farmacéutica del receptáculo como se describió previamente. De esta manera, una válvula de umbral u otros mecanismos para evitar el flujo pueden no ser necesarios para tales personas. Poco después del tiempo T_1 está el tiempo T_2 , donde el índice de flujo se ha regulado para ser inferior a un índice de flujo $Q_{suministro}$. El índice de flujo se mantiene por debajo del índice $Q_{suministro}$ durante el tiempo T_2 al tiempo T_3 , donde la formulación aerosolizada se suministra a los pulmones del paciente. Después del tiempo T_3 , la regulación del flujo de gas termina y al paciente se le permite inhalar a un índice de flujo regular para llenar sus pulmones con gases respiratorios.

que sirven para suministrar adicionalmente la formulación farmacéutica al pulmón profundo

La figura 3 ilustra gráficamente un ejemplo de donde el paciente tiene un índice de flujo de inhalación natural que es inferior a $Q_{\text{suministro}}$. Como se muestra en la figura 3, al evitar el flujo de gases respiratorios durante la inhalación del paciente, y entonces permitir abruptamente el flujo de gases respiratorios, el índice de flujo de inicio en el tiempo T_1 , está en Q_{inicio} . De esta manera, se proporciona suficiente energía para extraer la formulación del receptáculo. Después el paciente continúa inhalando, el índice de flujo cae rápidamente por debajo del índice de flujo $Q_{\text{suministro}}$ en razón a que el índice de flujo de inhalación natural del paciente es menor del índice de flujo $Q_{\text{suministro}}$. De esta forma, después del tiempo T_1 , el índice de flujo de inhalación del paciente no necesita ser regulado, permitiendo de esta manera al paciente inhalar a un nivel confortable.

Una variedad de esquemas y técnicas se puede proporcionar para regular el índice de flujo de inhalación para que sea menor al índice de flujo $Q_{\text{suministro}}$.

desde el tiempo T_2 al tiempo T_3 . Como un ejemplo, al paciente se le puede proporcionar varios tipos de retroalimentación para permitirle al paciente autoregular su índice de flujo de inhalación. Por ejemplo, un dispositivo de aerosolización se puede proporcionar con un pito que cree un sonido de pito cuando el índice de flujo excede el índice de flujo $Q_{suministro}$. Otros tipos de retroalimentación que se pueden utilizar incluyen retroalimentación visual, retroalimentación táctil, retroalimentación auditiva, y similares. Opcionalmente se puede proporcionar un controlador con un mecanismo temporizador que le indique al usuario cuando el tiempo T_3 ha pasado de tal forma que el usuario pueda terminar su inhalación a un nivel confortable.

Como otro ejemplo, el índice de flujo de inhalación del paciente se puede regular al restringir o impedir que los gases respiratorios sean inhalados. Por ejemplo, el tamaño de la vía de aire se puede variar para controlar el índice de flujo de los gases inspirados. La manera de regulación puede ser manual, semiautomática o automática. Por ejemplo, el usuario puede ajustar manualmente el tamaño de la vía de aire o ubicar una restricción en la vía de aire para controlar el índice de flujo.

Alternativamente, el tamaño de la vía de aire se puede ajustar con base en la inhalación propia del paciente como se describió con gran detalle anteriormente. Como otro ejemplo, el sistema automatizado con uno o más sensores de flujo se puede proporcionar para regular el tamaño de la vía de aire para regular el flujo de gases respiratorios.

Una ventaja particular de la restricción del flujo de gases respiratorios para controlar el índice de flujo de inhalación es que una caída de presión relativamente alta se pueda crear. En razón a que la potencia es finalmente proporcional tanto a la caída de presión como al índice de flujo, el índice de flujo puede permanecer bajo mientras que se proporciona la energía suficiente para aerosolizar la formulación y suministrar la formulación a los pulmones del paciente.

Como otra alternativa, el flujo de gases respiratorios se puede regular al ubicar un orificio u otro miembro de restricción en la vía de aire del paciente que se hace para uso con un paciente específico. De esta manera, el dispositivo de aerosolización se puede diseñar a un paciente específico simplemente al utilizar

un orificio con un tamaño de acuerdo al índice de flujo de inhalación natural del paciente

Los dispositivos de acuerdo con la presente invención pueden comprender sendas de flujo en serie o en paralelo. En cada caso, puede ser deseable mantener un índice de flujo constante, predeterminado para una gran población de pacientes. Para construcciones en serie, como se describe en la figura 4, se prefiere que las relaciones de resistencia de flujo/vacío sea sustancialmente lineal. Para construcciones en paralelo, como se muestra en la figura 70 por ejemplo, es preferible proporcionar una relación de resistencia de flujo - vacío que sea altamente lineal.

En relación ahora a la figura 4 se describirá un sistema y este utiliza una serie de construcciones para accionar un medicamento en polvo de un receptáculo 12 que usa los gases respiratorios respirados en un paciente. El sistema 10 comprende una válvula umbral 14 que se puede configurar para abrirse cuando el vacío dentro de una línea 16 corriente debajo de la válvula de umbral 14 experimenta un vacío de 20-60 cm de H₂O, preferiblemente mayor de aproximadamente 40 cm de H₂O. También acoplado a

la línea 16 están un sistema de regulación 18 que regula el flujo de gases respiratorios a través del sistema 10. Como un ejemplo, el sistema de regulación 18 puede incluir un mecanismo de restricción que se puede emplear para controlar el tamaño normal de la línea 16 y regular de esta manera el flujo de gases respiratorios a través de la línea 16. Convenientemente, el sistema de regulación 18 puede incluir un sistema de control que se ajuste al mecanismo de restricción. El sistema de control también puede ser manualmente operado u operado de una manera automática utilizando un controlador. Por ejemplo, los sensores de flujo de gas se pueden disponer en el sistema 10 y acoplar al controlador para determinar el índice de flujo de los gases respiratorios a través del sistema. Utilizando esta información, el controlador se puede emplear para controlar el grado de restricción de la línea 16. Aunque los sistemas de regulación 18 se muestran corriente arriba del receptáculo 12, se apreciará que el sistema de regulación 18 se puede proporcionar en otras localizaciones, que incluyen corriente abajo del receptáculo 22 y corriente arriba de la válvula de umbral 14.

El sistema de regulación 18 se acopla al receptáculo 12 mediante una línea 20. El receptáculo de salida 12 es una línea 22 que está en comunicación con un mecanismo de desaglomeración 24. De esta manera, el polvo extraído del receptáculo 12 se puede desaglomerar antes de dejar el sistema 10 y pasar dentro de los pulmones del paciente. Saliendo del mecanismo de desaglomeración 24 se encuentra una línea 26 que se puede acoplar a una pieza de boca (no mostrada) de la cual el paciente inhala. De esta manera, con el sistema 10, un paciente puede recibir una dosis de un medicamento aerosolizado mediante la inhalación de una pieza de boca hasta que el paciente produce suficiente vacío para abrir la válvula de umbral 14. Cuando el umbral 14 se abre, el medicamento en polvo se extrae del receptáculo 12 y pasa a través del mecanismo de desaglomeración 24. Al mismo tiempo, el sistema de regulación 18 controla el flujo de gases respiratorios dentro de un índice aceptable de tal forma que el medicamento aerosolizado puede pasar adecuadamente hacia dentro de los pulmones del paciente. Después de una cierta cantidad de tiempo, el sistema de regulación 18 se puede configurar para terminar de operar de tal forma que el paciente pueda inhalar a un índice confortable para

llenar los pulmones con gases respiratorios y mover el medicamento suministrado al pulmón profundo

En relación ahora a la figura 5, se describe una modalidad de ejemplo de un dispositivo de aerosolización 28. El dispositivo 28 comprende una carcasa generalmente cilíndrica 30 que tiene una pieza de broca 32 en un extremo. La carcasa 30 incluye además aberturas 34, 36 y 38 que definen una senda de flujo para los gases respiratorios como se describió con gran detalle atrás. Convenientemente, un divisor 40 se proporciona entre las aberturas 36 y 38 para permitirle al flujo de gases respiratorios pasar temporalmente hacia fuera de la carcasa 30. Similarmente, un divisor 42 se proporciona para facilitar la introducción de gases respiratorios dentro de la carcasa 30 a través de la abertura 34 (ver figura 6).

Acoplado pivotantemente a la carcasa 30 se encuentra el portador receptáculo 44. Convenientemente, un pasador 46 se emplea para acoplar pivotantemente el portador 44 a la carcasa 30. De esta manera, el portador 44 se puede mover a una posición abierta como se muestra en la figura 6 para permitirle al receptáculo ser cargado dentro del

dispositivo 28 El portador 44 puede entonces moverse a una posición cerrada o abierta como se muestra en la figura 7 Como se mostrará mejor en las figuras 6 y 7, el portador 44 incluye una abertura 48 que se alinea con la abertura 34 cuando el portador 44 se mueve a la posición cerrada El portador 44 incluye además otra abertura 50 que se ubica por debajo de las dos lengüetas de penetración 52 sobre la carcasa 30

Como se verá mejor en la figura 8, una vez el portador 44 se mueve a la posición abierta, se puede insertar el receptáculo 54 dentro del dispositivo 28 El receptáculo 54 comprende un cuerpo de receptáculo 56 que tiene una cámara 58 (mostrada en línea punteada) que mantiene el medicamento en polvo El cuerpo del receptáculo 56 se configura de tal forma que la porción de la cámara anterior 58 es penetrable por medio de las lengüetas 52 como se describió con gran detalle atrás Dispuesto en el cuerpo de receptáculo 56 se encuentra una válvula de umbral 60 que comprende una membrana que se configura para romperse o rasgarse a un umbral de vacío específico

El receptáculo 54 se inserta dentro del dispositivo 28 de tal forma que la válvula de umbral 60 se alinea con la abertura 36. También, la cámara 58 descansa dentro de la abertura 50. Un receptáculo 54 se inserta sobre el portador 44, el portador 44 se mueve a la posición cerrada o de operación como se ilustra en la figura 9. Cuando en la posición cerrada, la válvula de umbral 60 se alinea con la abertura 34. Además, las lengüetas 52 penetran el cuerpo 56 sobre la cámara 58 y pelar la tapa para proporcionar un par de aberturas que proporcionen acceso al polvo contenido dentro de la cámara 52. Una vez el portador 44 se mueve a la posición cerrada, un usuario puede ubicar su boca sobre la pieza de boca 32 e intentar inhalar. El flujo de gases respiratorios a través del dispositivo 28 se evita hasta que el usuario cree suficiente vacío para abrir la válvula de umbral 60. En este punto, los gases respiratorios se les permite abruptamente fluir a través de la abertura 34, a través de la abertura 36, a través de la cámara 58, a través de la abertura 38 y hacia fuera de la pieza de boca 32 como se ilustra por las flechas.

Regresando ahora a las figuras 10 y 11, se describirá un ejemplo de una técnica que se puede emplear

para regular el flujo de gases respiratorios a través de un dispositivo de aerosolización, tal como el dispositivo 28. Mostrado en la figura 10 se encuentra un receptáculo 62 que tiene una cámara 64 que se llena típicamente con una formulación farmacéutica (no mostrada). En la figura 10, un tubo de penetración 66 ya ha penetrado la etapa sobre la cámara 64, y un extremo distante 68 del tubo 66 se dispone dentro de la cámara 64. En la figura 10, el extremo distante 68 del tubo 66 se ubica cerca del fondo de la cámara 64. De esta manera, la línea de aire entre el extremo distante 68 y el fondo de la cámara 64 se reduce en tamaño para restringir el flujo de gases respiratorios hacia adentro de la cámara 64 y salir del tubo de penetración 66. Como se muestra en la figura 11, el extremo distante 68 se mueve verticalmente hacia arriba de tal forma que se distancia adicionalmente del extremo de fondo de la cámara 64. De esta manera, el índice de flujo de los gases respiratorios se puede incrementar.

Una variedad de técnicas se pueden emplear para ajustar la distancia entre el extremo distante 68 y el fondo de la cámara 64. Por ejemplo, una técnica es emplear el uso de una fuerza de succión creada por la

inhalación del paciente. Más específicamente, en la medida en que el paciente comienza a inhalar, la fuente de vacío creada dentro del tubo 68 por la inhalación tenderá a mover el extremo de fondo de la cámara 64 hacia el extremo distante 68. Varios mecanismos pueden entonces ser empleados para controlar la distancia entre el extremo distante 68 y el extremo de fondo de la cámara 64. Por ejemplo, una variedad de mecanismos de presión se pueden incluir para controlar el movimiento relativo entre el receptáculo 62 y el tubo de penetración 66. Los mecanismos automáticos, tales como solenoides, pistones y similares se pueden emplear. Además, varias técnicas manuales también se pueden utilizar, que incluyen el uso de las manos del usuario o los dedos.

Una característica del tubo de penetración 66 es que este forma una boquilla convergente que sirve como un desaglomerador para el polvo contenido dentro de la cámara 64. Más específicamente, en la medida en que el paciente inhala para extraer el polvo de la cámara 64, en la senda de flujo convergente creada por el tubo de penetración 66 tiende a desaglomerar el polvo para facilitar su aerosolización y deposición dentro del pulmón.

En relación ahora a la figura 12, una modalidad de un dispositivo de aerosolización 70 se describe para ilustrar una técnica para regular el flujo de gases respiratorios a través del dispositivo. Por conveniencia de ilustración, solo una porción del dispositivo 70 se ilustra, se apreciará que otros componentes pueden ser utilizados para completar el dispositivo. El dispositivo de aerosolización 70 comprende una carcaza 72 y un portador receptáculo 74. El portador receptáculo 74 se puede configurar para ser movable con relación a la carcaza 72 para la carga y descarga conveniente de un receptáculo 76. El receptáculo 76 incluye una cámara 78 y una válvula de umbral 80 que se puede construir para ser similar a otras modalidades descritas aquí. El portador receptáculo 74 incluye una abertura 82 que se alinea con la válvula 80 para permitirle a los gases respiratorios fluir a través de la válvula 80 una vez abierta. Acoplado a la carcaza 72 se encuentra el tubo de penetración 84 que penetra el receptáculo 76 para proporcionar acceso a la cámara 78 de una manera similar a la descrita con la modalidad previa. De esta manera, cuando un paciente inhala del dispositivo 70, la válvula de umbral 80 se abre cuando el vacío de umbral se logra. Los gases

respiratorios fluyen entonces a través de la cámara 78 y hacia fuera del tubo de penetración 84 como se ilustra por las flechas

El dispositivo 70 incluye además un resorte 86 dispuesto entre la carcasa 72 y el portador receptáculo 74. Una vez la válvula 80 se abre, el vacío dentro del tubo de penetración 84 origina que el extremo de fondo de la cámara 78 sea arrastrado hacia el tubo de penetración 84. La constante de resorte 86 puede ser seleccionada para controlar la distancia entre el extremo de fondo de la cámara 78 y el tubo de penetración 84 para regular el flujo de gas a través del dispositivo. En algunos casos, puede ser deseable seleccionar la constante del resorte del resorte 86 con base en el índice de flujo de inhalación promedio producido por el paciente. De esta manera, el dispositivo 70 se puede diseñar para un paciente particular. El dispositivo 70 incluye además un pasador 88 que mantiene el espaciamiento entre el fondo de la cámara 78 y el tubo de penetración 84 a una cierta distancia. De esta manera, la cámara 78 no será arrastrada completamente contra el tubo de penetración 84.

En relación ahora a la figura 13, un dispositivo de aerosolización 90 se describirá. El dispositivo 90 puede ser construido de elementos similares a aquellos previamente descritos en relación con el dispositivo de aerosolización 70. De esta manera, para conveniencia de la descripción, elementos similares utilizados para el dispositivo de aerosolización 90 serán denominados con los mismos numerales de referencia utilizados para describir el dispositivo 70 y no se describirán adicionalmente. El dispositivo de aerosolización 90 difiere del dispositivo de aerosolización 70 porque este emplea un controlador electrónico 92 para controlar la distancia entre el tubo de penetración 84 y el extremo de fondo de la cámara 78. El controlador 92 está electrónicamente acoplado a un solenoide 94 que puede ser extendido o retraído para controlar el desplazamiento entre el tubo de penetración 84 y la cámara 78. Opcionalmente, un sensor de control flujo 96 se puede disponer en cualquier sitio dentro de la vía de aire del dispositivo 90 para captar el índice de flujo a través del dispositivo. Cuando el controlador 92 recibe una señal del sensor 96, este puede enviar una señal al solenoide 94 para ajustar el espaciamiento irregular de esta manera al índice de flujo. Una ventaja de utilizar

el controlador 92 es que este puede incluir un circuito temporizador de tal forma que el solenoide 94 pueda ser completamente extendido después de una cierta cantidad de tiempo. De esta manera, una vez que la formulación aerosolizada ha alcanzado los pulmones del paciente, el solenoide 94 puede ser completamente extendido para permitirle al usuario inhalar confortablemente sin resistencia sustancial para llenar sus pulmones con los gases respiratorios.

En relación ahora a la figura 14, otra modalidad de una botella 98 que se puede ubicar corriente abajo del receptáculo se describirá. La boquilla 98 comprende una estructura tubular 100 que tiene una sección doblada 102 y una sección contraída 104. En la medida en que la formulación farmacéutica se extrae del receptáculo, esta pasa a través de la estructura tubular 100 como se indica por las flechas. El cambio en la dirección originado de la sección doblada 102 origina que el polvo aglomerado acople las paredes de la estructura 100 para ayudar en su desaglomeración. Cuando se alcanza la sección contraída 104, el polvo se agita adicionalmente y el flujo se incrementa para desaglomerar adicionalmente el polvo. Aunque se muestra con una sección inclinada seguida por

una sección contraída, se apreciará que varios otras estructuras tubulares se pueden proporcionar con varios arreglos de cambios de dirección y/o constricciones para facilitar la desaglomeración del polvo

En relación ahora a las figuras 15-26, varias modalidades de dispositivos de aerosolización se describirán Aunque no se muestran, los dispositivos de aerosolización de las figuras 15-26 típicamente incluirán un tubo de penetración con uno o más estructuras de penetración para perforar la tapa del receptáculo de manera similar a las modalidades previamente descritas Estos dispositivos también pueden incluir válvulas de umbral y sistemas de regulación para regular el flujo de gases respiratorios a los pulmones del paciente de manera similar a aquella descrita con las modalidades previas Además, se apreciará que los componentes de los varios dispositivos de las figuras 15-26 pueden ser compartidos, sustituidos y/o intercambiados uno con otro

Primero en relación a la figura 15 Una modalidad de un dispositivo de aerosolización 106 se describirá El dispositivo 106 comprende una carcasa 108 que tiene una etapa 110 La etapa 110 es movable a una posición abierta

para recibir la lámina 112 del receptáculo 114. La tapa 110 incluye varios botones 116 que se pueden presionar para perforar un receptáculo asociado 114 antes de la inhalación. Convenientemente, la tapa 110 incluye una ventana 118 para indicar que el área 112 se carga y también puede mostrar una fecha y tipo de medicación impresa sobre la lámina 112. La carcasa 108 incluye además una pieza de boca 120 y una cubierta deslizante 122 que se puede deslizar sobre la pieza de boca 120 cuando no se encuentra en uso.

Cuando un paciente está listo para recibir un tratamiento, el paciente corre la cubierta 122 para exponer la pieza de boca 120. Uno de los botones 116 es presionado entonces el usuario inhala mientras que su boca se encuentra sobre la pieza de boca 120. Una vez que todos los botones 116 se han presionado, la lámina 112 se puede reemplazar con una nueva lámina de receptáculo.

La figura 16 ilustra un dispositivo de aerosolización 124 que comprende una cubierta 126 (ver también figura 16A) y un aspirador 128 que es deslizante dentro de la cubierta 126 como se indica por la flecha. El aspirador 128 se configura para mantener un

receptáculo 130 Como se muestra en la figura 16A, cuando el aspirador 128 se cierra, el receptáculo 130 se mantiene dentro de la cubierta 126 Convenientemente, la cámara de receptáculo 130 se puede configurar para ser perforada cuando el aspirador 128 se cierra Varios botones de presión 132 se pueden proporcionar para permitirle al aspirador 128 retraerse luego del uso La cubierta 126 incluye además un pieza de boca 134 y una ventana para indicar que el receptáculo 130 se carga, mostrando una fecha y un tipo de medicación Opcionalmente, un contador 138 se puede proporcionar para mostrar el número acumulativo de usos del dispositivo

La figura 17 ilustra un dispositivo de aerosolización 140 que comprende una carcasa 142 que tiene una pieza de boca 144 y una tapa 146 La tapa 146 es movable dentro de una posición abierta y una posición cerrada como se ilustra por la línea punteada Cuando la etapa 146 se abre, se puede ubicar un receptáculo 148 dentro de la carcasa 142 Cuando la etapa 146 se cierra, el receptáculo 148 es perforado y el dispositivo 140 está listo para operación Convenientemente, la tapa 146 puede incluir una ventana elevada 150 que contiene una bola 152 La región detrás de la ventana 150 se puede ubicar

en comunicación con la celda de flujo de aire, originando de esta forma que la bola 152 se mueva hacia adentro de la región que depende del índice e flujo de los gases respiratorios a través del dispositivo 140. Convenientemente, más o menos signos se pueden utilizar para proporcionarle al paciente una retroalimentación visual sobre el índice de flujo a través del dispositivo. De esta manera, el paciente puede ajustar su índice de inhalación con base en la retroalimentación visual. Opcionalmente, el dispositivo 140 puede incluir un compartimento de almacenamiento 154 para mantener receptáculo extra 148.

La figura 18 ilustra un dispositivo 156 que comprende una carcasa 158 que tiene una pieza de boca 160 y una tapa 162. Se emplea una bisagra 164 para acoplar pibotantemente la tapa 162 a la carcasa 158. La tapa 162 es movable dentro de una posición abierta y una posición cerrada. Cuando se encuentra en la posición abierta, el receptáculo 166 se puede cargar hacia adentro de la carcasa 158. La tapa 162 es entonces cerrada con el receptáculo 166 siendo visible a través de la ventana 168. La tapa 162 incluye un botón de presión 170 que es presionado para perforar el receptáculo 166 antes de uso.

La figura 19 ilustra un dispositivo de aerosolización 172 que comprende una carcasa 174 y una puerta 176 que se acopla a la carcasa 174 por medio de una bisagra 178. Insertable dentro del dispositivo 172 se encuentra un disco 180 que tiene múltiples receptáculos 182 como se ilustra en la figura 19A. Convenientemente, cada uno de los receptáculos se puede enumerar como se ilustra en la figura 19A. La puerta 176 incluye un cuadrante 184 que es rotable para rotar el disco 180 dentro del dispositivo 172. La puerta 176 incluye también una ventana 186 para ver el receptáculo que ha sido perforado por el cuadrante de rotación 184. Cuando está listo para recibir el tratamiento, el usuario ubica su boca sobre una nariz 187 del dispositivo 172 y comienza la inhalación. La inhalación del paciente abre la etapa 188 para permitirle a la formulación aerosolizada entrar a los pulmones del paciente. Para recibir otro tratamiento, el usuario simplemente ubica el cuadrante 184 en el siguiente receptáculo que es perforado, dejando el dispositivo 172 listo para la operación.

En relación ahora a las figuras 20 y 20A, se describirá un dispositivo de aerosolización alternativo

190 El dispositivo 190 comprende una carcaza 192 y una etapa 194 que se acopla a la carcaza 192 por medio de una bisagra 196. El dispositivo 190 incluye además una pieza de boca 198 a través del cual el paciente inhala. Como se muestra en la figura 10A, el dispositivo 190 se encuentra en una posición abierta donde un receptáculo 200 se ubica en una posición cargada. La etapa 194 puede entonces ser cerrada a la posición ilustrada en la figura 10. La etapa 194 incluye un botón de presión 202 que se presiona para perforar el receptáculo 200 de tal forma que la formulación farmacéutica sea extraída. La etapa 194 también incluye un temporizador 204 que se ajusta manualmente al tener el usuario que presionar el temporizador 104 hacia el botón 202 antes de la operación. El usuario inicia entonces la inhalación en la pieza de boca 198 para aerosolizar la formulación farmacéutica. Preferiblemente, el usuario inhala hasta que el temporizador 204 expira. Como se muestra en la figura 20A, la etapa 194 puede incluir unas localizaciones de almacenamiento múltiples para almacenar los obstáculos adicionales 200.

La figura 21 ilustra un dispositivo de aerosolización 206 que comprende una carcaza 208 que

tiene una ranura 210 para recibir un receptáculo 212. El dispositivo 206 incluye un dispositivo de amortiguamiento 214 que es amortiguado para hacer que el receptáculo 212 sea perforado. El dispositivo 210 incluye además una puerta de trampa 216 y una pieza de boca extendible 218 (mostrado en línea punteada). Cuando el dispositivo de amortiguamiento 214 es amortiguado para perforar el receptáculo 212, la puerta de trampa 216 también se abre y la pieza de boca 218 se extiende.

En relación ahora a la figura 22, otro dispositivo de aerosolización 220 se describirá. El dispositivo 220 comprende una carcasa 222 y un gancho 224 que se pueden acoplar a la carcasa 222. Como se mostrará mejor en la figura 22A, el gancho 224 incluye una región de almacenamiento 226, una región de desperdicio 228. La región de almacenamiento 226 incluye receptáculos múltiples 230 que se pueden cargar dentro de la carcasa 222 como se describió anteriormente. Una vez que se ha utilizado el receptáculo, este es eyectado hacia adentro de la región de desperdicio 228. Convenientemente, el sello removible 232 se puede disponer sobre la región de almacenamiento 226. El uso del gancho 224 es ventajoso porque los ganchos de reemplazo, tienen un suministro

fresco de receptáculos, que podrían ser fácilmente acoplados a la carcaza 222, haciendo del dispositivo 220 un dispositivo multiuso

Como se mostrará mejor en la figura 22, el dispositivo de carcaza 220 incluye además un cuadrante rotatable 234 que es rotado para avanzar uno de los receptáculo 230 desde la región de almacenamiento 226 hacia dentro de la carcaza 222. Cuando se ubica dentro de la carcaza 222, el receptáculo 230 es perforado. Además, la carcaza 222 incluye un contador 236 para mostrar cuántos receptáculos permanecen sin perforar. Una cubierta de pieza de boca atada 238 se acopla a la carcaza 222 y se remueve antes de la inhalación.

De esta manera, para usar el dispositivo 220, el usuario simplemente rota el cuadrante 234 para alzar y perfora el siguiente receptáculo. La cubierta 238 se remueve y el paciente inhala para aerosolizar la formulación farmacéutica y depositar la formulación dentro de los pulmones del paciente. Cuando está lista para la siguiente dosis, el cuadrante 234 es de nuevo ubicado haciendo que el receptáculo usado sea eyectado hacia adentro de la región de desperdicio 228 y avanzar a

otro receptáculo. Cuando todos los receptáculos se han utilizado, el gancho 224 se remueve y se ubica con un gancho de reemplazo.

La figura 23 ilustra un dispositivo de aerosolización 240 que comprende una carcasa 242 y una tapa 244 acoplada pibotantemente a la carcasa 242. Una cubierta de pieza de boca removible 246 también se proporciona (ver también figura 23A). La cubierta 246 se remueve antes de la inhalación por el paciente. El dispositivo 240 se configura para mantener una tira 248 del receptáculo 250 (como se muestra en la figura 24). Una vez que la tira 248 se encuentra dentro de la carcasa 242, un deslizador 252 se puede mover para indicar que el receptáculo deseado va a ser perforado. El deslizador 252 puede entonces ser presionado para perforar el receptáculo seleccionado. Opcionalmente, el deslizador 252 puede ser acoplado para sondear dentro del dispositivo 240 de tal forma que la sonda se mueva al receptáculo apropiado junto con el deslizador 252. El dispositivo 240 también puede incluir un tipo 254 que produzca una señal audible cuando el usuario inhala en exceso un índice de flujo de inhalación máximo. El usuario puede simplemente inhalar un índice de flujo

inferior hasta que el pito 254 termina de producir el sonido de pito

La figura 25 ilustra un dispositivo de aerosolización 256 comprende una carcaza 258 y una cubierta de pieza de boca 260 que es atada a la carcaza 258. La cubierta 260 se mueve antes de usarse. La carcaza 258 incluye además una ranura 262 que se extiende a través de la carcaza 258. De esta manera, una tira continua 264 del receptáculo 266 se puede alimentar a través de la ranura 262. Alternativamente, la tira 264 se puede separar en segmentos de tal forma que un receptáculo individual se puede alimentar hacia adentro de la ranura 262. La carcaza 258 incluye un botón 268 que se puede oprimir para perforar el receptáculo cargado.

Cuando un paciente inicia la inhalación, su índice de flujo se monitorea por medio de un medidor de gas 270. De esta manera, el usuario es provisto con una retroalimentación visual para ayudarlo a inhalar a un índice de flujo adecuado. Opcionalmente, la carcaza 258 puede incluir un gancho 272 para permitirle al dispositivo 258 ser llevado en el bolsillo como un esfero.

La figura 26 ilustra un dispositivo de aerosolización 274 que comprende una carcaza 276 que tiene una pieza de hueco 278 y un cuerpo rotatable 280 que es rotatable con relación a la carcaza 276. El dispositivo 274 se configura para recibir el paquete de receptáculo 282 en el extremo posterior del dispositivo 274. El paquete de receptáculo 282 incluye múltiples receptáculos 284 que pueden ser perforados cuando están listas para uso. Aunque el paquete de receptáculo 282 se muestra por ser de geometría cilíndrica, se apreciará que otras geometrías se pueden emplear, incluyendo los tubos de forma cuadrada.

Una vez que el paquete de receptáculo 282 se inserta dentro del dispositivo 274, el cuerpo rotatable 280 se rota para avanzar uno de los receptáculos a una oposición acoplada en donde el receptáculo es perforado. Convenientemente, la carcaza 276 incluye un contador 286 para mostrar el número de receptáculos restante. Si el paciente inhala a un índice de flujo excesivo, la carcaza 276 se configura para vibrar para proporcionarle al usuario retroalimentación de tal forma que él pueda ajustar su índice de flujo de inhalación.

Una amplia variedad de válvulas de umbral se pueden utilizar para evitar que el flujo de gases llegue a los pulmones del paciente hasta que el paciente ha producido un vacío suficiente necesario para extraer el polvo del receptáculo. Tales válvulas se pueden configurar para evitar cualquier flujo de gases hasta que el vacío producido por el paciente cumpla o exceda la presión de accionamiento de umbral de la válvula. Después de que la válvula se abre, se proporciona una resistencia de flujo mínima por la válvula. Una vez que la válvula para, la válvula se puede configurar para reestablecer su posición de inicio anterior.

Mostrado en la figura 27, se presenta un diagrama esquemático de un sistema de válvula 300 que tiene un válvula de umbral 302 que se puede configurar para romperse a una presión en el rango de aproximadamente 20 cm de H_2O hasta aproximadamente 60 cm de H_2O . Y más preferiblemente al menos aproximadamente 50 cm de H_2O , para permitir el flujo de gas a través del dispositivo de aerosolización en la dirección indicada por las flechas. De esta manera, el índice de flujo relativamente alto se puede lograr durante una corta duración en el inicio de

la inhalación para permitirle al polvo ser dispersado del receptáculo

Opcionalmente, el sistema 300 puede incluir una válvula de cheque para evitar que el usuario sople a través del dispositivo. La válvula de cheque se puede incorporar en cualquier parte del dispositivo de aerosolización, y por conveniencia se puede integrar con la válvula de umbral. El sistema 300 se puede configurar para tener poca resistencia al flujo de gases una vez que la válvula 302 se abre. En algunos casos, el sistema 300 se puede configurar para tener una característica de reestablecimiento para reestablecer la válvula 302, si es necesario. En algunos casos, el sistema 300 se puede configurar para tener un mecanismo de ajuste para permitir el ajuste de la presión de accionamiento de umbral, disminuyendo cualquier nivel de vacío reestablecido, y/o elevando la presión de resistencia de retroflujo.

Un tipo de válvula de umbral que se puede utilizar es una válvula de caucho de silicona que es diseñada para proporcionar una arremetida de flujo a la presión de umbral deseada y proporcionar inhibición de flujo

reverso Tal válvula también es autoreestableciente, no requiriendo resistencia local

Ejemplos de tales válvulas se describen en, por ejemplo, la patente estadounidense No 4,991,745, 5,033,655, 5,213,236, 5,339,995, 5,377,877, 5,409,144, y 5,439,143, cuyas descripciones completas se incorporan aquí como referencia

Ejemplos de varios tipos de válvula de umbral que se pueden incorporar en un dispositivo de aerosolización se ilustra en las figuras 28-40 Mostrados en la figura 28 se encuentra una válvula de umbral de presión continua 306 que se construye de una carcaza 308 que tiene una entrada 310 y una salida 312 Una membrana 314, tal como una membrana elastomérica se dispone a través del interior de la carcaza 308 y tiene una abertura central 316 Una bola 318 es sellada dentro de la carcaza 308 y se configura para ser empujada a través de la abertura 316 cuando se crea un vacío suficiente por el usuario como se muestra en la línea punteada Una vez que la bola 318 para a través de la membrana 314, se permite el flujo de gas a través de la carcaza 308 al pasar a través de los pasos 320 Convenientemente, una varilla de

reestablecimiento 322 se puede utilizar para empujar la bola 318 hacia atrás al otro lado de la membrana 314 permitiendo reestablecer la válvula para otro uso

La figura 29 ilustra una válvula de empuje continuo de sombrilla 324. La válvula 324 comprende una carcaza 326 que tiene una membrana de soporte 328 para soportar el miembro de sombrilla 330. La carcaza 326 también incluye aletas 332 que evitan el movimiento axial del miembro de sombrilla 330 hasta que el usuario crea un vacío suficiente. En tal momento, el miembro de sombrilla 330 se flexiona para pasar las aletas 332 como se muestra en la línea punteada. Se le permite entonces a los gases fluir a través de las aberturas 334 en soporte 328. Una varilla de reestablecimiento 336 se puede utilizar para empujar el miembro de sombrilla 330 de regreso para las aletas 332 antes de otro uso.

La figura 30 ilustra una válvula de umbral 338 que comprende una carcaza tubular 340 a través de la cual el miembro de válvula 342 está dispuesto pivotantemente. El miembro de empuje 344 empuja el miembro de válvula 342 contra una aleta 346. De esta manera, se permite a los gases fluir a través de la carcaza 340 una vez que se ha

creado suficiente vacío para contrarrestar la fuerza de empuje y permitirle de esta manera al miembro de válvula 342 abrirse como se muestra en la línea punteada

La figura 31A ilustra una válvula de falda 348 que se puede utilizar en una carcasa tubular. La válvula 348 comprende dos miembros de válvula 350 que acoplan pivotantemente al eje 352. Un resorte (no mostrado) empuja los miembros 350 en la posición mostrada en la figura 31A. Cuando se proporciona una fuerza de vacío suficiente, la fuerza del resorte se contrarresta y los miembros 350 se mueven a la posición mostrada en la figura 31b para permitir el flujo de gases.

La figura 32 ilustra una válvula tipo eje 354 que comprende una carcasa tubular 356 que tiene un eje 358 que se mantiene dentro de las aletas 360 y 361. Unos canales de paso 362 están dispuestos de tal forma que a los gases se les permite fluir a través de los canales 362 y alrededor del eje 358 cuando el vacío creado por el usuario mueve el eje a las aletas 361. La fuerza de fricción entre el eje 358 y la carcasa 356 puede variar dependiendo de la fuerza de umbral deseada requerida para abrir la válvula.

La figura 33 ilustra otra válvula tipo eje 364 que comprende una carcasa tubular 366 que tiene un tope 368. Un eje 370 está dispuesto dentro de la carcasa 366 con el fin de ser adyacente al tope 366, evitando de esta manera el flujo de gases a través de la carcasa 366. Cuando se ha producido un suficiente vacío por el paciente, el eje 370 se desliza hacia adentro de la carcasa 366 y se aleja del tope 366. De esta manera, se le permite a los gases fluir a través de la carcasa 366.

La figura 34A ilustra una válvula de umbral 372 que comprende una carcasa tubular 374 que tiene un soporte 376 que mantiene un miembro de sombrilla reversible 378 que tiene una bola 380. La bola 380 sirve para asegurar el miembro 378 al soporte 376 cuando se aplica un vacío por el usuario. Como se muestra en la figura 34B, el miembro 378 se configura para revertirse cuando se produce un vacío suficiente por el usuario. Cuando se encuentra en posición revertida, los gases fluyen a través de las aberturas 382 en el soporte 376 tal como se muestra. El miembro 378 se puede reestablecer a la posición mostrada en la figura 34A antes de otro uso.

La válvula de umbral puede ser una válvula diseñada para alternar entre las posiciones abiertas y cerrada con base en una resistencia de campo magnético predeterminada. Por ejemplo, la figura 35 ilustra una válvula de umbral 384 que comprende una carcasa 386 que mantiene una bola de acero 388. También dispuesta dentro de la carcasa 386 se encuentra un magneto 390 y una empaquetadura elastomérica 392 que tiene una abertura central 394 que es más pequeña en diámetro que la bola 388. De esta forma, el magneto 390 mantiene la bola 388 a través de la abertura 394 para evitar el flujo de gases a través de la carcasa 386. Cuando el usuario proporciona un vacío suficiente, la bola 388 se mueve contra el tope 396 como se muestra en la línea punteada. Los gases son entonces liberados para fluir a través de la abertura 394 y alrededor de la bola 388. El campo magnético es diseñado para ser suficientemente fuerte de tal forma que la bola se reestablezca para obstruir el flujo de aire cuando el usuario detiene la inhalación.

La figura 36A ilustra una válvula de umbral 398 que comprende una carcasa tubular 400 que tiene una restricción 402 con un orificio central 404. El domo biestable 406 se acopla al soporte 407 y está dispuesto a

través del interior de la carcaza 400 para cubrir el orificio 404 cuando está en la posición mostrada en la figura 36A. Cuando un usuario proporciona un vacío suficiente, el domo 406 desarrolla una función diestable para moverse a la posición mostrada en la figura 36B. De esta manera, los gases podrían fluir a través del orificio 404 y luego a través de las aberturas 408 en el soporte 407 como se muestra por las flechas.

La figura 37A ilustra una válvula de umbral 410 que comprende una carcaza tubular 412 que tiene una falda flexible 414 que es sellada a la carcaza 412. Cuando la presión es inferior a la presión de umbral, la falda 414 mantiene la forma mostrada en la figura 37A. De esta manera, se evita que la bola 416 pase a través de la falda 414, evitando de esta manera el flujo de gases a través de la carcaza 412. Los canales 418 están en comunicación con el interior de la falda 414 de tal forma que cuando el paciente produce un vacío que es mayor en magnitud que la presión de umbral, la falda 414 se mueve a la posición mostrada en la figura 37B para permitirle a los gases fluir a través de la carcaza 412.

La figura 38 ilustra una válvula de umbral 420 que comprende una carcaza tubular 422 que tiene un diafragma frangible 424. El diafragma 424 se configura para romperse cuando se ha aplicado un vacío de umbral por el usuario como se muestra en la línea punteada.

En la figura 39 ilustra una válvula de umbral 426 que comprende una carcaza tubular 428 y un miembro de válvula 430 acoplado pivotantemente a la carcaza 428. El miembro de válvula 430 evita el flujo de gases a través de la carcaza 428 cuando se encuentra en posición cerrada como se muestra en la figura 39. Un tope 432 evita que el miembro de válvula 430 se abra hasta que se produzca el vacío de umbral por el usuario. El tope 432 se acopla a la membrana 434 que es mantenida dentro de la cámara 436. La cámara 436 está en comunicación con el interior de la carcaza 428 por medio de un paso 438. De esta manera, cuando se ha producido un vacío suficiente, el tope 432 es levantado para permitirle al miembro de válvula 430 abrirse. Convenientemente, una ventila 440 se puede proporcionar para permitirle al aire fluir hacia dentro de la cámara 436 cuando la membrana 434 se humedece arriba. También, un resorte 442 se puede proporcionar

para mover el miembro de válvula 430 a la posición abierta cuando el tope 432 se eleva

La figura 440 ilustra una válvula membral del tipo de empuje continuo 444 que comprende una carcaza 446 y un miembro de válvula 448 que está dispuesto dentro de la carcaza 446. El tope 450 mantiene el miembro de válvula 448 en lugar hasta que la presión de umbral se produce por el paciente. En tal momento, el miembro de válvula 448 se colapsa como se muestra en la línea punteada para permitirle al miembro de válvula 448 pasar más allá del tope 450.

Una variedad de reguladores de flujo se pueden utilizar para limitar el flujo de gases a través del dispositivo de aerosolización y hacia dentro de los pulmones del usuario después de que el polvo se ha extraído del receptáculo y se ha aerosolizado. Tales reguladores de flujo se proporcionan para limitar el índice de flujo a través del dispositivo a un tiempo específico para asegurar que el índice de flujo es suficientemente lento para que el aerosol viaje a través de las vías de aire y pase el volumen anatómico muerto.

La figura 41 ilustra esquemáticamente una modalidad del regulador de flujo 460. El regulador 460 se puede configurar para limitar el flujo de gases para que sea menor de aproximadamente 15 l/min, y más preferiblemente menor de aproximadamente 10 l/min. El regulador 460 se puede configurar de tal forma que la resistencia al flujo sea pequeña a un vacío pequeño y se incremente con el vacío generado por el usuario. Convenientemente, el regulador 460 se puede ubicar en una senda de flujo que es paralela al receptáculo que contiene el polvo. En tal caso, el regulador de flujo puede proporcionar una resistencia al sistema al flujo R que varía desde aproximadamente $0,1 \text{ (cm de H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{litros estándar por minuto (SLM)}$ hasta la resistencia de la celda de flujo de receptáculo. Alternativamente, el controlador de flujo se puede ubicar en serie con los receptáculos. En tal caso, la resistencia del sistema R puede variar desde la resistencia de la celda de flujo de receptáculo hasta una resistencia mayor de $1,0 \text{ (cm de H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$.

Mostrado en las figuras 42-59 se encuentran varios tipos de reguladores de flujo que se pueden utilizar en dispositivos de aerosolización para regular el flujo de gas después que el receptáculo sea abierto. Por ejemplo,

la figura 42A ilustra un regulador de flujo 462 que comprende una carcaza en forma de L 464 que tiene un canal de flujo 466. Una lanzadera 468 que tiene sello y reborde 470 es deslizable dentro de la carcaza 464. Un resorte de regreso 472 empuja la lanzadera 468 en la posición mostrada en la figura 42A. En la medida en que el índice de flujo a través de la carcaza 464 se incrementa, la lanzadera 468 se mueve dentro de la carcaza 464 para comprimir el resorte 472 y cerrar el canal de flujo 466. De esta manera, el índice de flujo se limita a un cierto índice. Si el índice de flujo es demasiado excesivo, el canal 466 se cierra en la medida en que la lanzadera 468 se acopla con los topes 474 como se muestra en la figura 42B. Cuando el flujo para, el resorte 472 mueve la lanzadera 468 a la posición de inicio.

La figura 43 ilustra un regulador de flujo 476 que también incluye una válvula de umbral que es similar en construcción a aquella previamente descrita en relación con la figura 28. El regulador 476 comprende una carcaza 478 que tiene un canal de flujo ahusado 480 y una membrana 482 que sirve como una válvula de umbral de manera similar a aquella previamente descrita. En la

figura 43, una bola 484 ha pasado a través de la membrana 482 y es forzada contra el resorte 486 por el vacío producido por el usuario. En la medida en que el vacío se incrementa, el resorte 486 se comprime en la medida en que la bola 484 se mueve más dentro del canal 480 como se muestra en la línea punteada. Como resultado, la senda de flujo se restringe, limitando de esta manera el flujo de gases. La constante del resorte 486 se puede ajustar para proporcionar las características de control de flujo deseados.

Las figuras 44A y 44B ilustran el regulador de flujo que comprenden una carcasa tubular 490 dentro de la cual está dispuesto un fuelle 492. El fuelle 492 se puede construir de un elastómero que se configure para comprimirse cuando el flujo a través de la carcasa 490 se incrementa como se muestra en la figura 44A. En la medida en que el fuelle 492 se comprime, la senda de flujo 494 a través de los fuelles disminuye para limitar el índice de flujo.

La figura 45 ilustra un regulador de flujo 496 que comprende una carcasa tubular 498 dentro de la cual un miembro de cono 500 que tiene orificios 501 está

dispuesto deslizablemente. Un miembro de restricción 502 que tiene un canal de flujo 504 también se mantiene dentro de la carcaza 498. Un resorte 506 se dispone dentro del miembro de cono 500 y el miembro de restricción 502. En la medida en que el índice de flujo a través de los orificios y el canal de flujo 504 se incrementa, el resorte 506 se comprime y el miembro de cono 500 se mueve más dentro del canal de flujo 504, limitando de esta manera el flujo de gases a través de la carcaza 498.

La figura 46 ilustra un regulador de flujo 508 que comprende una carcaza tubular 510 que tiene un extremo cerrado 512 y unos canales de flujo 514 que le permite a los gases fluir dentro de la carcaza 510 desde otra carcaza 516 que tiene canales de flujo 518. Un resorte 520 empuja la carcaza 510 a la izquierda como se muestra en la figura 46. En la medida en que el índice de flujo se incrementa, el resorte 520 se extiende y mueve la carcaza 510 a la derecha de la figura 46. Al hacerlo así, los canales de flujo 514 son restringidos por la carcaza 516 para limitar el flujo de gas.

La figura 47 ilustra un regulador de flujo 520 que comprende una carcaza tubular 522 que tiene un compartimento 524 que se llena con una espuma de celda abierta 526. El material de espuma de celda abierta restringe y regula el flujo de gases a través de la carcaza 522, al utilizar el vacío aplicado para comprimir la espuma y constreñir los canales de flujo porosos.

La figura 48 ilustra un regulador de flujo 528 que comprende una carcaza tubular 530 que tiene un soporte 532 con una pluralidad de orificios 534. Un miembro de sombrilla 536 se mantiene por el soporte 532 y limita el flujo de gas a través de la carcaza 530. Convenientemente, el miembro de sombrilla 536 puede ser reversible de manera similar a aquella descrita en relación a las figuras 453A y 43B para funcionar también como una válvula de umbral.

La figura 49 ilustra un regulador de flujo 538 que comprende una carcaza 540 que tiene un tubo de entrada 542 y un tubo de salida 544. Dispuesta dentro de la carcaza 540 se encuentra un líquido 546. En la medida en que los gases fluyen a través de la carcaza 540, los

gases burbujean a través del líquido 546 que regula el flujo de gases a través de la carcaza 540

La figura 50 ilustra un regulador de flujo 548 que comprende una carcaza tubular 550 que tiene una región de cuello 552. Una lanzadera 554 se mantiene dentro de la carcaza 550 y es forzada dentro de la región de cuello 552 en la medida en que la fuerza de vacío se incrementa. La fuerza requerida para mover la lanzadera 554 se controla por medio de un resorte 556. De esta manera, en la medida en que la fuerza de vacío se incrementa, la senda de flujo se restringe para limitar el índice de flujo a través de la carcaza 550.

La figura 51 ilustra un regulador de flujo 556 que comprende una carcaza tubular 558 que tiene un eje 560 que es deslizable dentro de la carcaza 558. Un resorte 562 empuja el eje 560 al lado derecho como se muestra en la figura 51 de tal forma que la senda de flujo 564 del eje 560 se alinea con las sendas de flujo 566 en la carcaza 558. De esta manera, en la posición mostrada en la figura 51, los gases podrían fluir a través de la carcaza 558 al pasar a través de las sendas de flujo 564 y una senda de flujo 568 en el eje 560. Sin embargo, en

la medida en que se incrementa la fuerza de vacío, el eje 560 se mueve a la izquierda para restringir las celdas de flujo 566, limitando de esta manera el flujo de gases a través de la carcasa 558

La figura 52 ilustra un regulador 570 que comprende una carcasa tubular 572 que tiene un cono expandible 574. El cono 574 incluye un orificio 576 que configura de tal forma que el flujo de gas podría pasar a través del orificio 576 así como también alrededor del cono 574 cuando el índice de flujo es bajo como se muestra en la figura 52. Cuando el índice de flujo se incrementa, el cono 574 se expande para proporcionar un sello contra la carcasa 572 de tal forma que el flujo de gas solo es permitido a través del orificio 576.

La figura 53A y 53B ilustran el regulador de flujo 580 que comprenden una válvula iris 582. Un extremo 584 se puede fijar y otro extremo 582 se puede rotar para mover la válvula de iris 582 a la posición mostrada en la figura 53B. De esta manera, el índice de flujo a través de la válvula 582 se puede regular.

La figura 54 ilustra un regulador de flujo 588 que comprende una carcaza 590 que tiene una rueda de paletas 592 que es rotatable en solo una dirección como se muestra por las flechas. La rueda de paletas 592 está conectada pivotantemente a la carcaza 590 por medio de una conexión de fricción que se puede ajustar para regular la cantidad de flujo de gas a través de la carcaza de gas 590. Al ser rotatable en solo una dirección, la rueda de paletas 592 también sirve como válvula de cheque.

Las figuras 55A y 55B ilustran un regulador de flujo 594 que comprende una carcaza tubular 596 que tiene unas aletas pivotantes 598. Las aletas 598 están configuradas para cerrarse cuando se experimenta un flujo alto de gas como se ilustra en la figura 55B para reducir el índice de flujo a través de la carcaza 596.

Otro tipo de regulador de flujo comprende una válvula que está construida de un material flexible, tal como un elastómero suave, por ejemplo, un caucho de silicona, que limita el flujo a un cierto índice mientras que también se evita el flujo en la dirección opuesta. Tal válvula es también reestableciente, no requiriendo ayuda mecánica. Tales válvulas tienen un orificio que

permiten el flujo de aire a través de la válvula en respuesta a un vacío aplicado, y una o más paredes colapsibles que rodean el orificio de tal forma que un nivel de presión de vacío creciente da como resultado la reducción del área de orificio y la correspondiente más alta resistencia al flujo. Una característica de tales válvulas es que ellas pueden ser relativamente poco costosas de elaborar. Un ejemplo particular de tales válvulas se describe en la patente estadounidense No 5,655,520 cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

La figura 56A y 56B ilustra una modalidad de tal regulador de flujo 600. El regulador de flujo comprende un cuerpo elastomérico 602 que tiene una válvula de punta plana 604 que incluye un orificio 606. La figura 56A, el índice de flujo es inferior y el orificio 606 está completamente abierto. Cuando el índice de flujo se incrementa, la válvula 604 inicia el cierre como se muestra en la figura 56B para limitar el flujo.

Otros ejemplos de tales reguladores de flujo se muestran en la figura 57-59. En la figura 57, un regulador de flujo 68 tiene una válvula de punta plana

610 con un orificio superior 612 La figura 58 ilustra un regulador de flujo 614 que tiene una válvula de punta plana 616 con un orificio 618 que se extiende desde la parte superior e inferior de al lado La figura 59 ilustra un regulador de flujo 620 que tiene una válvula de punta plana 622 con un orificio superior separado 624 y un orificio lateral 626

Después de que se ha regulado el índice de flujo a través del dispositivo de aerosolización durante un cierto periodo de tiempo, el dispositivo se puede configurar para permitir un índice de flujo creciente De esta manera, el usuario puede llenar sus pulmones con un volumen suficiente de aire necesario para llevar el aerosol al pulmón profundo Por ejemplo, luego de la regulación del índice de flujo, el dispositivo se puede configurar para permitirle al usuario llenar confortablemente sus pulmones en la medida en que el usuario continua inhalando a través del dispositivo Típicamente, el usuario puede permitirse llenar sus pulmones a un índice confortable una vez que el volumen inicial de aproximadamente 50 ml se ha inhalado a un índice de flujo regulado Esto asume que después de

aproximadamente 500 ml aire inhalado, la droga ha viajado pasando el espacio anatómico muerto

Para proporcionar tal característica, varios temporizadores o integradores de flujo podrían ser incorporados opcionalmente en los dispositivos de aerosolización de la invención. Tales integradores de flujo tienen uno o más miembros en movimiento que se mueven con base en el volumen de flujo a través del dispositivo. De esta manera, cuando el volumen inicial (regulado) se ha inhalado, el miembro se ha movido suficientemente par abrir otro canal de gas para permitir el flujo de gas creciente. Por ejemplo, el integrador de flujo puede ser una aleta de hojuela aérea hecha de una película tal como una película de polímero que tiene un grosor entre 0,005 y 0,020 pulgadas y tiene preferiblemente un comportamiento viscoelástico u otro dependiendo del tiempo. El flujo de aire sobre la aleta de hojuela aérea induce el levantamiento aerodinámico. La aleta de hojuela aérea se puede configurar para permitir el acceso de una senda de flujo paralelo después que un volumen predeterminado de aire fluye sobre la aleta.

7,

La figura 60 ilustra esquemáticamente un integrador de flujo tipo flujo continuo 330 que se configura para moverse con base en la velocidad de flujo, asumiendo una caída de presión baja. El integrador 630 se mueve con base en el diferencial de presión entre el ambiente y la entrada que varía significativamente aunque el índice de flujo permanezca constante cuando se utiliza un regulador de flujo como se describió anteriormente. Una ventaja del integrador 630 es que proporciona una medida de volumen precisa.

La figura 61 ilustra esquemáticamente un integrador tipo flujo estable 632 que es paralelo a la senda de flujo principal. Opcionalmente, el integrador 632 puede disparar un interruptor al final del viaje para abrir la senda de flujo paralela con una resistencia de flujo inferior.

Las figuras 62A y 62B ilustran un flujo a través de un integrador de flujo tipo lanzadera 634 que comprende una carcasa tubular 636 y una lanzadera 638 que es deslizable dentro de la carcasa 636. Convenientemente, los sellos de borde 640 proporcionan un sello entre la carcasa 636 y la lanzadera 638 mientras que le permiten a

la lanzadera 638 deslizarse Los topes 642 y 644 también son proporcionados para limitar el viaje desde la lanzadera 638 En la figura 62A, la lanzadera 638 está en posición cerrada en donde el flujo principal a través del dispositivo de aerosolización pasa a través de una abertura 646 en la lanzadera 638, y un flujo paralelo a través de un canal 648 se evita por la lanzadera 638 La lanzadera 638 se mueve a través de la carcasa 636 en respuesta a la velocidad del gas que fluye a través de la carcasa 636 La fuerza de arrastre y por lo tanto la velocidad a la cual la lanzadera 638 se mueve, es proporcional a la velocidad de flujo Como se muestra en la figura 62B, la lanzadera 638 se mueve pasando el canal 648 después de una cierta cantidad de tiempo para permitir el flujo creciente a través de la carcasa 636

La figura 63 ilustra un integrador de flujo 650 que comprende una carcasa tubular 652 a través de la cual el flujo de gas principal a través del dispositivo de aerosolización pasa Dispuesta dentro de la carcasa 652 se encuentra un propulsor 654 que está acoplado a una reducción de engranaje 656 A su vez, la reducción de engranaje 656 se acopla a una leva 658 que tiene un hueco 660 como también se muestra en la figura 64 La leva 658

es rotatable a través de la carcaza tubular 662 que proporciona una celda de flujo paralela a través del dispositivo de aerosolización. En operación, el usuario inhala para proporcionar un flujo de gas a través de la carcaza 652 que cambia el propulsor 654. A su vez, la leva 658 es rotada a través de la reducción de engranaje 656. Cuando la leva 658 alcanza un ángulo específico, el hueco 660 se alinea con la carcaza 662 para abrir una celda de flujo paralela para el aire de persecución.

Como una alternativa al impulsor 654, una rueda de paletas 664 se puede utilizar como se ilustra en la figura 65. En tal modalidad, la rueda de paleta 664 se puede acoplar a la reducción de engranaje 656 de manera similar a aquella descrita previamente.

La figura 66A y 66B ilustra un integrador de flujo 666 que comprenden una carcaza tubular 668 que tiene una celda de flujo paralela 670. Acoplada a la carcaza 668 se encuentra la celda de flujo principal 672. Una abertura 674 se ubica en la carcaza 668 y la celda de flujo 672 en comunicación fluida. Dispuesta dentro de la carcaza 668 se encuentra una lanzadera 666 que tiene unos sellos de borde 678 para proporcionar un sello entre la lanzadera

676 de la carcaza 668. Un resorte 680 se dispone entre la carcaza 668 y la lanzadera 676, y una válvula de sombrilla 682 con un orificio de sangrado 684 que se extiende a través de la carcaza 668.

Como se muestra en la figura 66B, la lanzadera 676 evita el flujo de gas paralelo a través de la senda de flujo 670 cuando el usuario comienza la inhalación. La lanzadera 676 se mueve bajo la fuerza del resorte 680, amortiguado por el hueco de sangrado 680 (o alternativamente por un absorbedor controlado alrededor de la lanzadera 676). La lanzadera 676 se mueve más rápido cuando el diferencial se mueve más rápido cuando el diferencial de presión entre el lado de entrada (que tiene el hueco de sangrado 684 y el lado de salida (que tiene la abertura 674) se incrementa debido al vacío creado por el usuario. Cuando la lanzadera 676 alcanza el extremo de su viaje, la senda de flujo paralela 670 se abre para el aire de seguimiento. Una varilla de restablecimiento 686 se puede entonces utilizar para restablecer la lanzadera 676 a la posición mostrada en la figura 66B.

La figura 67 ilustra un integrador de flujo 690 que comprende una carcaza tubular 692 que sirve como celda de flujo principal. El sistema de freno 694 que tiene un brazo de freno pivotante 696 se extiende dentro de la carcaza 692. Acoplado al brazo de freno 696 se encuentra una almohadilla de freno 698 como se muestra también en la figura 68. El integrador 690 comprende además una rueda 700 que se mueve a través de la carcaza tubular 702 que sirve como una celda de flujo paralela para el aire de seguimiento. La rueda 700 tiene un hueco 703 que se alinea con la carcaza 702 cuando la rueda 700 está a un ángulo específico. El brazo de frenado 696 es cargado por un resorte contra la rueda 700 con un resorte 701. También acoplado a la rueda 700 se encuentra un disparador 704 que se ajusta dentro de las ranuras 706 del brazo de frenado 696.

Para operar el integrador 690, el usuario gira un resorte (no mostrado) el cual rota la rueda 700 a un índice constante cuando es liberado. Cuando el usuario crea un flujo principal a través de la carcaza 692, el brazo de frenado 696 pivota para liberar el disparador 704 y la almohadilla de frenado 698. La rueda 700 rota entonces a un índice constante hasta que el hueco 703 se

alineada con la carcasa 702, abriendo de esta manera una celda de flujo paralela para el aire de seguimiento

Las válvulas de umbral, los reguladores de flujo y, opcionalmente, los integradores de flujo de la invención se pueden disponer en una variedad de configuraciones dentro de un dispositivo de aerosolización. Por ejemplo, la figura 69 ilustra un sistema de aerosolización 710 donde están dispuestos varios componentes en serie. El sistema 710 comprende, en serie, una entrada 711, una válvula de umbral 712, un regulador de flujo 714, un integrador de flujo 716 del tipo flujo continuo, un receptáculo 718 para mantener un medicamento en polvo, y una salida 720. La resistencia total del receptáculo 718 se puede configurar para ser menor o igual a la resistencia del resto del sistema hasta que el integrador de flujo 716 se abre. Convenientemente, el orden de la válvula de umbral 712, el regulador de flujo 714 y el integrador de flujo 716 (si es un integrador del tipo de flujo continuo) se pueden intercambiar. Alternativamente, el integrador de flujo 716 puede ser un integrador del tipo de flujo estable que puede ser paralela al receptáculo 718. El receptáculo 718 puede ser el último en la serie para evitar que la droga se deposite sobre

otros componentes. Convenientemente, la válvula de umbral 712, el regulador de flujo 714 y el integrador de flujo 716 se pueden integrar en un mecanismo.

La figura 70 ilustra un sistema de aerosolización 722 que comprende una entrada 724, una válvula de umbral 726, un regulador de flujo 728, un receptáculo 730, un integrador de flujo 732 del tipo de flujo estable, y una salida 734. El integrador 732 está dispuesto en paralelo a la válvula de umbral 726 y regulador 728. Con sistemas 722, máxima resistencia del sistema puede ser menor que o igual a la resistencia del receptáculo 7030. De esta manera, algunos usuarios pueden lograr velocidades de flujo por encima de 10 l/min. El integrador 732 opera a partir de la presión diferencial entre el ambiente y la salida 734. Convenientemente, la válvula de umbral 726 y el regulador de flujo 728 pueden estar integrados.

La figura 71 ilustra un sistema de aerosolización 736 que comprende una entrada 738, una válvula de umbral 740, un integrador de flujo 742 del tipo de flujo a través del tipo de un regulador de flujo 744, un receptáculo 746 y una salida 748. Con el sistema 736, el orden de la válvula de umbral 740 y el regulador de flujo 742 pueden

ser cambiados. Adicionalmente, la máxima resistencia del sistema puede ser menor que o igual a la resistencia del receptáculo 746. El uso del flujo a través del tipo de integrador suministra una medida de volumen más precisa ya que opera como resultado de la velocidad de flujo a través de ella. El sistema 736 también permite para la integración de la válvula de umbral 740 y el regulador de flujo 744, o el integrador de flujo 742 y el regulador de flujo 744. En un aspecto, el sistema 736 puede estar configurado tal que el integrador de flujo 742 no tiene restricción de picos de flujo que ocurren después de que la válvula de umbral 740 se abre tal que una alta velocidad de flujo pasa totalmente a través del receptáculo 746 para dispersar el polvo.

La figura 72 a 78 ilustran una modalidad particular de un dispositivo de aerosolización 750 que incorpora una válvula de umbral, un regulador de flujo y un integrador de flujo. El dispositivo 750 comprende una caja 752, una puerta 754 que está acoplada de manera pivotante a la caja 752 por un eje 756 y una pieza de cierre pibotable 758. Como se conoce mejor en la figura 73, la puerta 754 puede ser abierta para permitir un receptáculo 760 (mostrado abierto ya) para ser insertado dentro del

dispositivo 750 El dispositivo 750 incluye adicionalmente un tubo de extracción 762 que está en combinación con la pieza de cierre 758 para permitir que la droga que es extraída del receptáculo 760 pase dentro de la pieza para la boca 758 Un desaglomerador 764 se suministra en la pieza de la boca 758 para desaglomerar cualquier polvo aglomerado que es extraído del receptáculo 760 Convenientemente, el desaglomerador 764 también sirve como eje alrededor del cual la pieza de la boca 758 pivota Acoplado al tubo de extracción 762 hay un cortador 766 que perfora el receptáculo 760 cuando la puerta 754 está cerrada tal que la droga puede ser extraída

Incorporada a la puerta 754 está una válvula de umbral 768 que comprende una membrana 770 que tiene una abertura 772 Un miembro de válvula 774 tiene una bola 776 que es movable a través de la abertura 772 una vez que el vacío de umbral es producido por el usuario o es excedido En operación, el usuario inhala a partir de la pieza de boca 758 lo cual crea un vacío en el tubo 762 y en el pasaje 778 que está en comunicación con el lado de mano derecha de la membrana 770 Una vez que la presión de vacío de umbral se logra o se excede, la bola 776 es

halada a través de la abertura 772 para permitir que el aire del exterior ingrese en una región 780 de la puerta 754 a través de una ventila (no mostrada) De esta manera, el flujo de airea través del receptáculo 760 para extraer la droga en polvo cuando es suministrada a la pieza de boca 778 Convenientemente, el dispositivo 750 incluye adicionalmente una leva 782 que mueve la bola 780 de nuevo a través de la abertura 772 cuando la puerta 754 está abierta y cerrada para reubicar la válvula

El dispositivo 750 incluye adicionalmente un regulador de flujo 784 para limitar el flujo de aire a través del tubo 762 hasta una cierta velocidad El regulador 784 comprende una abertura cónica 786 dentro de la cual la bola 780 es llevada a medida que el vacío creado por el usuario se incrementa Un resorte 785 controla la cantidad de vacío requerido para cerrar la abertura con la bola 776 Por lo tanto, si la velocidad de flujo se vuelve muy grande, el trayecto de flujo paralelo 788 se lleva de nuevo al tubo 762 se cierra por la bola 780 De esta manera, el único aire que pasa a través del tubo 762 debe pasar a través del receptáculo 760 como se describió previamente Este trayecto de flujo tiene suficiente resistencia tal que el flujo está

100

limitado a la velocidad deseada Si el usuario no crea un vacío suficiente para cerrar el trayecto de flujo 788, el flujo de aire se permite a través de dos trayectos de flujo paralelos

El dispositivo 750 incluye adicionalmente un integrador de flujo 790 para permitir una velocidad de flujo incrementada una vez que cierta cantidad de tiempo ha pasado tal que el usuario puede llenar confortablemente sus pulmones después de que el flujo ha sido regulado durante un tiempo específico El integrador de flujo 790 comprende un diagrama de embrague 792 sobre el cual un carrete 794 descansa El carrete 794 es empujado para girar por un resorte torsional 796 De esta manera, cuando el diafragma 792 es desenganchado del carrete 794 el carrete 794 gira hasta una abertura (no mostrada) en el carrete 794 queda alineada con una abertura 798 (ver figura 76) en el tubo 762 En este punto, el aire ambiente se le permite fluir a través del trayecto de flujo paralelo y dentro del tubo 762 para permitir que el usuario llene confortablemente sus pulmones con aire

101

El diafragma 792 está configurado para bajar para liberar el carrete 794 debido al vacío creado en el trayecto de flujo 788 a medida que el usuario inhala desde la pieza de boca 758 como se describió previamente. La velocidad de la rotación del carrete (y por lo tanto el tiempo requerido para abrir el trayecto de flujo paralelo) está determinado por un reservorio de amortiguación 800 que contiene una grasa de amortiguación. Un miembro fijo 802 está dentro del reservorio 700 para regular la velocidad de la rotación del carrete a medida que el miembro 802 se engancha friccionalmente con la grasa de amortiguación. Aunque no está mostrado, el dispositivo 750 puede incluir una palanca de reposición para reposicionar el carrete 794 después del uso.

Las figuras 79 a 83 ilustran otra modalidad de un dispositivo de aerosolización 850 que comprende una caja baja 852, una caja alta 854 y una pieza de boca giratoria 856. Como se muestra mejor en la figura 80, la caja baja 852 puede estar separada de la caja alta 854 para permitir que un receptáculo que contiene droga 858 sea insertado dentro del dispositivo 850. Un agarre de caja baja 855 se suministra para limitar el viaje de la caja

852 con relación a la caja alta 854. Acoplado a la pieza de boca 856 se encuentra un tubo 850 que tiene un mecanismo de corte 862 para abrir el receptáculo 858 cuando el receptáculo 858 está insertado y la caja baja 852 es colocada adyacente a la caja alta 854.

Dispuesto a través de la caja baja 852 se encuentra una membrana 862 que tiene una abertura 864. Se extiende a través de la abertura 854 un cerrojo 866 que tiene una bola 868. Posicionado por debajo del cerrojo 866 hay un agujero 890 en la caja baja 852. Tal configuración suministra una válvula de umbral para el dispositivo 850. De esta manera, cuando un usuario inhala desde la pieza de boca 856, un vacío se crea en el tubo 860 y en el espacio por encima de la membrana 862. Cuando el usuario crea un vacío suficiente, la bola 868 es halada a través de la abertura 864 en la membrana 862 para permitir que el aire exterior fluya a través del agujero 890, a través de la abertura 864, a través del receptáculo 858 y hacia arriba a través del tubo 860 donde la droga aerosolizada sale a través de la pieza de boca 856.

Una vez que la droga ha sido aerosolizada, el flujo de aire a través del dispositivo 850 es regulado para ser

menor que una cierta velocidad en parte a través del uso de una válvula de boquilla elastomérica 892. Más específicamente, el aire se le permite fluir a través de dos trayectos de flujo, por ejemplo a través de la válvula 892 y a través del receptáculo 858 siempre que la velocidad de flujo esté por debajo de una cantidad especificada. Como la velocidad de flujo de aire se incrementa, la válvula 892 inicia su cierre para impedir que el aire fluya a través de este trayecto de flujo. El único trayecto de aire disponible entonces es a través del receptáculo 852 lo que suministra una resistencia suficiente para limitar el flujo hasta una cierta velocidad.

Acoplado a una leva 893 del cierre 866 se encuentra un esparcidor de paso 894 que está enganchado con un retén 896. El esparcidor 894 está acoplado a un resorte 897 y es también deslizante dentro de la válvula de cierre de paso 898. A medida que el usuario continúa inhalando a través de la pieza de boca 856, la leva 893 del cierre 866 mueve el esparcidor 894 lejos del retén 896. Esto causa que el resorte 897 se expanda como se muestra en la figura 82 para comprimir una almohadilla 900 y la válvula de esparcimiento 898 que está

normalmente cerrada. De esta manera, después de cierto periodo de tiempo, la válvula 898 es abierta para suministrar otro trayecto de flujo tal que más aire ambiente puede fluir a través del dispositivo 850 a través del agujero 890. De esta manera, se le permite al usuario llenar confortablemente sus pulmones después del suministro inicial de droga. La velocidad de compresión de las almohadillas 900 se controla por medio de llenar las almohadillas 900 con un volumen de aire conocido y por medio de suministrar un pequeño orificio en las almohadillas 900. De esta manera, la velocidad de compresión es controlada por el tiempo requerido para forzar el aire hacia fuera a través del orificio una vez que el esparcidor 894 es liberado del retén 896.

Las figuras 84 a 87 ilustran otra modalidad de un dispositivo de aerosolización 910 que comprende una caja baja 912, una caja media 914 y una caja superior 916 y una pieza de boca 918. La caja baja 912 es movable con relación a la caja media 914 para permitir que un receptáculo que contiene droga 920 sea insertado como se ilustra en la figura 35. Acoplada a la pieza de boca 918 está un tubo 922 que está configurado para perforar el receptáculo 920 para suministrar acceso a la droga.

105

La caja media 914 incluye una membrana 924 que tiene una abertura 926. Un miembro de válvula 928 tiene una bola 930 que está posicionada dentro de la caja baja 912 y funciona como una válvula de umbral para asegurar que un vacío suficiente sea creado por el usuario cuando inicialmente inhala la droga. En operación, el usuario inhala desde la pieza de boca 918 para crear un vacío dentro del tubo 922 y en el espacio por encima de la membrana 924. Cuando un vacío suficiente ha sido producido, la bola 930 es halada a través de la abertura 926 para permitir que el aire ambiente fluya dentro de la caja baja 912 a través de un agujero 932, a través de la abertura 926, a través del receptáculo 920, a través del tubo 922 y hacia fuera a la pieza de boca 918. Al hacer eso, la droga es extraída desde el receptáculo 920 y es suministrada al usuario.

El dispositivo 910 es configurado adicionalmente para regular la velocidad de flujo de aire a través del dispositivo 910 después de que la bola 930 es halada hacia la membrana 924. Esto se lleva a cabo en parte por medio del uso de una válvula de cierre elastomérica 934 en la caja alta 916. A medida que el usuario continúa

inhalando, el aire ambiente ingresa a través del agujero 932 también pasa a través de la válvula a través de la abertura 926 y luego a través de la válvula 934 El aire entonces viaja a través de una abertura 936, una abertura 938 y hacia fuera a la pieza de boca 918 Sin embargo, si la velocidad de flujo se vuelve muy grande, la válvula 934 cierra para impedir que el flujo de aire pase a través de este trayecto de flujo Como resultado, el aire solo puede fluir a través del receptáculo 920 y el tubo 922 que, debido a su tamaño limitado, regula la velocidad de flujo dentro de una velocidad especificada para permitir que la droga aerosolizada alcance los pulmones del usuario

Después de una cantidad de tiempo especificado, el dispositivo 910 está configurado para permitir un incremento en el flujo de aire a través del dispositivo 910 tal que el usuario pueda llenar de manera confortable sus pulmones con aire Esto se lleva a cabo por medio del uso de un pistón 940 que está acoplado a la caja alta 916 por un par de sellos de rodillo 942 y 944 El pistón 940 incluye adicionalmente un agujero 946 que se mueve entre los sellos 942 y 944 después de una cierta cantidad de tiempo Cuando se alcanza esta posición el aire ambiente

fluye a través de la abertura 932 y también a través del agujero 946, a través del agujero 936 y hacia afuera por la pieza de boca 918. De esta manera, un trayecto de flujo adicional es suministrado que le permite al usuario llenar confortablemente sus pulmones después del suministro inicial de la droga.

El pistón 940 se mueve debido a una presión diferencial entre una región 950 por encima del pistón 940 y una región 952 por debajo del pistón 940. Esta presión diferencial es producida por un vacío que es creado en la región 950 cuando el usuario inicia la inhalación debido al agujero de purga 954 que está en comunicación con la región 950. El tamaño del agujero de purga 954 está configurado para controlar el vacío resultante dentro de la región 950, y por lo tanto la velocidad del movimiento hacia arriba del pistón 940.

Una variedad de técnicas pueden ser usadas para asegurar que el usuario posiciona apropiadamente sus labios sobre la pieza de boca durante el uso de los dispositivos de aerosolización de la invención. Por ejemplo, una guarda de labio puede estar incluida sobre la pieza de boca para permitirle al usuario colocar sus

labios adyacentes a la guarda de labio. Como otro ejemplo, la pieza de boca puede incluir marcas para morder u otras marcas. Alternativamente, uno o más agujeros pueden ser suministrados al lado de la pieza de boca. Estos agujeros pueden estar cubiertos por los labios para poder crear un vacío suficiente para operar el dispositivo. Como un ejemplo adicional, la pieza de boca puede tener un perfil circular hacia elíptico. La porción elíptica puede estar cubierta por la boca del paciente para poder crear un vacío suficiente. Opcionalmente, un depresor de lengua puede también ser usado para deprimir la lengua del usuario cuando se inhala desde la pieza de boca.

Haciendo referencia ahora a la figura 88, una modalidad de una pieza de boca 1000 puede ser descrita. La boca de pieza 1000 comprende un miembro tubular 1002 que tiene un extremo distal 1004 que está configurado para ser acoplado a un dispositivo de aerosolización y una abertura de extremo próxima 1006. El extremo distal 1004 tiene un perfil de sección transversal circular, mientras que el extremo próximo 1006 tiene un perfil de sección transversal curvado o elíptico. De esta manera, el usuario puede colocar sus labios sobre la pieza de

boca 1000 hasta que sus labios alcancen una posición circular para poder crear el vacío necesario para operar el dispositivo de aerosolización. Otro dispositivo de posición de boca sobre la boca de pieza 1000 es una par de agujeros 1008 que pueden estar cubiertos por los labios del usuario para poder producir el vacío requerido. Como otra alternativa, la pieza de boca 1000 puede incluir marcas de mordida 1010 para los dientes frontales del usuario. Marcas de mordidas similares pueden suministrarse para los dientes de abajo del usuario.

La figura 89 ilustra otra modalidad de una pieza de boca 1012 que comprende un miembro tubular 1014 que tiene un extremo distal 1016 que es deslizable sobre una extensión tubular 1018 que a su vez está acoplada a un dispositivo de aerosolización. De esta manera, el usuario puede ajustar la distancia entre un extremo próximo 1020 del miembro tubular 1014 en relación con el dispositivo de aerosolización. De acuerdo con una modalidad, el dispositivo está purgado para actuar cuando la extensión tubular 1018 está en la boca del paciente y el paciente aplica una fuerza contra la extensión 1018 empujando la extensión 1018 hacia delante en una dirección hacia el

dispositivo, así purgando el dispositivo para la actuación. También el miembro tubular 1014 incluye un depresor de lengua 1022 que deprime la lengua del usuario durante la inhalación para facilitar el pasaje del polvo aerosolizado más allá de la lengua del usuario y hacia los pulmones.

El dispositivo y los métodos de la presente invención pueden ser usados tanto con formulaciones farmacéuticas líquidas como en polvo. La cantidad de agente activo en la formulación puede ser aquella cantidad necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo para lograr el resultado deseado. En la práctica, esto podrá variar ampliamente dependiendo del agente particular, la severidad de la condición, y el efecto terapéutico deseado. De acuerdo con una modalidad preferida para administrar formulaciones en polvo, el suministro pulmonar es generalmente práctico para agentes activos que pueden ser suministrados en dosis de 0,01 mg/día a 100 mg/día, preferiblemente 0,01 mg/día a 50 mg/día.

Las formulaciones en polvo adecuadas para uso en la presente invención incluyen polvo seco y partículas

suspendidas o disueltas dentro de un impulsante Las formulaciones en polvo tienen un tamaño de partícula deseado para permitir la penetración en los alvéolos de los pulmones, esto es, preferiblemente menos de 10 μm de diámetro mediano de masa (MMD), preferiblemente menos de 7,5 μm , y más preferiblemente menos de 5 μm , y usualmente están en el rango entre 0,1 μm a 15 μm en diámetro La dosis emitida (ED) de estos polvos es mayor a 30%, usualmente mayor a 40%, preferiblemente mayor a 50% y frecuentemente mayor a 60% y la distribución de tamaño de partícula de aerosol está entre 1,0 a 5,0 μm de diámetro aerodinámico de masa (MMAD), usualmente 1,5 a 4,5 μm de MMAD y preferiblemente entre 1,5 a 4,0 μm de MMAD Estos polvos secos tienen un contenido de humedad por debajo del 10% en peso, usualmente por debajo del 5% en peso, preferiblemente por debajo del 3% en peso Tales polvos están descritos en la publicación W095/24183, W096/32149, y W099/16419 que se incorporan aquí como referencia

Los receptáculos de la invención pueden convenientemente estar configurados para tener una tapa de acceso penetrable que es penetrada por uno o más estructuras puntuales cuando el dispositivo de

aerosolización es operado Ejemplos de tales receptáculos se describen en las patentes estadounidenses números 5,740,754 y 5,785,049, cuyas descripciones completas se incorporan aquí como referencia

La invención puede utilizar varios mecanismos de desaglomeración para desaglomerar la formulación farmacéutica una vez que es extraída del receptáculo Por ejemplo, el producto de flujo para los gases puede experimentar uno o más cambios en dirección para causar que la formulación farmacéutica se enganche con las paredes del trayecto de flujo para desaglomerar la formulación El trayecto de flujo puede incluir varias contracciones o restricciones que pueden causar que la formulación farmacéutica se enganche en las paredes del trayecto de flujo para desaglomerar la formulación Como otro ejemplo, el producto de flujo puede incluir una o más obstrucciones u obstáculos que sirven para enganchar la formulación farmacéutica a medida que pasa a través del trayecto de flujo De acuerdo con una modalidad preferida, el diámetro de mecanismo de desaglomeración es mayor que el del trayecto de flujo

La invención ha sido ahora descrita en detalle para propósitos de claridad de entendimiento Sin embargo podrá apreciarse que ciertos cambios y modificaciones pueden ser practicadas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas

REIVINDICACIONES

- 1 Un método para aerosolizar una formulación farmacéutica, el método comprende

Impedir gases respiratorios para que fluyan a los pulmones cuando se intenta inhalar, y luego abruptamente permitir que los gases respiratorios fluyan a los pulmones y

Usar el flujo de los gases respiratorios para extraer una formulación farmacéutica desde un receptáculo y colocar la formulación farmacéutica dentro del flujo de los gases respiratorios para formar un aerosol

- 2 Un método según la reivindicación 1, comprende adicionalmente limitar el flujo de los gases respiratorios a una velocidad que sea menor que una cierta velocidad durante un cierto tiempo

- 3 Un método según la reivindicación 2, en donde la velocidad es menor que 15 l/min y el tiempo está en el rango entre 0,5 segundos a 5 segundos

- 4 Un método según la reivindicación 2, en donde la velocidad es menor que 8 l/min y el tiempo está en el rango entre 0,5 segundos y 5 segundos
- 5 Un método según la reivindicación 2, en donde cierta velocidad permite un volumen inhalado que está en el rango entre 125 ml a 1,25 l
- 6 Un método según la reivindicación 1, en donde la etapa para impedir el flujo comprende adicionalmente colocar una válvula dentro de un trayecto de aire que va hacia los pulmones y abrir la válvula para permitir que los gases respiratorios fluyan hacia los pulmones
- 7 Un método según la reivindicación 6, que comprende adicionalmente abrir la válvula cuando un vacío de actuación umbral causado por la inhalación intentada se excede
- 8 Un método según la reivindicación 7, en donde el vacío de actuación umbral está en un rango entre 20 cm de H₂O a cerca de 60 cm de H₂O

- 9 Un método según la reivindicación 6, en donde la válvula comprende un miembro de oclusión que tiene una abertura, y un miembro de halado que es halado a través de la abertura cuando el vacío de actuación umbral es producido
- 10 Un método según la reivindicación 9, en donde el miembro de oclusión comprende una membrana elastomérica, y en donde el miembro de halado comprende una bola
- 11 Un método según la reivindicación 2, en donde la etapa de limitar el flujo comprende suministrar retroalimentación cuando una velocidad de flujo excesiva es producida para permitir que un usuario ajuste su velocidad de inhalación
- 12 Un método según la reivindicación 2, en donde la etapa de limitación del flujo comprende regular el tamaño del trayecto de aire que lleva los pulmones

- 13 Un método según la reivindicación 12, que comprende adicionalmente regular el tamaño del trayecto de aire con una válvula de cierre elastomérica
- 14 Un método según la reivindicación 12, que comprende adicionalmente regular el tamaño del trayecto de aire cuando un resorte que empuja la bola ~~está~~ dispuesto dentro de una abertura cónica tal que la bola es llevada hacia la abertura a medida que la velocidad de flujo se incrementa
- 15 Un método según la reivindicación 12 que comprende adicionalmente regular el tamaño del trayecto de aire para permitir una velocidad de flujo incrementada después de un que ha expirado un cierto tiempo.
- 16 Un método según la reivindicación 2, que comprende adicionalmente suministrar otro trayecto de aire para permitir un flujo incrementado de gases hacia los pulmones después de que ha terminado un cierto tiempo

17 Un método según la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica comprende un medicamento en polvo, y adicionalmente comprende usar el flujo de gases respiratorios para desaglomerar el polvo extraído

18 Un método para administrar una formulación farmacéutica, el método comprende

Suministrar un dispositivo de inhalación que comprende una caja que tiene primeras y segundas aberturas al aire ambiente y una pieza de boca en una de dichas aberturas,

Impedir que los gases respiratorios fluyan hacia los pulmones cuando se intenta inhalar a través dicha pieza de boca,

Permitir que el flujo de un primer volumen predeterminado de gases respiratorios hacia los pulmones, dicho primer volumen es suficiente para transportar sustancialmente toda la unidad de dosis de una formulación farmacéutica contenida dentro del

dispositivo de inhalación hacia fuera del dispositivo y dentro del tracto respiratorio de una paciente, y

Permitir un segundo volumen de gases respiratorios para que fluya a los pulmones

19 Un método según la reivindicación 18 en donde el flujo de gases respiratorios se impide por medio de suministrar el dispositivo con una válvula entre dichas aberturas

20 Un método según la reivindicación 19 en donde el flujo de gases respiratorios es permitido por la abertura de dicha válvula cuando un vacío de actuación umbral se excede por la inhalación indentada

21 Un método según la reivindicación 20 en donde dicha vacío está entre 20 a 60 cm H₂O

22 Un método según la reivindicación 18 en donde dicho primer volumen predeterminado de gases

respiratorios está en el rango de 125 ml a 1,25 l

23 Un método según la reivindicación 18 que comprende adicionalmente regular el flujo de gases respiratorios en una primera velocidad de flujo hasta que dicho primer volumen predeterminado de gases respiratorios fluye a través de dicho dispositivo

24 Un método según la reivindicación 23 en donde la primera velocidad de flujo es menor a 15 l/min

25 Un método según la reivindicación 23 que comprende adicionalmente regular el flujo de dicho segundo volumen de gases respiratorios a una segunda velocidad de flujo

26 Un dispositivo de aerosolización, comprende

Una caja que define un trayecto de aire,

Un mecanismo de acoplamiento adaptado para acoplar un receptáculo que contiene una formulación farmacéutica al trayecto de aire, y

Una válvula para impedir que los gases respiratorios fluyan a través del trayecto de aire hasta que un vacío de actuación umbral es excedido en cuyo momento la válvula se abre para permitir que los gases respiratorios fluyan a través del trayecto de aire y para extraer la formulación farmacéutica desde el receptáculo para formar un aerosol

27 Un dispositivo según la reivindicación 26, que comprende adicionalmente un sistema de regulación para regular el flujo de gases respiratorios a través del trayecto de aire hasta una cierta velocidad

28 Un dispositivo según la reivindicación 27, en donde el sistema de regulación está configurado para limitar el flujo a una velocidad que es menor que 15 l/min para un cierto tiempo o un cierto volumen inhalado

- 29 Un dispositivo según la reivindicación 27, en donde el sistema de regulación comprende un mecanismo de realimentación para suministrar información sobre la velocidad de flujo de los gases respiratorios
- 30 Un dispositivo según la reivindicación 29, en donde el mecanismo de realimentación comprende un pito en comunicación con el trayecto de aire
- 31 Un dispositivo según la reivindicación 27, en donde el sistema de regulación comprende un miembro restrictivo dispuesto en el trayecto de aire, el miembro de restricción define un orificio dimensionado para limitar el flujo de gases respiratorios a través del trayecto de aire
- 32 Un dispositivo según la reivindicación 27, en donde el sistema de regulación comprende un mecanismo de restricción para limitar el tamaño del trayecto de aire

- 33 Un dispositivo según la reivindicación 32, en donde el mecanismo de restricción comprende una válvula de cierre elastomérica que cierra a medida que la velocidad de flujo de los gases respiratorios se incrementa
- 34 Un dispositivo según la reivindicación 32, en donde el mecanismo de restricción comprende una bola empujada por un resorte que es llevada hacia una abertura cónica a medida que la velocidad de flujo de los gases respiratorios se incrementa
- 35 Un dispositivo según la reivindicación 32, en donde el mecanismo de restricción es ajustable para variar la velocidad de flujo de los gases respiratorios a través del trayecto de aire
- 36 Un dispositivo según la reivindicación 35, en donde el sistema de regulación comprende adicionalmente un sistema de control para ajustar el mecanismo de restricción

- 37 Un dispositivo según la reivindicación 36, en donde el sistema de control está configurado para limitar el flujo a una cierta velocidad durante un cierto tiempo o un volumen inhalado y luego ajustar el mecanismo de restricción para permitir un flujo incrementado de gases respiratorios a través del trayecto de aire
- 38 Un dispositivo según la reivindicación 28, que comprende adicionalmente un integrador de flujo que está configurado para abrir otro trayecto de aire en la caja después de un cierto tiempo o volumen inhalado
- 39 Un dispositivo según la reivindicación 26, en donde la válvula comprende un miembro de oclusión que tiene una abertura, y un miembro de halado que es halado a través de la abertura cuando el vacío de aspersion umbral es producido
- 40 Un dispositivo según la reivindicación 39, en donde el miembro de oclusión comprende un

miembro elastomérico y en donde el miembro de halado comprende una bola

41 Un dispositivo según la reivindicación 26, en donde el vacío de actuación umbral de la válvula está en el rango entre 20 cm H₂O a 60 cm H₂O

42 Un dispositivo según la reivindicación 26, que comprende adicionalmente un mecanismo de desaglomeración dispuesto aguas abajo del trayecto de aire del receptáculo para desaglomerar la formulación farmacéutica extraída

43 Un dispositivo según la reivindicación 26, en donde la válvula está adaptada para estar dispuesta dentro del receptáculo

44 Un sistema de aerosolización comprende

Un receptáculo que comprende una cámara que tiene una formulación farmacéutica y una válvula umbral,

Una caja que define un trayecto de aire, y

Un mecanismo de acoplamiento para posicionar la válvula a través del trayecto de aire y para colocar la formulación farmacéutica en comunicación fluida con el trayecto de aire,

En donde la válvula de umbral está configurada para abrir cuando un vacío de actuación umbral se excede para permitir que los gases respiratorios fluyan por el trayecto de aire y extraer la formulación farmacéutica de la cámara para formar un aerosol

45 Un sistema según la reivindicación 44 en donde la formulación farmacéutica comprende un medicamento en polvo

46 Un sistema según la reivindicación 44, en donde la formulación farmacéutica comprende un medicamento líquido

47 Un sistema según la reivindicación 44, que comprende adicionalmente un sistema de regulación para regular el flujo de gases respiratorios a través del trayecto de aire

48 Un receptáculo comprende

Un cuerpo de receptáculo que define una cavidad encerrada por una tapa de acceso penetrable y

Una válvula de umbral acoplada al cuerpo de receptáculo

49 Un receptáculo según la reivindicación 48, en donde la válvula de umbral está configurada para abrir cuando se experimenta un vacío de por lo menos 40 cm de H₂O

50 Un dispositivo de aerosolización, que comprende

Una caja que tiene una pieza de boca,

Un mecanismo de aerosolización dispuesto en la caja, en donde el mecanismo de aerosolización está adaptado para aerosolizar un medicamento en polvo cuando un usuario inhala desde la pieza de boca y

Un sistema de posicionamiento que está adaptado para facilitar un posicionamiento apropiado de la boca de un usuario sobre la pieza de boca antes de la inhalación

51 Un dispositivo según la reivindicación 50 en donde el sistema de posicionamiento comprende por lo menos un agujero en un lado de la pieza de boca sobre el cual el usuario debe posicionar los labios para producir un vacío suficiente para causar la aerosolización del medicamento en polvo

52 Un dispositivo según la reivindicación 50, en donde el sistema de posicionamiento comprende una marca de posicionamiento dispuesta sobre la pieza de boca que es interactuable con una característica fisiológica del usuario

RESUMEN

Se suministran sistemas y métodos para aerolizar una formulación farmacéutica. De acuerdo con un método, los gases respiratorios se impiden que fluyan hacia los pulmones cuando se intenta inhalar. Luego, los gases respiratorios abruptamente se les permite fluir hacia los pulmones. El flujo de gases respiratorios puede entonces ser usado para extraer una formulación farmacéutica desde un receptáculo y colocar la formulación farmacéutica en el flujo de los gases respiratorios para formar un aerosol.

Folios 184 y 185 ~~CONTIENE~~ TARJETAS DE ARCHIVO

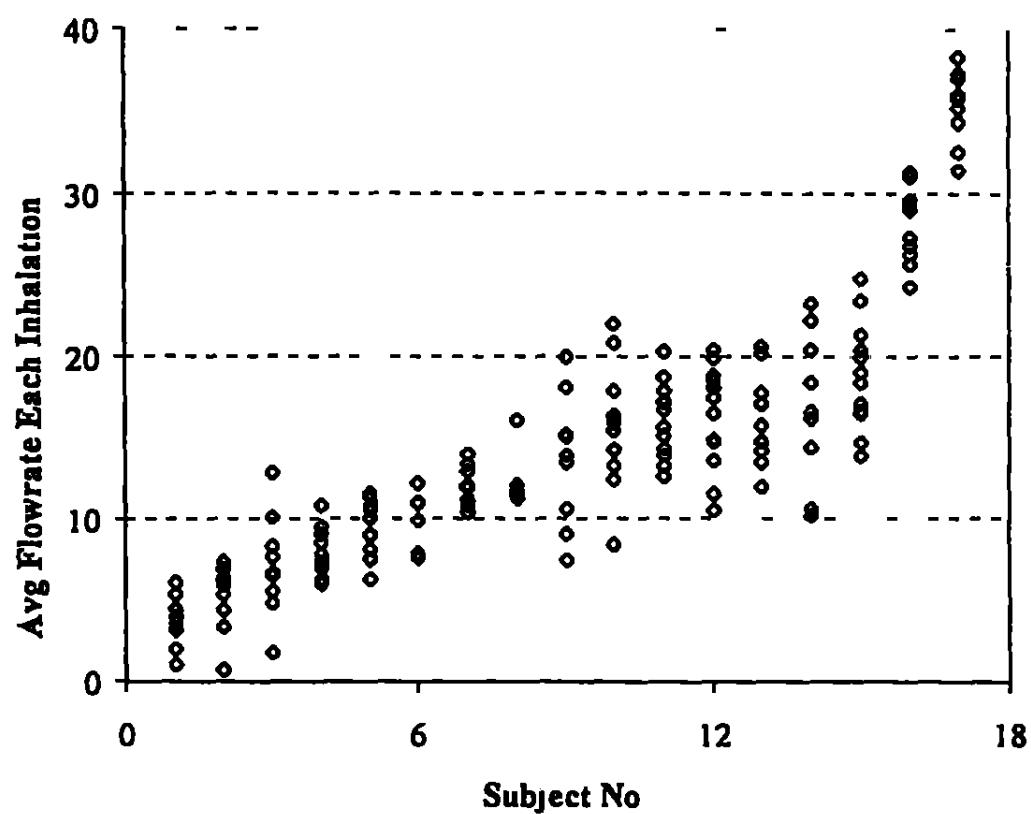


FIG 1

FIG 2

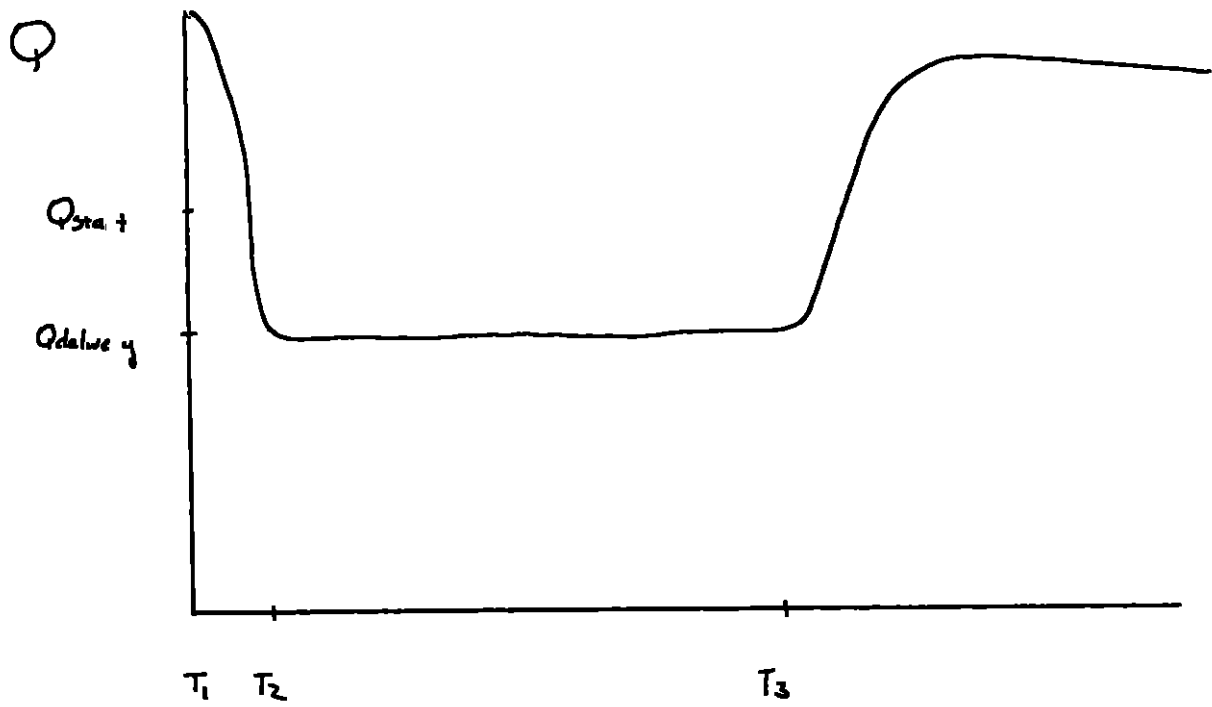


FIG 3

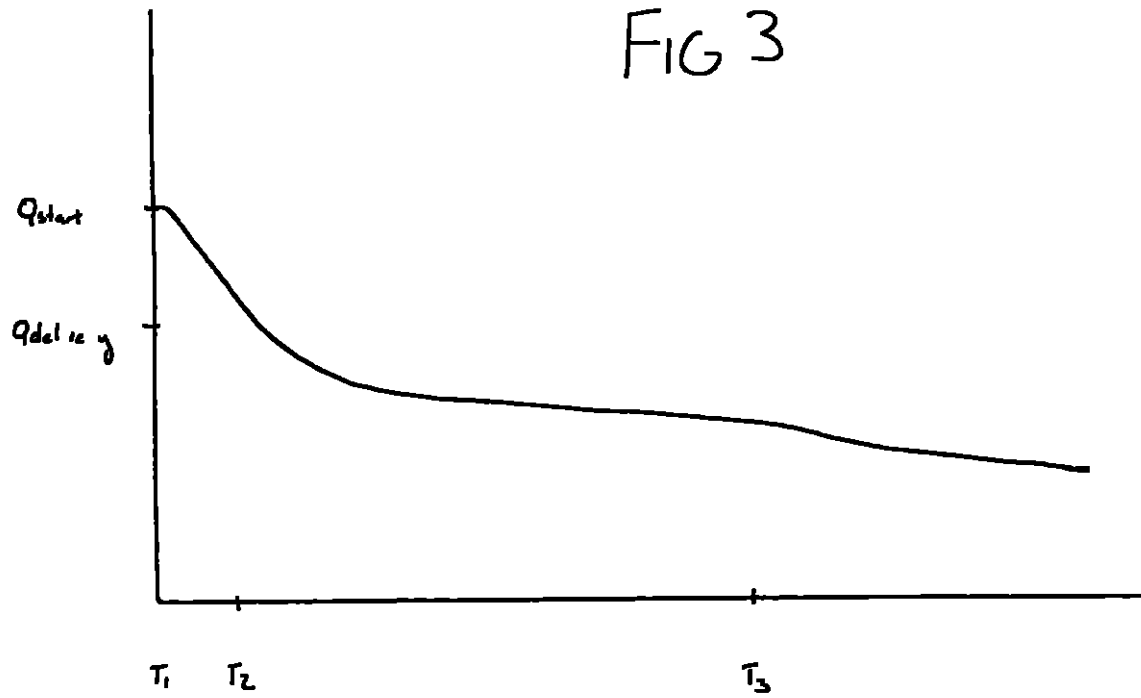


FIG 4

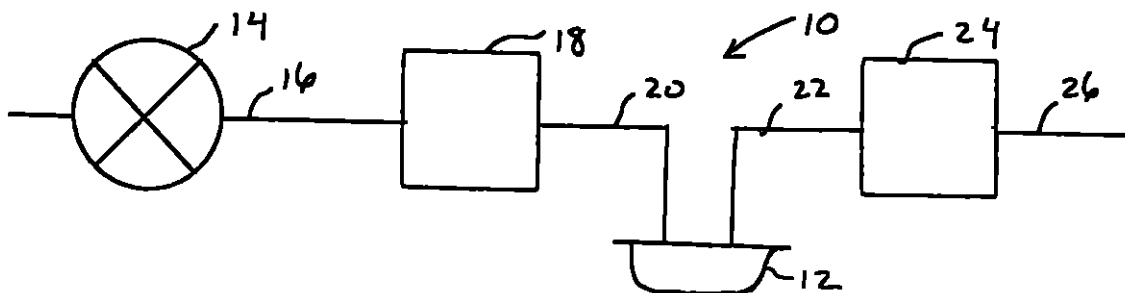


FIG 5

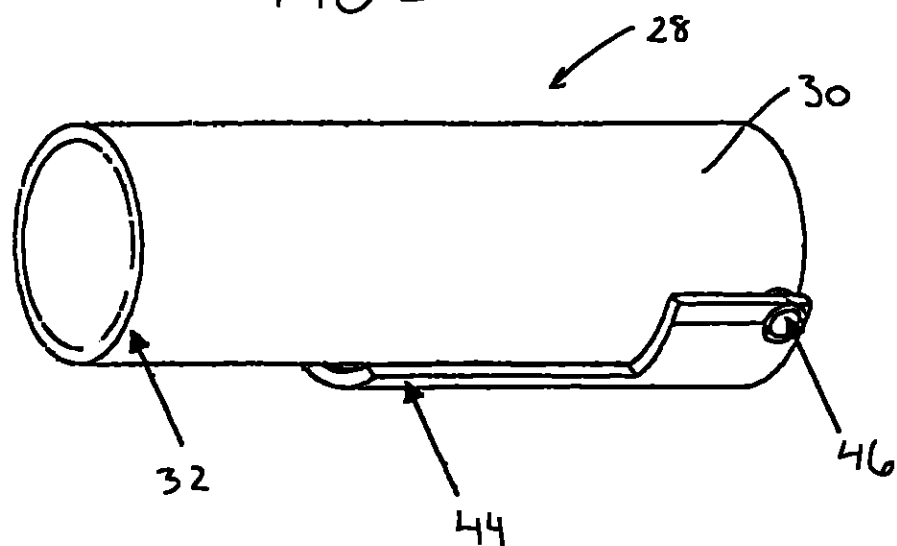


FIG 6

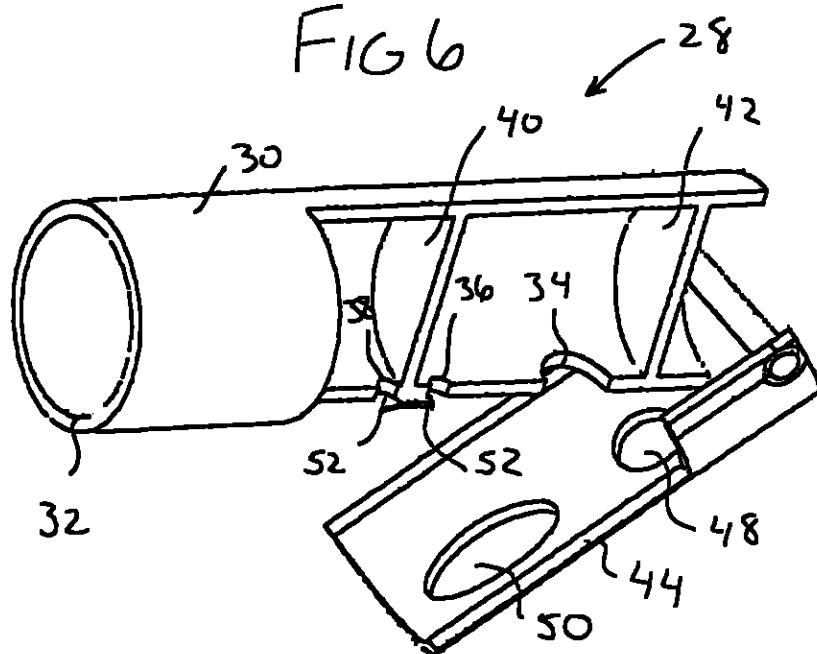


FIG 7

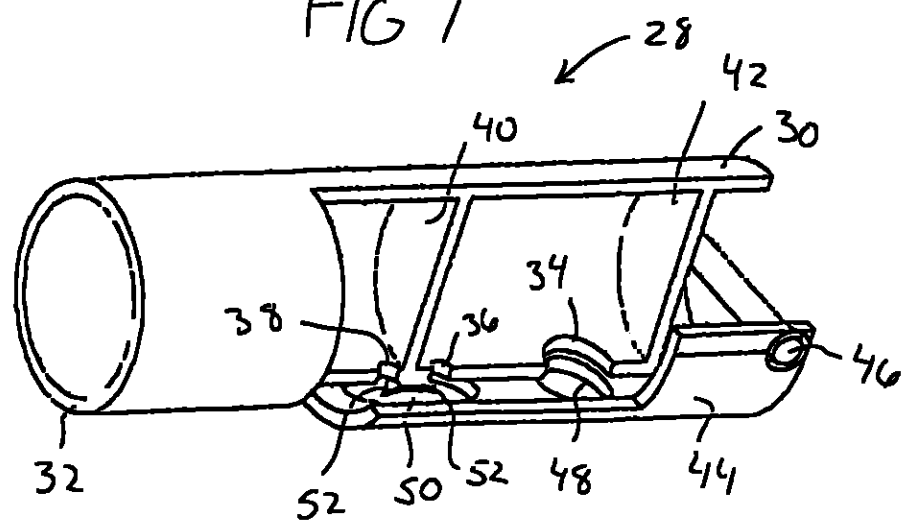


FIG 8

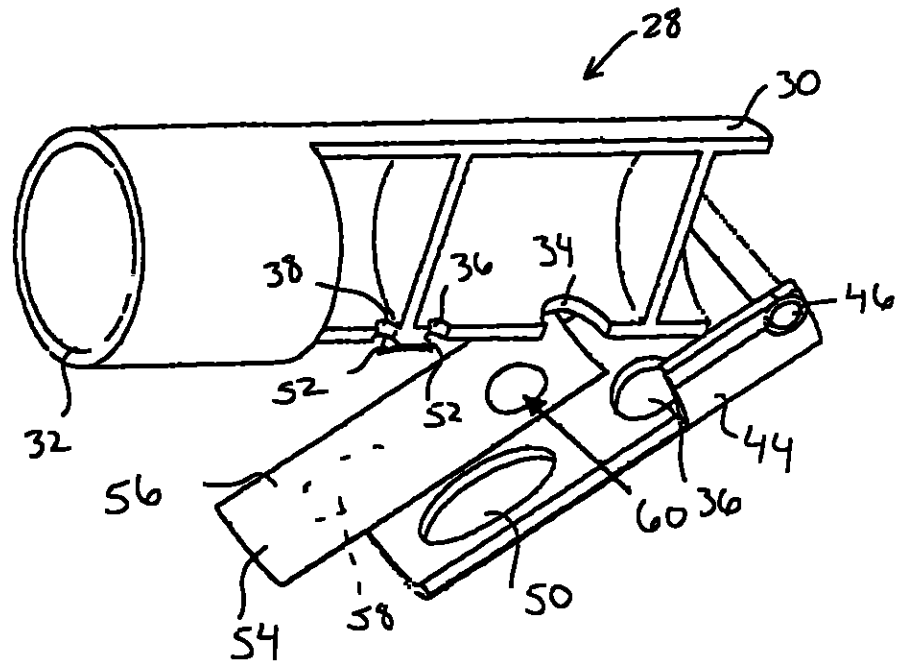


FIG 9

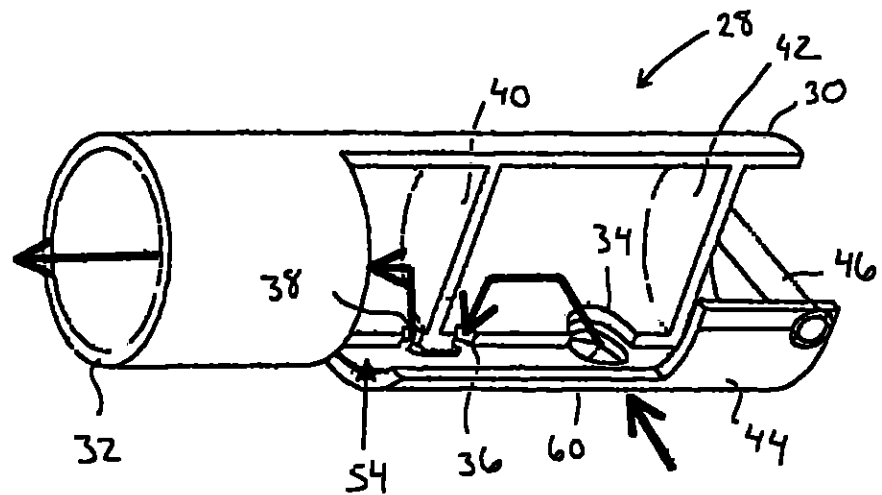


FIG 10

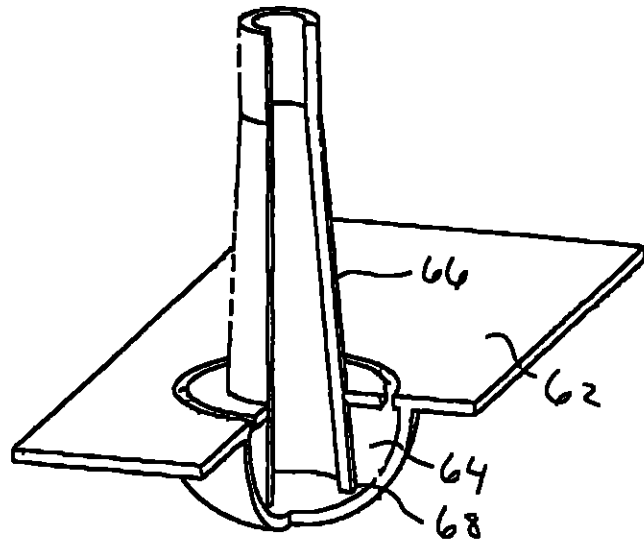


FIG. 11

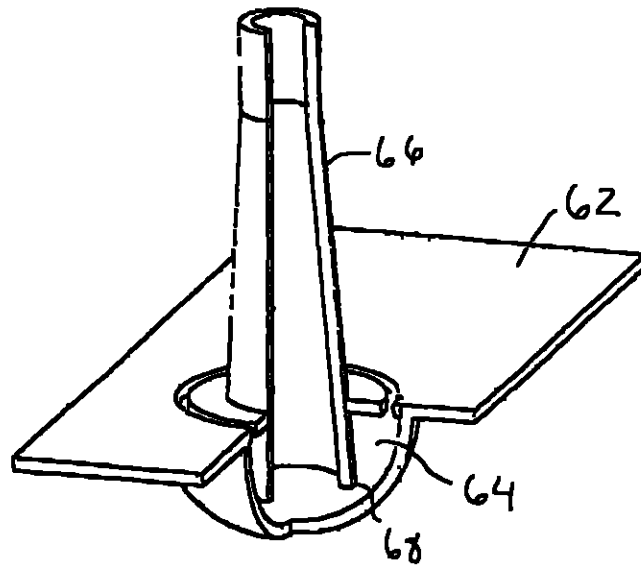


FIG. 12

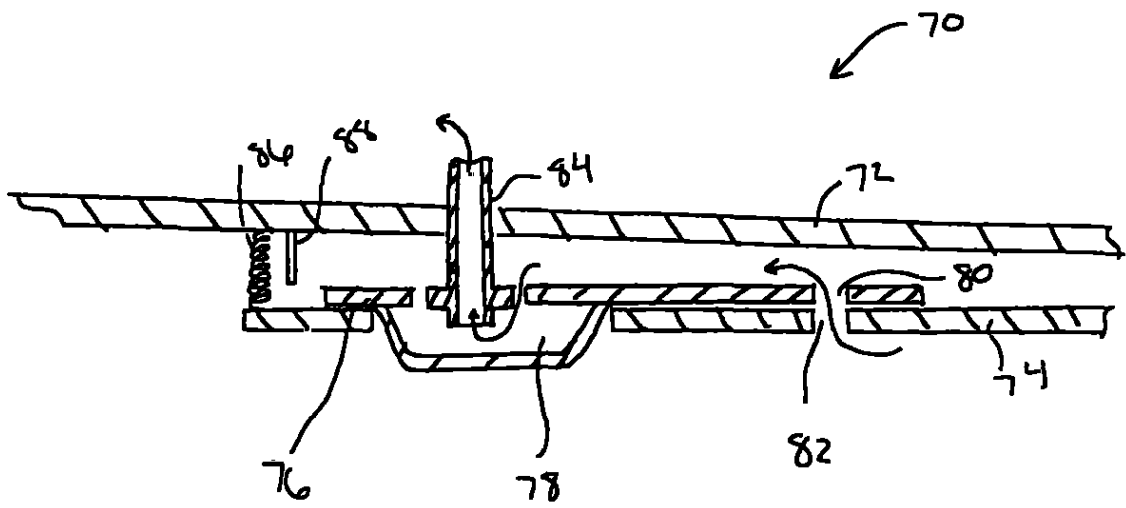
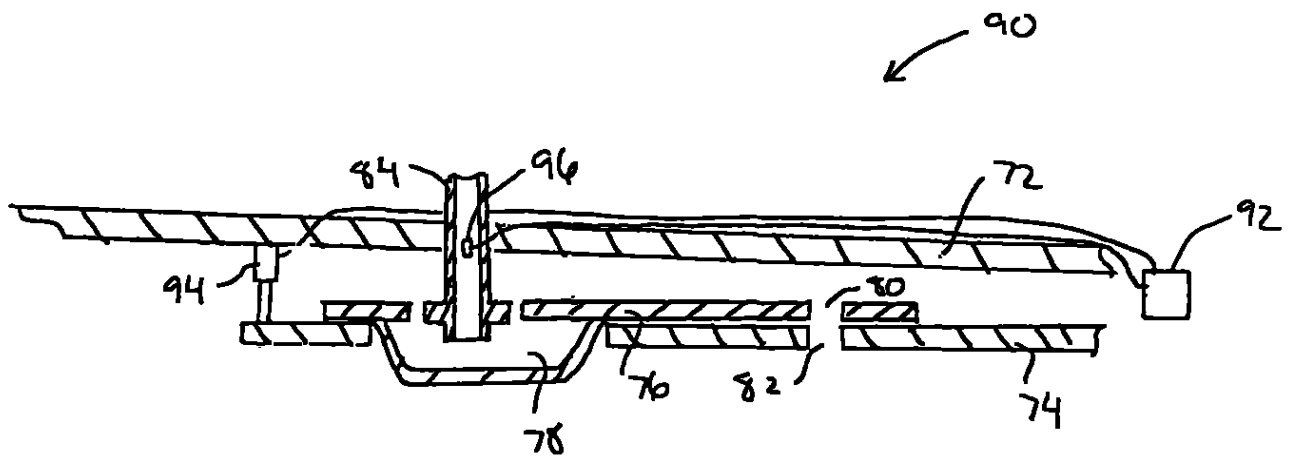


FIG. 13



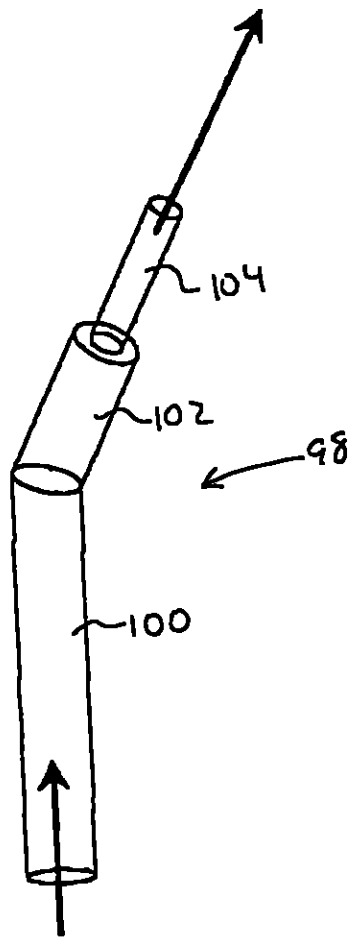


FIG 14

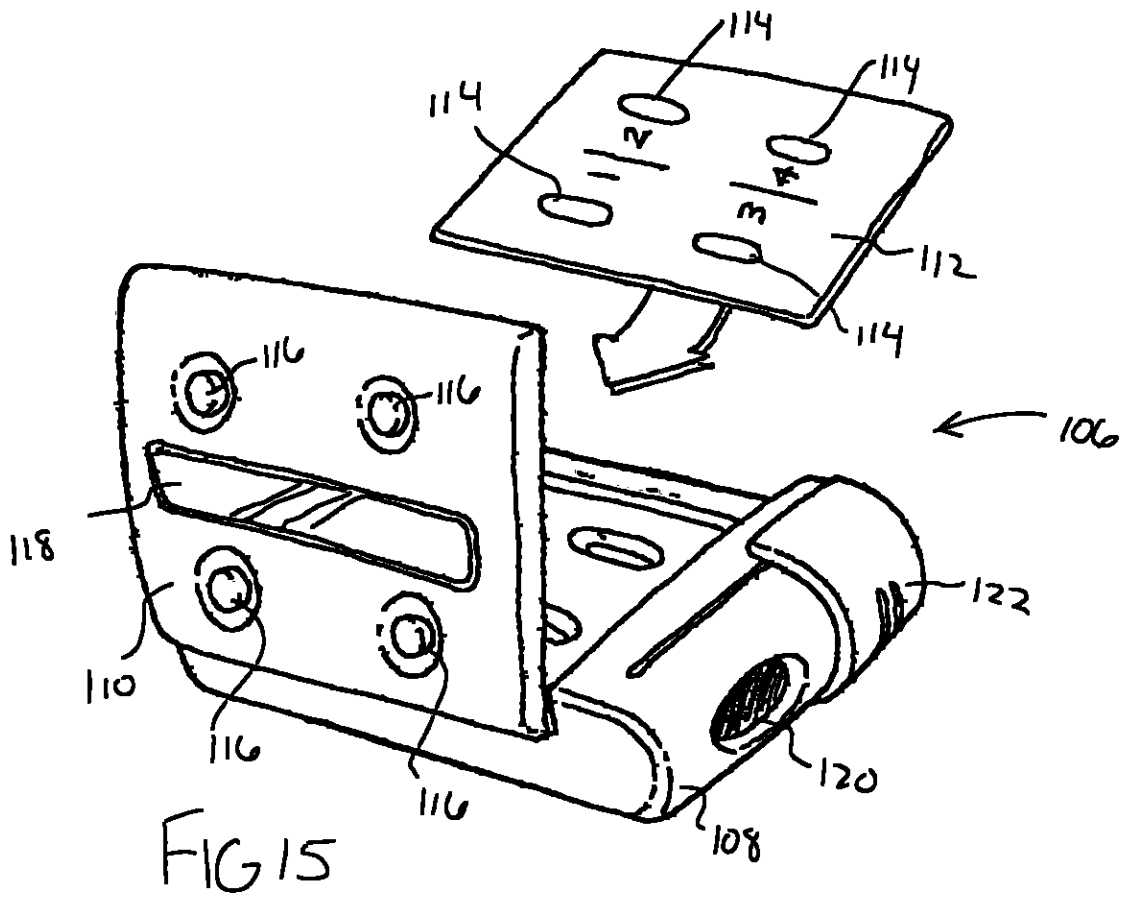
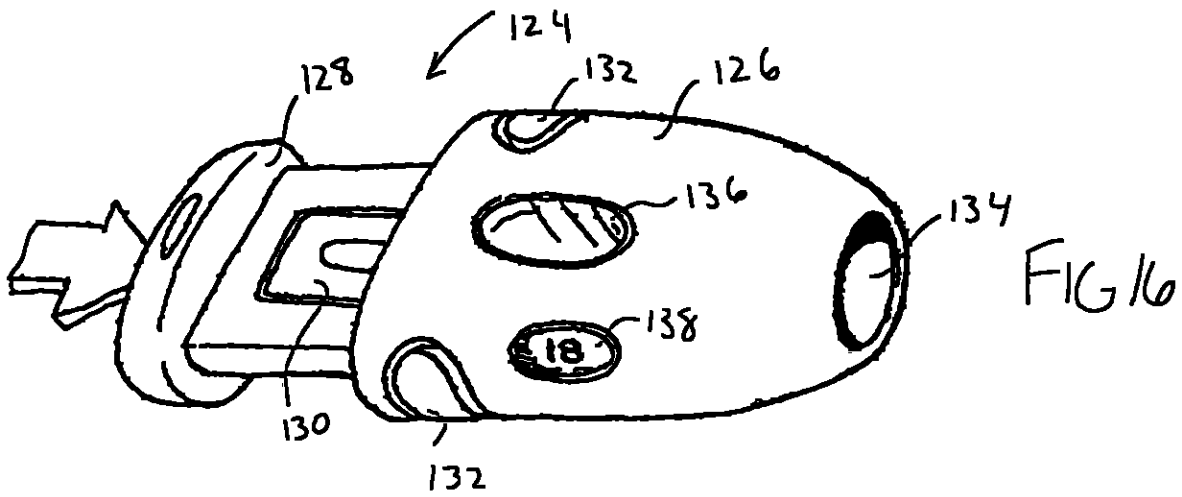
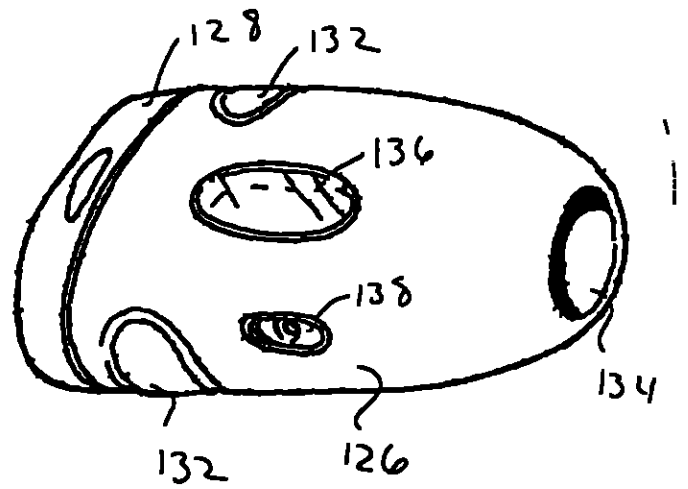


FIG 16A



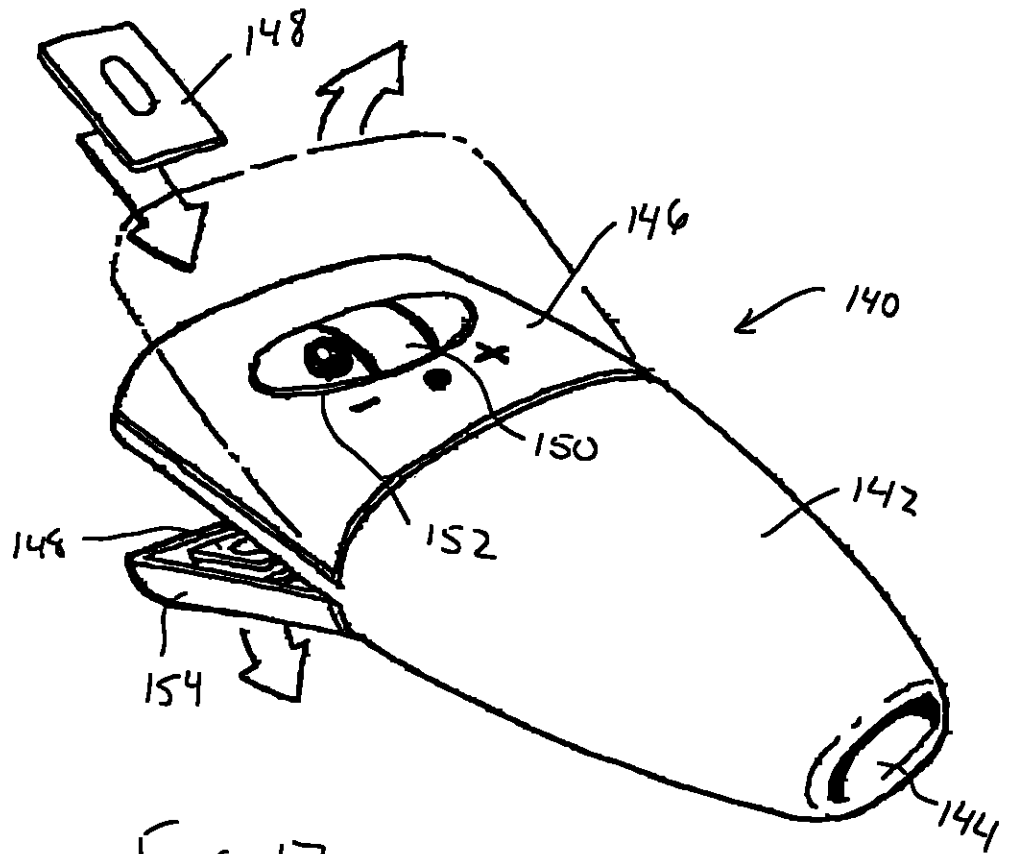


FIG. 17

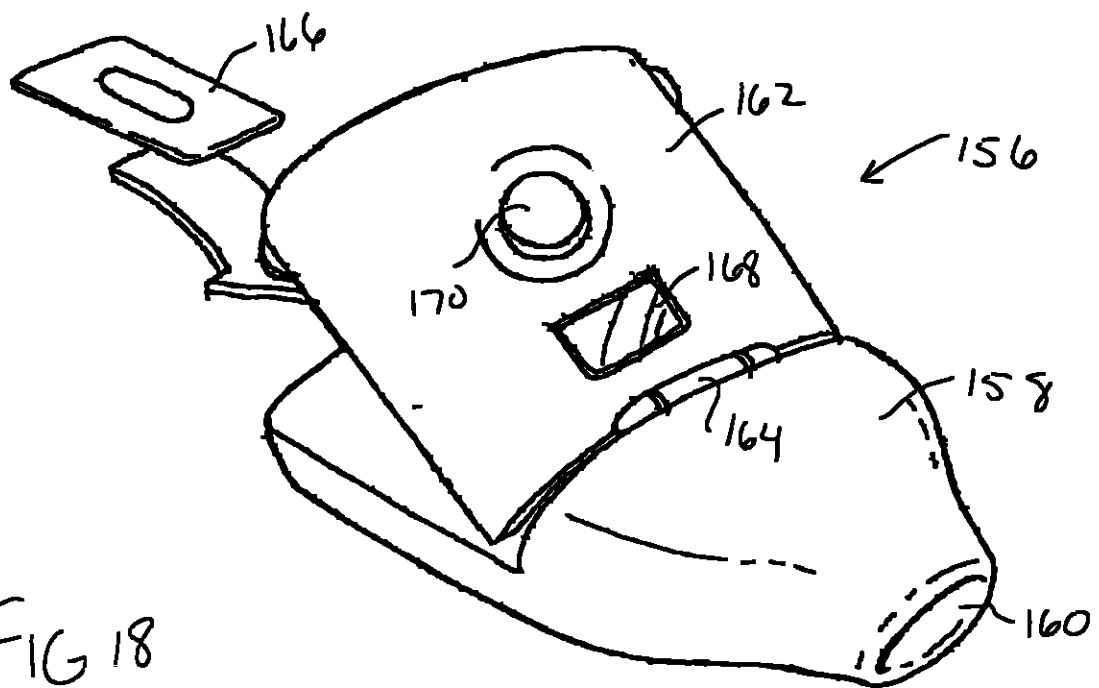
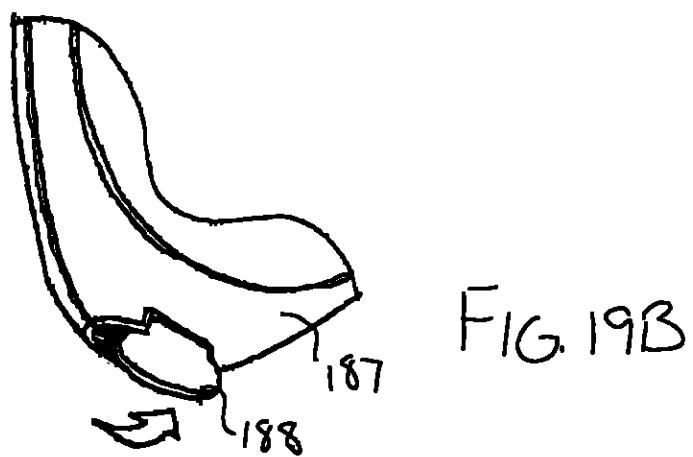
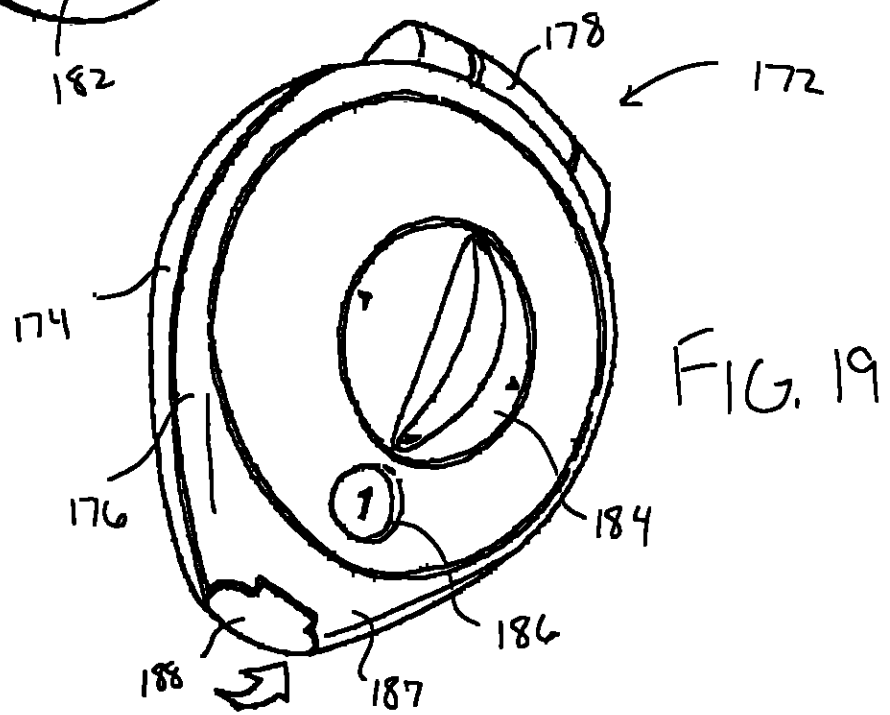
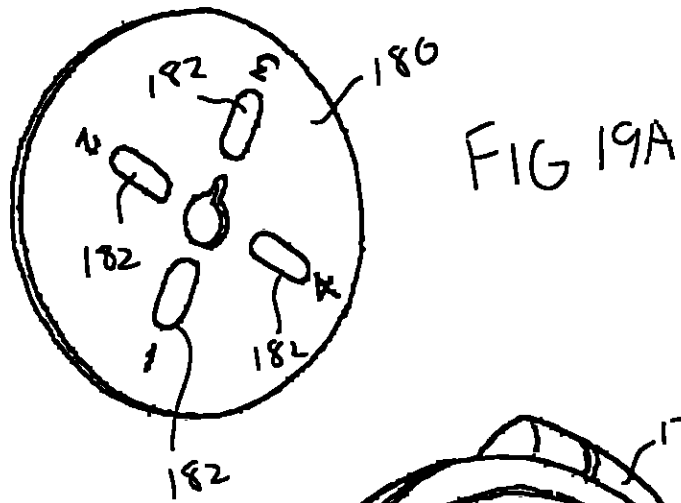
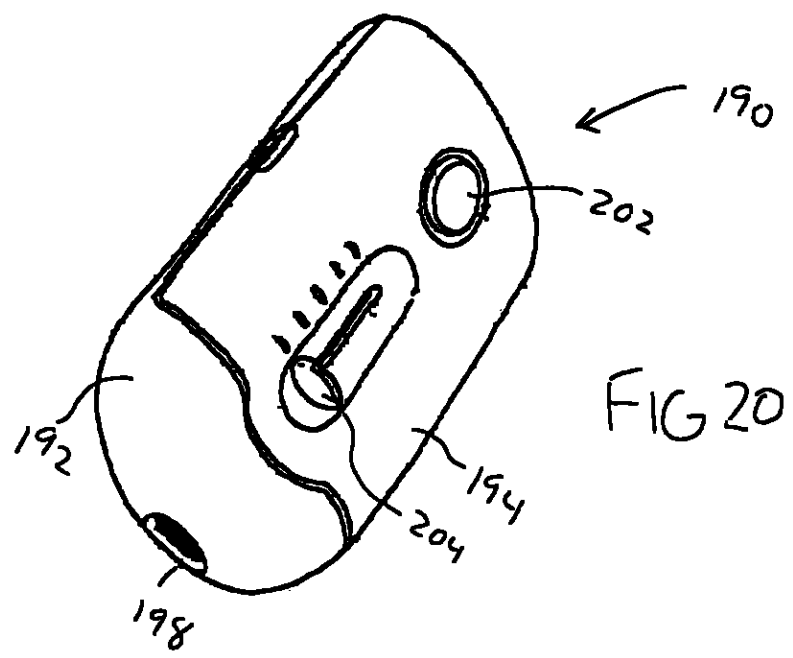
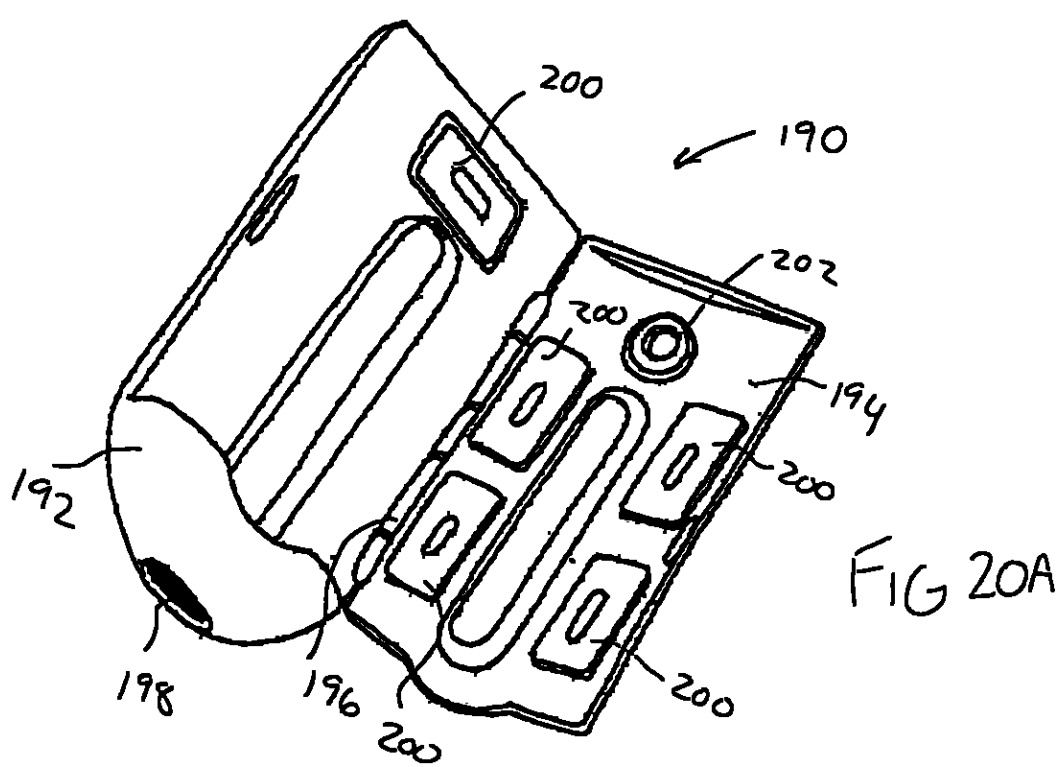
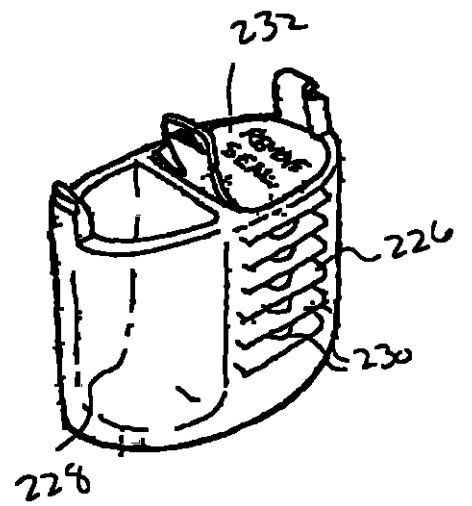
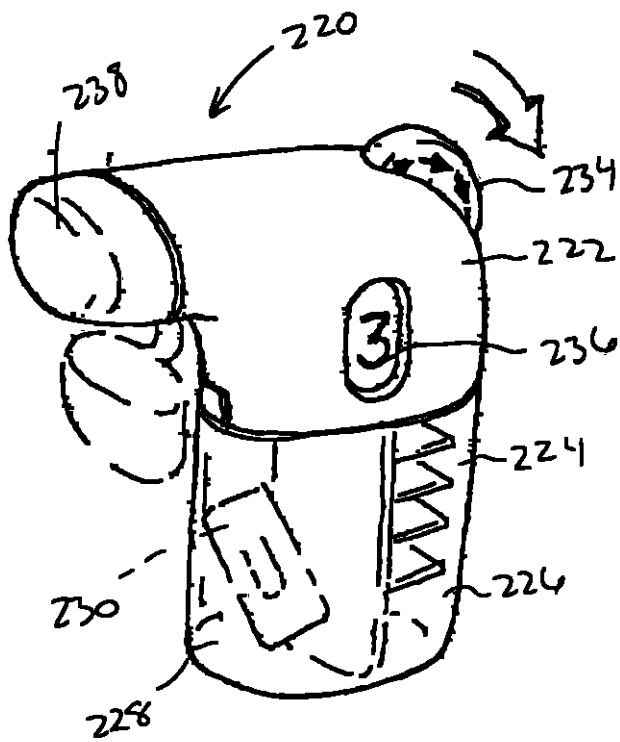
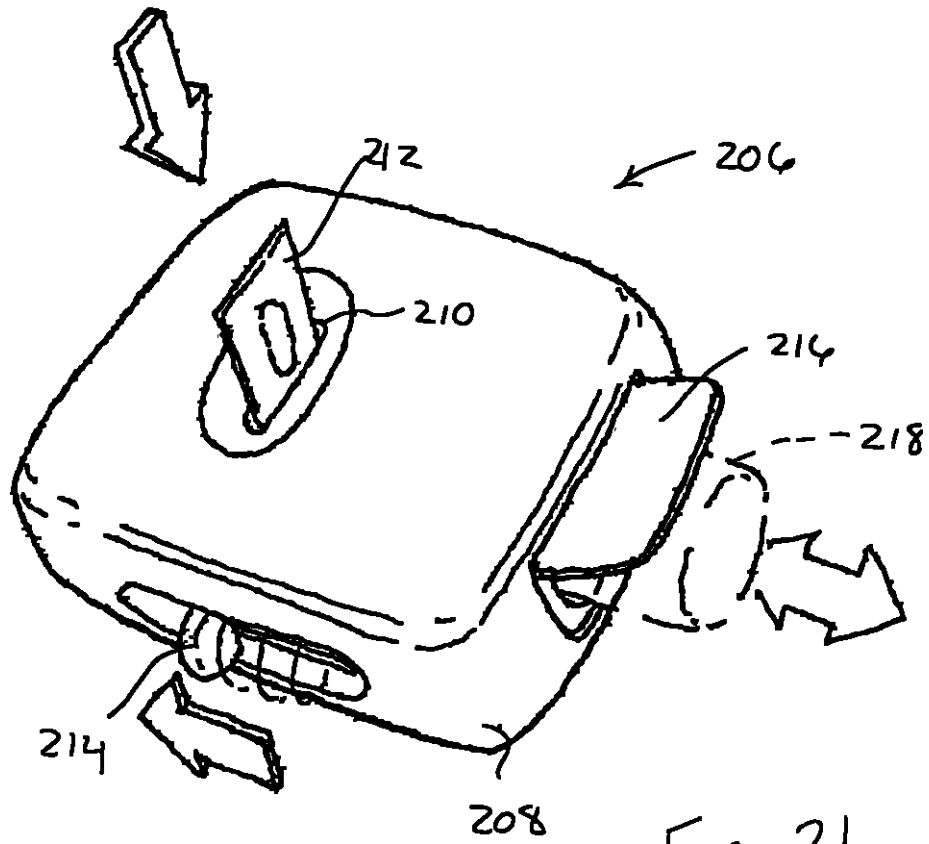


FIG 18







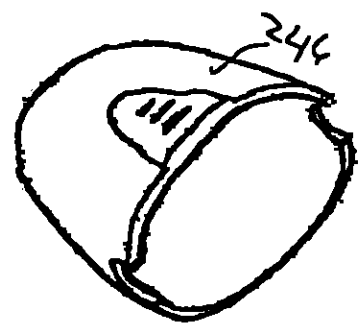
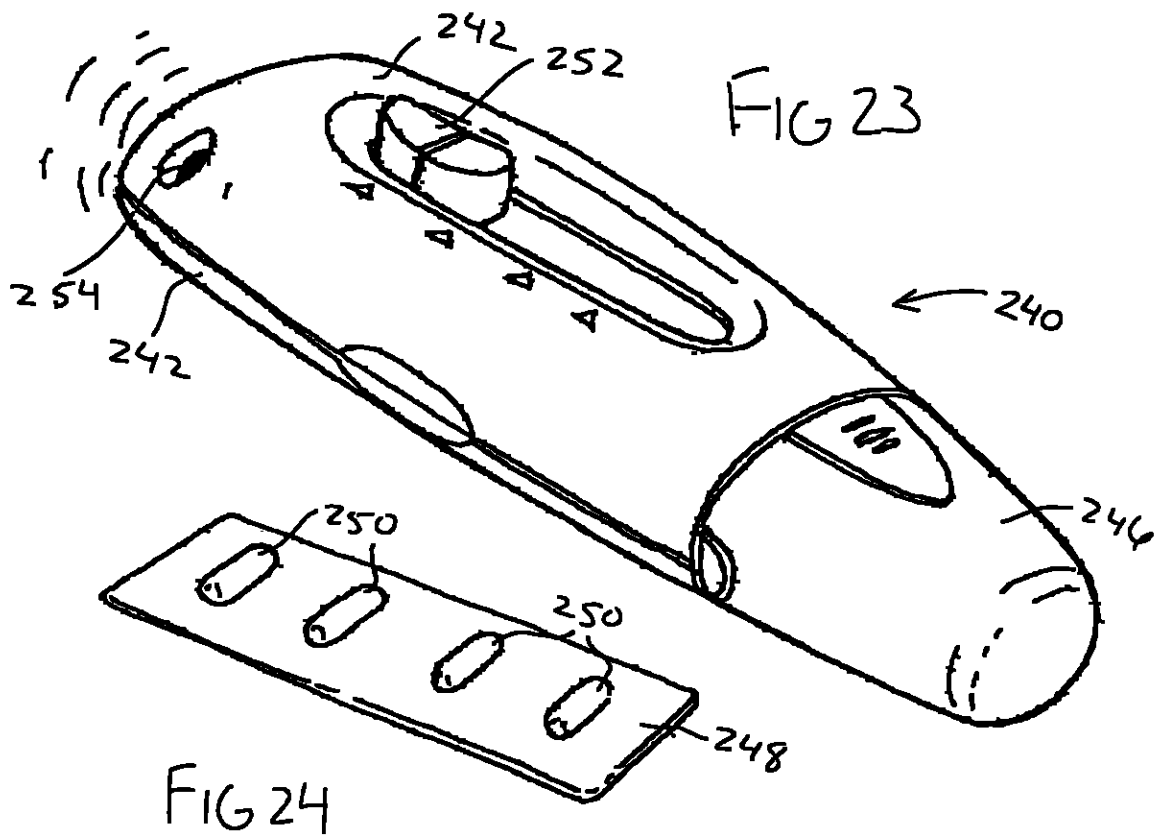
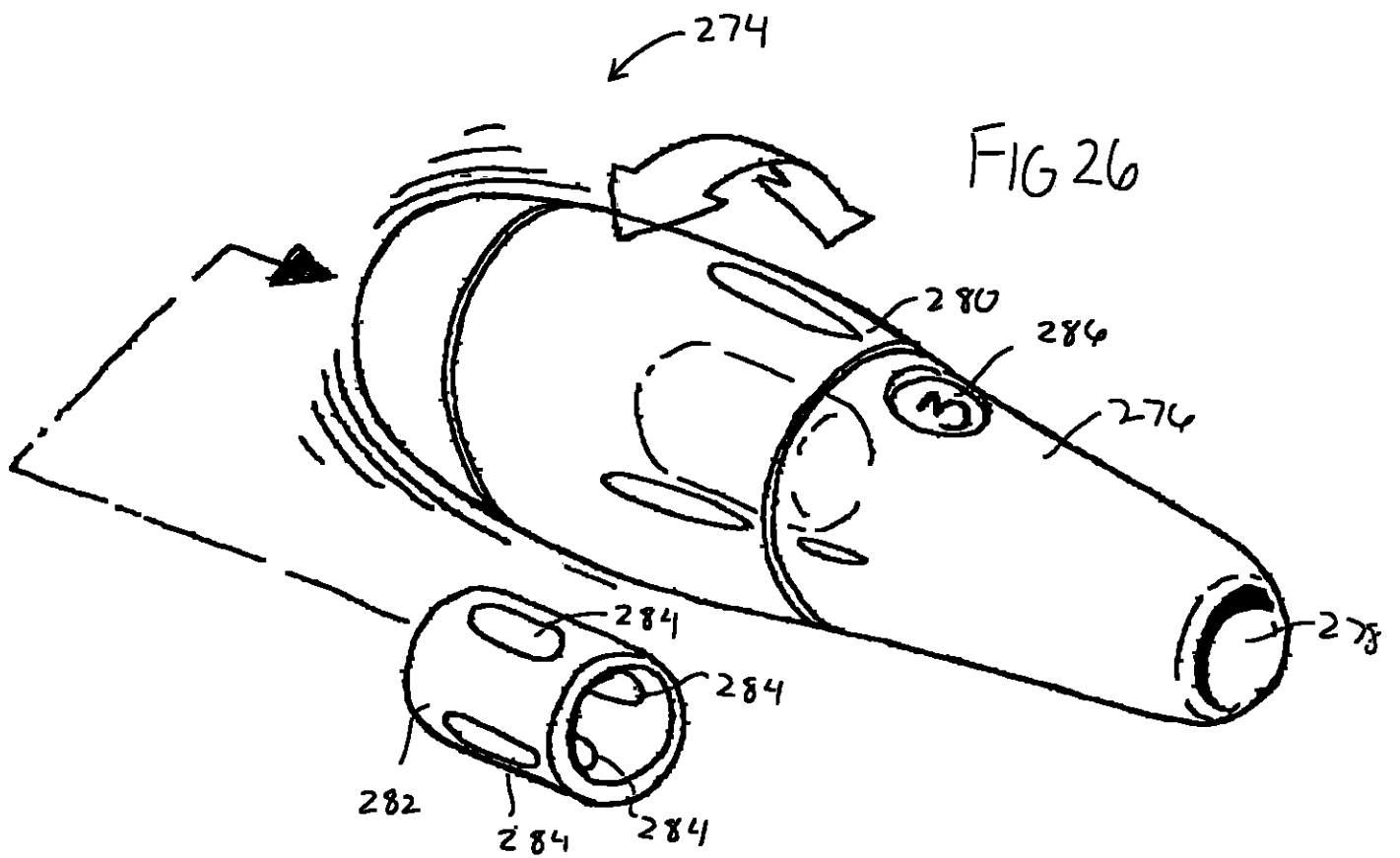
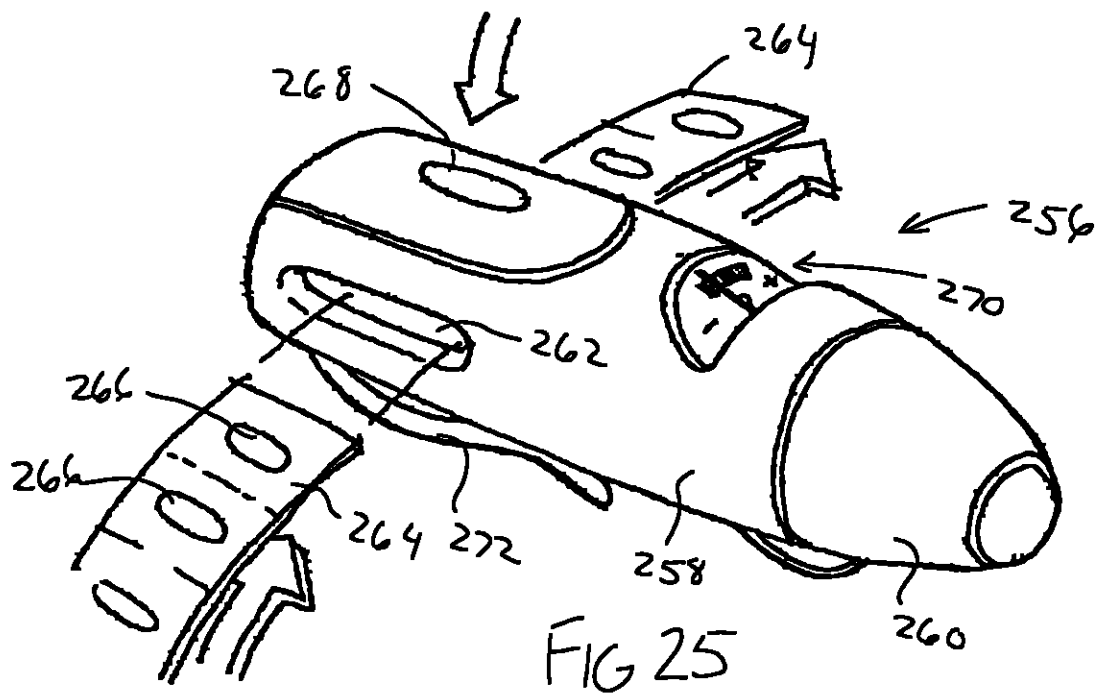


FIG 23A



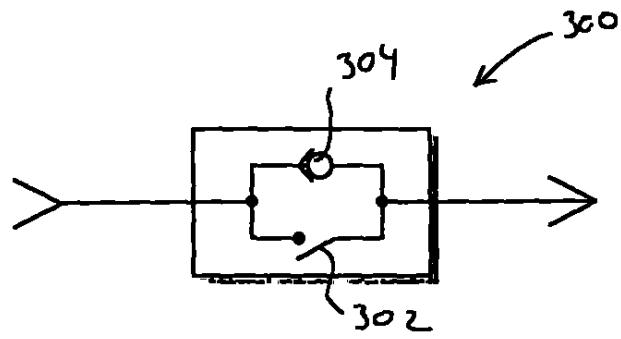


FIG. 27

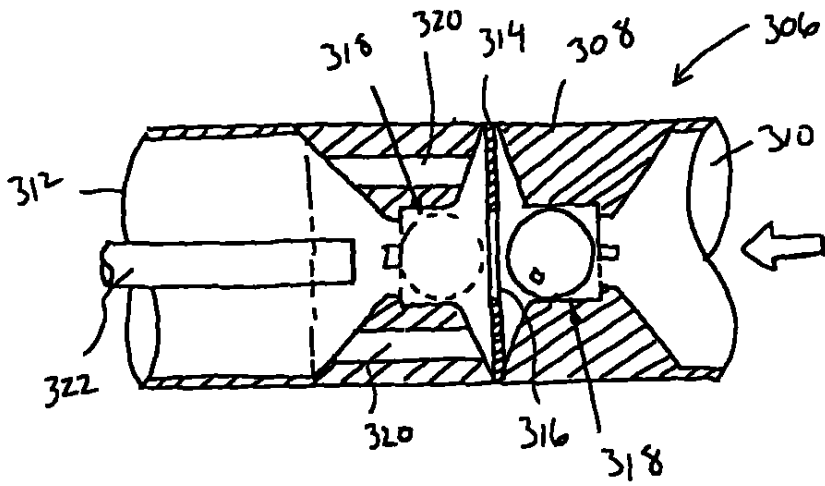


FIG 28

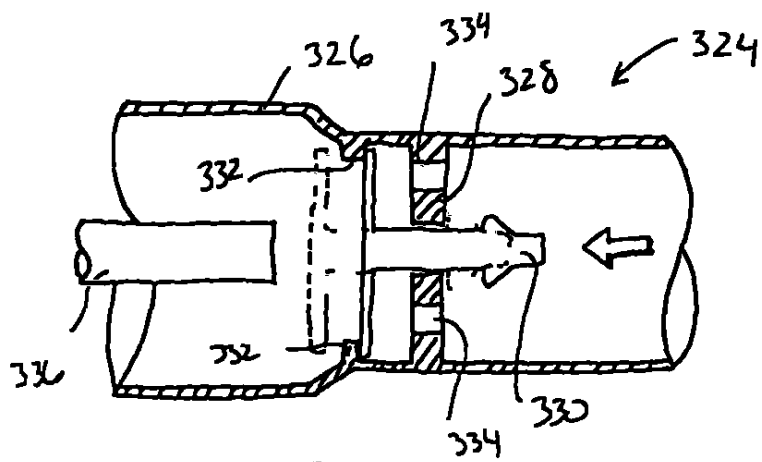


FIG 29

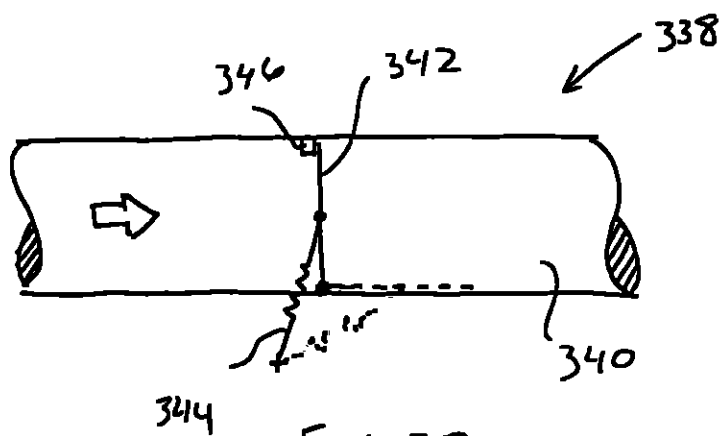


FIG 30

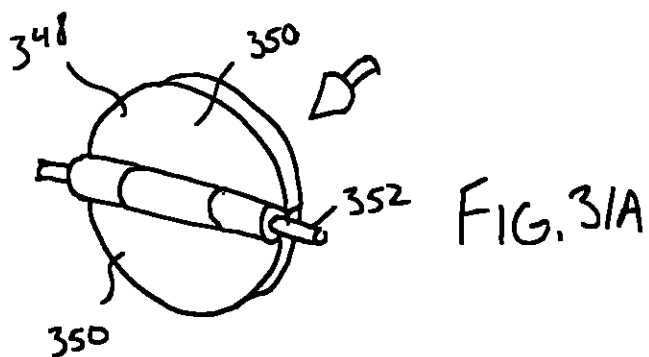


FIG. 31A

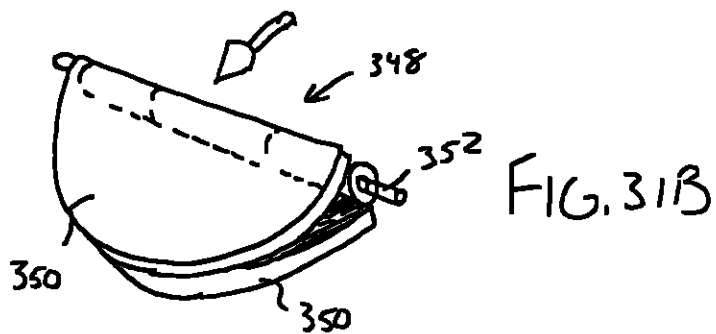


FIG. 31B

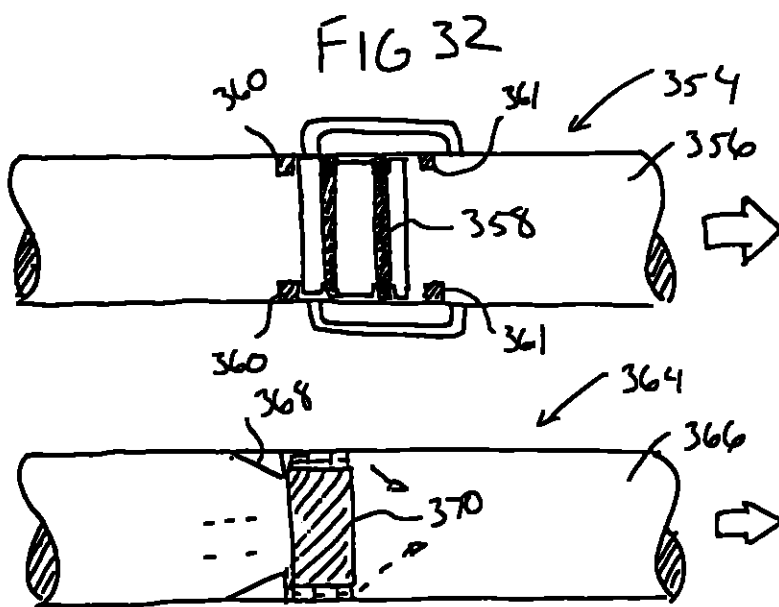


FIG 32

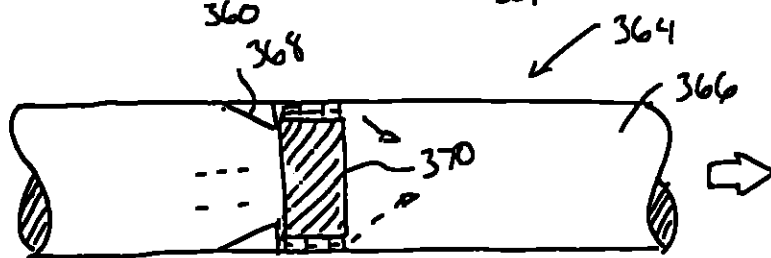
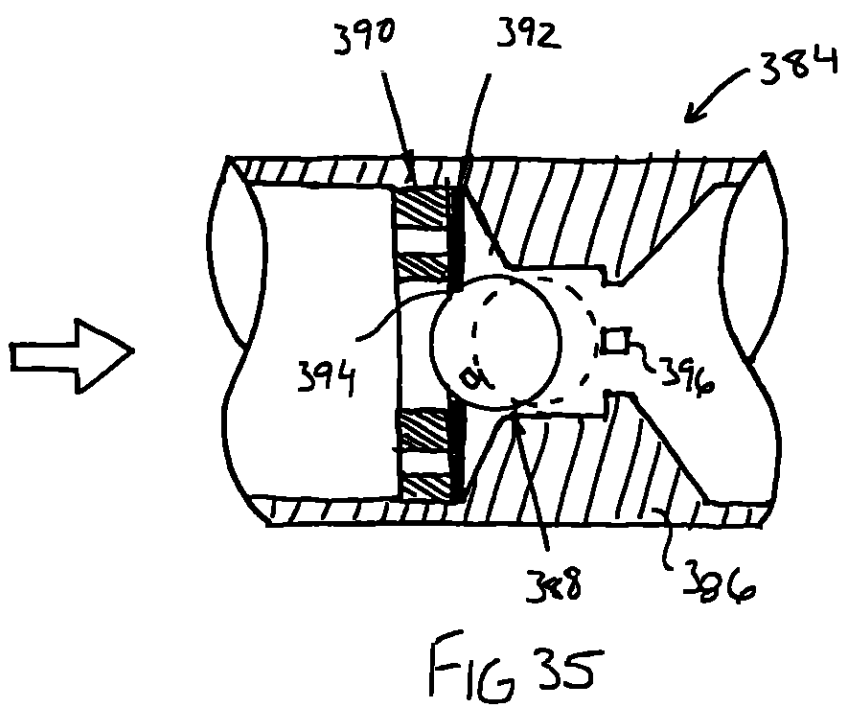
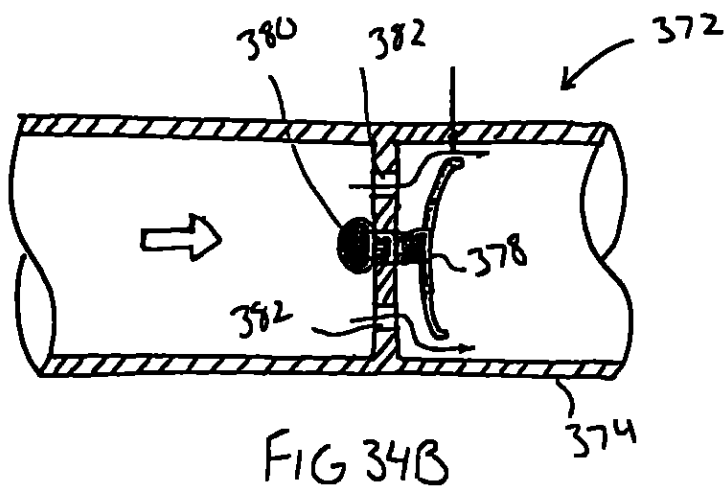
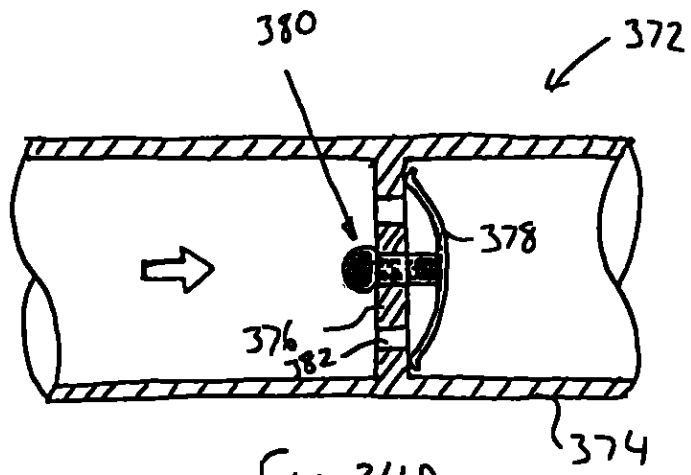
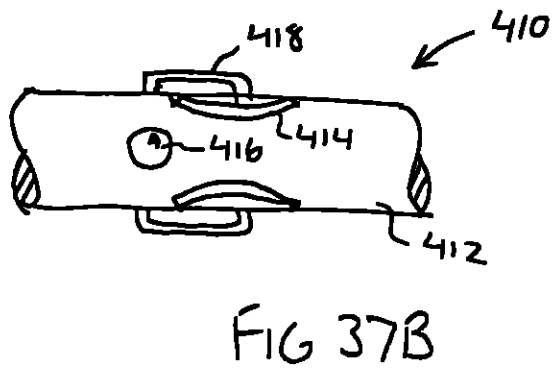
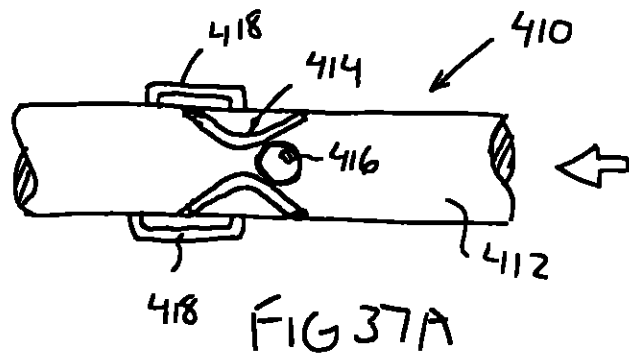
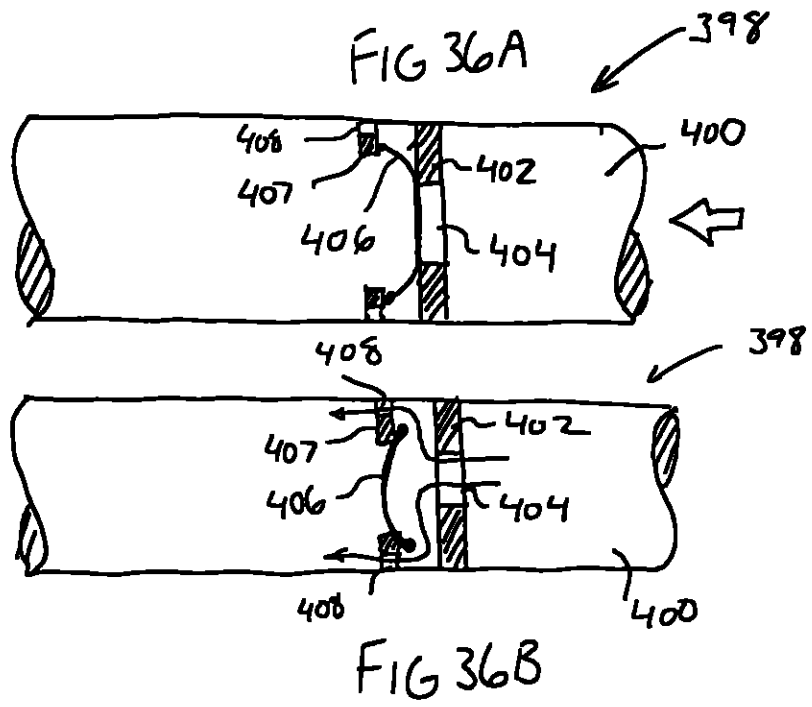
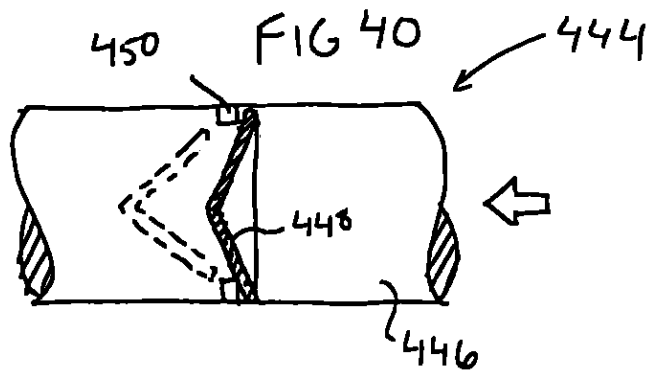
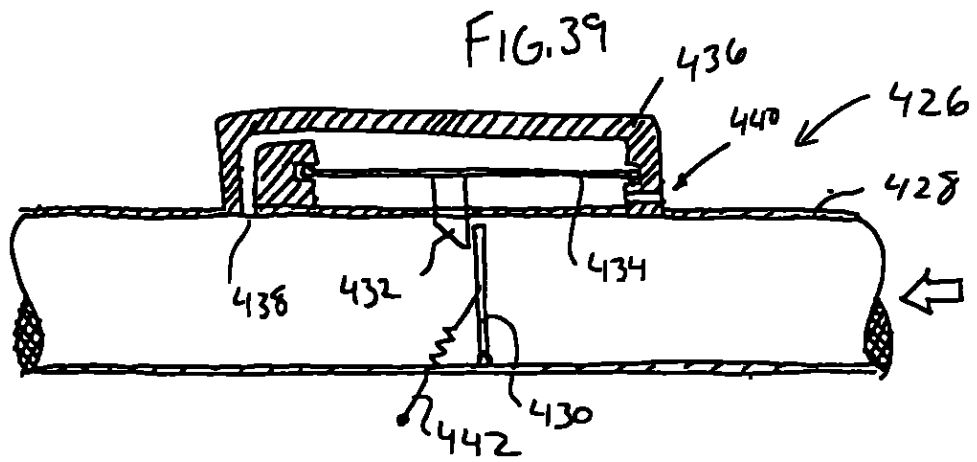
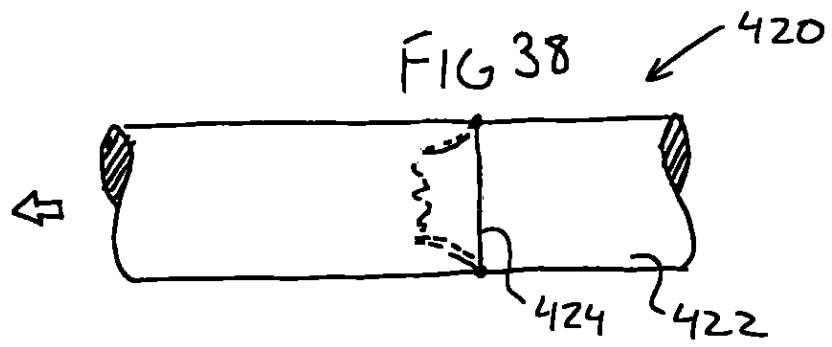


FIG 33







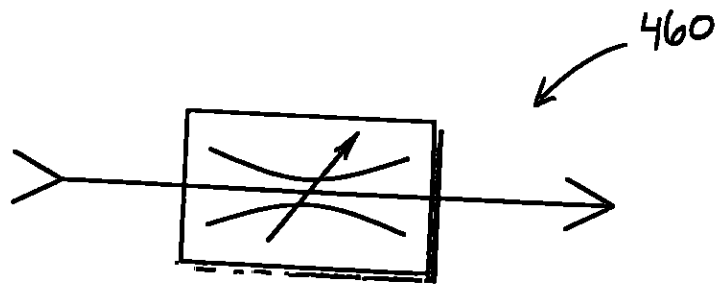


FIG 41

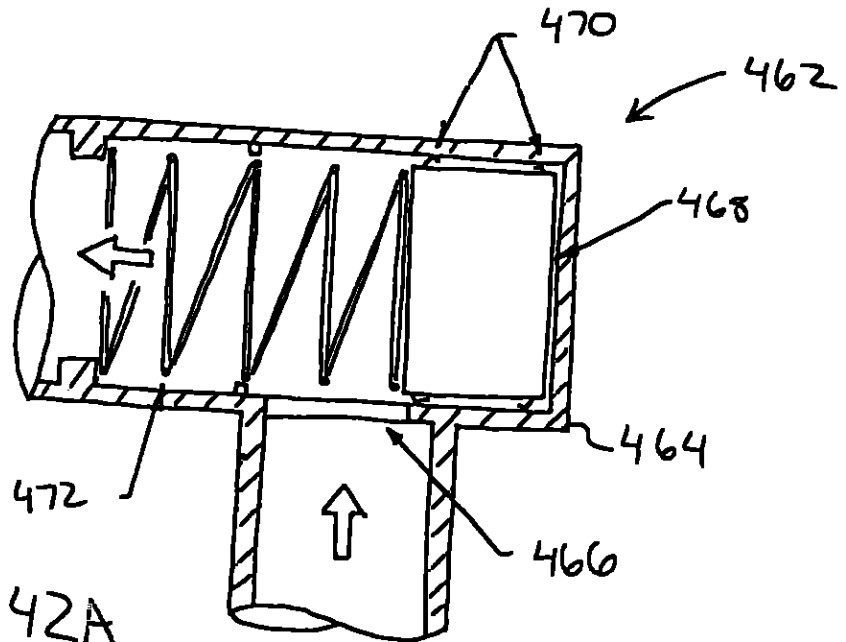


FIG 42A

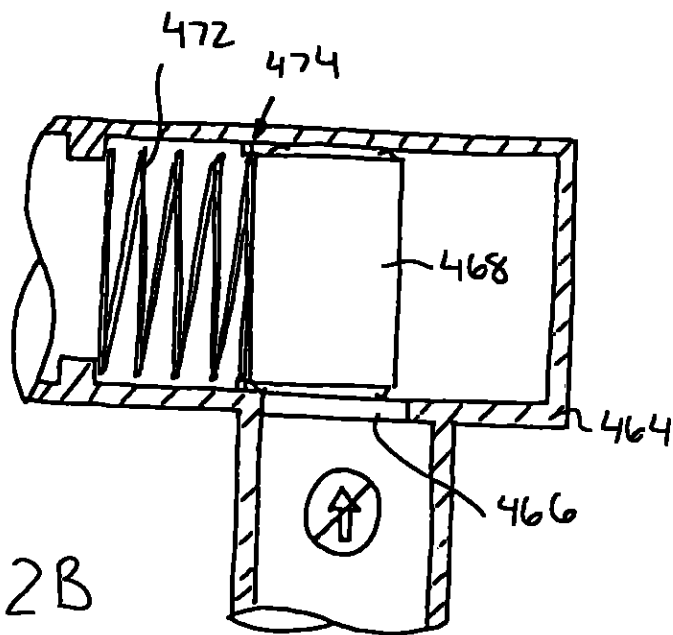
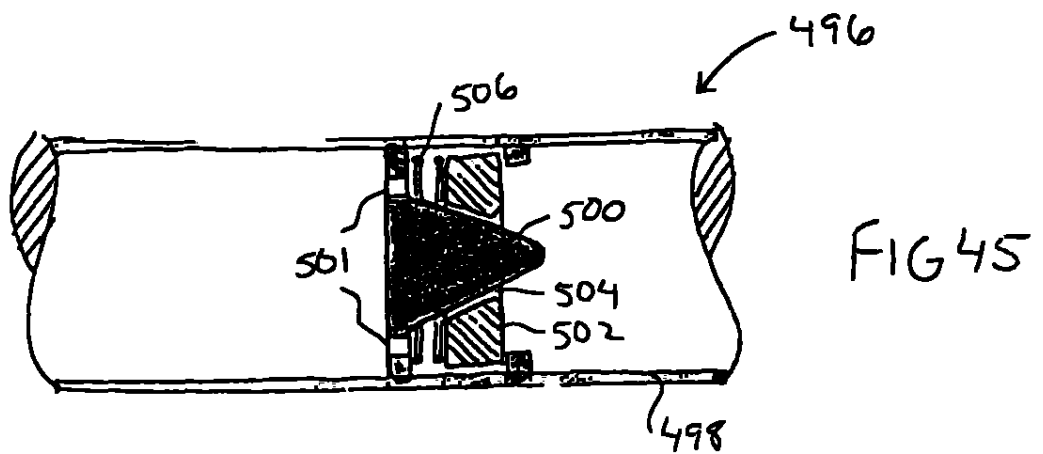
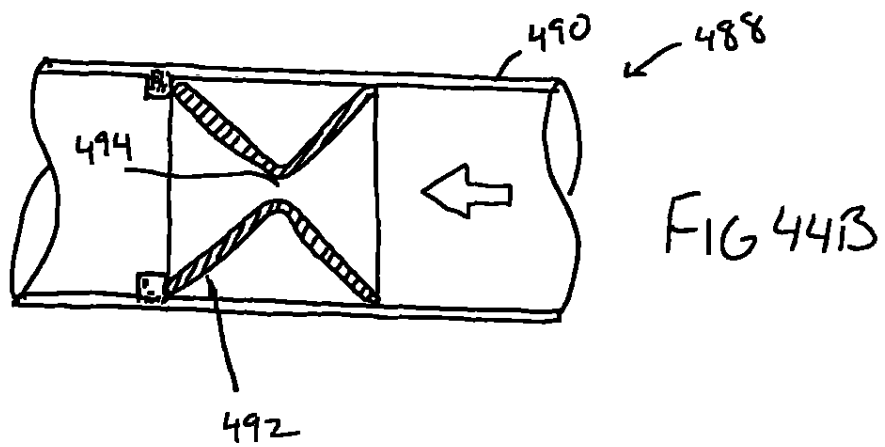
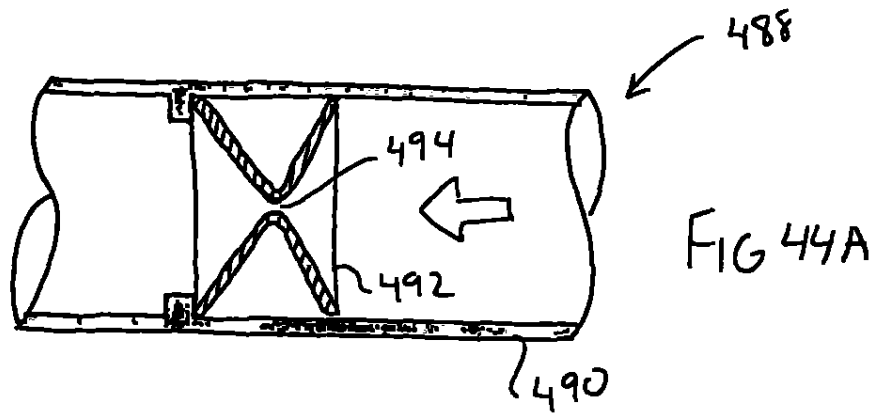
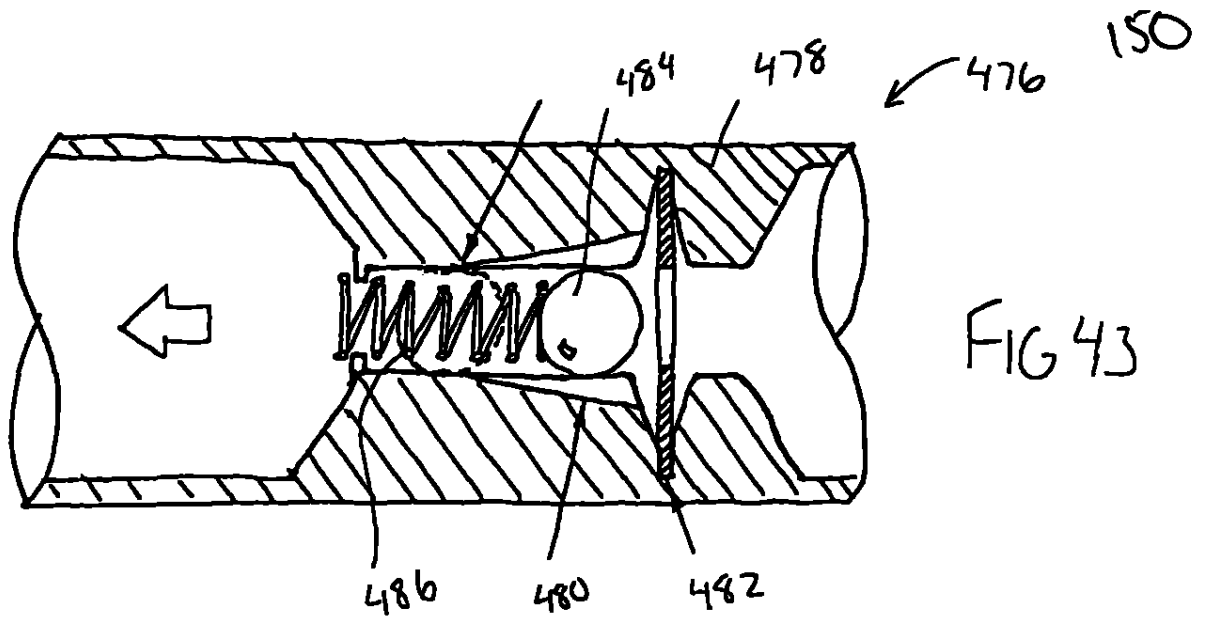
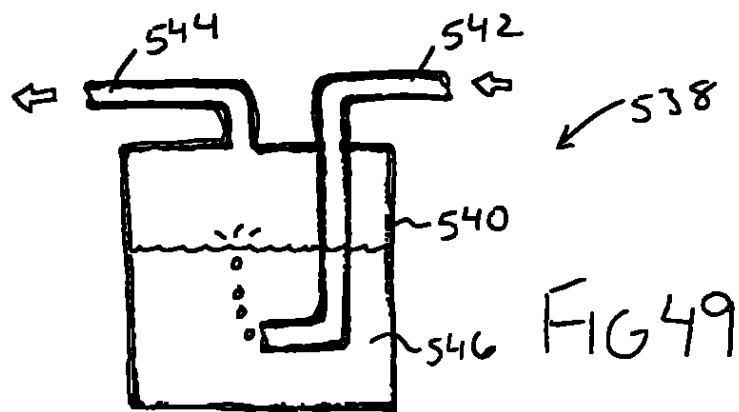
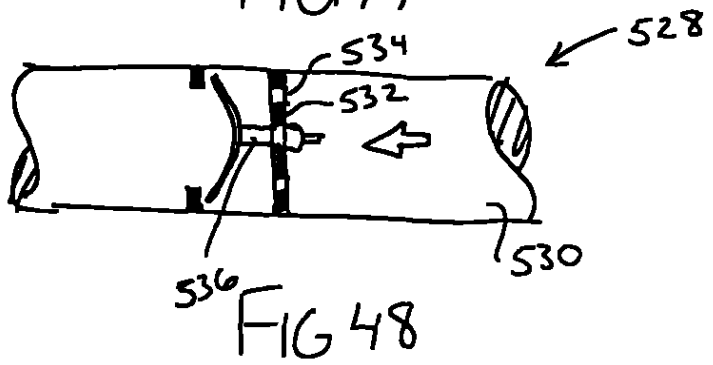
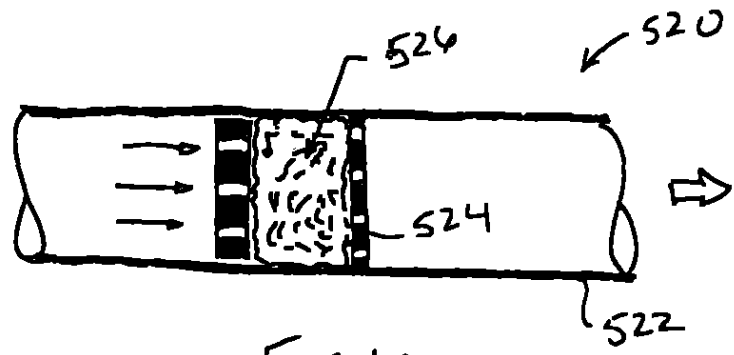
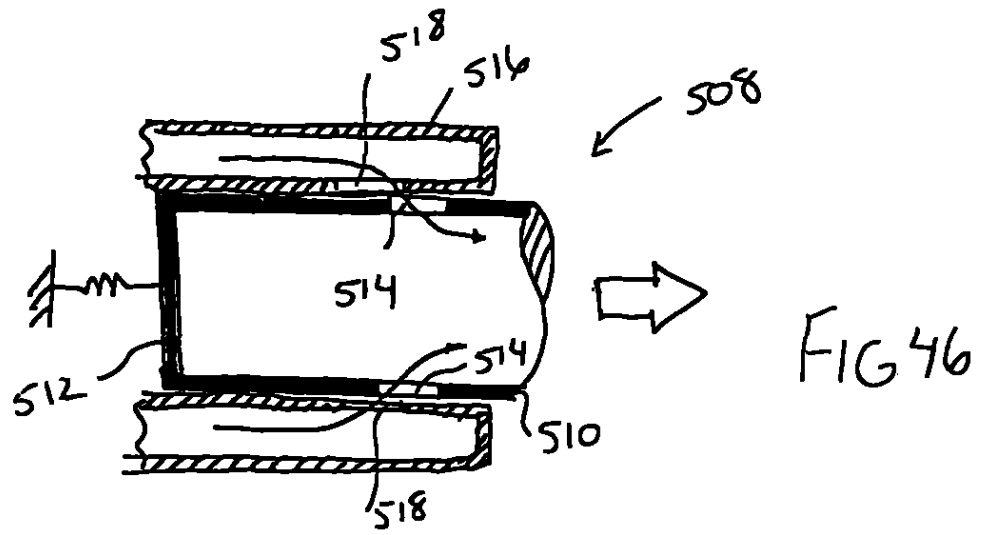


FIG 42B





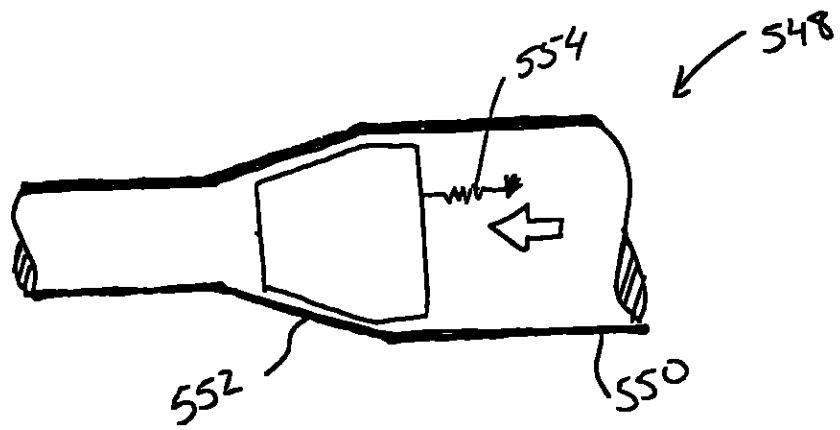


FIG 50

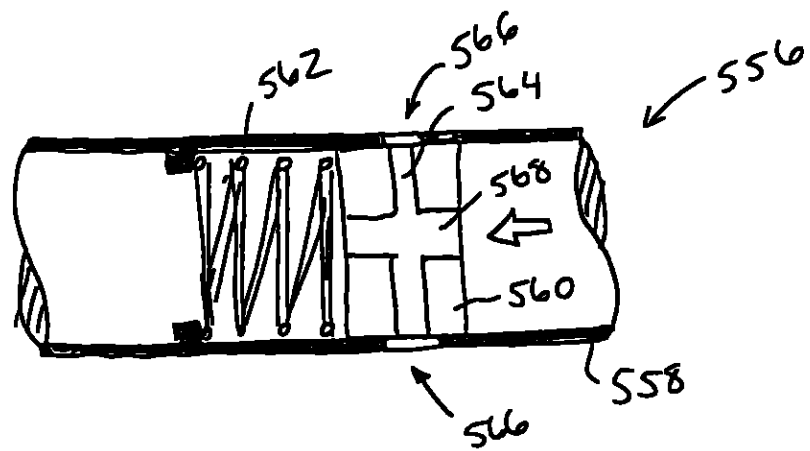


FIG 51

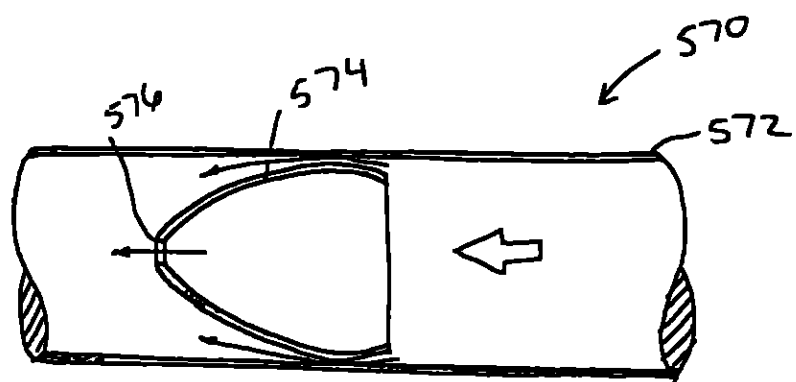


FIG 52

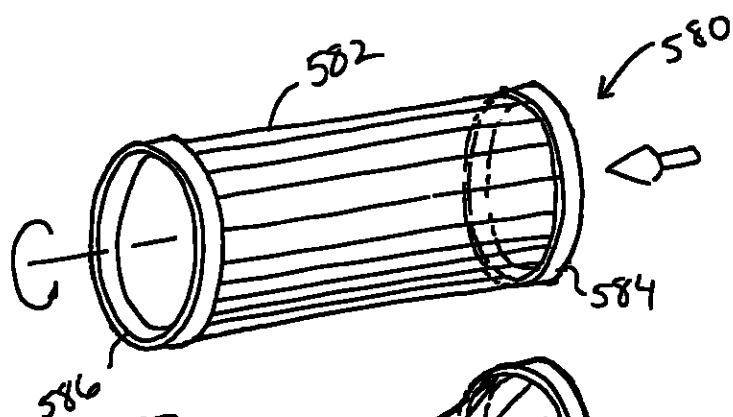


FIG 53A

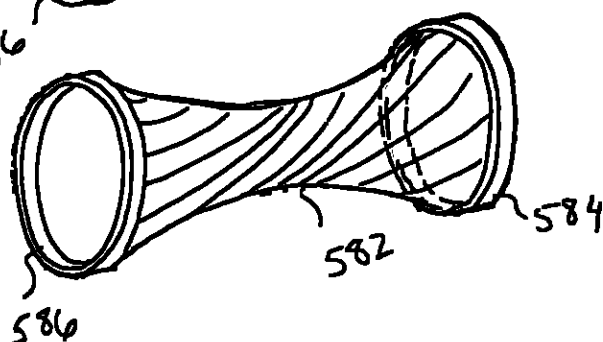


FIG 53B

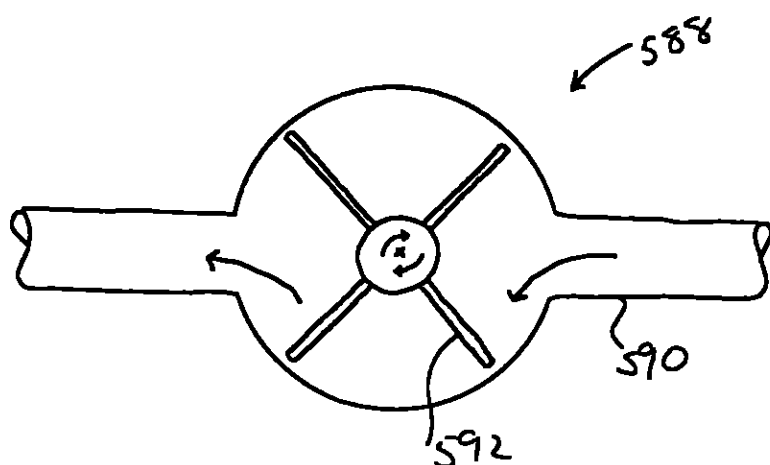


FIG 54

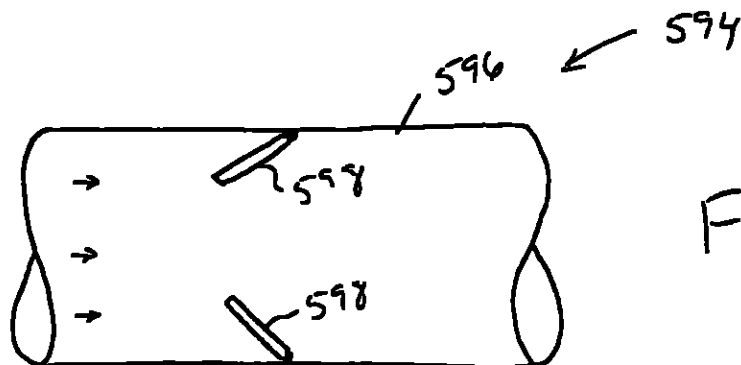


FIG 55A

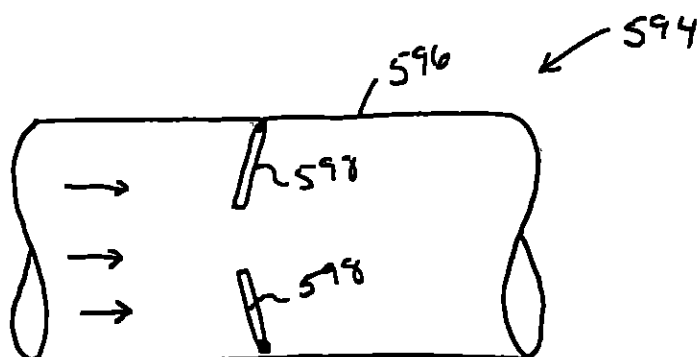
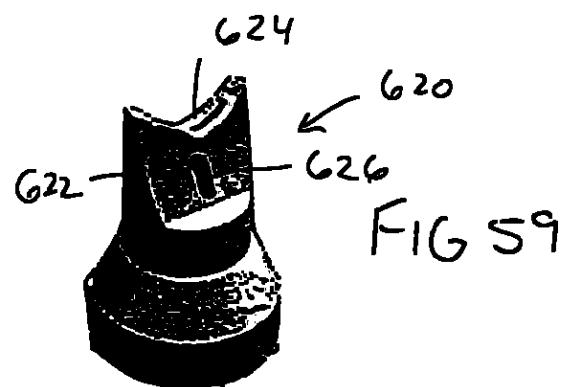
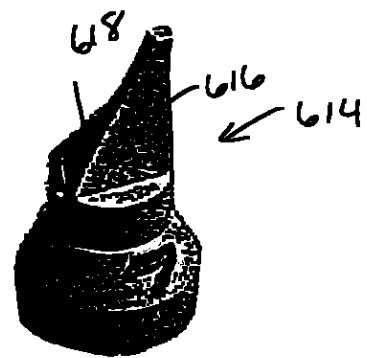
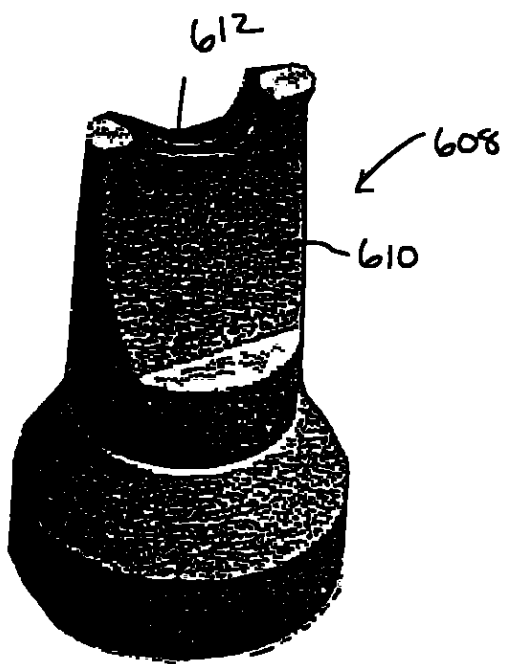
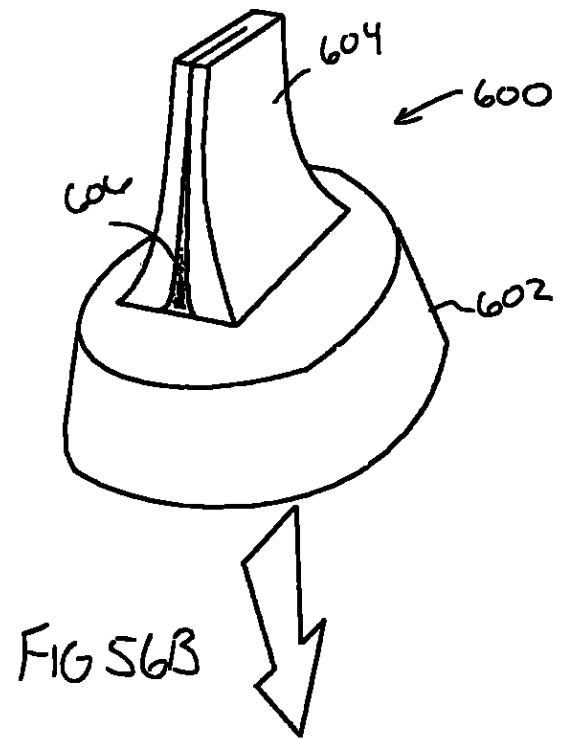
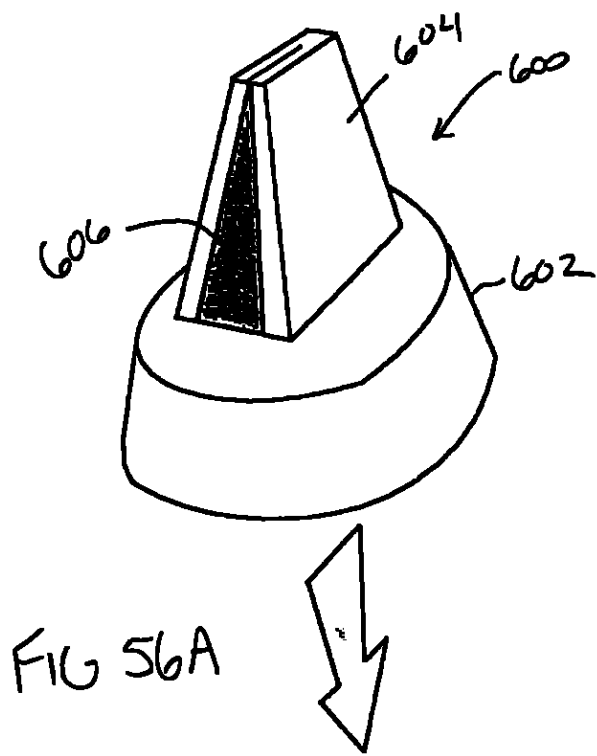


FIG 55B



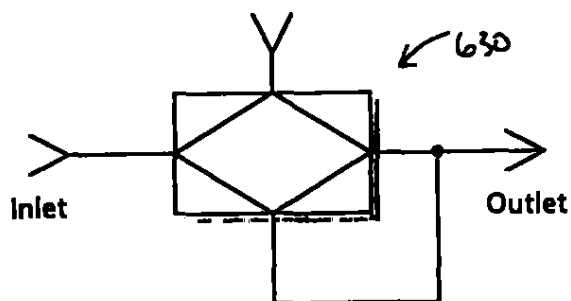


FIG 60

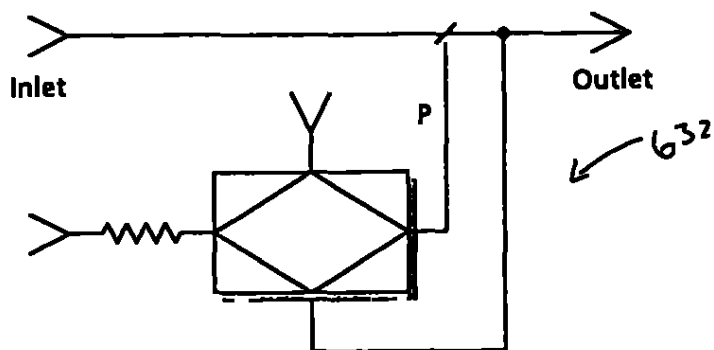


FIG 61

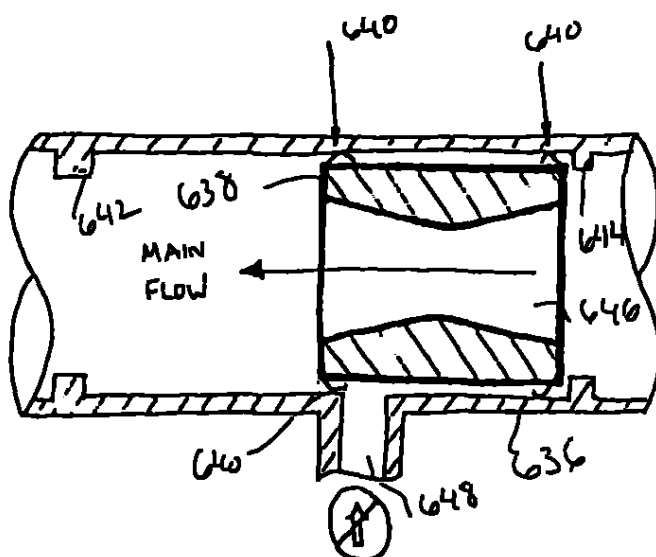


FIG 62A

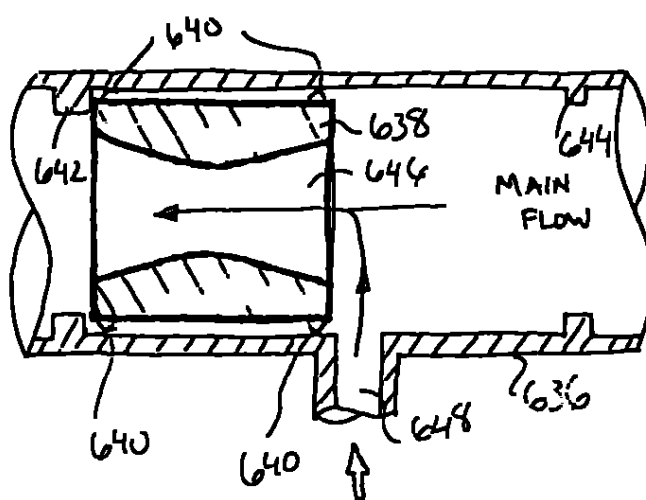
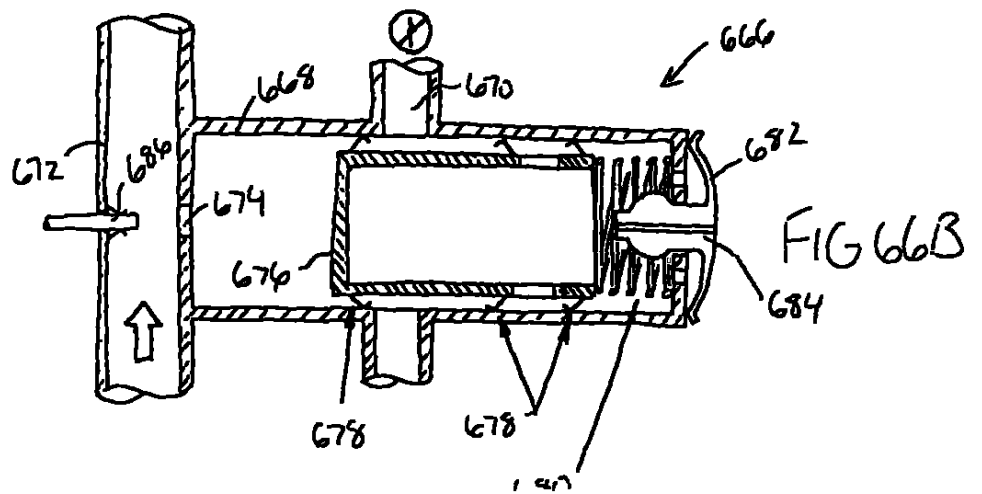
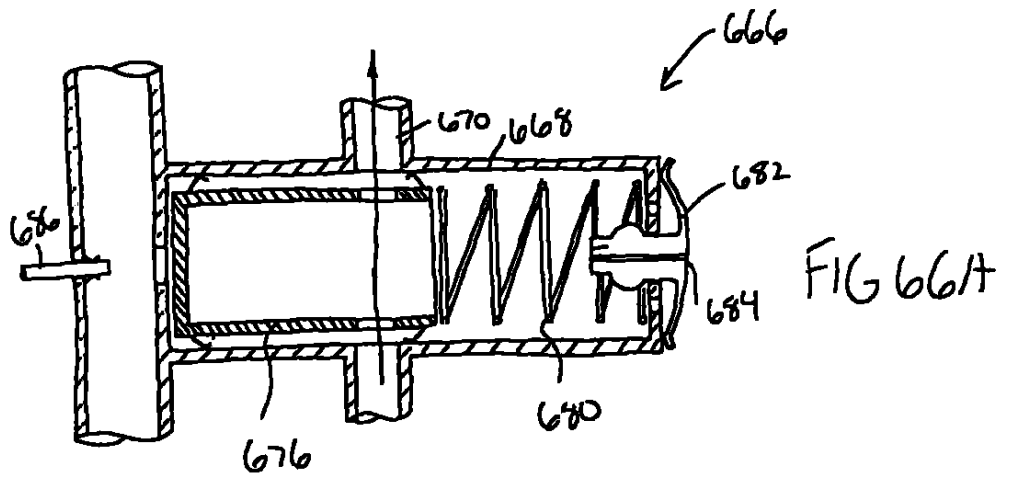
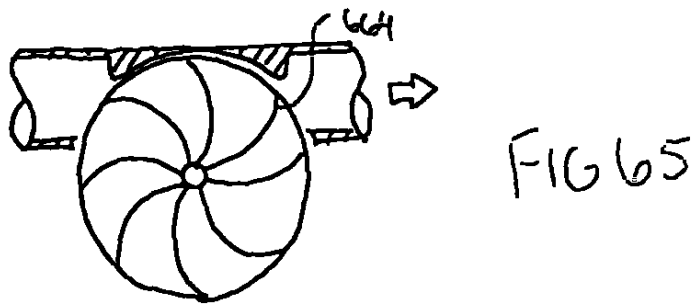
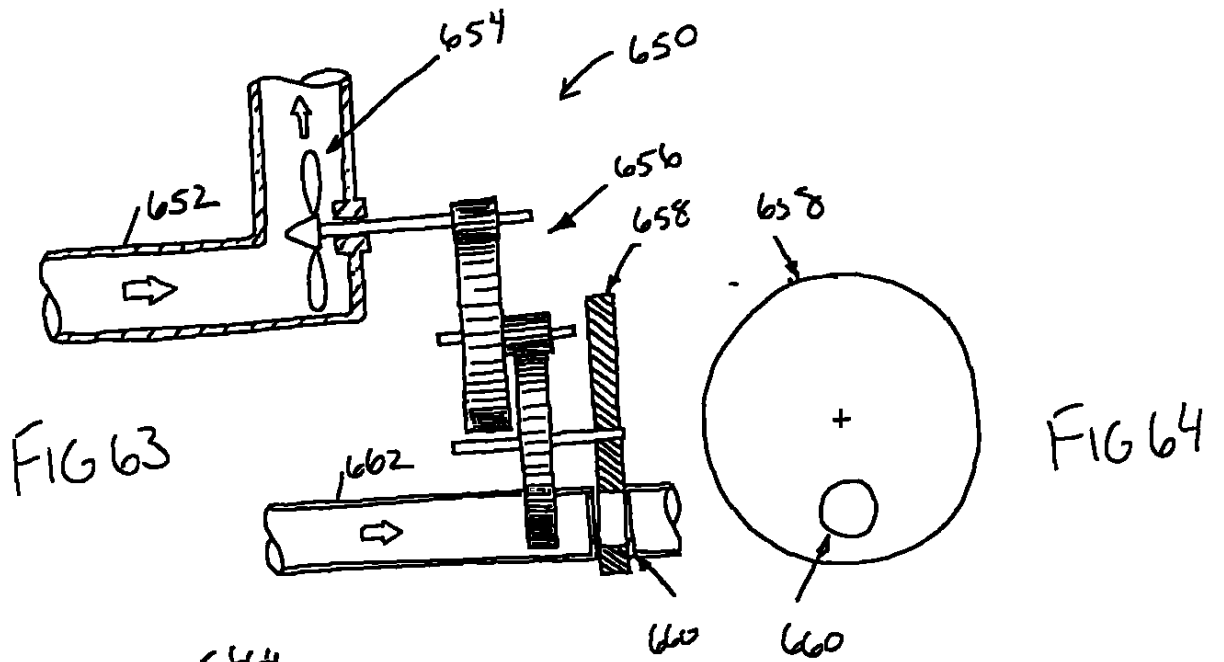


FIG 62B



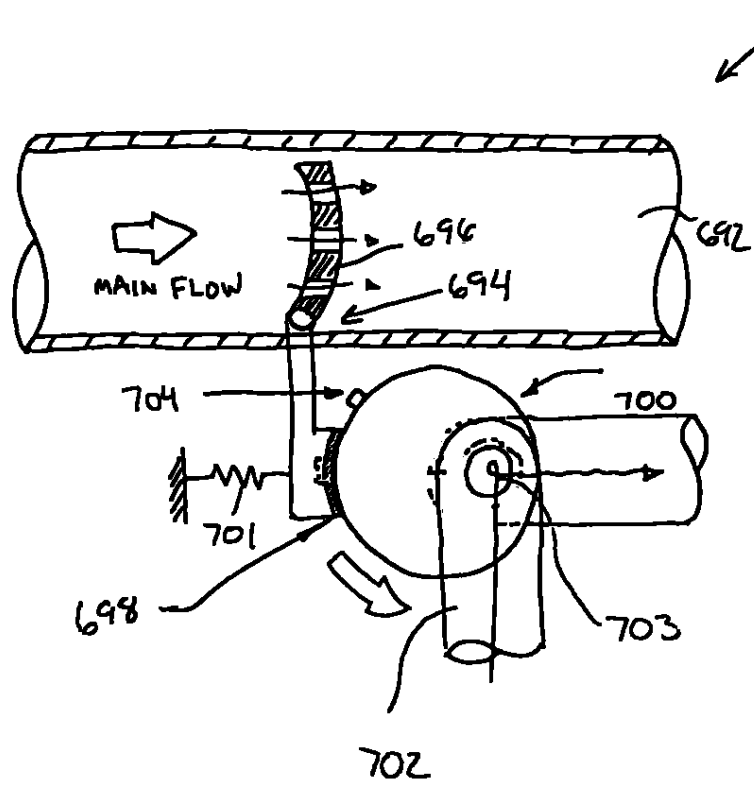


FIG 67

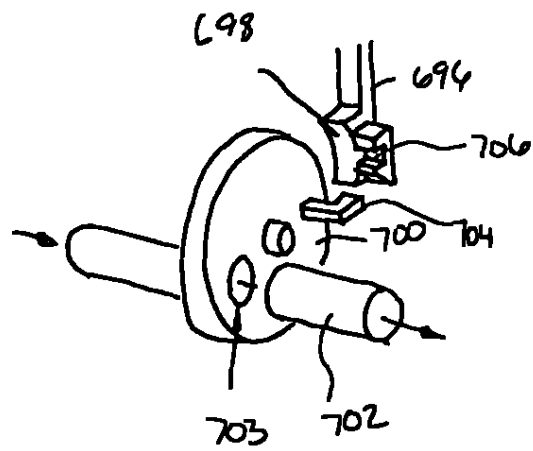


FIG 68

FIG 69

710

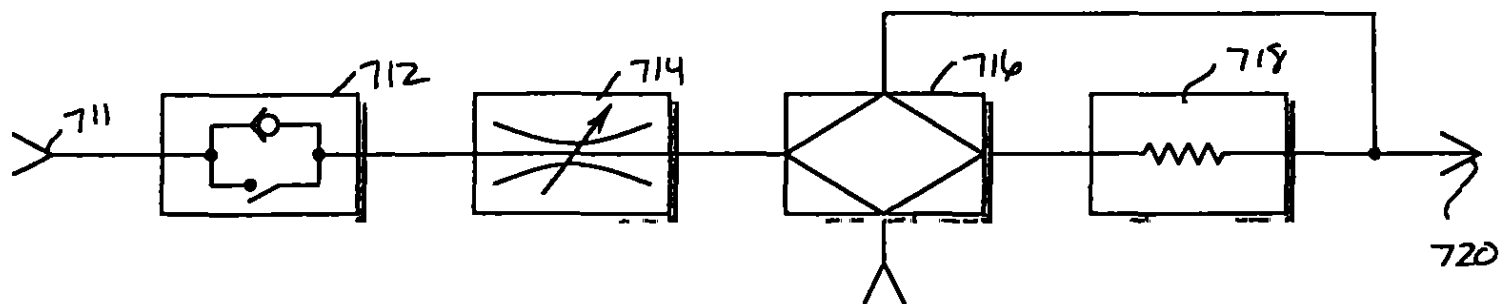


FIG 70

722

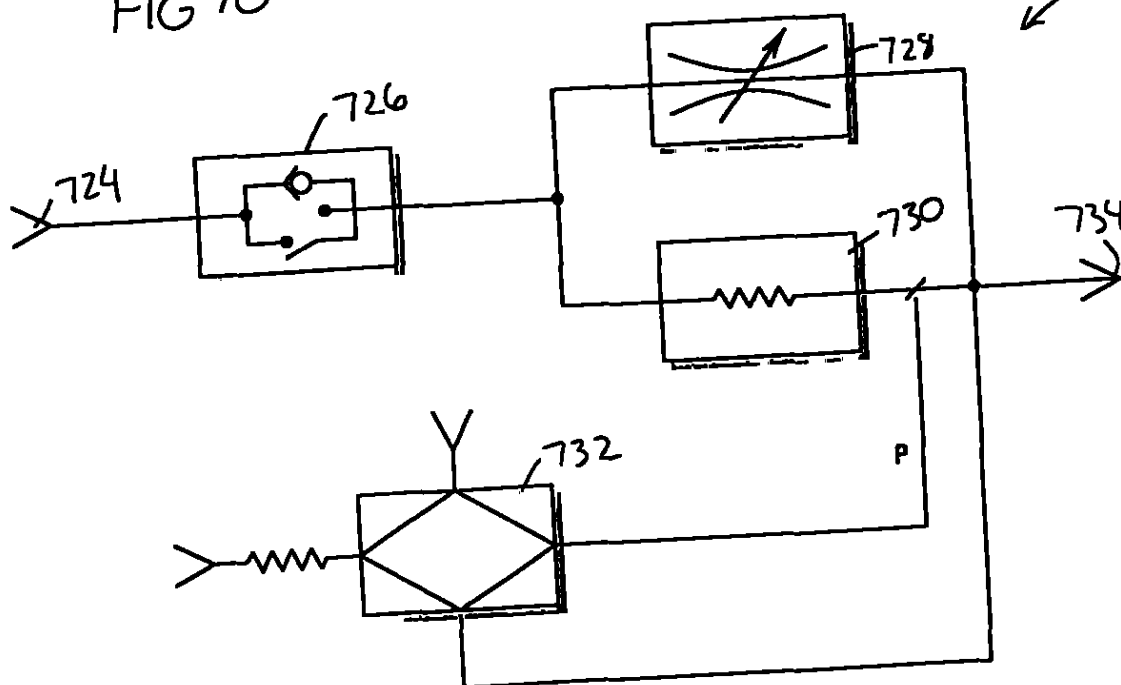
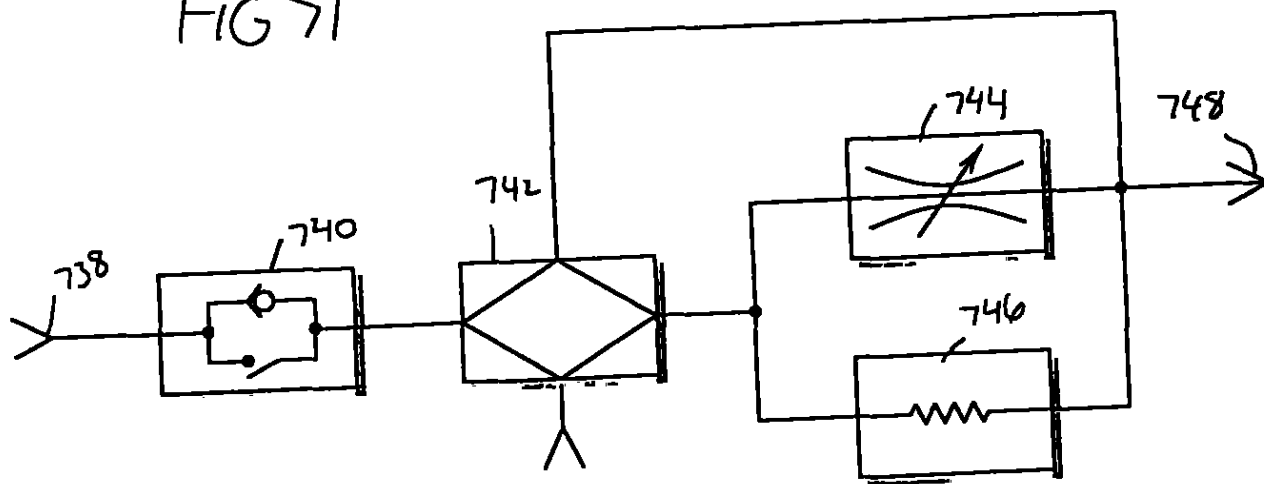


FIG 71

736



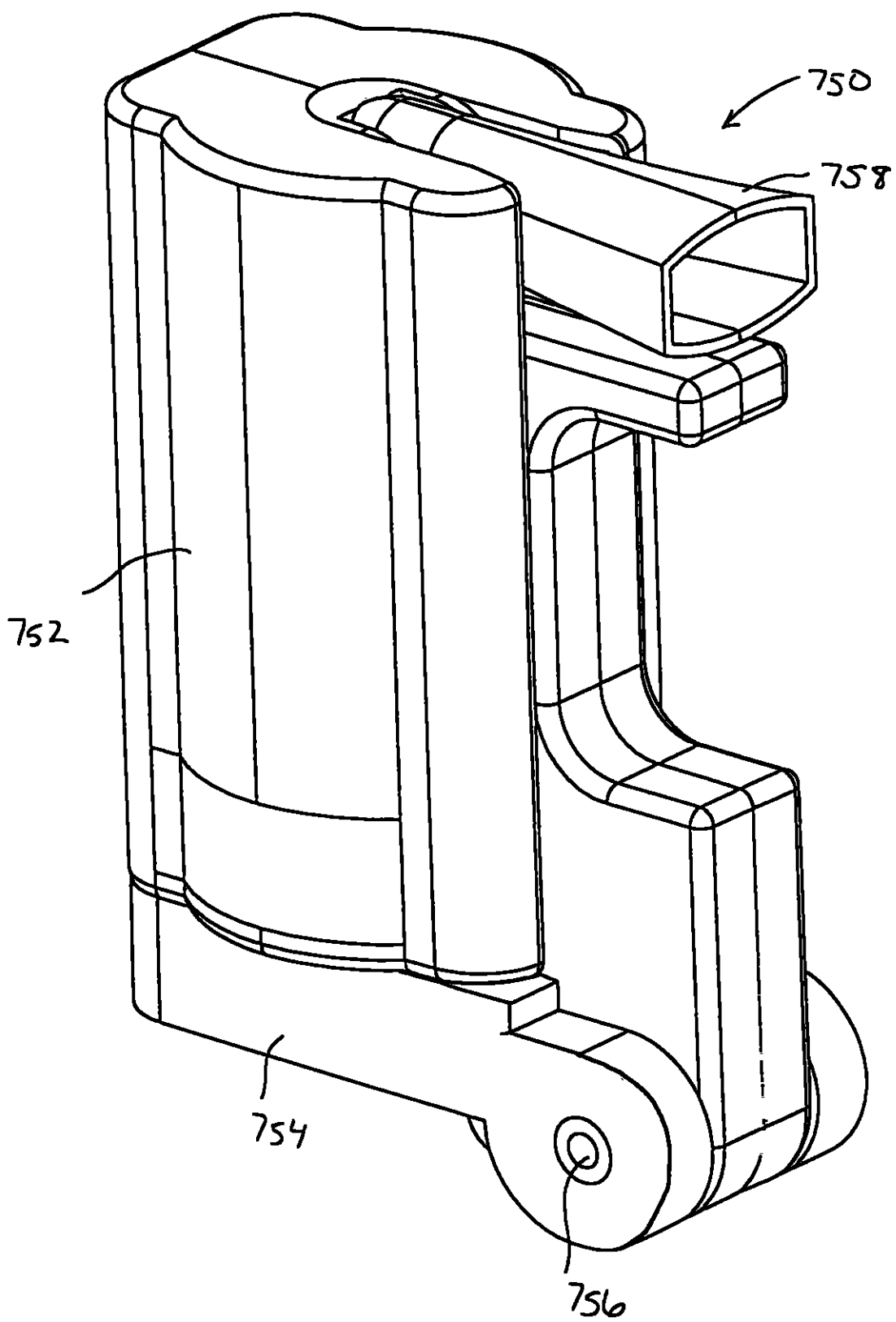
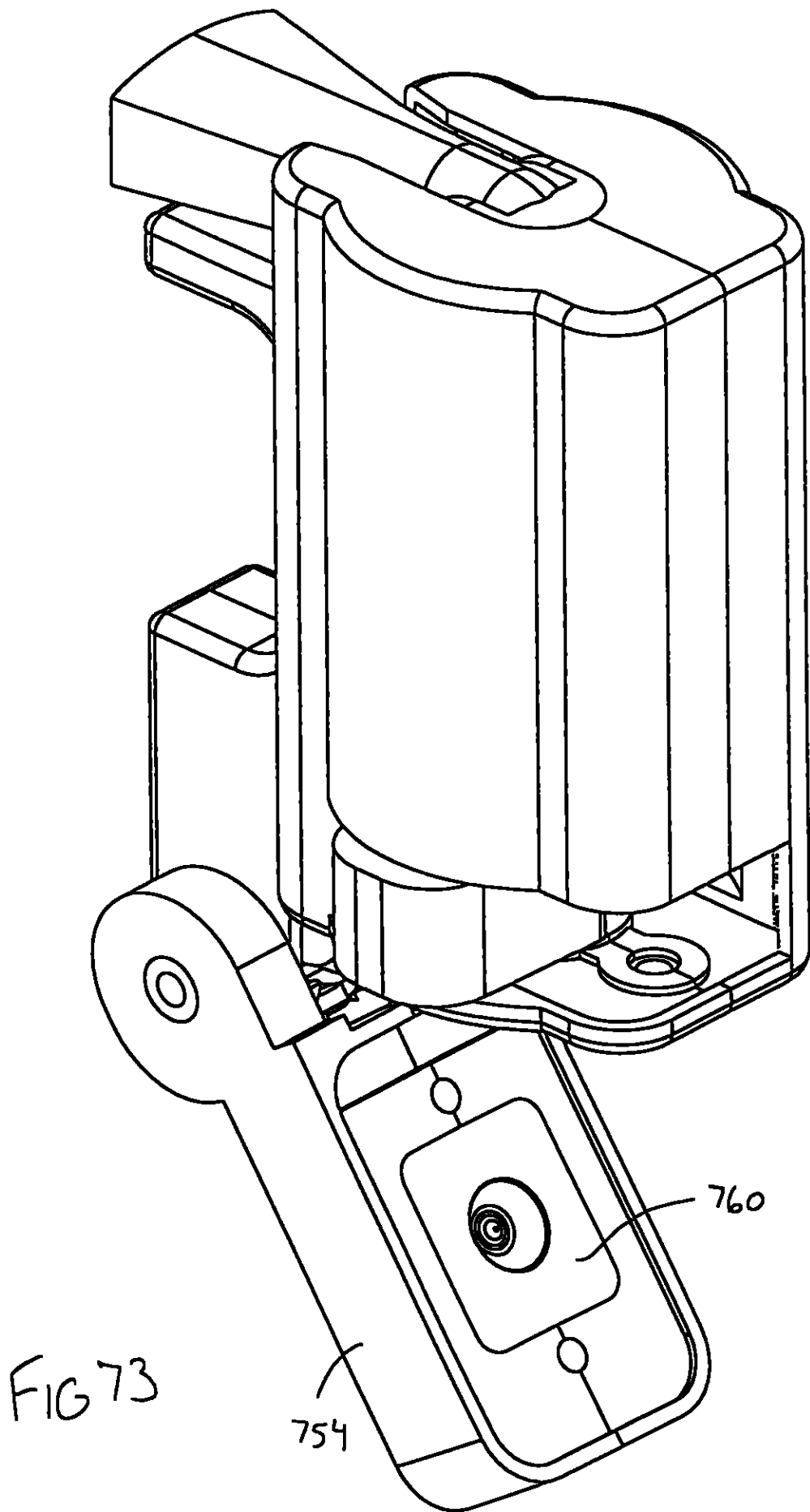


FIG 72



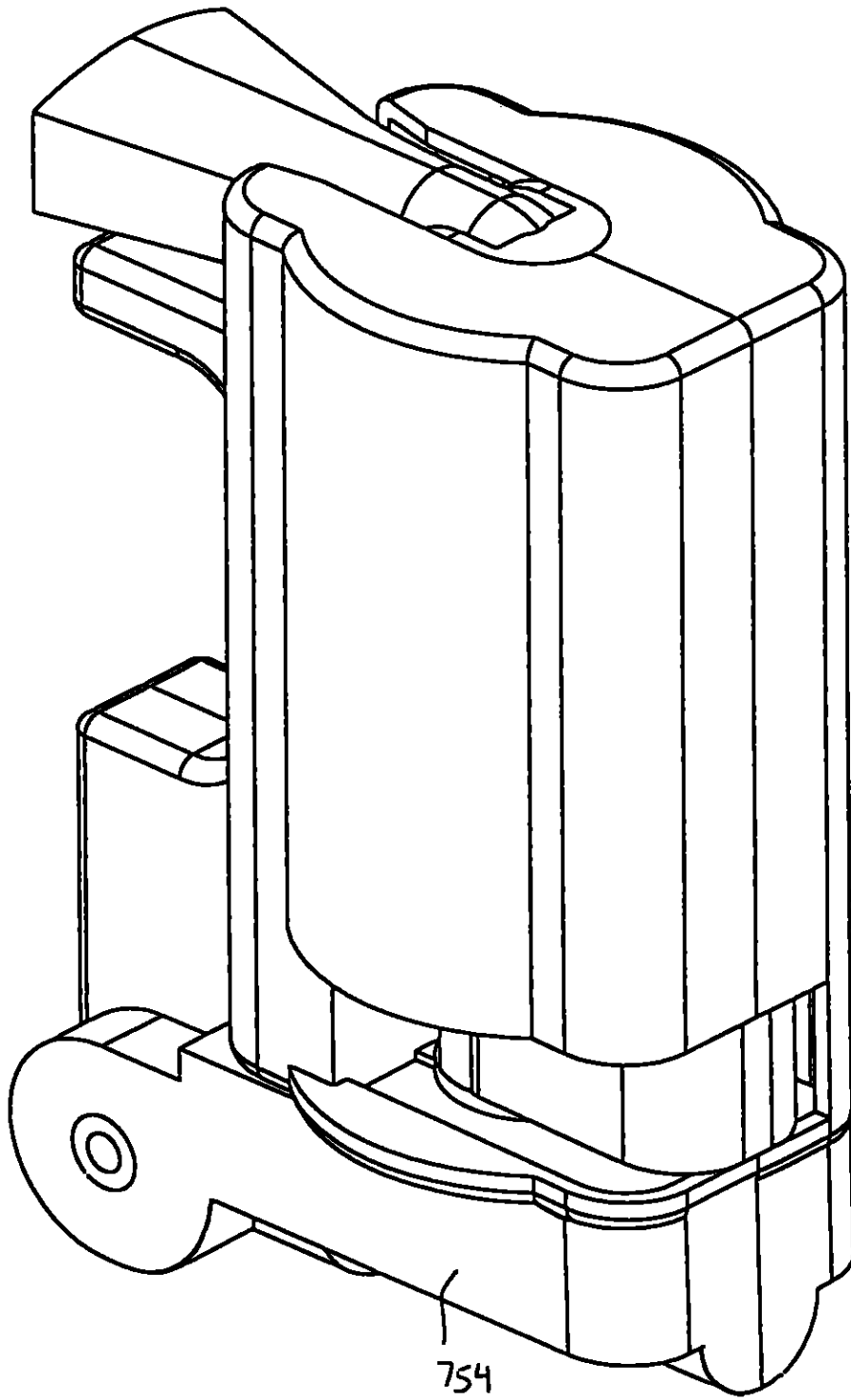
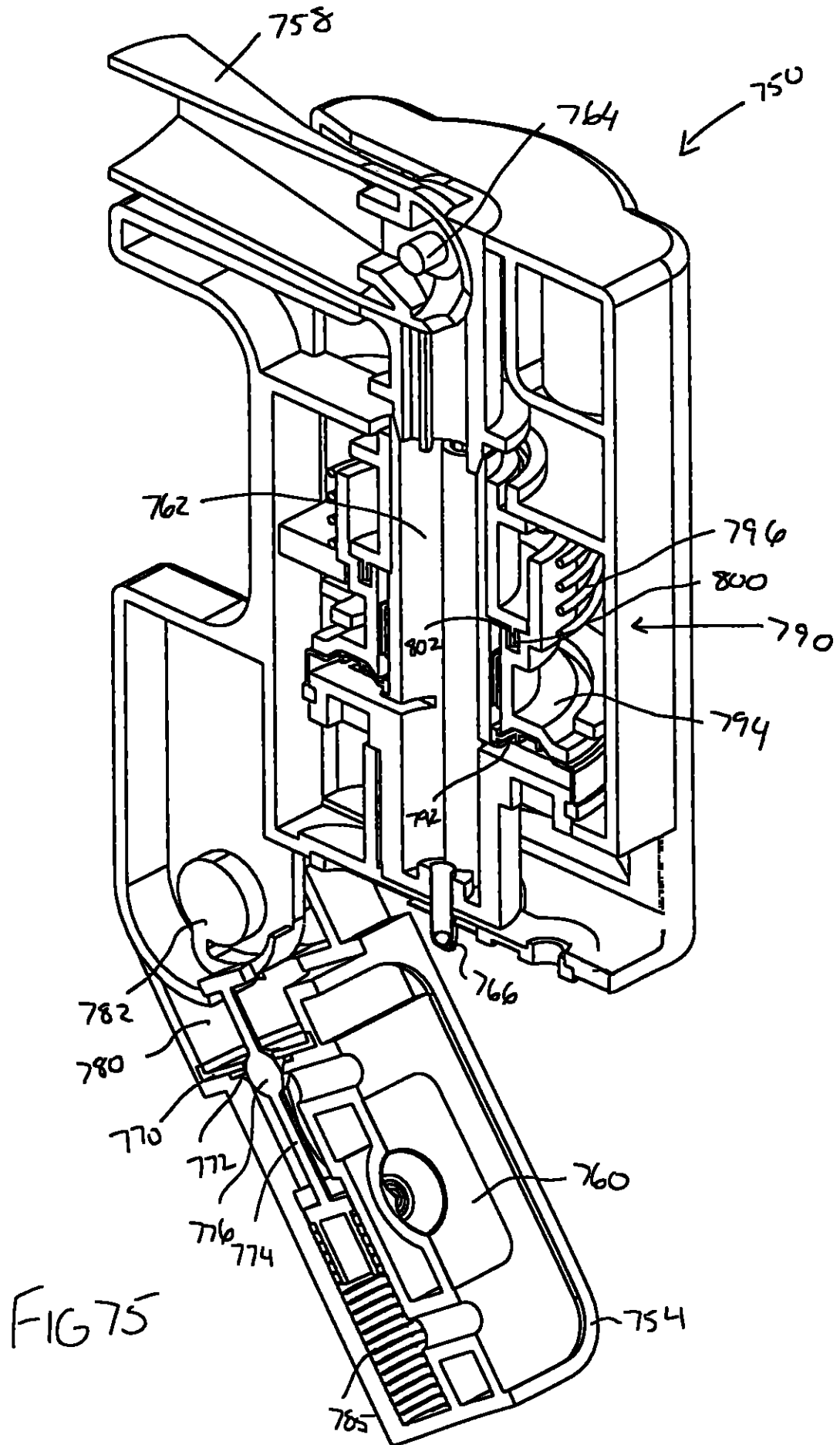


FIG 74



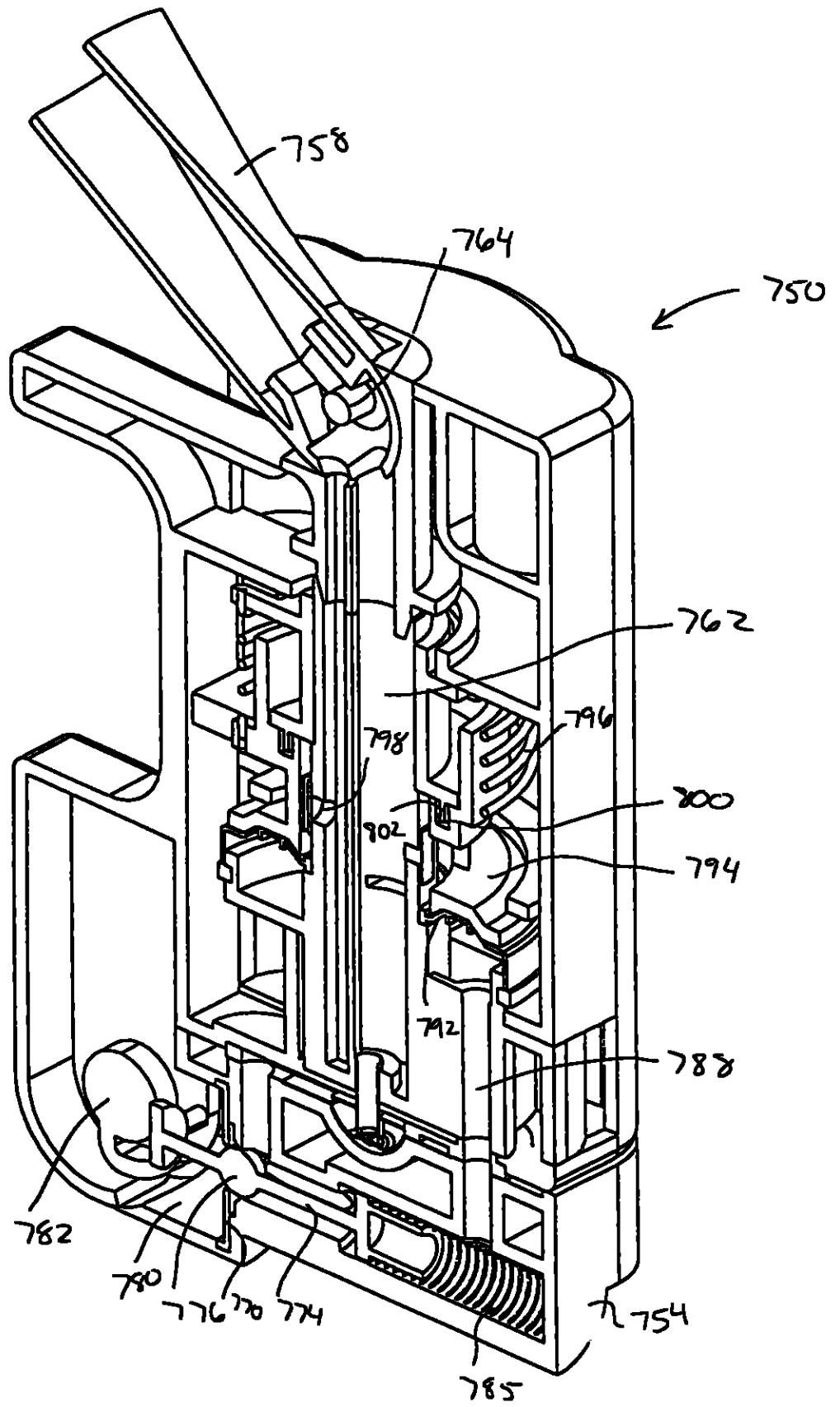


FIG 76

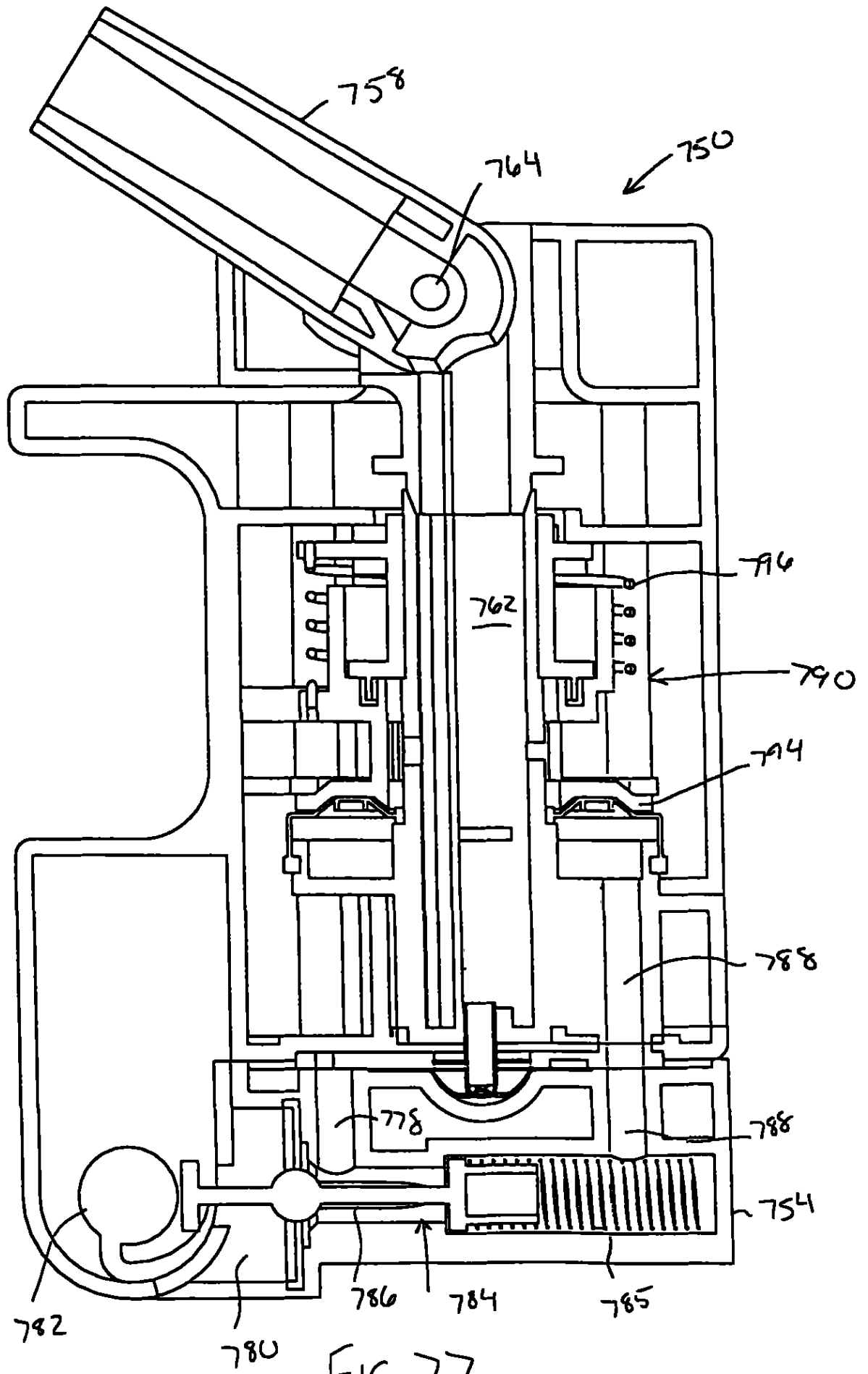
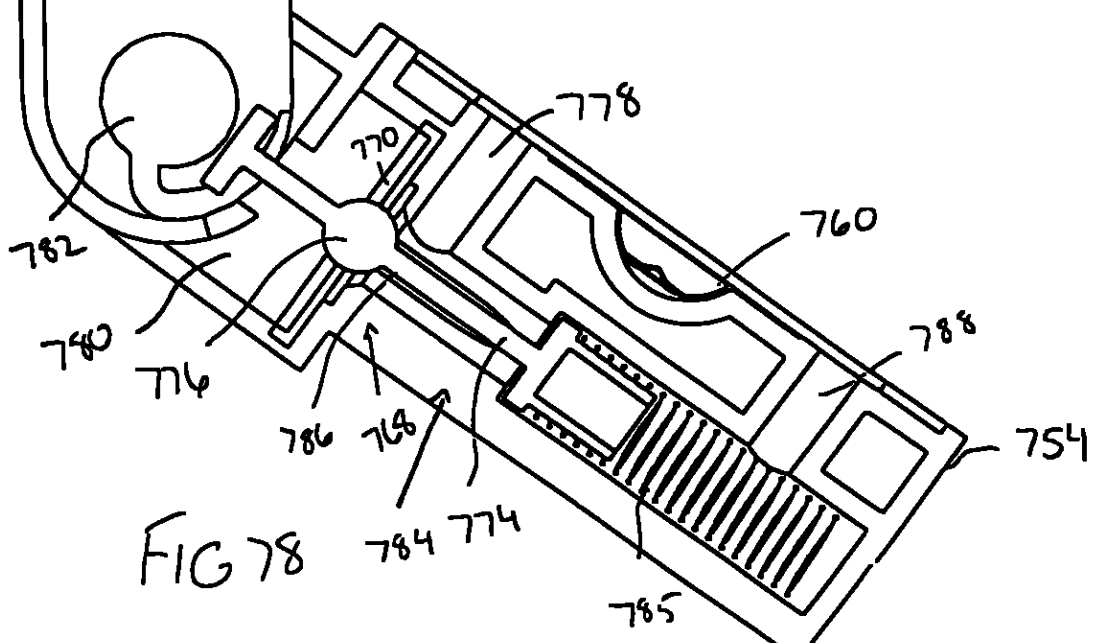
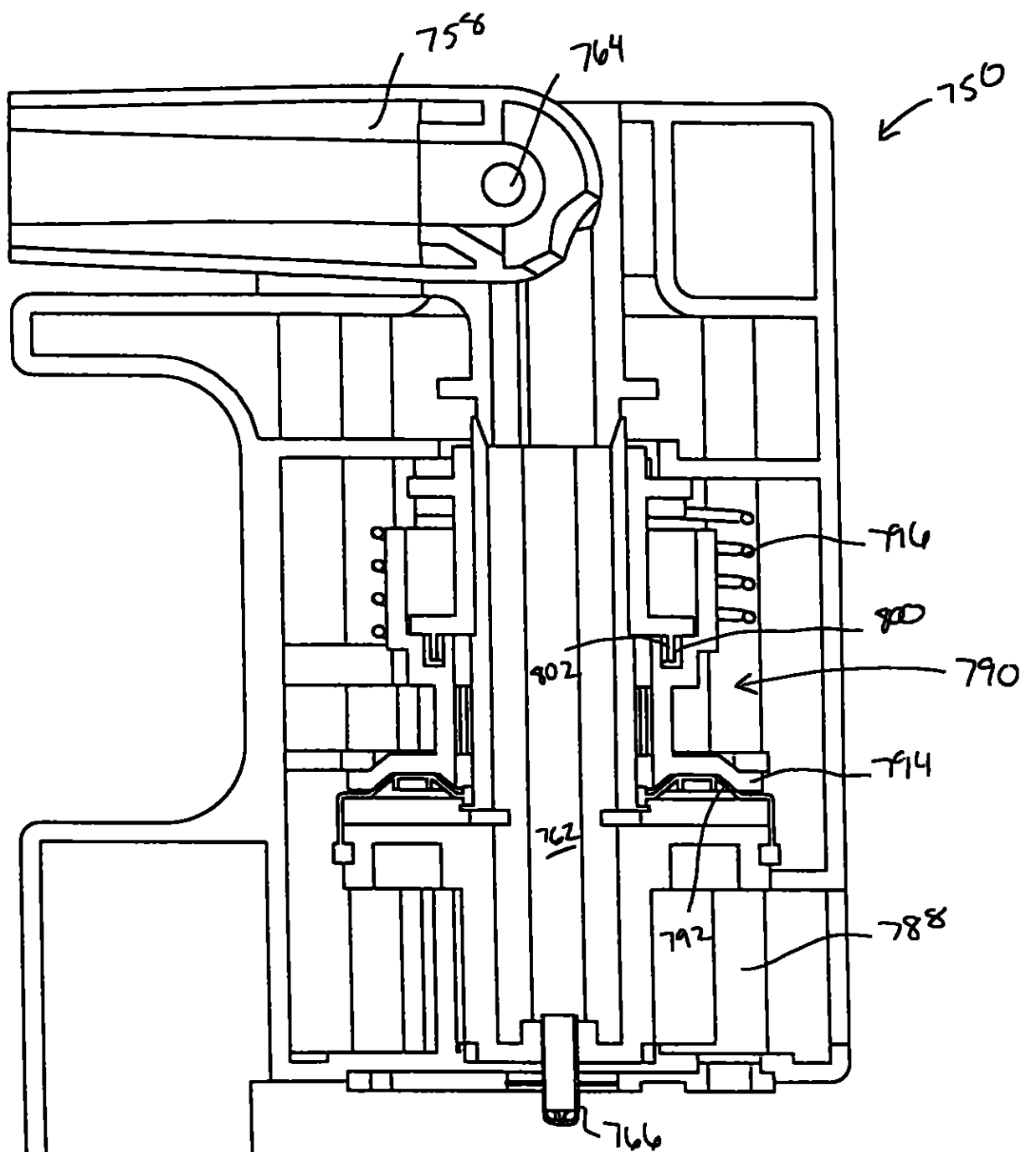


FIG 77



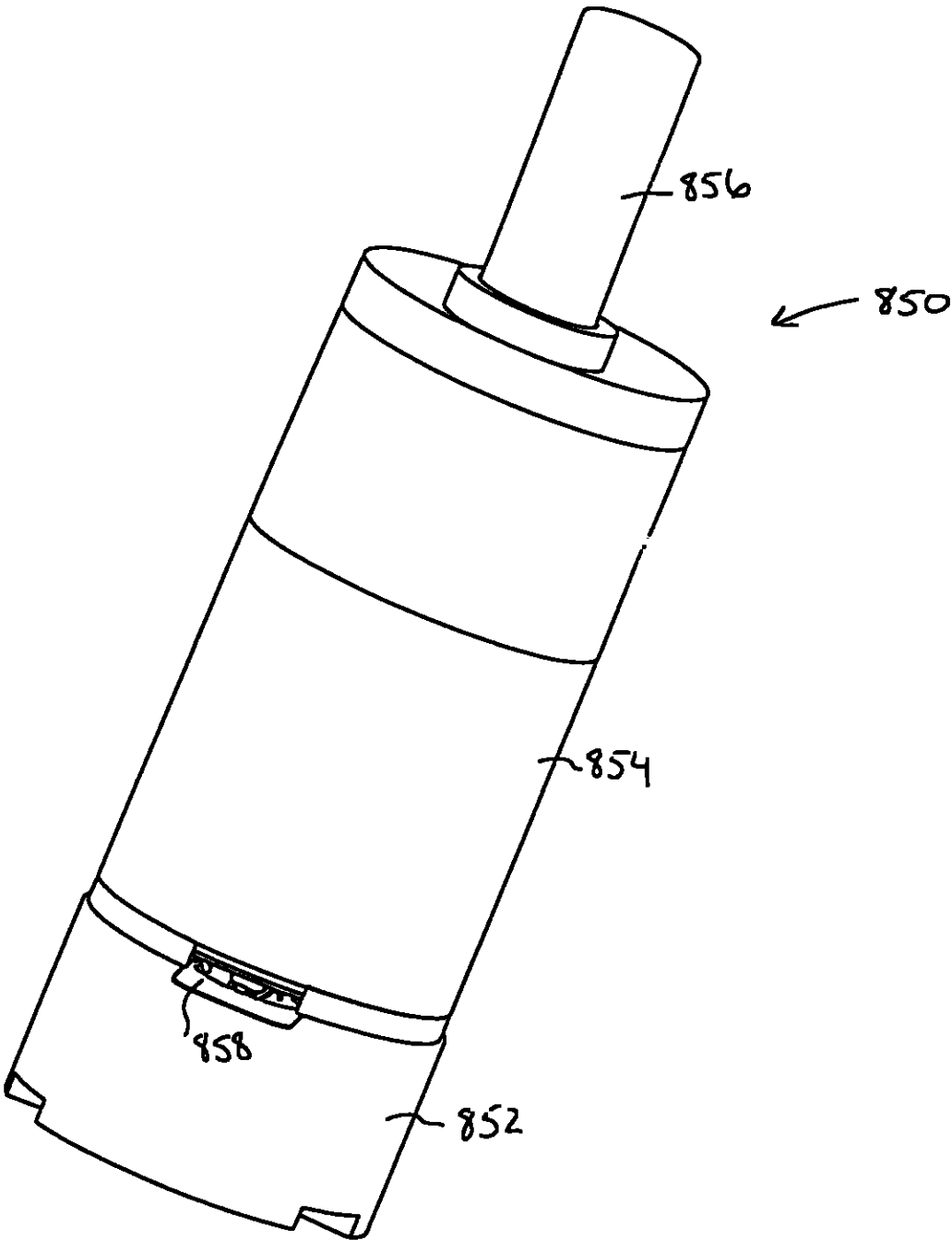


FIG 79

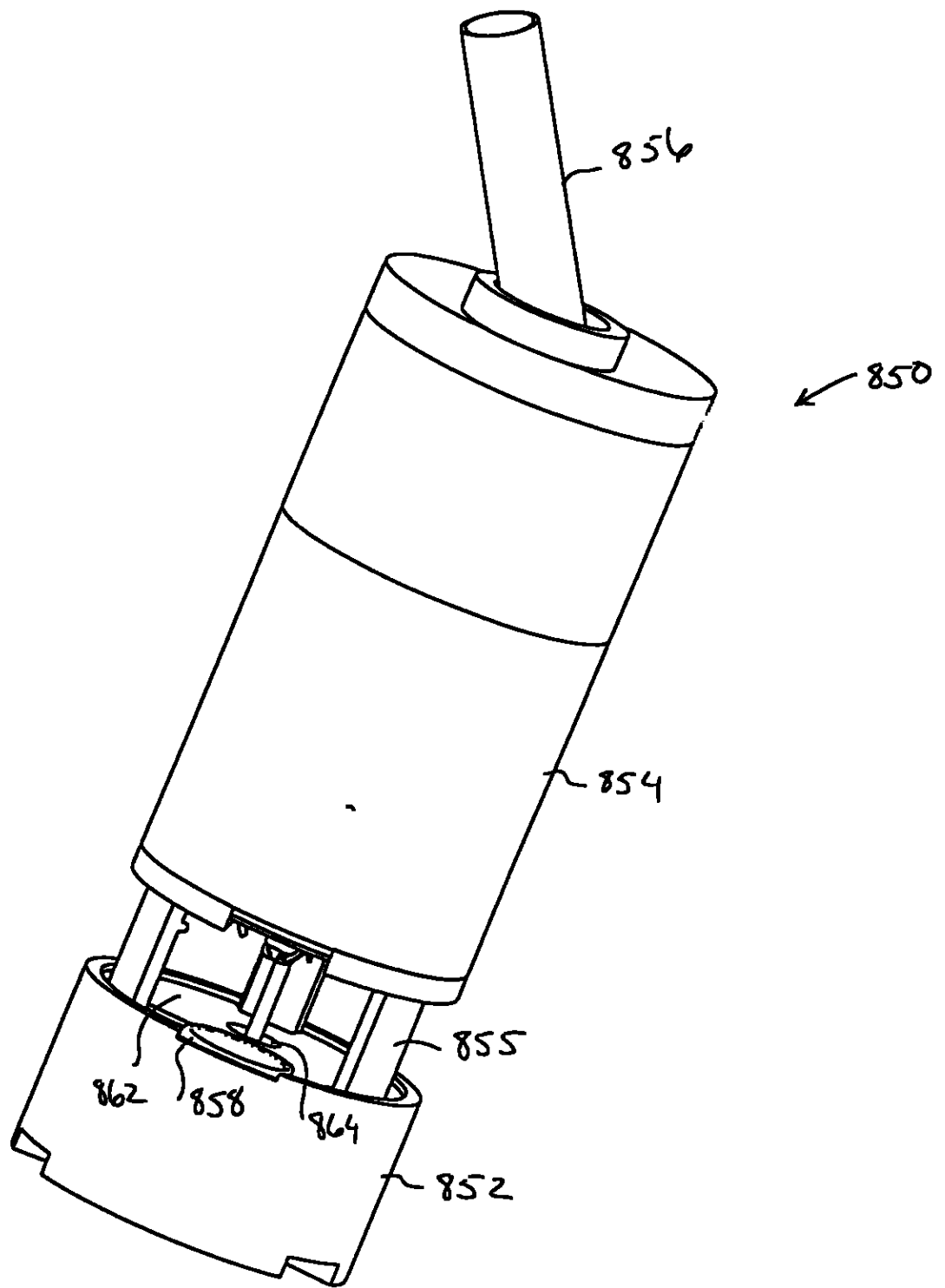


FIG 80

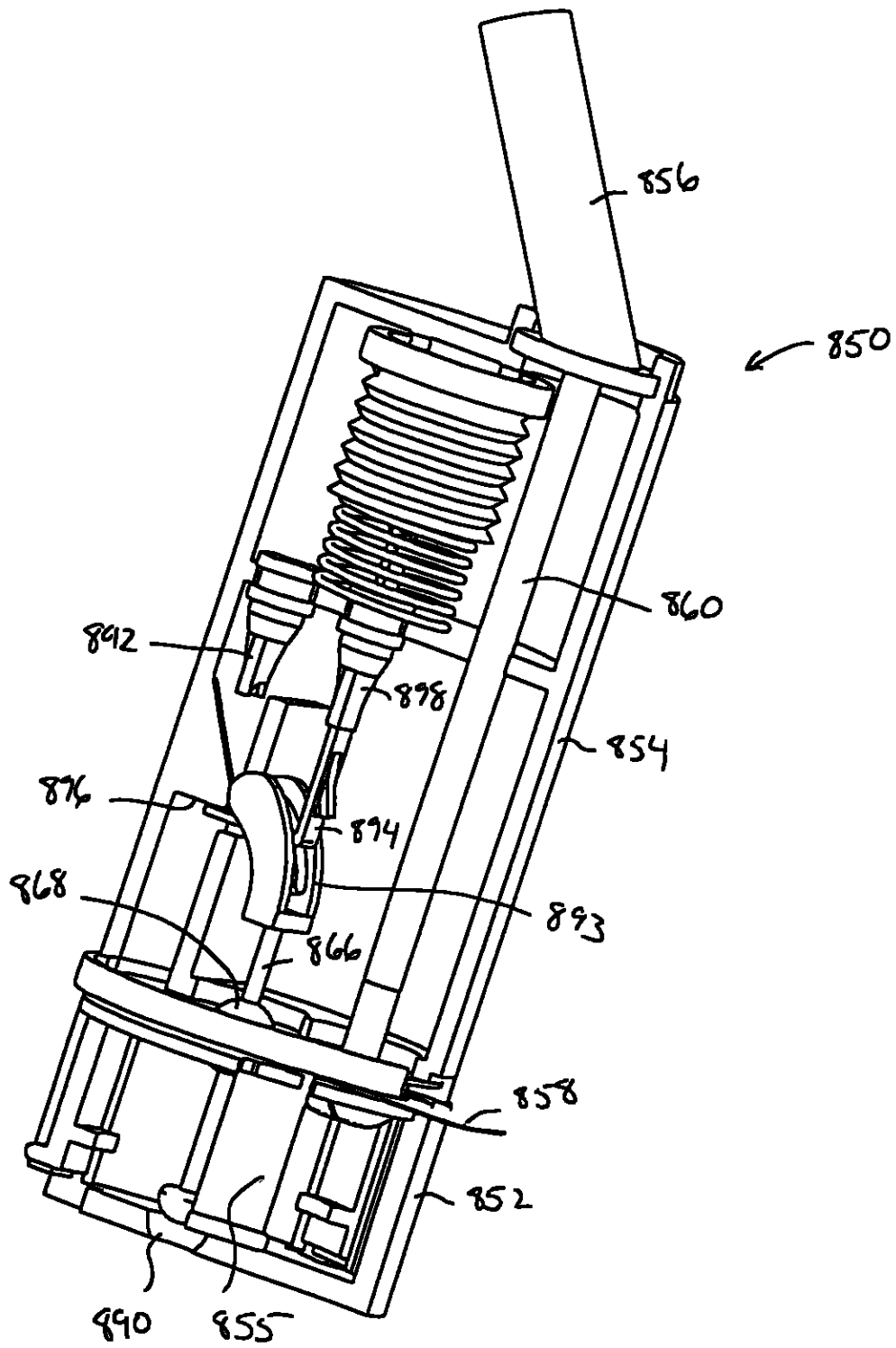


FIG 81

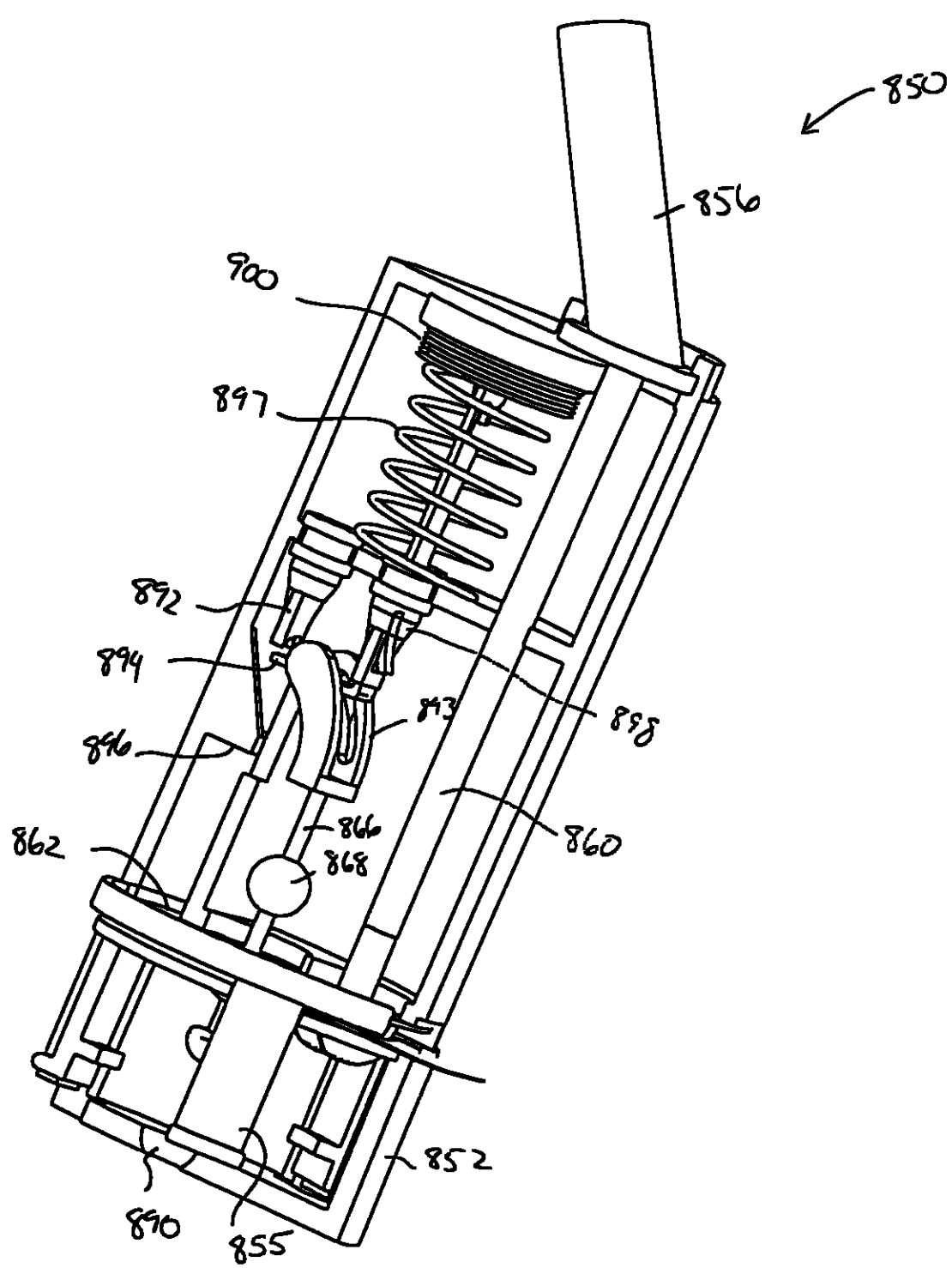


FIG 82

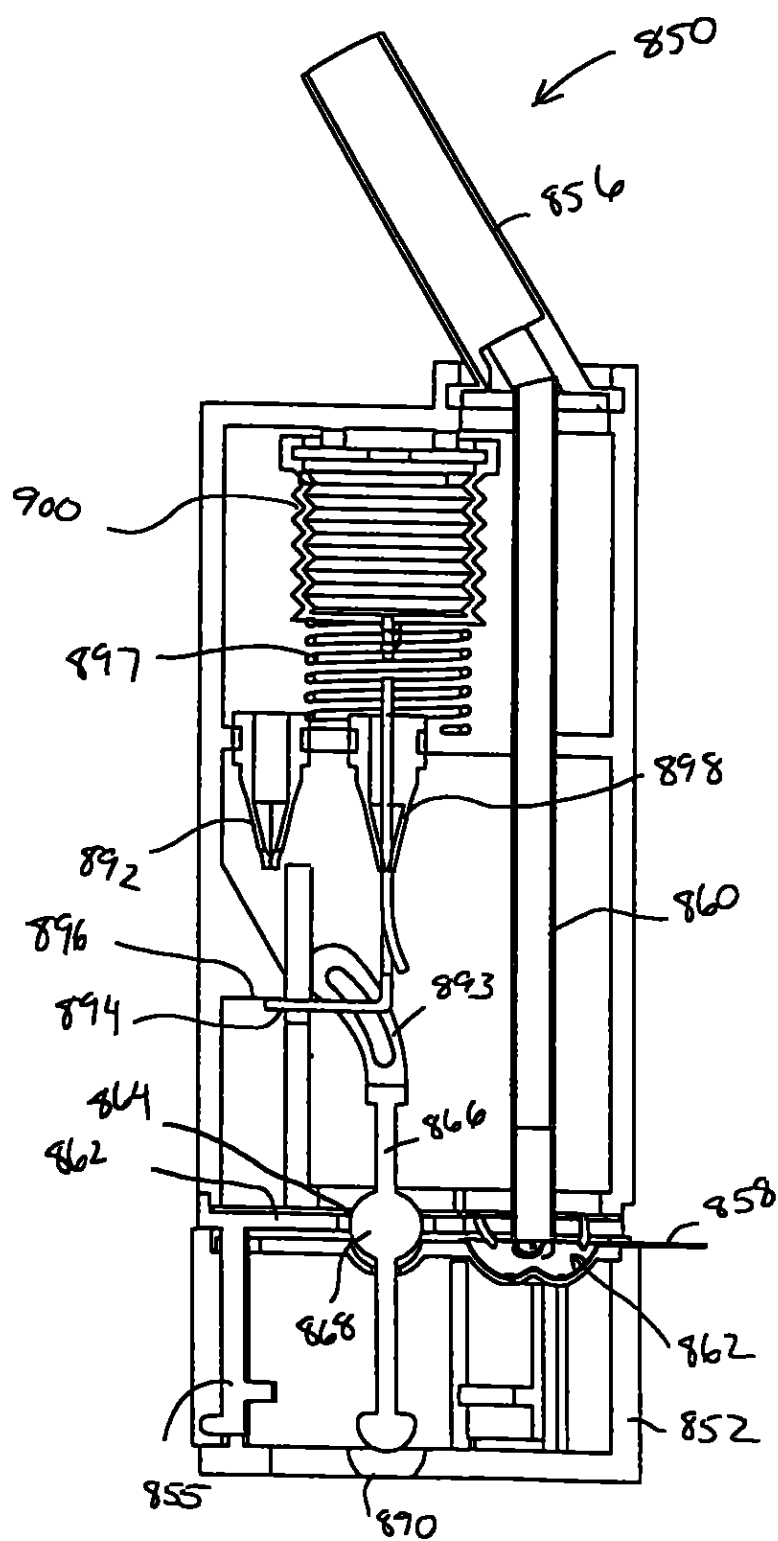


FIG 83

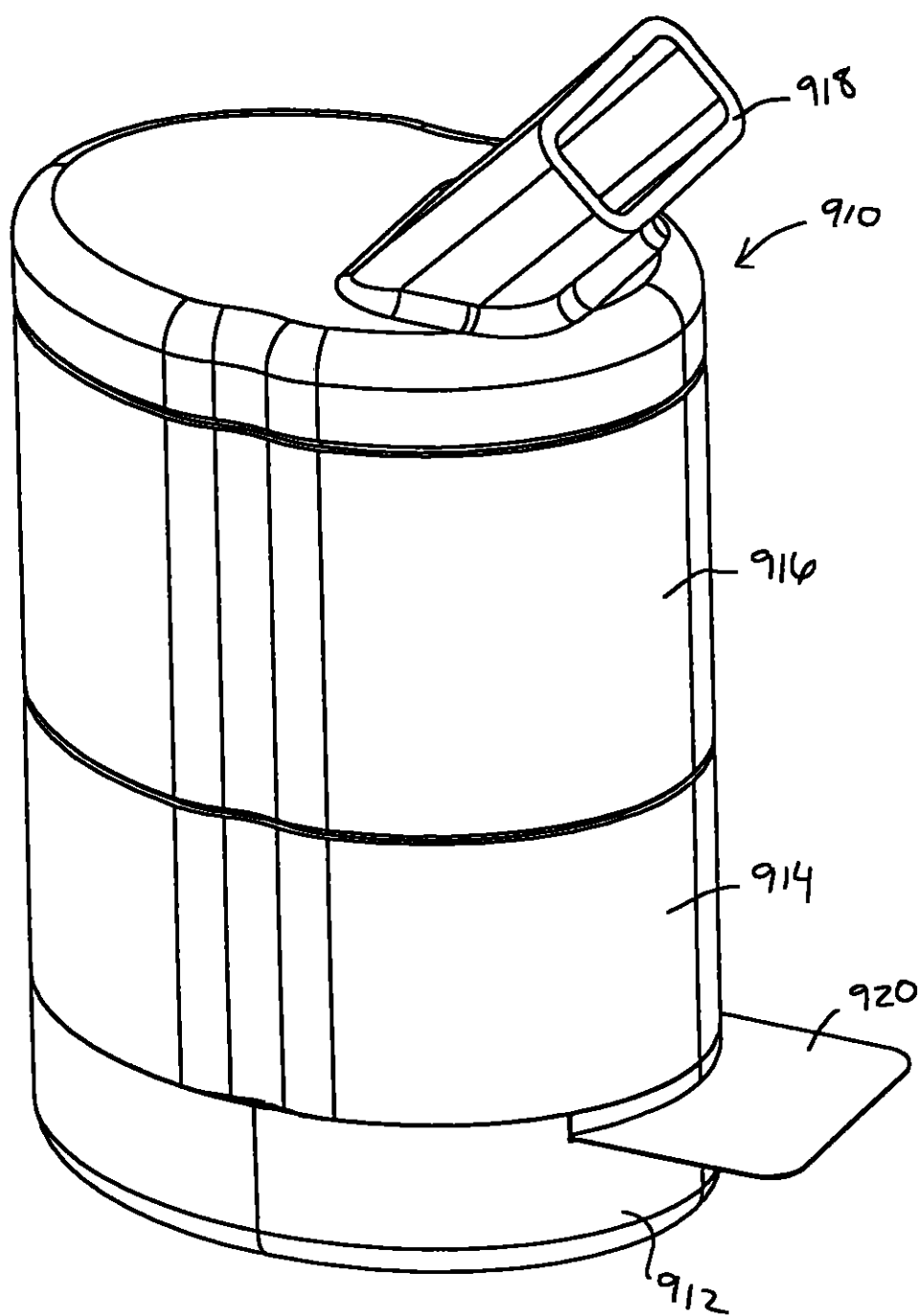


FIG 84

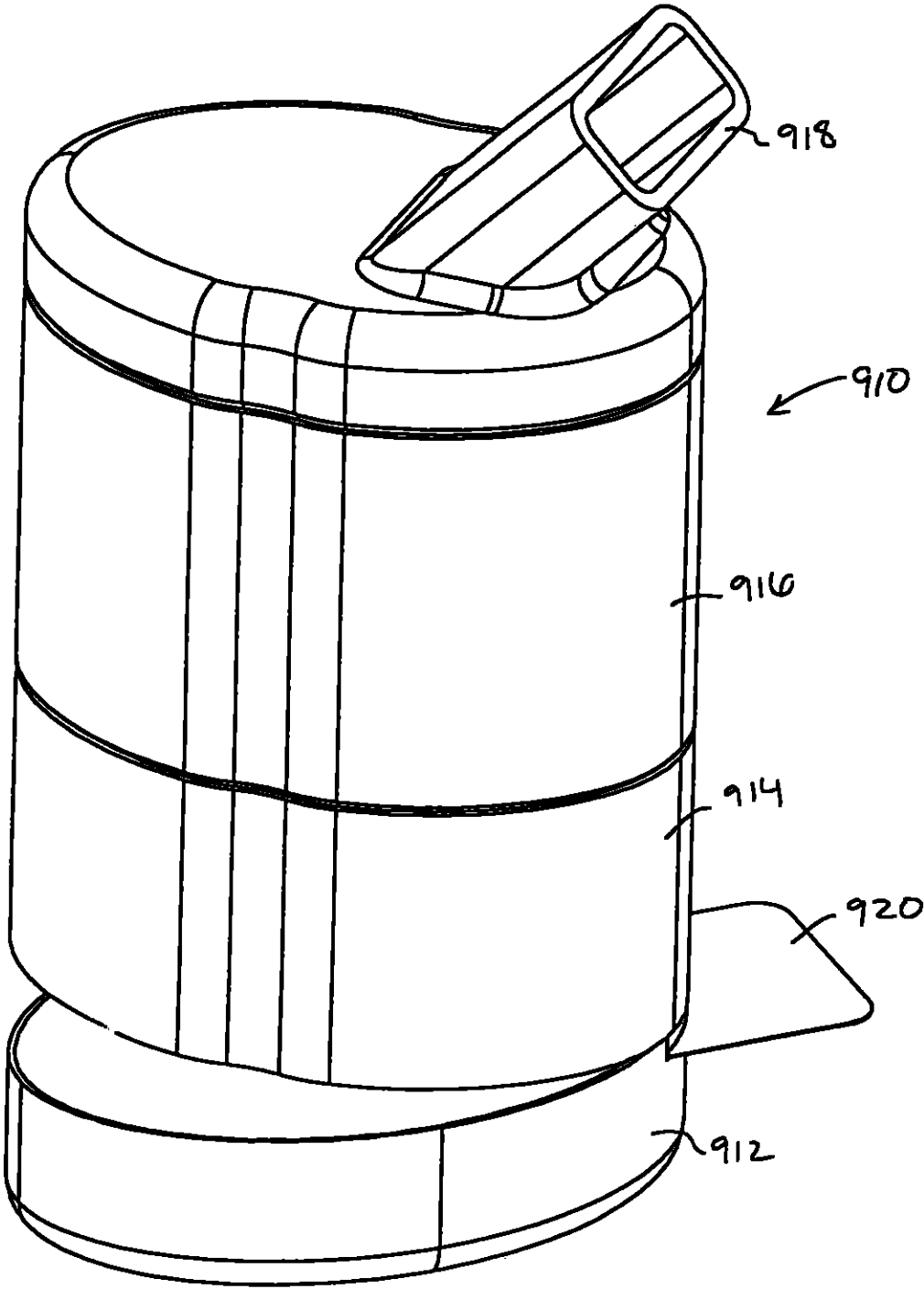


FIG 85

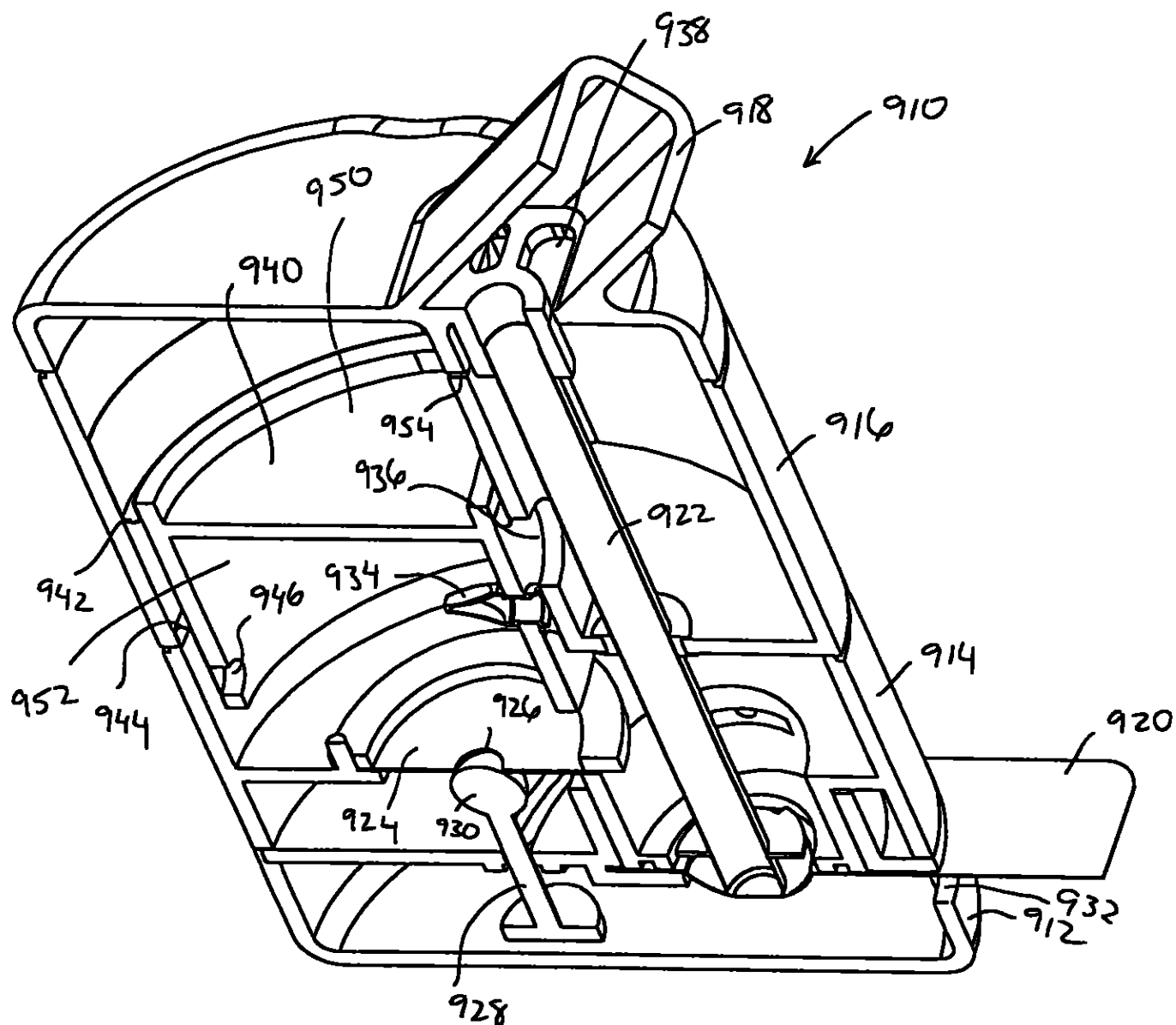


FIG 86

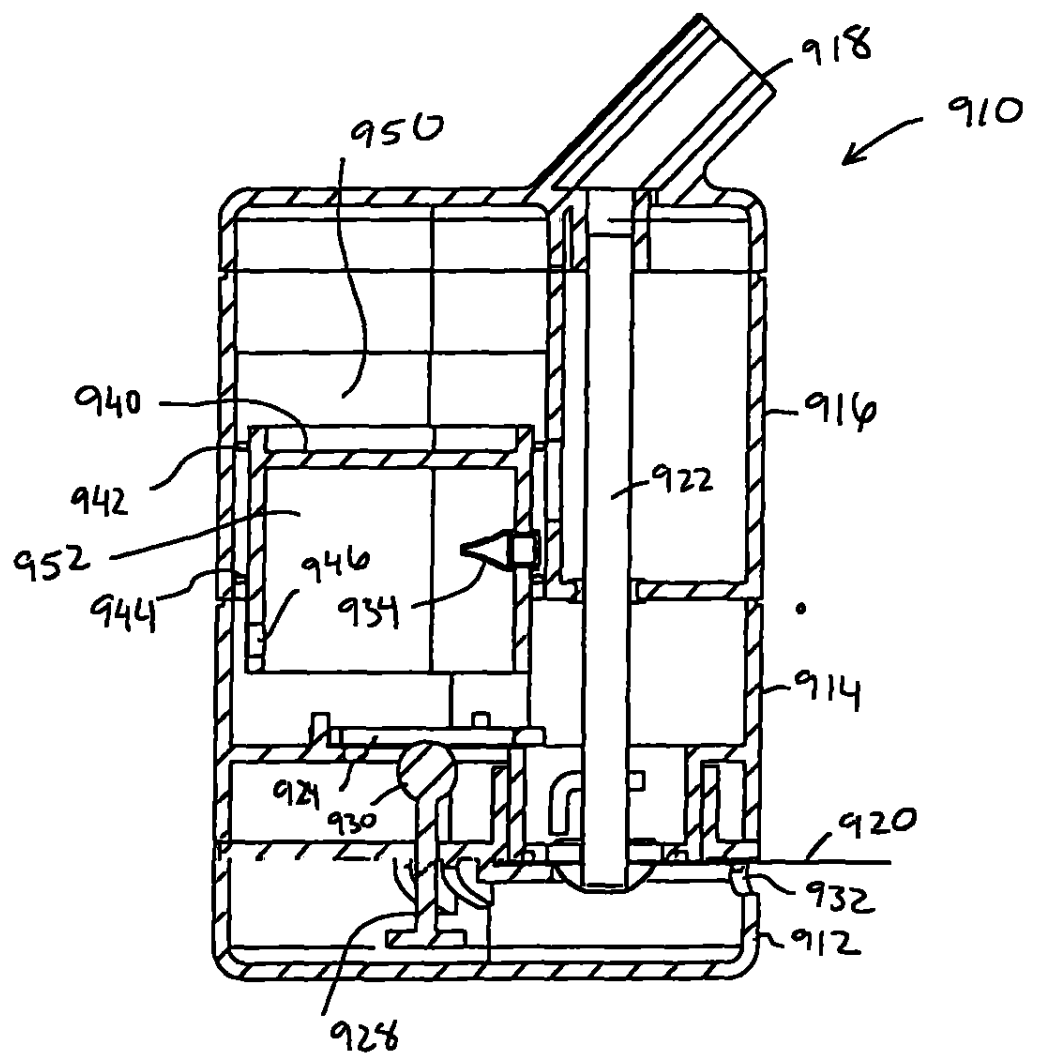


FIG 87

FIG 88

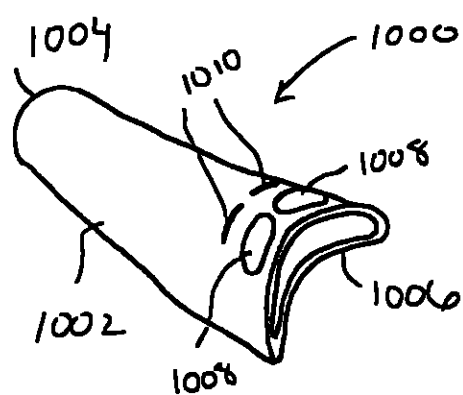
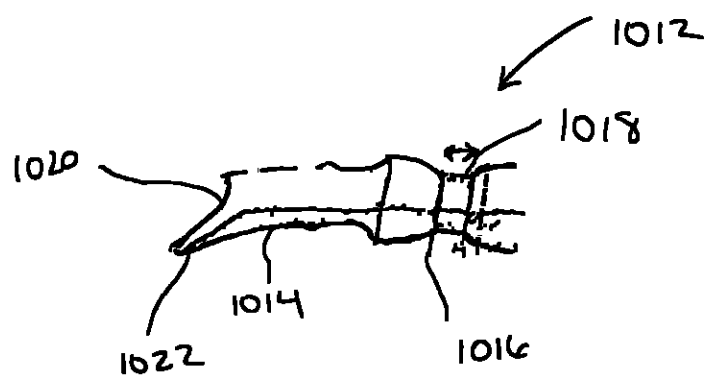


FIG 89



CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 33
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

I (we) the undersigned/Yo (nosotros) abajo firmado (s)
INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC

of/domiciliado (s) en 150 Industrial Road, San Carlos,
California 94070, United States of America,

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO tpa. 31828 GONZALO PERDOMO tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 N 72-35 Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1 del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestras) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente, en su caso o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y al se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan, y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiales.

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO tpa. 31828 GONZALO PERDOMO tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER tpa. 832, domiciled at Carrera 4 N 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall release it at such time.

In addition, I (we) hereby confer (confer) in favor of the above-named attorneys, who shall duly obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize them and empower them to represent me (us) before such authorities, in regions, courts, or without jurisdiction, especially the administrative, contencioso-administrative and judicial, as well as before Arbitration Courts, all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models, industrial designs, the registration of trademarks, trade emblems, trade varieties and denominations of origin, renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise, concede, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

ABOGADO DE OFICIO
JULIA ABILA RA DE MENDRAMITA
INTERPRETE OFICIAL
CALLE 100 No. 100 DE JUNIO DE JUNIO

in/en

Signature

Firma

© CAVELIER ABOGADOS
IMPRESO (Minuta No. + USA)



COMO NOTARIO CERTO ENCARGADO DEL CIRCUITO
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUE CON EL OR-
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 JUN 2000

PARLO MENDEZ BARRALES

CORPORATION CERTIFICATE

I the undersigned, certify the following

1 I have seen the following documents*

RESTATED ARTICLES OF INCORPORATION OF INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC
dated February 23 1994 and reincorporated in Delaware on June 6, 1998

MINUTES OF MEETING OF BOARD OF DIRECTORS OF INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC
dated March 9, 1994

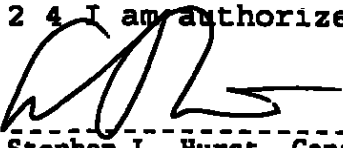
2 The above documents prove the following

2 1 INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC is a corporation legally constituted and existent in accordance with the laws of the State of ~~CALIFORNIA~~ United States of America
Delaware

2 2 That the domicile of said corporation is 150 Industrial Road
San Carlos California 94070

2 3 That the purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the purposes set forth in the charter of the corporation

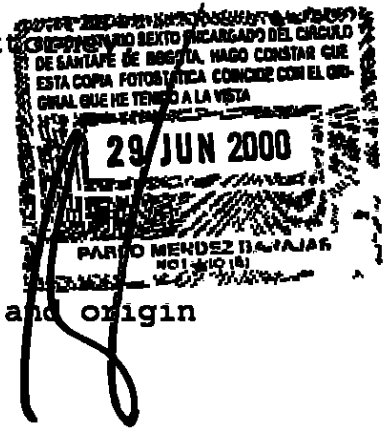
2 4 I am authorized to grant Power of Attorney



Stephen L Hurst General Counsel

(signature's Officer
of INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS INC)

*Documents must be identified with date and origin



TRANSLACION OFICIAL No. 74/160
ALBA BUI RA DE PEDRAMITA
INTERPRETE OFICIAL
CER. No. 323 OFI MIN. DE JUSTICIA



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTIAGO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENDIDO A LA VISTA

29 JUN 2000

PABLO MENDEZ UARAJAS
NOTARIO



SECRETARY OF STATE

I BILL JONES Secretary of State of the State of California, hereby certify

That, Kathy E. Honnert whose name appears on the annexed certificate of acknowledgment, proof or affidavit, was on September 09 1999 a duly commissioned qualified and acting NOTARY PUBLIC in the State of California, empowered to act as such Notary in any part of this State and authorized to take the acknowledgment or proof of powers of attorney mortgages deeds grants transfers and other instruments of writing executed by any person and to give a certificate of such proof or acknowledgment, endorsed on or attached to the instrument, and to take depositions and affidavits and administer oaths and affirmations in all matters incident to the duties of the office or to be used before any court, judge, officer or board.

I FURTHER CERTIFY that the seal affixed or impressed on the annexed certificate proof or affidavit is the official seal of said Notary Public and it appears that the name subscribed thereon is the genuine signature of the person aforesaid his (or her) signature being of record in this office

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand and the Great Seal of the State of California this 15th day of September, 1999.



BILL JONES
Secretary of State

BY O.atha

TRANSLATION OF THE
 1971-72 FISCAL YEAR
 1971-72 FISCAL YEAR

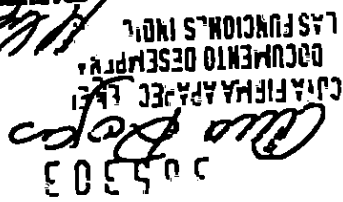
NP 24 A (Rev. 1-99) 3 of 4

DSP 10 2100

U.S. 22-

San Francisco, California

ANA V ROJAS
CONSUL DE COLOMBIA



MINISTRE DES AFFAIRES
EXTÉRIEURES

ALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California

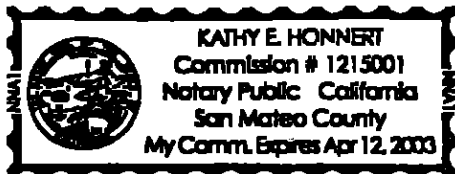
County of San Mateo } ss

On September 9, 1999 before me Kathy E Honnert, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., Jane Doe, Notary Public)

personally appeared Stephen L Hurs
Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted executed the instrument



WITNESS my hand and official seal

Kathy E Honnert
Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document _____

Document Date _____ Number of Pages _____

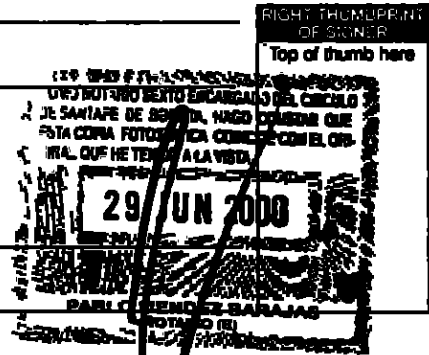
Signer(s) Other Than Named Above _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s) _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney In Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other _____

Signer Is Representing _____



TRADUCCION OFICIAL No. 99/100
HECHO POR RAJ PIEDRANTA
E OFICIAL
EN EL No. 23 DEL AYL DE ASTRON

TRADUCCION OFICIAL No 99/160 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No 323 de 1980 según consta en la escritura pública número 5883 del 22 de septiembre de 1986 de la notaría sexta (6a) de Bogotá

(Se traducen las legalizaciones adjuntas a un Poder, escrito en inglés y español otorgado por la sociedad INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS INC a los doctores Emilio Ferrero Gonzalo Perdomo Luz Clemencia de Páez y Germán Cavelier)

Dado y firmado el 9 de septiembre de 1999

(Firmado) Stephen L Hurst, Asesor Legal General

CERTIFICADO SOBRE SOCIEDAD

Yo el suscrito certifico lo siguiente

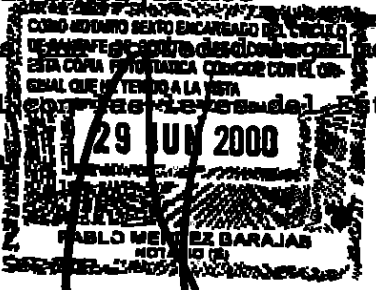
1 Ha visto los siguientes documentos *

ESTATUTOS DE CONSTITUCION REPLANTEADOS DE INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC , de fecha 23 de febrero de 1994 y reconstituídos en Delaware el 6 de junio de 1998

ACTA DE LA REUNION DE LA JUNTA DIRECTIVA DE INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS INC de fecha 9 de marzo de 1994

2 Los mencionados documentos prueban lo siguiente

2 1 Que INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS es una sociedad existente constituida y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware Estados Unidos de América



TRADUCCION OFICIAL No 99/160
CLDA 9817 "A DE PIEDRAHITA
M 110 Y 111 DE OFICINA
CER. No. 223 DEL MIN DE JUSTICIA

2 2 Que el domicilio de dicha sociedad es 150 Industrial Road San Carlos California 94070 Estados Unidos de América

2 3 Que el propósito para el cual se otorga este Poder se encuentra dentro del objeto social de la compañía expresado en los estatutos de la sociedad

2 41 Estoy autorizado para otorgar el Poder

(Firmado) Stephen L Hurst, Asesor Legal General

(Funcionario que firma por INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS INC)

*Los documentos deben identificarse con fecha y origen

CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

Estado de California

Condado de San Mateo) SS

El 9 de septiembre de 1999 ante mí KATHY E HONNERT Notario Público personalmente compareció STEPHEN L HURS a quien conozco personalmente, como la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí haber firmado el mismo en su calidad autorizada, y que por su firma en el instrumento la persona o entidad en cuyo nombre actuó firmó el instrumento

EN TESTIMONIO estampo mi firma y sello oficial

(Firmado) KATHY E HONNERT

(SELLO A TINTA KATHY E HONNERT COMISION NUMERO 1215001 - Notario Público - California Condado de San Mateo, Ni, con la comisión de Notario Sexto Encargado del Condado de Santa Fe de Bogotá, hago constar que esta copia fotostática concuerda con el original que se tiene a la vista)

OPCIONAL

(El resto del formulario se encuentra en ...)



99/160
TRANSCRIPCION OFICIAL
EN LA OFICINA DE LA SECRETARIA DE JUSTICIA
EL 12 DE ABRIL DE 2003

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO

Yo BILL JONES Secretario de Estado del Estado de California,
por el presente certifico

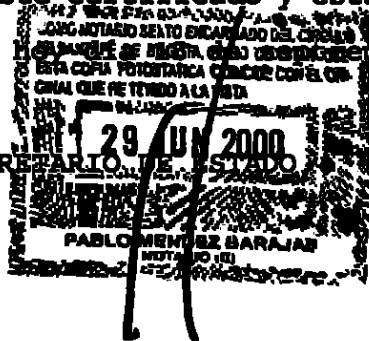
Que KATHY E HONNERT cuyo nombre aparece en el adjunto
certificado de reconocimiento prueba o declaración juramentada
era el 09 de septiembre de 1999 un NOTARIO PUBLICO debidamente
comisionado idóneo y en ejercicio en el Estado de California
facultado para obrar en calidad de Notario en cualquier parte de
este Estado y autorizado para recibir reconocimiento o prueba de
poderes hipotecas escrituras donaciones transferencias y
otros instrumentos escritos firmados por cualquier persona y
para otorgar certificados de dicha prueba o reconocimiento
adosados o adjuntos al instrumento y para recibir testimonios
y declaraciones juramentadas y tomar juramentos y afirmaciones
en todos los asuntos que tengan incidencia en los deberes de su
cargo o que se deban usar ante cualquier corte juez funcionario
o junta

ADEMAS CERTIFICO que el sello estampado o impreso sobre el
certificado anexo prueba o declaración juramentada es el sello
oficial de dicho Notario Público y demuestra que el nombre
suscrito sobre él es la firma auténtica de la persona antedicha
firma ésta que se encuentra archivada en esta oficina

En Testimonio de lo Cual firmo este certificado y estampo
el Gran Sello del Estado de California el 29 de septiembre
de 1999

(Firmado) BILL JONES

- SECRETARIO DE ESTADO



99/160
RECEIVED
JUN 13 11 11 AM '00
CLERK OF THE COURT
COUNTY OF LOS ANGELES

Por (Firmado) O ATHA -Sello a tinta de la Oficina del
Secretario de Estado

(ADHERIDO COMO SELLO DE OBLEA SE ENCUENTRA EL GRAN SELLO DEL
ESTADO DE CALIFORNIA)

EN ESPAÑOL Autenticación por el Consulado General de Colombia
en San Francisco, No 3003, del 22 de Septiembre de 1999

Pagado el Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de
US\$22

Autenticación de la firma del Cónsul por el Ministerio de
Relaciones Exteriores Número 365303 del 6 de Octubre de 1999
suscrita por el Jefe de Legalizaciones

Es TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en
los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual
me remito

Santafé de Bogotá 7 de Octubre de 1999

Hilda Guiraldo Piedrahíta
TRANSCRIPCION OFICIAL No. 99/160

ELIDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
C.C. No. 823 DEL MIN. DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

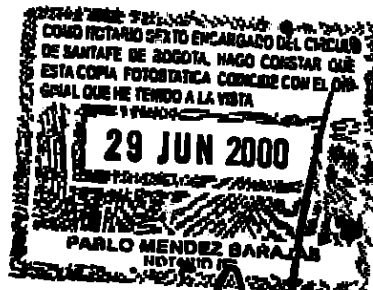
1999 OCT - 8 10 30 AM

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

1-801-008-1

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

11/3/1992 8 B
Hilda Aguilera
CUBA FIRMA P. MENDEZ EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



PAULO AGUIRRE
de Villavieja
CANTAFRIMA REGISTRADA PLR
08 JUL 1999

PAULO AGUIRRE
BARAJAS

28 JUN 2000
PAULO MENDEZ BARAJAS

FOLIO 106 EXTRACTO PIA POLICIA



187
184

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00048974 00000000 Folios. 187
Fecha (MM) 2000-06-29 17:14:42
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 900.76089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 38,114
FECHA UNIO 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOS TAMPE	TIPO PAGO	CANAL	SUCURSAL	CUENTA	Nº PAGO	PAGO
CAJERO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	0 0 00 10 6	2766337	2,07,446.00

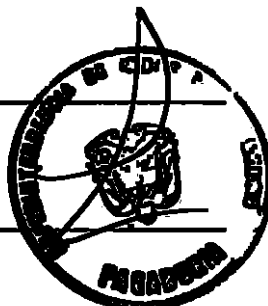
*** CONCEPTO ***

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	DEPOSITO DE SOL DE PATENTE DE N	600,000.00
	TOTAL	600,000.00

ON DE SOLICITUDES Nº 1 Y PAGO

RECIBO DE

DE CASH APLICACION AL EXPEDIENTE



001 09101-801-011-5

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C Colombia

128
185

PC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

— SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO —

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Radicación : 00048374 00000000

Folios. 187

Fecha (AMD) 2000-06-29 17 14 42

Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

• ☒ Nombre e identificación del Solicitante

[]

• ☒ Nombre e identificación del Inventor

[]

• ☒ Título o nombre de la Invención

[]

• ☒ Descripción

[]

• ☒ Revindicaciones

[]

114

• ☒ Resumen

[]

• ☒ Comprobante de Pago

[]

187

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

• Nombre e identificación del peticionario

[]

• Nombre e identificación del inventor o diseñador

[]

• Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

[]

• Representación gráfica

[]

• Comprobante de pago

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-48974

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344 art 14-a)

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó en forma correcta la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad al momento de radicar la solicitud nacional

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4 D-3 Convenio de París Concepto 5 de enero de 1989 S.I.C.)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

BSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad

En consecuencia se conceptúa que esta solicitud

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA
EXPEDIENTE No 00048914CONCEPTO TÉCNICO No 1139CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES B25B1/00Practicado el examen de acuerdo lo establece el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que la presente solicitud de *patente de invención*

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8 Art 13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Art 13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
- SI ☐ NO ☒ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 del 94)
- SI ☐ NO ☒ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art. 14-c junto con el Dto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones en forma correcta que precisen la materia para la cual solicita protección mediante la patente (Art 13-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 de Dto 117 del 94
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 del 94
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta de archivo temático (forma P 104) en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del Art 4 del Dto 117 del 94)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta de archivo de propietarios (forma P 105) en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del Art 4 del Dto 117 del 94)

SI ☐ NO ☒**CUMPLE CON LOS REQUISITOS DE FORMA**OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ Ver hoja(s) anexa(s)EXAMINADOR TÉCNICO **14**Santa Fe de Bogotá, D.C., Julio 09 de 2000

178

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PATENTES
PRIMER EXAMEN DE FORMA**

EXPEDIENTE No 00048974

TITULO SISTEMAS Y METODOS PARA AEROLIZAR FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES

B 05 B 1/00

FOLIO No 191

La solicitud presenta defectos de forma en los siguientes aspectos

1 Los dibujos no fueron elaborados conforme lo establece el artículo 14-c de la Decisión 344 junto con el artículo 4-d del Decreto 117 de 1994 Los dibujos presentados no son nítidos y no son elaborados técnicamente Se sugiere presentar nuevas dibujos nítidos y elaborados técnicamente

2 Debe presentar los artes finales, dos copias en tamaño 12cm por 12cm en papel fotográfico o mantequilla para publicación con el extracto y una de 6cm por 6cm para anexar a la tarjeta blanca

3 La solicitud contiene unidades expresadas en un sistema distinto al exigido Se sugiere elaborar la correspondiente conversión al Sistema Internacional de Unidades con base en la norma 1000 de Icontec

Examinador Técnico de Patentes		Fecha
Código No 14	Jefe División Nuevas Creaciones	07 / 07 /2000

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-48974

AUTO 2278

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO, como apoderado de la Sociedad solicitante en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena requérese al solicitante para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D C a los 25 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C, 27 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA