



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

(11) BR 112015017184-2 B1



(22) Data do Depósito: 17/01/2014

(45) Data de Concessão: 30/11/2021

(54) Título: ELEMENTO DE PERFURAÇÃO DE AMPOLA, E, DISPOSITIVO DE INALAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61M 15/00.

(30) Prioridade Unionista: 23/01/2013 GB 1301192.9.

(73) Titular(es): VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED.

(72) Inventor(es): PETER WILSON; ANDREAS MELINIOTIS.

(86) Pedido PCT: PCT GB2014050132 de 17/01/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/114916 de 31/07/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/07/2015

(57) Resumo: ELEMENTO DE PERFURAÇÃO DE AMPOLA, E, DISPOSITIVO DE INALAÇÃO. Um elemento de perfuração de ampola para puncionar a tampa de uma ampola contendo uma dose de medicamento para inalação por um usuário é descrito. Ele compreende um corpo tendo uma superfície e uma abertura na superfície para passagem de ar, ou para a passagem de um medicamento arrastado no ar, através do corpo. O corpo inclui um par de dentes de corte espaçados verticais a partir da superfície em uma relação espaçada lado a lado, cada dente de corte se projetando em forma de cantiléver sobre dita abertura e cada um tendo uma borda de corte distal em uma extremidade livre remota de dita superfície. A borda de corte distal de cada dente é configurada para iniciar uma fenda em uma tampa de ampola quando pressão é aplicada à tampa de ampola pelos dentes e os dentes são espaçados um do outro de forma que as fendas separadas cortadas pela borda de corte distal se propagam uma na direção da outra entre os dentes à medida em que os dentes continuam a penetrar a tampa de ampola. O par de dentes de corte espaçados forma uma única fenda em uma (...).

“ELEMENTO DE PERFURAÇÃO DE AMPOLA, E, DISPOSITIVO DE INALAÇÃO”

Descrição

[001] A presente invenção se refere a um elemento de perfuração de ampola para um dispositivo de inalação de pó seco. Em particular, ela se refere a um elemento de perfuração para puncionar a tampa de película de uma ampola que contém uma dose individual de medicamento para inalação por um usuário do dispositivo de inalação.

[002] Liberação oral ou nasal de um medicamento usando um dispositivo de inalação é um método particularmente atrativo de administração de droga, já que estes dispositivos são relativamente fáceis para um paciente usar discretamente em público. Assim como liberação de medicamento para tratar doenças locais das vias aéreas ou outros problemas respiratórios, eles têm sido usados mais recentemente também para liberar drogas na corrente sanguínea através dos pulmões, dessa forma evitando a necessidade de injeções hipodérmicas.

[003] É comum para formulações de pó seco serem pré-embaladas em ampolas, cada uma delas contém uma dose única de pó que foi precisamente e consistentemente medida. A ampola protege cada dose do ingresso de umidade e penetração de gases tais como oxigênio em adição a blindar a dose da luz e de radiação UV, todos os quais podem ter um efeito prejudicial no medicamento e na operação de um inalador usado para liberar o medicamento para o paciente.

[004] Uma embalagem de ampola geralmente compreende uma base tendo uma ou mais cavidades espaçadas definindo ampolas para receber doses individuais de medicamento e uma tampa na forma de uma folha geralmente plana que é vedada na base exceto na região das cavidades. O material da base é tipicamente um laminado compreendendo um polímero em contato com a droga, uma camada de alumínio temperado suave e uma camada de

polímero externa. O alumínio fornece a barreira à umidade e ao oxigênio, enquanto que o polímero auxilia na adesão do alumínio à laca de vedação a quente e fornece uma camada relativamente inerte em contato com a droga. Alumínio temperado suave é maleável de forma que pode ser formado a frio em um formato de ampola. Ele tem tipicamente $45\mu\text{m}$ de espessura. A camada externa de polímero fornece força adicional e dureza para o laminado.

[005] O material da tampa é tipicamente um laminado compreendendo uma laca de vedação a quente, uma camada de alumínio enrolados duramente. A camada de laca de vedação a quente se une à camada de polímero da base de lâmina laminada durante a vedação a quente para fornecer uma vedação em torno do topo da cavidade da ampola. A lâmina temperada dura é relativamente frangível para permitir se ela seja perfurada facilmente por uma parte de um elemento de perfuração de um dispositivo de inalação, para criar uma ou mais aberturas na tampa. Estas aberturas permitem que o ar ou gás fluam através da ampola, dessa formando arrastando o pó seco e fazendo com que ele seja removido da ampola. O pó pode ser então desaglomerado para formar uma nuvem respirável e ficar disponível para inalação pelo usuário.

[006] Dispositivos de inalação que recebem uma embalagem de ampola ou tira de ampolas são conhecidos. Atuação do dispositivo faz com que um mecanismo indexe e perfure uma ampola, de forma que quando o dispositivo é usado, ar é puxado através da ampola arrastando a dose, que é então transportado para fora da ampola através do dispositivo e pelas vias aéreas do paciente para dentro dos pulmões. Um tal dispositivo é conhecido de uma patente europeia do próprio Requerente No. 1684834B 1, que é incorporada aqui em sua totalidade como referência.

[007] O fluxo de ar pode ser criado pela inalação do usuário. Tais dispositivos inaladores são geralmente conhecidos como dispositivos passivos. Alternativamente, o inalador pode incluir uma fonte de energia tal

como uma bomba mecânica ou uma lata de gás pressurizado para gerar pressão ou sucção. O fluxo de ar ou gás nestes dispositivos ativos pode potencialmente ser maior que em um dispositivo passivo, e mais repetível. Isto pode dar esvaziamento da ampola melhor e mais consistente.

[008] Foi descoberto que é difícil controlar o tamanho e a configuração da abertura que é perfurada em uma tampa de ampola por que a lâmina nem sempre rasga ou se rompe de uma forma consistente. No entanto, os meios através dos quais a ampola é perfurada é de importância crítica no desempenho de um dispositivo de inalação de pó seco.

[009] É comum que problemas ocorram por que, quando a tampa é perfurada, abas de lâmina são formadas que são empurradas para dentro da ampola. Estas podem tanto prender pó na ampola ou tornar a abertura obscura. Será apreciado que é benéfico formar uma abertura grande na tampa da ampola para permitir fluxo de ar suficiente através da ampola, e para permitir a remoção de aglomerados que possam ter se formado no pó durante o armazenamento. No entanto, uma grande abertura na ampola significa que as abas de lâmina são grandes e então são mais prováveis de prender pó e impedir o fluxo de ar. Adicionalmente, mais pó pode ser preso dependendo da orientação na qual o dispositivo está sendo segurado quando a perfuração acontece.

[0010] Embora o pedido prévio do próprio Requerente EP1868674A, que está incorporado aqui como referência, forneça um membro de perfuração de ampola que aborda o problema do pó ser preso na ampola por uma aba de lâmina na tampa da ampola, muitos pós são particularmente aderentes por natureza e formam aglomerados na ampola que pode ainda ficar presos facilmente do que pós menos aderentes onde aglomerados são formados menos facilmente. Portanto, há um desejo para minimizar a possibilidade de o pó ficar preso atrás de uma aba de lâmina, particularmente quando a dose é formada a partir de um pó mais aderente que é mais fácil de aglomerar. Há

também o desejo de fornecer um elemento de perfuração de ampola que forneça uma perfuração mais consistente e no qual a probabilidade de o pó ficar preso é menos dependente da orientação na qual o inalador está quando a perfuração ocorre.

[0011] A presente invenção procura fornecer um elemento de perfuração de ampola que assegura fluidez de ar através da ampola e evita ou reduz a quantidade de pó que pode ficar presa atrás das abas de lâmina criadas na tampa da ampola quando a tampa da ampola é perfurada.

[0012] De acordo com a invenção, é fornecido um elemento de perfuração de ampola para puncionar a tampa de uma ampola contendo uma dose de medicamento para inalação por um usuário, dito elemento de perfuração de ampola compreendendo um corpo tendo uma superfície e uma abertura na superfície para a passagem de ar, ou a passagem de um medicamento arrastado pelo ar, através do corpo, em que o corpo inclui um par de dentes de corte espaçados ao longo da superfície em uma relação de espaçamento lado a lado, cada dente de corte projetando em forma de cantiléver sobre dita abertura e cada um tendo uma aba de corte distal em uma extremidade livre remota da superfície, a aba de corte distal de cada dente sendo configurada para iniciar uma fenda em uma tampa de ampola quando pressão for aplicada à tampa de ampola pelos dentes, os dentes sendo espaçados um do outro de forma que as fendas separadas cortadas pela aba de corte distal de cada dente se propagam uma na direção da outra entre os dentes, à medida que os dentes continuam a penetrar a tampa da ampola, dito par de dentes de corte espaçados formando uma única fenda em uma tampa de ampola que define uma aba única que é dobrada dentro da ampola pelos dentes.

[0013] Como apenas uma única aba é formada como resultado do uso deste elemento de perfuração, há menos chance de o pó ficar preso do que se houvesse múltiplas abas.

[0014] Em uma modalidade, cada dente compreende uma porção vertical que se estende a partir da superfície adjacente para, ou de, uma periferia da abertura e uma porção de cantiléver que se estende de uma extremidade superior da porção vertical e se projeta para fora sobre dita abertura.

[0015] Preferivelmente, os dentes são simétricos em torno de uma linha se estendendo entre os dentes.

[0016] Em algumas modalidades, a abertura possui uma primeira e uma segunda abas opostas e os dentes ficam vertical em relação à superfície adjacente à primeira borda e se projetam em forma de cantiléver na direção da segunda borda de tal forma que a borda de corte distal está mais próxima da segunda borda do que da primeira borda.

[0017] Preferivelmente, cada dente compreende um vértice que se encontra na borda de corte distal e que inicialmente punciona uma tampa de ampola, dita borda de corte distal se estendendo para longe do vértice de cada dente em ambas as direções e em um ângulo na direção da superfície.

[0018] Uma primeira parte da borda de corte distal de cada dente se estende a partir do vértice na direção do vértice do outro dente.

[0019] Preferivelmente, ditas partes da primeira borda de corte distal de cada dente são configuradas de forma que uma fenda cortada pela primeira parte de borda de corte distal de cada dente se propaga uma na direção da outra, à medida que os dentes penetram uma tampa de ampola para formar uma única fenda se estendendo entre o vértice de cada dente.

[0020] Em uma modalidade preferida, dita primeira parte de borda de corte distal de cada dente é configurada de forma que a fenda se estendendo entre o vértice de cada dente é linear.

[0021] Preferivelmente, uma segunda parte da borda de corte distal de cada dente se estende a partir do vértice na direção longe do outro dente.

[0022] Uma borda de corte secundária preferivelmente se estende a

partir do vértice de cada dente ao longo da porção em cantiléver na direção da porção vertical. A borda de corte secundária pode se estender a partir do vértice em um ângulo em direção à superfície.

[0023] Preferivelmente, as bordas de corte secundárias dos respectivos dentes se estendem em um ângulo distante uma da outra.

[0024] Cada dente tem uma faceta angulada limitada pela dita primeira parte da borda de corte distal se estendendo a partir do vértice de um dente na direção de outro dente, e sua borda de corte secundária.

[0025] Cada dente tem uma segunda faceta angulada limitada pela dita segunda parte da borda de corte distal se estendendo a partir do vértice de um dente na direção de outro dente, e sua borda de corte secundária.

[0026] Preferivelmente, a primeira parte da borda de corte distal de cada dente se estende a partir do vértice em direção à dita superfície em um ângulo no qual a segunda parte da borda de corte distal de cada dente se estende a partir do vértice na direção de dita superfície.

[0027] Em uma modalidade preferida, a abertura na superfície compreende uma primeira abertura e o par de dentes de corte espaçados compreende um primeiro par de dentes de corte espaçados, um segundo par de dentes espaçados, o corpo compreendendo uma segunda abertura na superfície, um segundo par de dentes espaçados verticais a partir da superfície em uma relação lado a lado espaçada, cada dente de corte do segundo par se projetando em forma de cantiléver sobre dita segunda abertura e cada um tendo uma borda de corte distal de cada segundo dente sendo configurada para iniciar uma fenda em uma tampa de ampola quando pressão for aplicada a uma tampa de ampola pelos primeiros dentes, os segundos dentes sendo espaçados um do outro de forma que uma fenda cortada pela borda de corte distal de cada segundo dente se propaga na direção uma da outra entre os segundos dentes, à medida em que os segundos dentes continuam a entrar na ampola de forma que uma única fenda é formada na tampa da ampola pelo

dito segundo par de dentes de corte espaçados que define uma única aba que é dobrada para dentro da ampola pelos segundos dentes.

[0028] Preferivelmente, o primeiro e segundo pares de dentes de corte espaçados são posicionados em uma relação de sucessão de forma que o primeiro par de dentes de corte espaçados se projeta em forma de cantiléver sobre a primeira abertura em uma direção oposta à direção na qual o segundo par de dentes de corte espaçados se projeta em forma de cantiléver sobre a segunda abertura.

[0029] O corpo pode ser configurado de forma que a primeira abertura forma uma passagem para o fluxo de ar através do corpo e para dentro de uma ampola perfurada e a segunda abertura forma uma passagem para o fluxo de ar e medicamento arrastado em dito ar para fora de dita ampola perfurada.

[0030] Modalidades da presente invenção serão agora descritas, com referência aos desenhos anexos, nos quais:

[0031] FIGURA 1 é uma vista em perspectiva ampliada de um elemento de perfuração de ampola de acordo com uma modalidade da invenção;

[0032] FIGURA 2 é uma vista plana de topo ampliada do elemento de perfuração de ampola mostrado na Figura 1;

[0033] FIGURA 3 é uma elevação lateral ampliada do elemento de perfuração de ampola mostrado nas Figuras 1 e 2 em uma posição na qual uma ampola foi perfurada em mostrando uma ampola em esboço; e

[0034] FIGURA 4 é uma vista plana de topo ampliada do elemento de perfuração de ampola e esboço da ampola mostrados na Figura 3;

[0035] Referindo-se agora às Figuras 1 a 4 e à Figura 1 em particular, é mostrado um elemento de perfuração de ampola 1 de acordo com uma modalidade da presente invenção compreendendo um corpo 2 tendo uma superfície confrontante de tampa de ampola 3 com uma primeira e uma

segunda aberturas 4, 5 na mesma. A primeira abertura 4 forma um trajeto de fluxo de ar limpo e não cheio de droga em uma ampola perfurada 6 (ver Figuras 3 e 4) enquanto que a segunda abertura 5 forma um trajeto de fluxo de ar cheio de droga fora da ampola 6. O corpo 2 tem um canal de fluxo 7 se estendendo da segunda abertura 5 para direcionar o ar cheio de droga que passou através da segunda abertura 5 para dentro de um bocal de um dispositivo de inalação de pó seco (não mostrado).

[0036] Um par de dentes adjacente 8,9 posicionados em uma relação lado a lado espaçados vertical a partir da borda ou periferia 10 do primeiro orifício 4 e sobressai a primeira abertura 4. Cada dente 8, 9 é simétrico em torno de um plano se estendendo entre os dentes 8, 9 que é perpendicular à superfície 3. Cada dente 8, 9 tem uma porção de base geralmente vertical 11 que fica vertical a partir da superfície 3 do corpo 2. Uma porção em cantiléver 12 se estende a partir da porção de base vertical 11 e tem uma extremidade livre que é suspensa sobre a primeira abertura 4. A porção em cantiléver 12 é, portanto, suportada apenas em uma extremidade pela porção de base vertical 11 e se estende para fora sobre a primeira abertura 4 sem quaisquer outros meios de suporte.

[0037] A abertura 4 pode ter uma primeira e uma segunda bordas opostas 10a, 10b com a porção de base 11 de cada dente 8, 9 se estendendo verticalmente a partir da primeira borda 10a. A porção em cantiléver 12 então se estende a partir do topo da porção de base 11 transversal à abertura 4 por pelo menos metade da distância entre a primeira e a segunda bordas opostas 10a, 10b e, preferivelmente, por pelo menos dois terços da distância entre a primeira e a segunda bordas opostas 10a, 10b.

[0038] Uma borda de corte primária distal 13, 14 é formada na extremidade livre de cada porção em cantiléver. Um vértice 15 está colocado sobre a borda de corte distal 13, 14 e uma primeira parte da borda de corte distal 13 se estende a partir do vértice 15 de cada dente 8, 9 na direção do

vértice 15 do outro dente 8, 9. O vértice 15 representa o ponto mais alto de cada dente 8, 9 a partir da superfície 3 do corpo 2 e as primeiras partes de borda de corte distal 13 são anguladas para longe do vértice 15 na direção da superfície 3. À medida em que os dentes 8, 9 são espaçados um do outro, a primeira parte de borda de corte distal 13 de cada dente 8, 9 não se encontram, mas são espaçadas por uma distância ("X" na Figura 1) entre elas. Se uma linha reta fosse desenhada do vértice 15 de um dente 8, 9 até o vértice 15 do outro dente 8, 9, a primeira parte de borda de corte distal 13 seria colocada na mesma linha, isto é, as primeiras partes de borda de corte distal 13 estão em alinhamento linear uma com a outra.

[0039] Uma segunda parte de borda de corte 14 se estende para longe de cada vértice 15 em uma direção oposta à primeira parte de borda de corte 13. A segunda parte de borda de corte 14 também é angulada para longe do vértice 15 na direção da superfície 3, mas o ângulo é mais íngreme do que o ângulo no qual as primeiras partes de borda de corte 13 se estendem em relação à superfície 3. Se a linha acima mencionada fosse estendida para além do vértice 15 de um dente 8, 9 em cada direção, então a primeira parte de borda de corte distal 14 também seria colocada na mesma linha, isto é, as primeiras partes de borda de corte distal 13,14 estão em alinhamento linear uma com a outra.

[0040] Uma borda de corte secundária 16 se estende a partir do vértice 15 ao longo do comprimento da porção em cantiléver 12 na direção da porção vertical. A borda de corte secundária 16 também é angulada para longe do vértice 15 na direção da superfície 3.

[0041] Cada dente 8, 9 tem uma primeira faceta ou face angulada 17 que é limitada pela primeira parte de borda de corte primária 13 e pela borda de corte secundária 16, ambas se estendendo a partir do vértice 15. Uma segunda faceta angulada 18 é limitada pela segunda parte de borda de corte primária 14 e pela borda de corte secundária 16. A segunda faceta angulada

18 está angula na direção da superfície 3 em um ângulo que é mais íngreme que o ângulo no qual a primeira faceta angulada 17 está angulada na direção da superfície 3.

[0042] Como mostrado na Figura 1, há duas aberturas adjacentes 4, 5 tendo um par de dentes 8, 9 que têm a mesma forma como descrito acima. O par de dentes 8, 9 associado com uma abertura 4 são arranjados em uma relação para trás ao par de dentes 8, 9 associado com a outra abertura 5. No entanto, em uma modalidade alternativa, pode haver apenas uma abertura no corpo e um par de dentes 8, 9 associado com aquela abertura ou, duas aberturas 4, 5 mas uma abertura pode alternativamente ser fornecida com uma forma diferente dos dentes ou do perfurador.

[0043] Quando o elemento de perfuração como mostrado na Figura 1 é montado em um dispositivo de inalação de pó seco e o dispositivo é operado para perfurar uma tampa de ampola, a superfície 3 do corpo 2 é movida na direção de uma tampa de ampola 6a (ver Figura 3) de uma ampola 6 para ser perfurada. Idealmente, o elemento de perfuração 1 é movido na direção da tampa de ampola 6a de forma que a superfície 3 e o plano da tampa de ampola 6a permanece paralelo um ao outro, embora o elemento de perfuração 1 possa estar montado pivotadamente, nesse caso ele não estará perfeitamente paralelo ao plano da tampa de ampola 6a, à medida em que ele começam a entrar na tampa da ampola 6a.

[0044] O vértice 15 de cada dente 8, 9 faz uma incisão inicial na tampa da ampola 6a à medida que o vértice 15 está na maior distância da superfície 3. À medida que os dentes 8, 9 penetram mais através da tampa de ampola 6a, a borda de corte distal 13, 14 de cada dente 8, 9 forma uma fenda. A primeira parte 13 da borda de corte distal forma uma fenda que se estende do vértice 15 na direção do vértice 15 do outro dente 8, 9 e a borda de corte secundária 16 de cada dente 8, 9 corta uma fenda se estendendo em direção longe do vértice 15 ao longo da porção em cantiléver 12 na direção da borda

da tampa de ampola 6a a partir da qual o dente 8, 9 fica vertical. À medida que os dentes 8, 9 continuam a penetrar a tampa da ampola 6a, a fenda formada pela primeira parte 13 da borda de corte distal de cada dente 8, 9 se propaga ou se rompe verticalmente o interstício "X" de forma a juntar as fendas formadas por cada primeira parte de borda de corte distal 13 e então uma única fenda contínua formada pelas bordas de corte secundárias 16 e a primeira parte das bordas de cortes distais 13 de cada dente 8, 9 é criada. À medida em que os dentes 8, 9 penetram mais através da tampa 6a de uma ampola, uma aba única é formada, a qual é dobrada na ampola 6 pelos dentes 8, 9.

[0045] Uma variedade de medicamentos pode ser administrada sozinha pelo uso do inalador incorporando um elemento de perfuração de ampola de acordo com a invenção. Tais medicamentos incluem os que são adequados para o tratamento de asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), infecções respiratórias, rinite, rinite alérgica, doenças e distúrbios nasais; condições gerais e específicas, e doenças sistêmicas com o pulmão ou cavidade nasal como o local de entrega. Tais medicamentos incluem, mas não estão limitados a, agonistas de p2, por exemplo, carmoterol, fenoterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol, reproterol, metaproterenol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, clenbuterol, bambuterol, procaterol, broxaterol, Picumeterol, e bitolterol; estimulantes de β não seletivos, tais como efedrina e isoprenalina; inibidores de fosfodiesterase (PDE), por exemplo, metilxantinas, teofilina, aminofilina, teofilinato de colina, e inibidores seletivos da isoenzima PDE, a PDE 3 inibidores, por exemplo, motapizona e milrinona; Inibidores de PDE 4, por exemplo rolipram, cilomilast, roflumilaste, oglemilast, e ONO 6126; Inibidores de PDE 3/4, por exemplo zardaverine e tolafentrine; indutores de HDAC2 por exemplo teofilina; anticolinérgicos incluindo receptores muscarínicos (M1, M2, e M3), por exemplo, antagonistas de atropina,

hioscina, glicopirrolato, ipratrópio, tiotrópio, oxitrópio, NVA237, pirenzepina, e telenzepina; estabilizadores de mastócitos, por exemplo, cromoglicato e cetotifeno; agentes anti-inflamatórios bronquiais, por exemplo nedocromil; esteróides, por exemplo, beclometasona, dexametasona, fluticasona, budesonida, flunisolida, rofleponida, triamcinolona, butixocort, mometasona, ciclesonida e; doença de agentes, tais como metotrexato, leflunomida, teriflunomida, hidroxiclороquina e modificando; antagonistas da histamina do tipo 1 do receptor, por exemplo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizole, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, e mizolastina; agentes antibacterianos e agentes para a fibrose cística e / ou tratamento da tuberculose, por exemplo, vacinas infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (por exemplo Aerugen®), manitol, denufosol, glutathione, N-acetilcisteína, duramicina ampicilina, gentamicina, tobramicina, dornase alfa, alfa-1-antitripsina, heparina, dextrano, capreomicina, vancomicina, meropenem, ciprofloxacina, piperacilina, e rifampicina; agentes mucolíticos para o tratamento de DPOC e fibrose cística, por exemplo, N-acetilcisteína, ambroxol e; antagonistas do receptor de tipo 2 da histamina; antagonistas da taquiquinina de neuroquinina; triptanos, por exemplo, almotriptano, rizatriptano, sumatriptano, zolmitriptano, sumatriptano, eletriptano, frovatriptano e agentes neurológicos, por exemplo, apomorfina, dronabinol, di-hidroergotamina, e loxapina; agentes antivirais, por exemplo, foscarnet, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadina, rimantadina; ribavirina; zanamivir e oseltamavir e pleconaril, inibidores da protease (por exemplo, rupintrivir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), inibidores da transcriptase reversa de nucleósidos (por exemplo, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina e), e inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos (por exemplo, nevirapina e efavirenz); adrenoceptor agonista de α -1 / α -2, por exemplo, propil-hexedrina,

fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina, oximetazolina, tetra-hidrozolina, xilometazolina, tramazolina, e de etilnorepinefrina; inibidores de agregação de plaquetas / agentes anti-inflamatórios, por exemplo, bemiparina, enoxaparina, heparina; anti-infecciosos, por exemplo, cefalosporinas, penicilinas, tetraciclina, beta-lactamas, flouroquinolones, estreptomicina, sulfonamidas, aminoglicosídeos (por exemplo, tobramicina), doripenem, pentamidina, colistimetato, e aztreonam; agentes para a saúde sexual, disfunção sexual, incluindo ejaculação prematura; por exemplo, apomorfina, VR776, agentes que atuam através de 5HT- e vias mediadas por noradrenérgicos no cérebro, leuprolida e os inibidores de PDE 5 por exemplo, sildenafil, tadalafil e vardenafil; modificadores de leucotrieno, por exemplo, o zileuton, fenleuton, tepoxalina, montelucaste, zafirlucaste, ontazolast, ablukast, pranlikast, verlukast, e iralukast; da sintase do óxido nítrico (iNOS) inibidores indutíveis; antifúngicos, por exemplo, anfotericina B, natamicina, e nistatina; analgésicos, por exemplo codeína, di-hidromorfina, ergotamina, fentanil, canabinóides, e morfina; antidepressivos / ansiolíticos, por exemplo benzodiazepínicos e benzodiazepínicos derivados, diazepam, midazolam, clordiazepóxido, lorazepam, oxazepam, clobazam, alprazolam, clonazepam, flurazepam, zolazepam; inibidores de triptase e elastase; antagonistas da integrina beta-2; agonistas ou antagonistas do receptor de adenosina, por exemplo, agonistas da adenosina 2a; bloqueadores do canal de cálcio, por exemplo, galopamil, e diltiazem; análogos da prostaciclina, por exemplo, iloprost; antagonistas do receptor de endotelina, por exemplo, LU-135252; antagonistas de citocina, por exemplo, antagonistas de quimiocinas e de inibidores e modificadores da síntese de citocinas, incluindo modificadores e inibidores do fator de transcrição pró-inflamatória, NFkB; interleucinas e inibidores de interleucinas, por exemplo, aldesleucina; proteínas terapêuticas e péptidos, por exemplo insulina, insulina aspart, insulina glulisina; insulina

lispro, insulina neutros, solúveis e regulares, isofano insulina, insulina de zinco, de insulina protamina de zinco, análogos da insulina, insulina acilada, insulina glargina, insulina detemir, glucagon, os péptidos do tipo glucagon, e exendinas; enzimas, por exemplo Pulmozyme®; macromoléculas sistemicamente ativos, por exemplo, hormona de crescimento humano, leuprolida, alfa-interferão, factores de crescimento (por exemplo, fator de crescimento tipo insulina tipo 1), hormônios, por exemplo, epinefrina, testosterona e hormônio paratiróide e análogo (por exemplo Ostabolin-C); agentes de osteoporose, por exemplo, os bisfosfonatos; agentes anticancerígenos, por exemplo, antraciclina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, metotrexato, os taxanos, o paclitaxel, o docetaxel, cisplatina, alcalóides de vinca, vincristina e 5-fluorouracil; anticoagulantes, por exemplo, factores sanguíneos e construções de factor sanguíneo, por exemplo, o FVIII-Fc e FIX-Fc; por exemplo, Fcγ1-Fc; imunomoduladores, por exemplo, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus e; imunossuppressores antiproliferativos, por exemplo, azatioprina, e mofetil de micofenolato; citosinas (por exemplo, interferons, interleucinas, interferon β , e antagonistas e inibidores de interleucina); ácidos nucleicos; vacinas, ex.: FluMistm; agentes antiobesidade; terapias de diagnóstico e gene. Será claro para uma pessoa versada na técnica que, quando apropriado, os medicamentos podem ser ligados a uma molécula carreadora ou moléculas e/ou usados na forma de pró-drogas, sais, como ésteres, ou como solvatos para otimizar a atividade e/ou estabilidade do medicamento.

[0046] Inaladores tendo um elemento de perfuração de ampola de acordo com a invenção podem também ser usados para liberar combinações de dois ou mais medicamentos diferentes. Combinações específicas de dois medicamentos que podem ser mencionados incluem combinações de esteróides e agonistas de β_2 . Exemplos de tais combinações são beclometasona e formoterol; beclometasona e salmeterol; fluticasona e

formoterol; fluticasona e salmeterol; budesonida e formoterol; budesonida e salmeterol; flunisolida e formoterol; flunisolida e salmeterol; ciclesonida e salmeterol; ciclesonida e formoterol; mometasona e salmeterol; e mometasona e formoterol. Inaladores específicos de acordo com a invenção podem também ser usados para liberar combinações de três medicamentos diferentes.

[0047] Um aspecto da invenção é direcionado para um dispositivo de inalação tendo um elemento de perfuração de ampola de acordo com a invenção e no qual o plural de doses está contido no reservatório. Em outro aspecto da invenção, o dispositivo de inalação compreende o plural de doses em uma embalagem de ampola de multidoses. Em outro aspecto da invenção, o dispositivo de inalação compreende a embalagem de ampola de multidoses de uma tira de ampola.

[0048] Consequentemente, em uma modalidade preferida, a invenção se refere a um dispositivo de inalação tendo um elemento de perfuração de ampola de acordo com a invenção, compreendendo adicionalmente um alojamento e uma tira de ampola, a tira sendo móvel para alinha sequencialmente cada ampola com meios para abrir uma ampola para permitir o usuário de inalar dita dose, em que cada ampola contém uma composição farmacêutica em forma de pó.

[0049] Muitas modificações e variações da invenção abrangidas pelo disposto nas seguintes reivindicações serão aparentes para aqueles versados na técnica e a descrição acima deve ser mantida como uma descrição das modalidades preferidas apenas.

REIVINDICAÇÕES

1. Elemento de perfuração de ampola (1) para puncionar a tampa de uma ampola contendo uma dose de medicamento para inalação por um usuário, compreendendo um corpo (2) tendo uma superfície (3) e uma abertura (4) na superfície para a passagem de ar, ou a passagem de um medicamento arrastado pelo ar, através do corpo, em que o corpo inclui um par de dentes de corte (8, 9) espaçados ao longo da superfície em uma relação de espaçamento lado a lado, caracterizado pelo fato de que cada dente de corte se projeta em forma de cantiléver sobre dita abertura, cada dente compreende uma porção vertical (11) que se estende a partir da superfície (3) adjacente para, ou de, uma periferia da abertura (4) e uma porção de cantiléver (12) que se estende de uma extremidade superior da porção vertical (11) e se projeta para fora sobre dita abertura (4) e cada um tendo uma aba de corte distal (13, 14) em uma extremidade livre remota da dita superfície, cada dente compreende adicionalmente um vértice (15) que se encontra na borda de corte distal e que é configurado para inicialmente puncionar uma tampa de ampola, dita borda de corte distal se estendendo para longe do vértice de cada dente em duas direções diferentes e em um ângulo na direção da superfície, em que uma primeira parte da borda de corte distal de cada dente se estende a partir do vértice em direção ao vértice do outro dente e uma segunda parte da borda de corte distal de cada dente se estende a partir do vértice em uma direção para longe do outro dente, uma borda de corte secundária (16) se estendendo a partir do vértice de cada dente ao longo da porção de cantiléver em direção à porção vertical, a borda de corte distal de cada dente sendo configurada para iniciar uma fenda em uma tampa de ampola inicialmente perfurada pelo vértice de cada dente e uma borda de corte distal configurada para cortar uma fenda inicial em uma direção para longe do vértice ao longo da porção de cantiléver em direção à borda da tampa de ampola a partir da qual o dente fica na vertical quando pressão é aplicada à tampa de ampola

pelos dentes, os dentes sendo espaçados uns dos outros de modo que a fenda separada inicial cortada pela borda de corte distal de cada dente se propaga em direção um ao outro entre os dentes enquanto os dentes continuam a penetrar a tampa de ampola, dito par de dentes de corte espaçados formando desse modo uma fenda contínua única quando ditas fendas iniciais são unidas enquanto os dentes penetram adicionalmente através da tampa de ampola, definindo desse modo uma aba única que é dobrada dentro da ampola pelos dentes.

2. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os dentes (8, 9) são simétricos em torno de um plano se estendendo entre os dentes, que são perpendiculares à superfície (3).

3. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a abertura (4) possui uma primeira e uma segunda abas opostas e os dentes ficam na vertical em relação à superfície adjacente à primeira borda e se projetam em forma de cantiléver na direção da segunda borda de tal forma que a borda de corte distal está mais próxima da segunda borda do que da primeira borda.

4. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que parte da primeira borda de corte distal (13, 14) de cada dente (8,9) que é configurada tal que as fendas iniciais cortadas pela borda de corte distal de cada dente se propagam uma na direção da outra à medida em que os dentes penetram uma tampa de ampola para formar a dita única fenda contínua se estendendo entre o vértice (15) de cada dente.

5. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita primeira parte de borda de corte distal (13, 14) de cada dente (8, 9) que é configurada de forma que a fenda se estendendo entre o vértice (15) de cada dente é linear.

6. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a borda de corte secundária (16) se estende a partir do vértice (15) em um ângulo na direção da superfície.

7. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as bordas de corte secundárias (16) dos respectivos dentes se estendem em um ângulo distante uma da outra.

8. Elemento de perfuração de ampola de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada dente (8, 9) tem uma faceta angulada limitada pela dita primeira parte da borda de corte distal (13, 14) se estendendo a partir do vértice (15) de um dente na direção de outro dente, e sua borda de corte secundária (16).

9. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que cada dente (8, 9) tem uma segunda faceta angulada limitada pela dita segunda parte da borda de corte distal (13, 14) se estendendo a partir do vértice (15) de um dente na direção de outro dente, e sua borda de corte secundária (16).

10. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a primeira parte da borda de corte distal (13, 14) de cada dente (8, 9) se estende a partir do vértice (15) em direção à dita superfície em um ângulo que é menor que o ângulo no qual a segunda parte da borda de corte distal (13, 14) de cada dente se estende a partir do vértice (15) na direção de dita superfície (3), dito ângulo sendo definido em relação a uma direção definida pela interseção de um plano paralelo à superfície (3) com um plano perpendicular à superfície (3) e compreendendo dita primeira/segunda parte da borda de corte distal (13, 14).

11. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a abertura (4) na superfície compreende uma primeira abertura e o par de dentes de corte (8, 9) espaçados compreende um primeiro par de dentes de corte espaçados, um segundo par

de dentes espaçados, o corpo (2) compreendendo uma segunda abertura na superfície, um segundo par de dentes espaçados verticais a partir da superfície (3) em uma relação lado a lado espaçada, cada dente de corte (8, 9) se projetando em forma de cantiléver sobre dita segunda abertura, cada dente compreendendo uma porção vertical que se estende a partir da superfície adjacente a, ou a partir de, uma periferia da segunda abertura e uma porção de cantiléver (12) que se estende de uma extremidade superior da porção vertical e projeta fora sobre a dita segunda abertura, cada dente tendo uma borda de corte distal (13, 14) em uma extremidade livre remota da dita superfície, cada dente compreende adicionalmente um vértice (15) que se encontra na borda de corte distal e que é configurado para inicialmente perfurar a tampa de uma ampola, dita borda de corte distal se estende para longe do vértice de cada dente em duas direções diferentes e em um ângulo em direção à superfície, em que a primeira parte da borda de corte distal de cada dente se estende a partir do vértice em direção ao vértice do outro dente e uma segunda parte da borda de corte distal de cada dente se estende para longe do outro dente, uma borda de corte distal secundária se estende a partir do vértice de cada dente ao longo da porção de cantiléver em direção à porção vertical a borda de corte distal de cada segundo dente sendo configurada para iniciar uma fenda na tampa de ampola inicialmente perfurada pelo vértice de cada dente e a borda de corte distal secundária configurada para cortar uma fenda inicial em uma direção se estendendo para longe do vértice ao longo da porção de cantiléver em direção à borda da tampa de ampola da qual os dentes ficam na vertical quando pressão for aplicada a tampa de ampola pelos segundos dentes ao mesmo tempo em que pressão é aplicada a tampa de ampola pelos primeiros dentes, os segundos dentes sendo espaçados um do outro de forma que uma fenda inicial cortada pela borda de corte distal de cada segundo dente se propaga na direção uma da outra entre os segundos dentes, à medida em que os segundos dentes continuam a entrar na ampola de forma que uma única

fenda contínua é formada quando dita única fenda contínua é juntada à tampa de ampola pelo dito segundo par de dentes de corte espaçados para definir uma única aba que é dobrada para dentro da ampola pelos segundos dentes.

12. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o primeiro e segundo pares de dentes de corte espaçados (8, 9) são posicionados em uma relação de sucessão de forma que o primeiro par de dentes de corte espaçados se projeta em forma de cantiléver sobre a primeira abertura em uma direção oposta à direção na qual o segundo par de dentes de corte espaçados se projeta em forma de cantiléver sobre a segunda abertura.

13. Elemento de perfuração de ampola (1) de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o corpo (2) tenha um canal de fluxo se estendendo a partir da segunda abertura para direcionar o ar cheio de droga que passou através da segunda abertura em um bocal de um dispositivo de inalação de pó seco.

14. Dispositivo de inalação, caracterizado pelo fato de que tem um elemento de perfuração de ampola como definido na reivindicação 1.

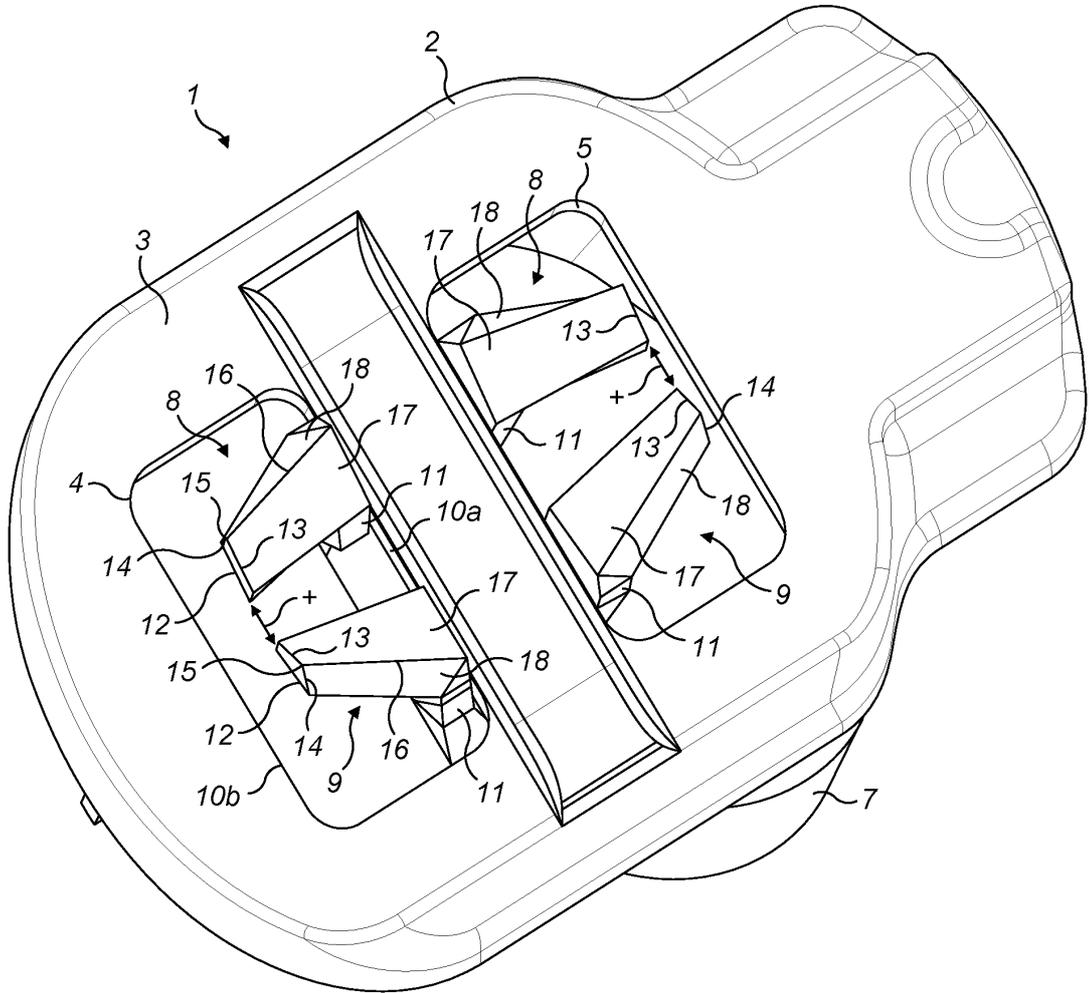
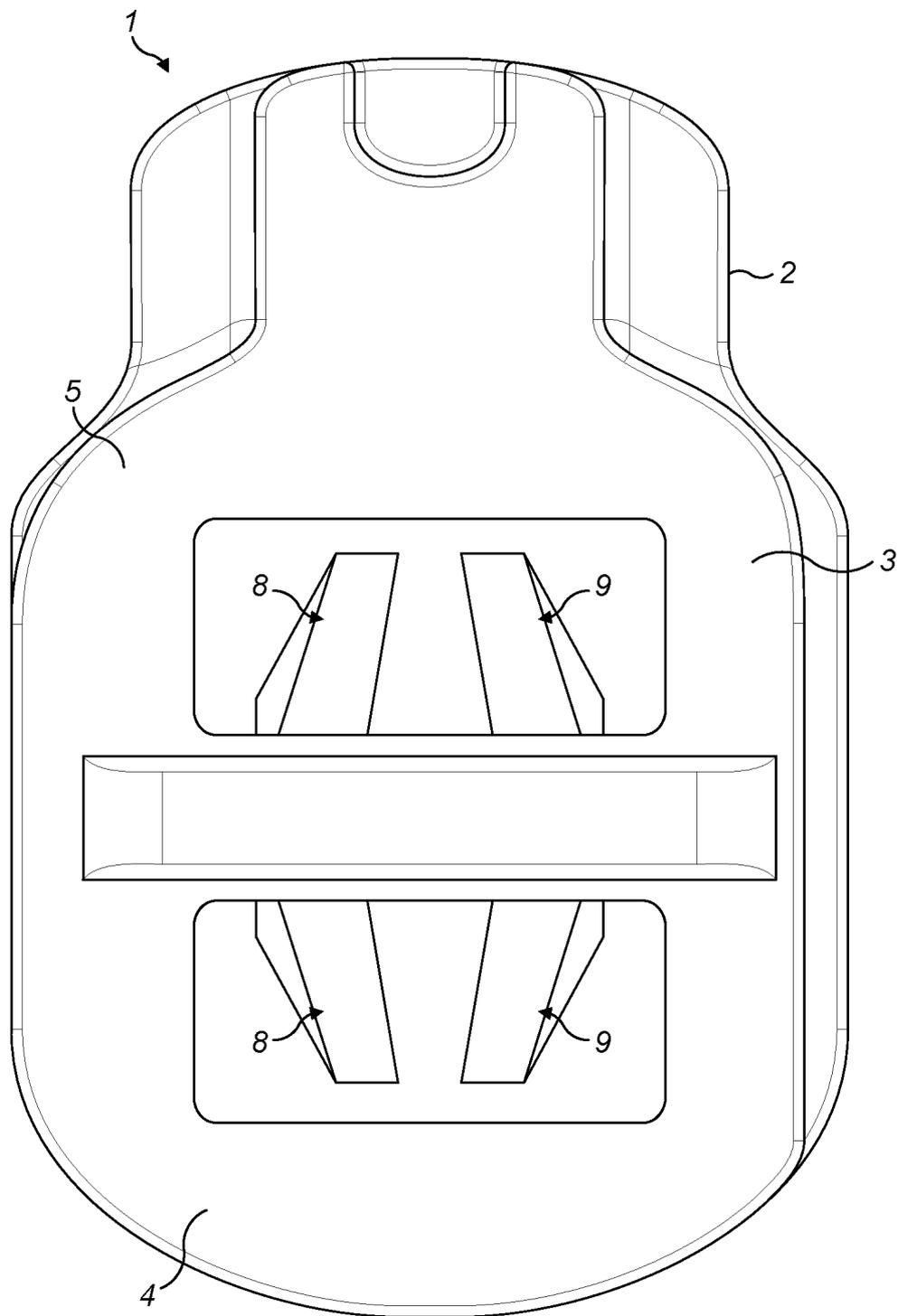
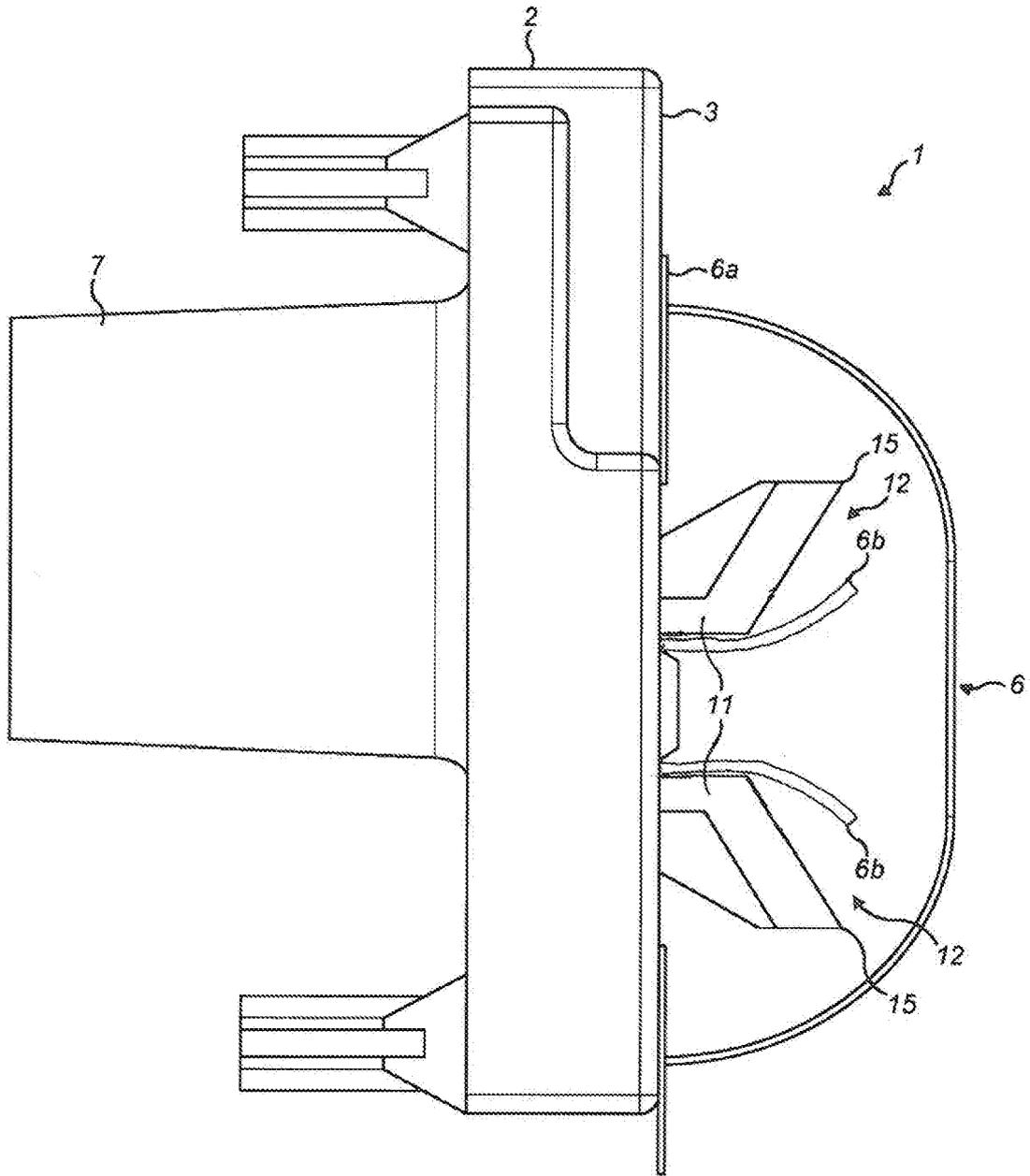


FIG. 1

**FIG. 2**



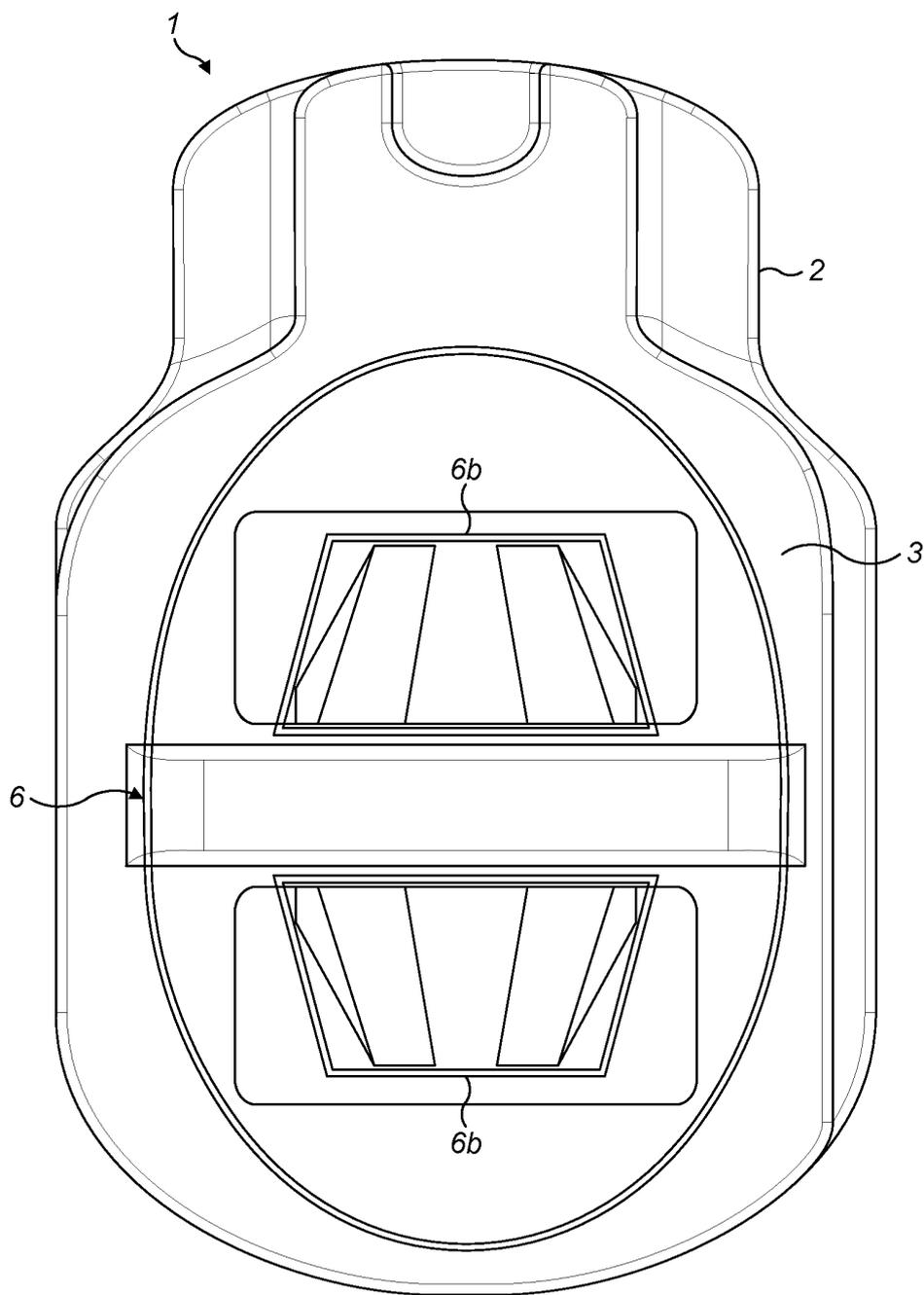


FIG. 4