



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

(21) BR 102018015042-1 A2



(22) Data do Depósito: 23/07/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 04/02/2020

(54) **Título:** SISTEMA DE EXPOSIÇÃO MULTICÂMARA DE CORPO COMPLETO PARA INALAÇÃO EM MODELOS EXPERIMENTAIS MURINOS

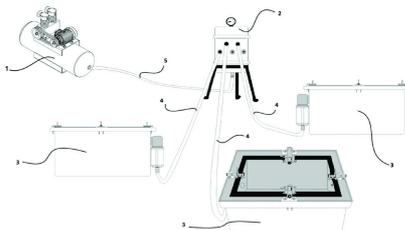
(51) **Int. Cl.:** A61B 5/08; A61B 5/087; A61B 5/00.

(52) **CPC:** A61B 5/0806; A61B 5/087; A61B 5/411; A61B 2503/40.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** OLÁVIO CAMPOS JÚNIOR; ELIZABETH NEVES DE MELO; MARINA FALCÃO DE SOUZA CARTAXO; MARIA DAS GRAÇAS CARNEIRO DA CUNHA; MARIA TEREZA DOS SANTOS CORREIA; FERNANDA CAROLINA RIBEIRO DIAS; AMANDA VASCONCELOS DE ALBUQUERQUE.

(57) **Resumo:** SISTEMA DE EXPOSIÇÃO MULTICÂMARA DE CORPO COMPLETO PARA INALAÇÃO EM MODELOS EXPERIMENTAIS MURINOS A presente invenção descreve um produto constituído por um sistema de exposição multicâmara, de corpo completo, que simula a emissão de aerossóis, por meio do processo de nebulização, podendo conter materiais particulados, fármacos, patógenos e medicamentos. O modelo citado permite a exposição simultânea de diversos espécimes murinos, e o diâmetro das partículas dos aerossóis gerados tem a capacidade de atingir a superfície corporal e as vias respiratórias mais profundas destes animais.



## SISTEMA DE EXPOSIÇÃO MULTICÂMARA DE CORPO COMPLETO PARA INALAÇÃO EM MODELOS EXPERIMENTAIS MURINOS

→ Campo da invenção

01. A presente invenção refere-se a um produto constituído por um sistema de exposição de corpo completo utilizado para inalação em modelos experimentais murinos, como ratos e camundongos. Através do processo de atomização de soluções, este dispositivo é capaz de reproduzir a emissão de aerossóis, os quais atingem simultaneamente e individualmente as superfícies corporais e as vias respiratórias mais distais do modelo experimental. O sistema é composto por um dispositivo fornecedor de gás pressurizado, uma câmara de admissão e distribuição do gás e por múltiplas câmaras de exposição individualizadas. Tal produto tem aplicação na área de toxicologia e a sua finalidade é estudar os efeitos biológicos de materiais particulados, gases ou vapores dispersos no ar sobre animais experimentais. As substâncias a serem testadas podem compreender: compostos orgânicos voláteis e materiais particulados derivados da queima de combustíveis fósseis; fármacos; medicamentos; patógenos (bactérias e esporos de fungos); pesticidas; inseticidas.

→ Antecedentes da invenção

02. A presente invenção refere-se a um sistema multicâmara de exposição por meio de inalação que proporciona um ambiente experimental contendo névoas de aerossóis, permitindo que modelos experimentais murinos possam ser expostos a diversos agentes investigados em pesquisas de inalação toxicológica.

03. Há uma grande variedade de dispositivos e sistemas integrados de exposição por meio de inalação. O objetivo principal desses dispositivos é simular condições ambientais de interação de organismos

modelo com agentes toxicológicos de fontes variadas, tais como poluentes atmosféricos, avaliação de cosméticos, medicamentos, agentes patogênicos ou em testes relacionados à anestesiologia por meio de inalação. No entanto grande parte destes dispositivos tem apresentado restrições com relação ao número de câmaras, número de animais expostos, tipo de substância a ser testada, falta de individualização das câmaras de exposição, estrutura pouco móvel que dificulta o manuseio ou ainda automação complexa.

04. A prática de utilização do sistema respiratório como via de administração terapêutica é bem antiga e remonta às épocas primordiais da humanidade. A organização anatômica do trato respiratório (caracterizado por uma bifurcação extensiva) e as características aerossóis das moléculas de drogas (especialmente o diâmetro aerodinâmico das partículas) geralmente determinam a reprodutibilidade da administração de fármaco pela via pulmonar (Agu, 2001).

05. As terapias inalatórias com fins medicinais para tratamento de complicações pulmonares surgiram na Índia, por volta de 2000 a.C. (Gandevia, 1975). Inicialmente, os compostos fumados utilizados com propósitos médicos incluíam preparações à base de vegetais contendo alcaloides anticolinérgicos os quais eram inalados e apresentavam potentes propriedades bronco-dilatadoras (Anderson, 2005; Pereira, 2007). Um dos dispositivos inalatórios mais antigos foi atribuído a Hipócrates, o qual consistia de um vaso simples, com uma lingueta na tampa por onde os vapores podiam ser inalados (Keeney, 1964). Culturas indígenas da América do Sul e Central também elaboraram modelos de tubos e dispositivos para a inalação da fumaça de tabaco e outras plantas (Anderson, 2005). Os nebulizadores, também conhecidos como atomizadores, foram desenvolvidos em meados de 1800, na França, como tecnologia de incentivo ao crescimento da indústria de

perfumes e em resposta à moda da inalação de águas termais em casas de banho (Dessanges, 2001). O primeiro nebulizador foi criado em 1849, por Auphon Euget-Les Bain. Em 1858, Jean Sales-Girons produziu o primeiro nebulizador portátil, que foi posteriormente aperfeiçoado por Bergsen, ao desenvolver o primeiro sistema Venturi, o qual é utilizado nos dispositivos de jato atuais (Anderson, 2005).

06. Os nebulizadores atuais são dispositivos utilizados para converter líquidos em aerossóis de tamanhos que possam ser inalados pelo trato respiratório inferior, sendo que, tal processo de conversão pneumática é denominado de atomização (Dalby *et al.*, 1996; Nerbrink *et al.*, 1994). Aerossol é um estado da matéria intermediário entre o líquido e o gasoso, cuja composição é de partículas não tão dispersas quanto às dos gases e nem tão concentradas quanto às dos líquidos (Ribeiro, 2005). A operação de um nebulizador pneumático requer o fornecimento de gás pressurizado com força motriz suficiente para promover a atomização de líquidos (Dalby *et al.*, 1996; Nerbrink *et al.*, 1994). O gás comprimido é entregue através de um jato, gerando uma região de pressão negativa. O líquido carregado forma um filme instável que se dispersa em gotas devido à quebra das forças de tensão superficial. Um defletor é geralmente inserido no fluxo do aerossol, produzindo partículas menores. As maiores, que representam mais de 99% das partículas, retornam ao reservatório de líquido (Smye *et al.*, 1991). Os equipamentos de aerossol para uso clínico produzem partículas heterodispersas ou polidispersas, indicando que existe uma mescla de tamanhos no aerossol produzido. Devido à ampla variação de tamanhos, as partículas geradas por nebulizadores são consideradas respiráveis, possuindo a capacidade de alcançar e se depositar nas vias aéreas inferiores, pois mais da metade das partículas tem diâmetro mediano aerodinâmico de massa variando entre 1 a 5 $\mu$ m (ICRP, 1994).

07. A relação dos sistemas biológicos com os produtos químicos esteve presente no processo evolutivo humano. Desde os primórdios da civilização o homem faz uso dos produtos químicos, seja na fabricação de armas e objetos metálicos rudimentares, como nas tintas utilizadas na arte rupestre nas cavernas pré-históricas. O ambiente de desenvolvimento fabril, iniciado com a revolução industrial no século XIX e o intenso desenvolvimento tecnológico do século XX ampliaram intensamente a quantidade de produtos químicos disponíveis (Ruppenthal, 2013).

08. O estudo dos efeitos tóxicos das substâncias químicas data do início do século XIX, transformando-se em uma ciência chamada de toxicologia (Ruppenthal, 2013). Com o aumento da disponibilidade de produtos químicos, propiciado pelo avanço tecnológico, a toxicologia ganhou importância no cenário da saúde pública nacional e internacional com o objetivo de proteger a sociedade dos efeitos nocivos de determinadas substâncias.

09. Sistemas de exposição inalatórios são dispositivos projetados com a finalidade de promover o contato do total ou de parte do corpo de diferentes animais ao ar contendo materiais particulados de interesse a serem testados. Geralmente tais sistemas são empregados em pesquisas a fim de avaliar o impacto de partículas contaminantes presentes no ar, drogas ou compostos químicos sobre os organismos de modelos experimentais animais. Trabalhos recentes demonstram a necessidade de se avaliar os impactos dos poluentes inalados sobre a saúde humana, cujas implicações são aumento da incidência de determinadas doenças como consequência das propriedades carcinogênicas, genotóxicas e teratogênicas das partículas poluentes do ar (Raaschou-Nielsen *et al.*, 2013; Brauer *et al.*, 2012; Somers, 2011). Experiências com animais têm permitido investigações sobre os efeitos de exposição ao material particulado atmosférico e às partículas da

exaustão do diesel (PED). Estes, conjuntamente com a toxicologia “*in vitro*”, têm explicado a patogênese de diversas doenças. A exposição crônica à PED afeta animais de laboratório, diminuindo o tempo de sobrevivência, prejudicando a função pulmonar, causando inflamação, alterando a histopatologia e estimulando o desenvolvimento de câncer (Vinegar *et al.*, 1981; Lewis *et al.*, 1986; Iwai *et al.*, 1986; Henderson *et al.*, 1988; Nikula *et al.*, 1995). Além disso, estudos envolvendo testes farmacológicos por via de administração inalatória no sentido de avaliar ação, eficácia e toxicidade também são fundamentais antes da liberação de fármacos no mercado (Cipola, 2012; Hochhaus, 2015; Lee *et al.*, 2015). Diante do exposto, faz-se necessário um equipamento com capacidade para simular as situações supracitadas, permitindo o desenvolvimento de uma ampla gama de estudos e análises.

10. Atualmente existem diversos modelos de sistemas de exposição e modelos de câmaras projetados para fornecer um ambiente controlado com distribuição uniforme de agentes dispersos transportados para a câmara de exposição. São diversas as patentes disponíveis que descrevem câmaras inalatórias para modelos experimentais com animais de pequeno porte, a exemplo dos murinos. Elas apresentam diversas características como: câmaras para um ou múltiplos animais; sistema de inalação de partículas limitadas às vias aéreas ou para corpo completo; sistemas manuais ou automatizados; sistemas com dissipação do ar exalado pelos animais ou que confinam o ar expirado; sistemas estáticos ou dinâmicos; de produção manual ou industrializado, entre outros. No entanto, verifica-se que muitos modelos apresentam desvantagens no que diz respeito à coleta de dejetos produzidos pelos modelos experimentais, bem como a falta de praticidade durante a higienização das câmaras ou reparo de componentes.

11. Inicialmente, a patente US 4216741 A (1980) descreve uma câmara de exposição cujo objetivo é expor os animais de maneira uniforme a aerossóis através de um fluxo vertical do ar e ainda capturar os excrementos dos mesmos. Esta invenção utiliza a inversão das pás da câmara de exposição animal promovendo uma distribuição uniforme. No entanto a principal desvantagem desse produto é que a dispersão dos aerossóis não é realizada individualmente em cada câmara, assim como a patente publicada um ano depois (US 4305347). O nosso dispositivo possui não só a individualização das câmaras, como também um fluxo de gás pressurizado permitindo a exposição de apenas um animal sem o contato com a atmosfera das câmaras vizinhas. Dessa forma é possível promover a interação de cada espécime com os agentes toxicológicos e conseqüentemente uma resposta fisiológica individual.

12. Subseqüentemente, a patente US 4520808 (1985) descreve um dispositivo de inalação capaz de expor pequenos animais de laboratório ao ar contendo substâncias de ensaio, com utilidade principalmente na área de toxicologia. Tal sistema é composto por inúmeros tubos de retenção, cada qual com uma das extremidades contendo um ponto para fixação do nariz do animal através do qual ele inala diretamente os aerossóis. O ar exalado pelos animais é captado por um tubo e dissipado pelo sistema. Alguns dispositivos criados recentemente possuem a possibilidade de se utilizar mais de um animal simultaneamente na câmara de exposição, no entanto, apresentam particularidades de acordo com o propósito. A patente CN 106037983 A (2016), por exemplo, trata de um dispositivo para exposição oronasal de ratos, individualmente fixados e em torno de uma única câmara de exposição. Além disso, no nosso sistema não há condutos para retirada do ar exalado pelos animais, o qual é naturalmente dispersado através das câmaras de inalação, simulando o que ocorre naturalmente no ambiente. Já a patente CN 104367395 A (2015) permite a exposição do

corpo inteiro do animal, no entanto com um número bem limitado de animais expostos. A câmara de exposição proposta aqui possibilita a exposição não só das vias aéreas, como também o corpo do animal como um todo permitindo investigações na área da toxicologia em áreas externas do corpo como pele e dos olhos. O sistema aqui proposto também se destaca por permitir a exposição simultânea de vários animais, movimentando-se livremente na gaiola.

13. No que se refere ao tipo de substância testada, muitas câmaras de exposição são seletivas. A patente CN 204116310 U (2015), por exemplo, foi desenvolvida para expor os animais exclusivamente à pequenas moléculas voláteis, enquanto o nosso produto possibilita uma infinidade de análises toxicológicas através do processo de atomização de soluções e dispersão do gás, seja ele volátil ou não.

14. Embora existam muitos sistemas multicâmara, alguns possuem uma estrutura muito robusta e pouco móvel que dificulta o seu manuseio e manutenção [US 5297502 A (1994)], ou o contrário, uma única câmara com estrutura mais simples, de fácil manuseio, mas para a exposição de apenas um animal [CN 2803309 (2008)]. As câmaras de exposição do presente produto, por serem individualizadas e independentes, podem ser dispostas em orientações diversas nos planos horizontal e vertical, possibilitando rearranjos da disposição das câmaras de exposição de acordo com as proporções e dimensões do espaço de experimentação, inclusive possibilitando movimentações durante a experimentação. Além disso, a patente em questão é de fácil manuseio e fácil desmontagem para limpeza e organização. As câmaras podem ser ainda empilhadas uma sobre a outra, facilitando o transporte.

15. É importante frisar que grande parte das câmaras de exposição atuais exige um sistema de automação computadorizada devido à presença de diferentes sensores capazes de analisar e

controlar pressão, temperatura, umidade e concentração de oxigênio [US 8221329 (2012)]. Embora forneçam um ambiente mais controlado, exigem a instalação de dispositivos que encarecem ainda mais o produto, principalmente pelo custo da manutenção. A patente aqui proposta possui alto valor agregado, embora seja produzido com materiais de baixo custo e mesmo não possuindo sensores, se destaca dos demais devido à sua facilidade de manuseio e das múltiplas câmaras de exposição individualizadas. Consequentemente, nosso produto permite uma maior acessibilidade a testes toxicológicos do que aqueles que utilizam dispositivos com uma vasta tecnologia embutida, mas pouco acessíveis financeiramente. Outro aspecto positivo da patente em questão é que o fio de condução do ar comprimido pode ser redimensionado levando a uma maior amplitude de movimentos e distanciamento das câmaras.

16. Após o exposto, fica claro que uma das grandes desvantagens apresentadas por muitos modelos é a falta de individualização das câmaras e do sistema de fluxo condutor de agentes contaminantes ou terapêuticos. A necessidade de utilização de dezenas de modelos experimentais com justificativa de gerar uma uniformidade priva a própria experimentação de fornecer uma experiência fisiológica individual para cada espécime, uma vez que cada indivíduo responde de forma específica a determinado estímulo. Nesse sentido o nosso modelo se destaca por possuir uniformidade de dispersão do sistema condutor de agentes experimentais com a vantagem de haver a individualização do próprio sistema de condução de agentes, possuindo um fluxo isolado e direcionado para cada câmara separadamente. Além disso, a patente aqui proposta é de fácil manuseio e limpeza, permitindo um rápido retorno das câmaras após a higienização e sem interferência de resíduos e/ou dejetos de um experimento para outro. Finalmente, é um dispositivo com alto valor agregado, que pode testar uma infinidade de

agentes toxicológicos e pode ser obtido com materiais de baixo custo, viabilizando dezenas de pesquisas toxicológicas, seja na área de toxicologia ambiental, saúde pública ou meio ambiente.

→ Descrição das figuras

17. Figura 1: Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos, composto por três partes principais, a saber, um dispositivo fornecedor de gás pressurizado (1), uma câmara de admissão e distribuição do gás (2) e múltiplas câmaras de exposição individualizadas (3).

18. Figura 2: Câmara de admissão e distribuição do gás em sua posição frontal.

19. Figura 3: Câmaras de exposição individualizadas, sendo que a do canto esquerdo superior está em sua posição lateral e a do canto direito inferior está em vista lateral e superior.

→ Descrição da invenção

20. A presente invenção, conforme a Figura 1, descreve um sistema de exposição de corpo completo para inalação em pequenos roedores murinos, como ratos e camundongos, capaz de reproduzir a emissão de aerossóis através do processo de atomização de soluções contendo materiais particulados.

21. Este equipamento compreende três partes principais: um dispositivo fornecedor de gás pressurizado (1), uma câmara de admissão e distribuição do gás (2), detalhada na Figura 2, e múltiplas câmaras de exposição individualizadas (3), mostradas na Figura 3. Cada uma das três partes deste sistema é conectada uma à outra através de um conjunto de extensões (tubulações) para nebulização (4) e mangueira para ar comprimido (5), conforme especificado no texto a seguir.

22. O dispositivo fornecedor de gás pressurizado utiliza preferivelmente ar comprimido, mais especificamente ar comprimido

isento de resíduos. O seu modo de utilização preferível é na forma de compressor pneumático com geração de ar pressurizado isento de resíduos. Tal dispositivo é composto por uma unidade compressora tipo pistão, isenta de óleo, cujo interior do reservatório de ar é pintado com tinta antibacteriana. Há dois manômetros presentes neste equipamento, um para verificar a pressão interna do reservatório e outro para a pressão de saída do ar. Dois registros estão presentes, sendo o superior voltado para controlar a liberação de ar comprimido armazenado no reservatório e o outro registro, também denominado purgador que se localiza na parte inferior do reservatório, que tem a função de esvaziamento e liberação do condensado acumulado no interior do reservatório. Este compressor possui dimensões de 730 X 400 X 393mm referentes, respectivamente, à altura, largura e comprimento. Este dispositivo possui um deslocamento teórico de ar de, no máximo, 237L/min; uma pressão máxima de trabalho de 8,3bar; uma potência de motor de 1 cavalo; apresenta dois polos e dois pistões (cabeçotes). O seu cilindro de armazenamento possui uma capacidade de 50 litros e o peso total de aproximadamente 52,8kg. Os parâmetros de trabalho adequados para o nosso sistema compreendem uma pressão de saída na faixa de 0,35bar e uma vazão de ar a partir de 4L/min, preferencialmente de 8L/min, os quais permitem a geração de partículas com diâmetro aerodinâmico na faixa entre 0,3 e 0,8 $\mu$ m.

23. A câmara de admissão e distribuição de gás pressurizado, Figura 2, consiste de um corpo tubular cilíndrico (6), duas capas cilíndricas de vedação, sendo uma superior (7) e outra inferior (8), múltiplas roscas Niple NPT X UNF gás de 9/16” para oxigênio (9), um manômetro (10), um tripé metálico (11) e uma rosca de conexão para gás do tipo espigão macho gás de 9/16” (12). O segmento cilíndrico (6) é rígido, opaco e produzido em material que pode compreender plástico, como o cloreto de polivinila, acrílico e ligas metálicas, como

alumínio ou aço inoxidável. Ambas as extremidades deste tubo são abertas e suas dimensões são: diâmetro variando entre 70 e 300mm, preferencialmente 100mm, e comprimento entre 10 e 50cm, preferencialmente 25cm. A parede do segmento cilíndrico (6) da câmara de admissão possui pelo menos uma abertura rosqueável para a conexão do gás, sendo preferencialmente 10 aberturas. Em cada abertura, é inserida uma rosca Niple NPT X UNF gás de 9/16” para oxigênio (9), sendo que o conjunto delas é disposto preferencialmente de forma radial. As extremidades inferior e superior do segmento cilíndrico são fechadas e vedadas por meio de capas cilíndricas (7) e (8) de vedação para tubulações de 70 a 300mm, preferencialmente 100mm, cujo material pode ser de cloreto de polivinila, acrílico, alumínio ou aço inoxidável. Cada capa cilíndrica de vedação (7) e (8) apresenta uma das extremidades fechadas e a extremidade oposta, que é vazada, contém um anel de vedação de borracha em sua parede interior, próximo à porção terminal. A capa de vedação inferior (8) contém um orifício na porção central da extremidade fechada. Nesta abertura foi inserida uma rosca para a conexão do gás, a qual é preferencialmente do tipo espigão Rosca macho gás de 9/16” (12). A esta rosca, foi conectada uma mangueira para ar comprimido (5) para conduzir o gás proveniente do dispositivo para geração de gás pressurizado até a câmara de admissão e distribuição de gás. Tal mangueira é produzida em material que pode compreender borrachas sintéticas, geralmente possuindo reforço de fios e fibras sintéticas entre as camadas de borracha interna e externa, apresentando diâmetros compreendidos entre 1/4” a 1”, preferencialmente com diâmetro de 3/4”, e comprimento de no mínimo 1,5m. A ampla extensão de tamanho desta mangueira possibilita que o dispositivo para geração de gás pressurizado seja colocado em um ambiente separado e distante da câmara de admissão e distribuição do gás, visto que aquele produz um ruído alto e incômodo para os animais

em experimentação. A capa de vedação superior (7) contém um manômetro (10) para aferição da pressão interna da câmara de admissão e distribuição de gás. Toda esta estrutura é apoiada em uma base de sustentação no formato de um tripé metálico (11).

24. O nosso sistema é constituído ainda por ao menos uma câmara de exposição individualizada, Figura 3, com preferência para múltiplas câmaras, mais especificamente para um número de 10. O conjunto de múltiplas câmaras pode ser organizado de diferentes maneiras e em diferentes eixos, como, por exemplo, câmaras empilhadas umas nas outras verticalmente; dispostas horizontalmente de maneira radial; dispostas horizontalmente sem ordenação específica; dispostas em diferentes alturas e espalhadas, entre outros. Tal ampla gama de organização possibilita adaptar este sistema para ser utilizado em ambientes bem diversos. Conforme a Figura 3, cada câmara de exposição é composta por uma caixa retangular (13), pelo menos um conjunto micro-nebulizador (14), uma tampa (15) e quatro travas de fechamento (16). Cada caixa retangular possui um volume que pode variar entre 5 e 30 litros, preferencialmente entre 10 e 15 litros. Elas são confeccionadas em material rígido e opaco compreendendo plásticos como polipropileno ou cloreto de polivinila, ou, preferencialmente, acrílico. A opacidade visa impedir que um animal visualize os animais das câmaras vizinhas, reduzindo o nível de estresse deles. Há um alargamento na extremidade superior de todas as quatro laterais da caixa, formando uma borda (17), onde existe uma borracha de vedação (18), para impedir a saída do ar. Além disso, na porção central da borda de cada um dos lados da caixa retangular, há uma barra (19) com largura de 5 a 10cm, preferencialmente 5cm, e espessura de 2 a 5cm, preferencialmente 3cm, que permite o encaixe da tampa e a fixação dos prendedores das travas. Em uma das paredes de menor largura da caixa retangular há uma abertura protegida por

uma membrana porosa (20) para permitir a saída da umidade. Na parede oposta, foi inserido um segmento de tubo plástico (21) com dimensões de encaixe compatíveis para a fixação da extremidade superior da parede lateral de um conjunto micro-nebulizador (14) com capacidade entre 5 e 15mL, preferencialmente 5mL. Este conjunto micro-nebulizador (14) é formado pelo recipiente do inalador e um conjunto de cabeçote e adaptador. Todos os materiais deste dispositivo compreendem polímeros plásticos atóxicos, grau médico. A tampa (15) da câmara de exposição tem o formato retangular e é confeccionada em material plástico transparente e rígido, compreendendo polipropileno ou acrílico. As quatro travas de fechamento (16), que podem compreender materiais plásticos de liga metálica, estão fixadas nesta tampa, permitindo o seu acoplamento com a caixa retangular. A conexão da câmara de exposição com o restante do sistema é feita através de extensões (tubulações) para nebulização (4), constituídas preferencialmente de cloreto de polivinila, mas também pode ser de silicone, cujo diâmetro varia entre 4mm e 10mm, preferencialmente 5mm, e com comprimento de, no mínimo, 0,3m, preferencialmente 1,20m. Tais extensões (4) são acopladas distalmente à extremidade inferior do copo micro-nebulizador (14), na sua porção central, através de um segmento de tubo de conexão para o copo micro-nebulizador. A extremidade da extensão para nebulização oposta ao conjunto micro-nebulizador (14) possui um conector com rosca de fixação tipo fêmea, que é encaixado à rosca Niple NPT X UNF gás 9/16” para oxigênio (9) da câmara de admissão e distribuição de gás pressurizado.

→ Referências

25. Anderson, P. **History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs.** *Respir. Care.*, 50, 1139-1149, 2005.

26. Brauer, M. *et al.* Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. *Environmental Science & Technology*, 2, 652-660, 2012.

27. Dalby, R. N.; Tiano, S. L.; Hickey, A. J. Medical devices for the delivery of therapeutic aerosols to the lungs. *In*: Hickey, A.J., editor. *Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy*. New York: Marcel Decker, 441-473, 1996.

28. Dessanges, J. F. A history of nebulization. *Journal of Aerosol Medicine*, 14-1, 65-71, 2001.

29. Gandevia, B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad Med J.*, 51 (Suppl 7), 13-20, 1975.

30. Henderson, R. F.; Pickrell, J. A.; Jones, R. K. Response of rodents to inhaled diluted diesel exhaust: biochemical and cytological changes in bronchoalveolar lavage fluid and in lung tissue. *Fundam Appl Toxicol*, 11, 546-567, 1988.

31. Hochhaus, Günther *et al.* Pharmacokinetics of orally inhaled drug products. *The AAPS Journal*, 3, 769-775, 2015.

32. ICRP: Human respiratory tract model for radiological protection. *In*: H. Smith, editor. *Annals of the ICRP*. Volume 1: Pergamon Press, Tarrytown, NY, 1994.

33. Iwai, K.; Udagawa, T.; Yamagishi, M. Long-term inhalation studies of diesel exhaust on F344 SPF rats. Incidence of lung cancer and lymphoma. *Dev Toxicol Environ Sci.*, 13, 349-360, 1986.

34. Keeney, E. L. The history of asthma from Hipocrates to Meltzer. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 35, 215-226, 1964.

35. Lee, S. L. *et al.* Evolution of traditional medicines to botanical drugs. *Science*, 6219, S32-S34, 2015.

36. Lewis, T. R.; Green, F. H.; Moorman, W. J. A chronic inhalation toxicity study of diesel engine emissions and coal dust, alone and combined. *Dev Toxicol Environ Sci.*, 13, 361-380, 1986.

37. Nerbrink, O.; Dahlback, M.; Hansson, H. C. Why do medical nebulizers differ in their output and particle size characteristics? *J. Aerosol Med.*, 7, 259-276, 1994.

38. Nikula, K. J.; Snipes, M. B.; Barr, E. B. Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol.*, 25, 80-94, 1995.

39. Pereira, L. F. F. Temas em revisão: bases para a escolha adequada dos dispositivos inalatórios. *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Fisiologia*, 1-30, 2007.

40. Raaschou-Nielsen, O. *et al.* Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The Lancet Oncology*, 9, 813-822, 2013.

41. Ribeiro, J. D. Aerossóis e espaçadores na crise aguda de asma. Evolução e hora de mudar a rotina. *J. Pediatr.*, 81, 274-276, 2005.

42. Ruppenthal, J. E. Brasil, Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Técnico Industrial de Santa Maria. *Rede e-Tec*, 128, 2013.

43. Smye, S. W.; Jollie, M. I.; Littlewood, J. M. A mathematical model of some aspects of jet nebuliser performance. *Clin Phys Physiol Meas.*, 3, 289-300, 1991.

44. Somers, C. M. Ambient air pollution exposure and damage to male gametes: human studies and *in situ* “sentinel” animal experiments. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 1-2, 63-71, 2011.

45. Agu, R. U.; Ugwoke, M. I.; Armand, M.; Kinget, R.; Verbeke, N. **The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides.** *Respiratory Research*, 2-4, 198, 2001.

46. Vinegar, A.; Carson, A.; Pepelko, W. E. **Pulmonary function changes in chinese hamsters exposed six months to diesel exhaust.** *Environ Int*, 5, 369-371, 1981.

## REIVINDICAÇÕES

**1) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos, caracterizado por ser constituído por um dispositivo fornecedor de gás pressurizado, uma câmara de admissão e distribuição do gás, e, ao menos, uma câmara de exposição individualizada, sendo capaz de reproduzir a emissão de aerossóis, através do processo de atomização de solução contendo materiais particulados, onde todos os componentes do sistema são conectados através de um conjunto de extensões (tubulações), para nebulização, e mangueira, para ar comprimido.**

**2) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos, de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pela câmara de admissão e distribuição de gás possuir um corpo tubular cilíndrico, contendo abertura com rosca, para acoplamento de conexão para gás.**

**3) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos, de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pelo fato do corpo tubular cilíndrico, da câmara de admissão e distribuição de gás pressurizado, ser acoplado a duas capas cilíndricas de vedação, sendo uma na extremidade superior, e outra na inferior, ambas contendo anéis de vedação na parte interna, para impedir o escape do ar deste dispositivo.**

**4) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos, de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por apresentar um manômetro na capa cilíndrica de vedação superior, e uma conexão para gás na capa cilíndrica de vedação inferior.**

**5) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos, de acordo com a Reivindica-**

ção 1, caracterizado por compreender uma câmara de exposição individualizada que, quando utilizada em conjunto com outras câmaras, as mesmas podem ser organizadas de diferentes maneiras e em diferentes eixos, como: câmaras empilhadas umas nas outras, verticalmente; dispostas horizontalmente, de maneira radial; dispostas horizontalmente, sem ordenação específica; dispostas em diferentes alturas e espalhadas.

**6) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos**, de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pela câmara de exposição individualizada possuir um alargamento na extremidade superior, onde há uma borracha de vedação para impedir a saída do ar, permitindo o encaixe da tampa e a fixação dos prendedores das travas de fechamento.

**7) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos**, de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pela câmara de exposição individualizada possuir uma tampa de fechamento, constituída de material transparente, e conter travas de fechamento fixadas nesta tampa.

**8) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos**, de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pelo fato da parede da câmara de exposição individualizada compreender segmento de tubo plástico, para conexão de um conjunto micro-nebulizador.

**9) Sistema de exposição multicâmara de corpo completo para inalação em modelos experimentais murinos**, de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pelo fato de uma das paredes da câmara de exposição individualizada possuir uma abertura, protegida por uma membrana porosa, para permitir a saída da umidade.

FIGURAS

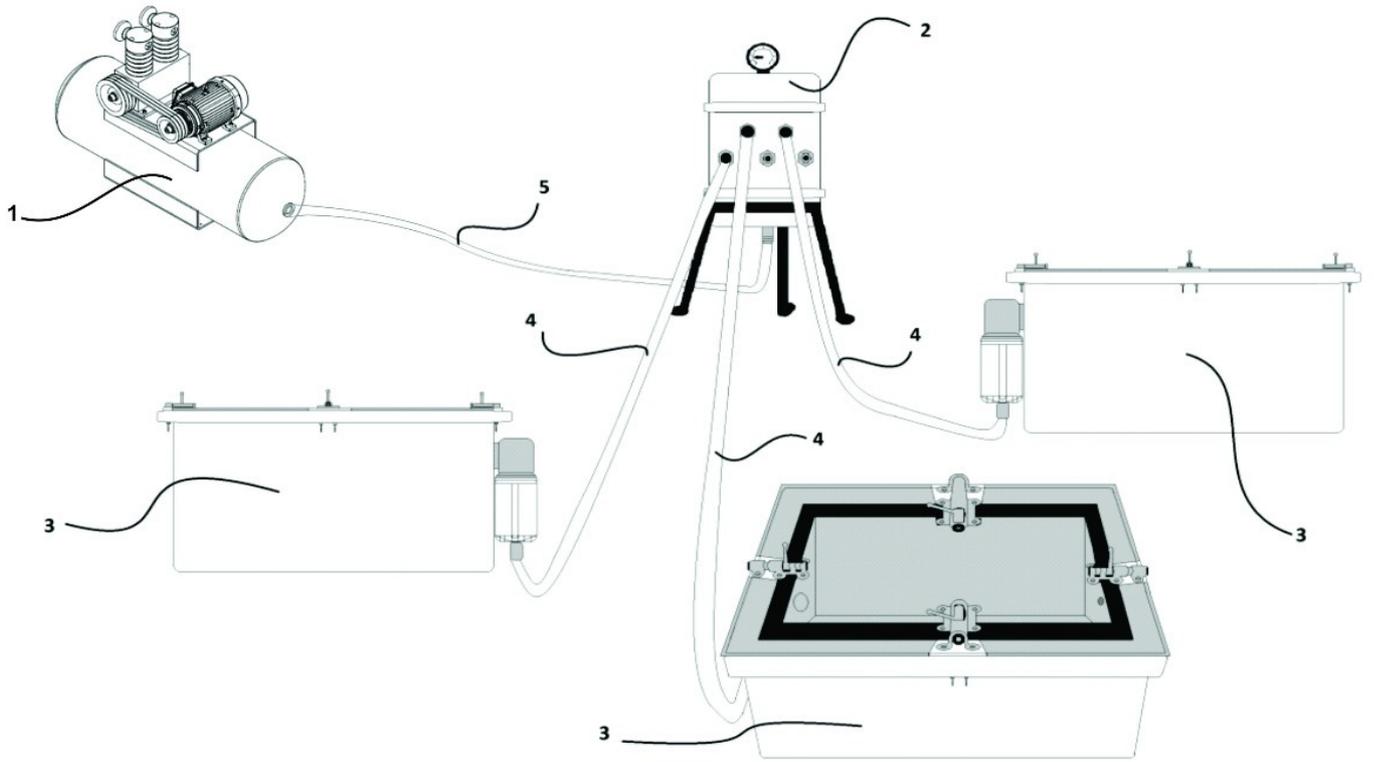


Figura 1

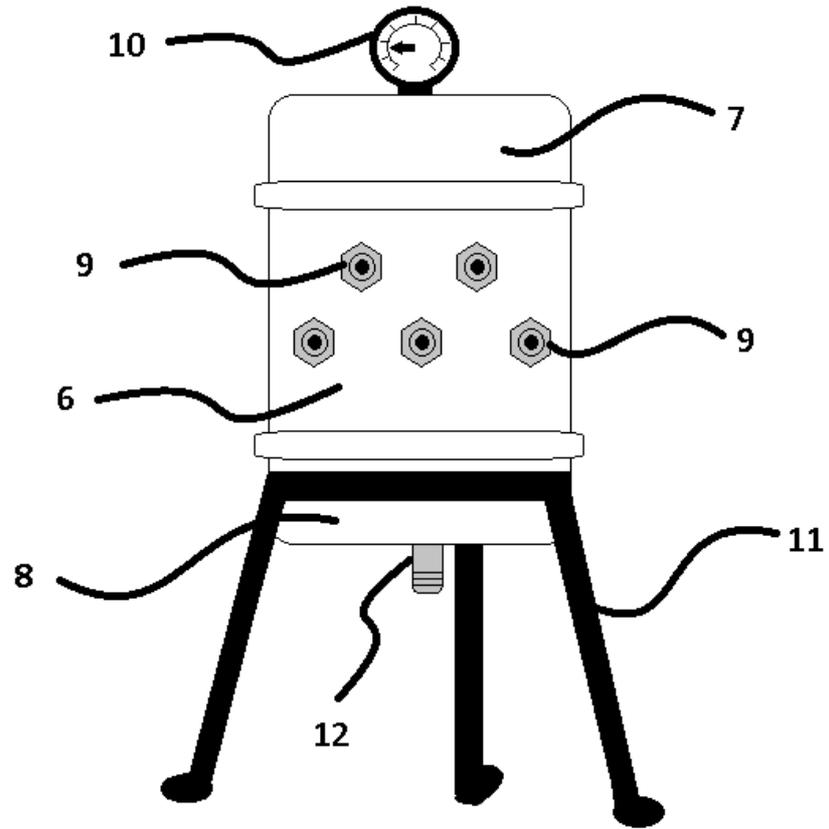


Figura 2

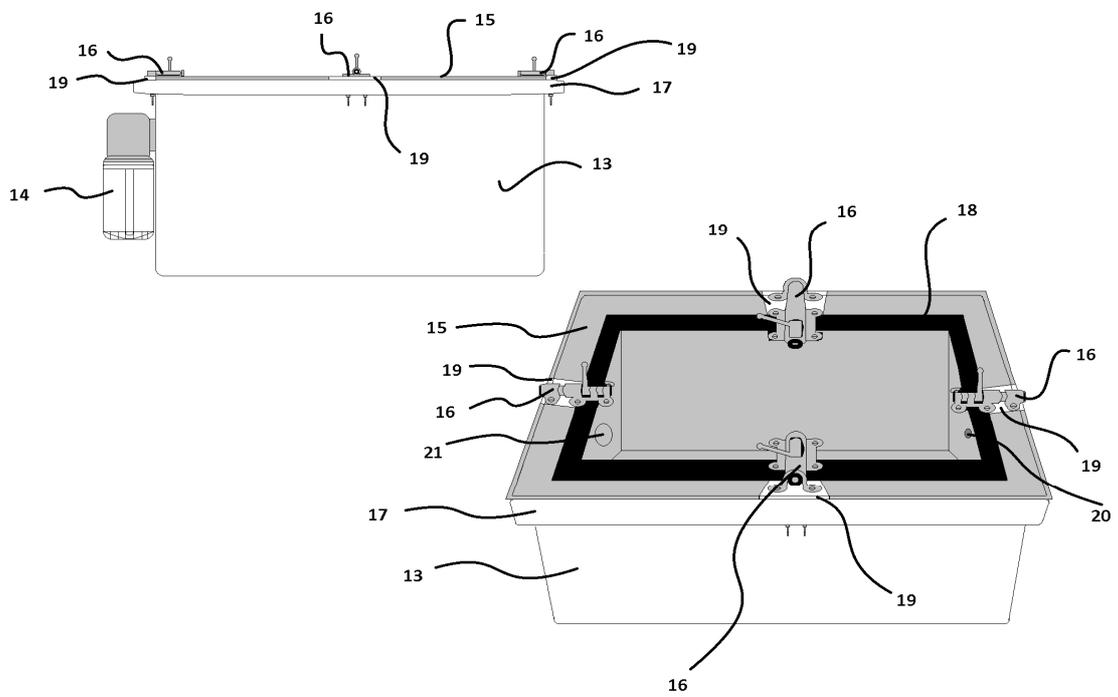


Figura 3

**RESUMO****SISTEMA DE EXPOSIÇÃO MULTICÂMARA DE CORPO COMPLETO PARA  
INALAÇÃO EM MODELOS EXPERIMENTAIS MURINOS**

A presente invenção descreve um produto constituído por um sistema de exposição multicâmara, de corpo completo, que simula a emissão de aerossóis, por meio do processo de nebulização, podendo conter materiais particulados, fármacos, patógenos e medicamentos. O modelo citado permite a exposição simultânea de diversos espécimes murinos, e o diâmetro das partículas dos aerossóis gerados tem a capacidade de atingir a superfície corporal e as vias respiratórias mais profundas destes animais.