

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 921**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 11/08 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2007 E 07113705 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2022525**

54 Título: **Dispositivo y sistema para dirigir partículas aerosolizadas a un área específica de los pulmones**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2013

73 Titular/es:

**ACTIVAERO GMBH (100.0%)
WOHRAER STRASSE 37
35285 GEMÜNDEN, DE**

72 Inventor/es:

**STENZLER, ALEX;
ZIMLICH, WILLIAM C.;
SCHEUCH, GERHARD;
MÜLLINGER, BERNHARD;
KOLB, TOBIAS;
HOFFMANN, TOBIAS;
WENKER, ANDREAS;
FISCHER, AXEL y
ROEDER, SASCHA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 921 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y sistema para dirigir partículas aerosolizadas a un área específica de los pulmones

5 La presente invención está dirigida a la administración de partículas aerosolizadas a áreas específicas de los pulmones, y en particular a la administración dirigida de formulaciones farmacéuticas aerosolizadas a áreas específicas de los pulmones. Más específicamente, la presente invención versa acerca de dispositivos para depositar partículas aerosolizadas a áreas específicas de los pulmones al regular los parámetros de aerosolización del dispositivo. La presente invención también versa acerca de dispositivos, y sistemas para la gestión de enfermedades, en los que se ajustan los parámetros de aerosolización con base en la monitorización de al menos un parámetro de salud.

10 Una administración eficaz de fármacos a un paciente es un aspecto crítico de cualquier terapia farmacológica exitosa. De interés particular para la invención son las técnicas de administración pulmonar que dependen de la inhalación de una formulación farmacéutica por parte del paciente, de forma que un fármaco o agente activo en la formulación pueda llegar a los pulmones. Las técnicas de administración pulmonar pueden ser ventajosas para ciertas enfermedades respiratorias porque permite una administración selectiva de concentraciones ópticas de formulaciones farmacéuticas a las vías aéreas mientras que provoca menos efectos secundarios que la administración sistemática. No obstante, muchos pacientes han experimentado efectos secundarios significativos provocados por la dosificación necesaria para fármacos utilizados habitualmente en una administración pulmonar. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de eliminar los efectos secundarios no deseables, que en algunos casos puede incluir un mayor riesgo de ataque cardíaco. Para reducir estos efectos secundarios, se ha adoptado un enfoque farmacológico. Sin embargo, en algunos casos, los fármacos recién descubiertos son significativamente más caros, representando de ese modo una desventaja importante para pacientes de poblaciones socioeconómicas más pobres. Por lo tanto, sería ventajoso proporcionar una alternativa al enfoque farmacológico con la que se puedan administrar fármacos utilizados habitualmente de una forma eficaz sin los efectos secundarios no deseables.

25 Se ha descubierto que se puede mejorar la eficacia de la administración de fármacos al dirigir la medicación aerosolizada a ciertas áreas de los pulmones. La administración y la deposición de aerosoles están determinadas tanto por las características del aerosol como por las características de respiración del paciente. Muchos dispositivos existentes de inhalación pueden administrar partículas aerosolizadas a los pulmones, y, sin embargo, carecen de la capacidad para dirigir la administración a ciertas áreas de los pulmones.

30 La patente U.S. n° 5.906.202 describe un dispositivo y un procedimiento para dirigir vapor aerosolizado a un área específica del tracto respiratorio. Al determinar el tamaño de las partículas de los aerosoles en combinación con la determinación del volumen de aerosol y de aire libre de aerosol que se permite en el tracto respiratorio, es posible que el dispositivo descrito seleccione un área particular del tracto respiratorio. El dispositivo puede permitir que el sujeto inhale un volumen predeterminado de aire no aerosolizado seguido de un volumen predeterminado de aerosol, después de lo cual se puede cortar completamente el flujo o puede ser seguido por aire adicional libre de aerosol. Con este fin, se realizan mediciones del caudal inspiratorio para determinar un caudal deseado. Entonces, el dispositivo comprende un conmutador para liberar el volumen predeterminado de aerosol y de aire libre de aerosol con el caudal deseado. Sin embargo, si el sujeto no puede controlar su caudal inspirado en el valor fijado, nunca recibirá el fármaco. Esto representa una desventaja. También es bien conocido que el flujo inspirado puede afectar la deposición de aerosol con independencia del volumen inspirado. Dado que el dispositivo descrito requiere que el sujeto respire con un flujo específico para activar el aerosol, si el sujeto cambia su flujo inmediatamente en el punto de la activación del aerosol, se puede alterar significativamente la deposición, representando de ese modo otra desventaja. Además, sigue existiendo una necesidad de un dispositivo más sencillo que permita menores costes para su fabricación.

45 El documento US 5 713 349 da a conocer un dispositivo para ser utilizado en el control de la administración de agentes terapéuticos mediante inhalación, que permita que se programen los siguientes parámetros: hora de administración, tiempo de retraso desde la inspiración hasta una operación de la perilla, y un intervalo entre los eventos (administración).

Un objeto de la presente invención es proporcionar dispositivos y sistemas mejorados que superen las diversas desventajas mencionadas anteriormente de la técnica anterior.

50 También es un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo para depositar partículas aerosolizadas en áreas específicas de los pulmones, lo que permite un tratamiento eficaz utilizando menores dosis del fármaco.

55 También es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de gestión de enfermedades que permita que se adapten los parámetros de aerosolización del dispositivo dependiendo de la medición de al menos un parámetro de salud. Por ejemplo, la medición puede ser un espirómetro para medir un parámetro de la función pulmonar indicativo de la capacidad de inhalación o de exhalación del sujeto. El monitor también puede ser un cardiosensor para medir la frecuencia cardíaca. El monitor también puede ser un sensor de glucosa para medir de forma invasiva o no invasiva los niveles glucemia.

La presente invención versa acerca de dispositivos novedosos para dirigir partículas aerosolizadas, preferentemente formulaciones farmacéuticas aerosolizadas, a áreas específicas de los pulmones. Las formulaciones farmacéuticas que pueden ser aerosolizadas incluyen medicamentos en polvo, soluciones o suspensiones líquidas y similares y pueden incluir un agente activo.

5 Los inventores han encontrado que se puede conseguir un direccionamiento eficaz de una deposición de partícula de aerosol al preestablecer ciertos parámetros de aerosolización del dispositivo. Los dispositivos de la presente invención y los procedimientos descritos permiten que se mantenga un tratamiento eficaz con una reducción notable en la cantidad normalmente requerida de fármaco, reduciendo o posiblemente eliminando, de ese modo, los efectos secundarios. Se puede conseguir el direccionamiento al alterar los parámetros de aerosol, tales como volumen, tamaño de partícula, temporización y caudal. En cuanto a temporización, la presente invención permite o introduce
10 aire libre de partículas durante un primer periodo predefinido de tiempo, luego introduce una cierta cantidad de partículas aerosolizadas, también denominado habitualmente bolo del aerosol, seguido de un segundo periodo predefinido de aire libre de partículas de aerosol.

15 El primer periodo predefinido de aire libre de partículas es opcional, dado que el dispositivo puede estar adaptado para activar la introducción de las partículas aerosolizadas o el bolo del aerosol tras la detección de la inhalación del sujeto. Esto puede ser deseable en casos en los que las partículas aerosolizadas deberían ser depositadas en regiones inferiores (regiones alveolares) de los pulmones. El objeto de introducir aire libre de partículas en el primer periodo predefinido es para dirigir aire a las regiones inferiores de los pulmones. Esto ayuda a soportar una ventilación (eliminación del dióxido de carbono). La capacidad volumétrica de las regiones inferiores de los pulmones
20 variará dependiendo del sujeto. El primer periodo de tiempo podría representar la cantidad estimada de tiempo que se tarda en llenar las regiones inferiores de los pulmones. Este periodo de tiempo está preestablecido, en general, dependiendo de los datos del sujeto y puede ser ajustado dependiendo de lo que mejor convenga al sujeto.

25 Para seleccionar áreas bronquiales en los pulmones preferentemente, el primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol está fijado para que sea de hasta aproximadamente 10 segundos. Más preferentemente, el primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol es de hasta 6 segundos, en particular desde 1 hasta 5 segundos, desde 2 hasta 4 segundos. Preferentemente, el primer periodo predefinido de tiempo habilita un volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol, siendo el volumen predefinido de hasta 6 litros. Más preferentemente, el volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol es de aproximadamente desde 0,1 hasta 3 litros, en particular desde 0,1 hasta 0,8 litros.

30 Para la selección de áreas periféricas en los pulmones, el primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol está fijado para que sea de hasta 3 segundos. Más preferentemente, el primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol es de hasta 0,2 segundos, en particular hasta 0,06 segundos. Preferentemente, el primer periodo predefinido de tiempo habilita un volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol, siendo el volumen predefinido de hasta 0,4 litros. Más preferentemente, el volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol es de hasta 0,04 litros, en particular 0,01 litros.
35

El dispositivo está adaptado para administrar un volumen deseado de partículas aerosolizadas y puede estar adaptado para administrar las partículas aerosolizadas en un periodo predeterminado de tiempo. Este volumen está determinado por la cantidad de formulación farmacéutica que debería ser depositada en los pulmones. El volumen predefinido de partículas aerosolizadas o del bolo del aerosol está fijado para que esté aproximadamente entre 50 y
40 aproximadamente 3000 ml. Más preferentemente, el volumen preestablecido de partículas aerosolizadas es desde aproximadamente 50 hasta 1300 ml, en particular desde 100 hasta 300 ml. Se puede introducir el volumen predefinido de partículas aerosolizadas en la vía de flujo durante un periodo preestablecido de tiempo. La dosificación de carga de formulación farmacéutica que va a ser aerosolizada correspondiente al bolo del aerosol puede variar. Preferentemente, la cantidad de formulación farmacéutica es inferior a 500 mg, más preferentemente
45 aproximadamente desde 1 hasta 600 µg, en particular aproximadamente desde 10 hasta 300 µg.

Después de la liberación del volumen predefinido de partículas aerosolizadas, se introduce un volumen de aire libre de partículas de aerosol durante un periodo predefinido de tiempo. El objeto de este periodo de tiempo de aire libre de partículas es limpiar la región superior y la región de vía aérea extratorácica, respectivamente (por ejemplo, la boca, la faringe, y la tráquea) de los pulmones para impulsar, de ese modo, el bolo del aerosol hasta la región
50 central (bronquial) o región periférica de los pulmones. Este periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol está fijado para ser aproximadamente desde 0,2 hasta aproximadamente 10 segundos. Más preferentemente, este periodo de tiempo de aire libre de partículas de aerosol es aproximadamente desde 0,2 hasta 8 segundos, en particular desde 0,3 hasta 2 segundos. Preferentemente, este periodo predefinido de tiempo habilita un volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol, siendo el volumen predefinido preferentemente de
55 hasta 3 litros. Más preferentemente, este volumen de aire libre de partículas de aerosol es aproximadamente desde 0,01 hasta 0,8 litros, en particular desde 0,05 hasta 0,3 litros.

La duración de los periodos de tiempo puede variar dependiendo del área del pulmón que está siendo seleccionada para la deposición.

La presente invención proporciona un dispositivo que comprende un limitador o controlador de caudal para limitar el caudal de inhalación en una vía de flujo a un intervalo preestablecido de caudal; y un temporizador para iniciar, una vez que comienza el sujeto la inhalación y ha inhalado un primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol, un volumen predefinido de partículas aerosolizadas que va a ser introducido en la vía de flujo, y para iniciar, después de dicho volumen predefinido de partículas aerosolizadas, un segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol, de forma que las partículas aerosolizadas son dirigidas a las vías aéreas centrales de los pulmones.

El temporizador de la presente invención sirve para iniciar los periodos de partículas de aerosol y de flujo libre de partículas. El temporizador puede tener cualquier forma adecuada en el campo. Preferentemente, el temporizador es un dispositivo electrónico que puede ser programado o configurado con los periodos predefinidos de tiempo. Preferentemente, el temporizador está adaptado para indicar al sujeto que deje de inhalar después de que el sujeto haya inhalado durante el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol o el dispositivo puede comprender, además, un indicador para alertar al sujeto para que deje de inhalar después de que el sujeto haya inhalado durante el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol. El indicador puede ser un indicador audible que produce un tono o un indicador visual que hace que parpadee una luz o cambie de color para alertar al sujeto.

El limitador o controlador de flujo de la presente invención es para limitar o controlar el caudal de inhalación en una vía de flujo para que esté en un intervalo preestablecido de caudal. Preferentemente, el limitador de caudal es un limitador de flujo variable de forma discontinua o continua o una válvula controlable. Más preferentemente, el limitador de flujo tiene las características del dispositivo de limitación de flujo del documento US 6.681.762, el medio de control del documento US 6.571.791, o la válvula controlable del documento US 2007/0006883 A1.

En una realización del limitador de flujo, el flujo inspiratorio está controlado por medio de paredes rígidas y flexibles que cambian el área en corte transversal como una función de la presión diferencial en los orificios.

Por ejemplo, el documento US 6.681.762 describe una realización preferente de los limitadores de flujo, en la que el paso de flujo está configurado para tener un corte transversal alargado plano que está formado para tener paredes opuestas de gran área. Esta configuración aumenta la flexión hacia dentro de las paredes para una reducción del corte transversal del paso. Las paredes opuestas están abiertas en su exterior, al menos en el área central entre los orificios de aspiración y de inhalación, al entorno, teniendo preferentemente cada pared una sección de cámara en su exterior, que está abierta al entorno por medio de un taladro, al menos en el área central entre los orificios de aspiración y de inhalación. Con estas provisiones estructurales se garantiza la igualación requerida de presión cuando las paredes están contraídas.

En otra realización, el limitado de flujo comprende una estructura estratificada para el paso de flujo, que comprende preferentemente una pared cerrada, una división con forma de marco del mismo tamaño, y una pared del mismo tamaño con un orificio de aspiración y de inhalación, estando las paredes opuestas fijadas en los lados de sus bordes en el alojamiento. Cualquier material flexible y biológicamente tolerable es adecuado para configurar el paso de flujo, material que es flexible y que también puede ser devuelto a su forma original después de la flexión. Es preferente que al menos las paredes del paso de gran área, preferentemente también la división, consistan en alfombrillas o láminas de silicona mientras que el alojamiento esté fabricado, preferentemente, de un material biológicamente tolerable.

En otra realización del limitador de flujo, las capas de material del paso de flujo están fijadas para intercambiarse entre dos secciones del alojamiento. Con tal estructura, es posible utilizar de forma sencilla un limitador de flujo para distintos parámetros limitantes del caudal con un paso de flujo asociado de forma correspondiente. Preferentemente, cada una de las paredes del paso de gran área tiene el mismo grosor.

En otra realización del limitador de flujo, se toman medidas para una limitación del caudal con independencia de la presión medioambiental, en el que cada pared comprende en su exterior una sección de cámara con un taladro al menos en el área central entre los orificios de aspiración y de inhalación, taladros que se comunican con el orificio de aspiración a través de un paso o un tubo flexible, respectivamente. Con estas disposiciones se mide la presión diferencial entre los orificios de aspiración y de inhalación, lo que es decisivo para un control, y también se podría operar una limitación del caudal en un sistema cerrado.

Según una realización más del limitador de flujo, el paso de flujo puede tener un corte transversal anular, en vez de un corte transversal alargado plano, estando dispuesto el paso de flujo, preferentemente, de forma simétrica dispuesto en un alojamiento cilíndrico con una separación desde la pared interior del cilindro, entre discos radiales. Estos discos de retención están dotados, preferentemente, de orificios de aspiración y de inhalación que tienen la forma de segmentos anulares, teniendo el disco de retención taladros de igualación de la presión para el área interior cilíndrica y la zona anular que rodea el paso de flujo. Preferentemente, este paso anular de flujo está formado de silicona.

En otra realización de los limitadores de flujo, se toman medidas para la formación de la región de flujo entre un orificio central de inhalación y orificios de aspiración que los rodean radialmente, región que presenta velos radiales

o con forma de estrella que se extienden desde una superficie inferior común hasta la pared flexible y forman pasos de flujo que pueden ser restringidos. Con estas disposiciones, el dispositivo puede estar diseñado con una estructura extraordinariamente compacta que sea sencilla de fabricar y de sustituir.

5 Los velos que forman los pasos de flujo pueden tener distintas longitudes, de forma que en la región de los velos más largos se formará un paso más ancho de flujo que luego se divide en varios pasos de flujo en velos más cortos dispuestos de forma intermedia. El corte transversal de los velos puede ser constante en una dirección radial. Los velos se abocinan hacia el exterior a lo ancho, proporcionándose un orificio de aspiración, preferentemente, entre dos velos adyacentes.

10 En otra realización, el limitador de flujo tiene un cuerpo básico con forma de disco en el que los velos están formados integralmente entre entrantes planos. Los orificios de inhalación están formados en el lado del borde en los entrantes. El limitador de flujo tiene una alfombrilla flexible delgada con un orificio central de aspiración, que descansa sobre los velos y está fijada en la región del borde del cuerpo básico. La alfombrilla puede estar fijada adhesivamente o soldada, respectivamente, o sujeta por medio de un elemento anular de montaje en la región del borde del cuerpo básico. Preferentemente, la alfombrilla flexible delgada está fabricada de silicona, de caucho de 15 silicona, de Viton, de látex, de caucho natural o de cualquier otro elastómero.

El limitador de flujo de la presente invención también puede ser un medio de control como se describe en el documento US 6.571.791, en el que se consigue la limitación del caudal por medio de una altura regulable del canal. En una realización, hay delimitado un canal de flujo, preferentemente, por medio de dos paredes flexibles dispuestas en paralelo y separadas entre sí, que, dependiendo de la presión negativa, se flexionan hacia el interior y, por lo tanto, reducen el corte transversal del canal limitando, de ese modo, el flujo. También son adecuadas otras 20 realizaciones del medio de control descritas en el documento US 6.571.791 como limitadores del flujo para la presente invención.

El limitador de flujo de la presente invención también puede ser una válvula controlable como se da a conocer en el documento US 2007/0006883. En una realización, la válvula controlable comprende un alojamiento, una membrana, 25 una placa opcional de presión, un elemento de cierre, un pistón de accionamiento y un tornillo de regulación, en la que el alojamiento es esencialmente tubular y comprende una pluralidad de velos dispuestos radialmente, siendo un velo más largo que el otro. En un lado de los velos, el alojamiento está diseñado de forma que reciba de forma regulable el pistón de accionamiento, en el lado opuesto, de forma que se reciba la membrana, la placa opcional de presión y el elemento de cierre. La válvula controlable permite un control continuo o progresivo del flujo. También son adecuadas otras realizaciones de la válvula controlable descritas en el documento US 2007/0006883 como 30 limitadores de flujo para la presente invención.

En una realización de la presente invención, el limitador de flujo es una válvula de control accionada por un balón inflable.

35 En otra realización de la presente invención, el limitador de flujo es un limitador de flujo controlado piezoeléctricamente, por ejemplo, que comprende un canal de flujo que tiene una altura que es regulable utilizando un mecanismo piezoeléctrico.

Preferentemente, el dispositivo de la presente invención comprende un medio de control del aire sensible al temporizador y adaptado para sellar la vía de flujo después de que el sujeto haya inhalado el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol. Preferentemente, el medio de control del aire es una 40 válvula de cierre del aire, un canal de cierre del aire, una válvula de control del aire o similar. Preferentemente, el dispositivo comprende una válvula de control del aire para habilitar un flujo volumétrico prefijable de aire comprimido. Preferentemente, el medio de control del aire comprende una válvula de control piezoeléctrico, un motor activado por diafragma, un solenoide, un pistón neumático y/o una válvula mecánica operable con un temporizador.

45 Preferentemente, el dispositivo de la presente invención comprende un sensor con cualquier forma adecuada para detectar cuándo está inhalando un sujeto a través de la vía de flujo. Preferentemente, el sensor comprende un manómetro sensible a la presión de succión debido a la inhalación del sujeto. En otra realización, el sensor comprende un diafragma sensible a ondas sonoras provocadas por la inhalación del sujeto. Preferentemente, el diafragma es un micrófono. En otra realización más, el sensor comprende un conmutador mecánico. En otra realización más, el sensor comprende una membrana piezoeléctrica. Preferentemente, el sensor está colocado en el 50 canal de inhalación, o en el interior del mismo, del dispositivo.

El dispositivo de la presente invención puede estar diseñado para recibir una variedad de componentes separables tales como una boquilla, un nebulizador o similar, y al menos un cartucho o similar que contenga la formulación farmacéutica.

55 El dispositivo de la presente invención puede comprender una boquilla conectada en comunicación de fluido con la vía de flujo de inhalación. La boquilla puede ser una pieza permanente del alojamiento o una pieza separable.

- Preferentemente, el dispositivo de la presente invención comprende al menos un orificio conectable a una fuente de partículas aerosolizadas. La fuente de partículas aerosolizadas está conectada, preferentemente, de forma soltable o separable al dispositivo mediante cualquier medio conocido en la técnica. La fuente de partículas aerosolizadas puede ser un dispositivo de dispersión de polvo que utiliza un gas comprimido para aerosolizar un polvo. La fuente de partículas aerosolizadas puede ser un nebulizador o similar, para aerosolizar partículas sólidas o líquidas. El nebulizador puede ser un nebulizador ultrasónico, un nebulizador de malla vibratoria, un nebulizador de chorro o cualquier otro nebulizador o vaporizador adecuado conocido en el campo. Estos nebulizadores pueden ser componentes individuales que pueden ser fijados al dispositivo antes de ser utilizado.
- El dispositivo de la presente invención también puede comprender un controlador que tiene una memoria para almacenar los parámetros individuales del sujeto y/o los parámetros de deposición del aerosol. El temporizador de la presente invención puede ser un componente del controlador o un componente independiente conectable al controlador para recibir y/o enviar información y/o datos relacionados con los parámetros de aerosolización del sujeto.
- El dispositivo de la presente invención también puede comprender un lector para leer un medio de memoria que tiene los parámetros individuales del sujeto y/o los parámetros de deposición del aerosol almacenados en el mismo. El medio de memoria puede tener la forma de cualquiera medio de almacenamiento legible por un ordenador conocido en la técnica, tal como, sin limitación, un lápiz de memoria, un disco de memoria o una tarjeta de datos electrónicos, tal como una tarjeta inteligente. El lector puede tener cualquier forma conocida en la técnica. Por ejemplo, el lector puede ser una interfaz o un puerto, por ejemplo, un puerto USB o similar, para recibir un lápiz de memoria o una unidad para recibir una memoria o tarjeta de datos electrónicos.
- El dispositivo de la presente invención también puede comprender al menos un medio de comunicación para recibir y/o enviar datos asociados con los parámetros individuales del sujeto y/o parámetros de deposición del aerosol. El medio de comunicación puede ser una conexión cableada o una conexión inalámbrica que envía y/recibe datos por medio de técnicas infrarroja, de microondas o radiofrecuencia, ópticas o cualquier forma adecuada conocida en la técnica. El medio de comunicación puede ser una conexión o clavija de teléfono. Esto sería ventajoso si al profesional de la salud, por ejemplo un médico, le gustara ajustar los parámetros del aerosol desde una ubicación remota. Por ejemplo, se podría ajustar de forma remota el primer periodo predefinido de tiempo, el segundo periodo predefinido de tiempo, el volumen predefinido de partículas aerosolizadas y/o el tamaño del diámetro de las partículas que van a ser aerosolizadas.
- El dispositivo de la presente invención también puede comprender al menos un monitor para medir un parámetro de salud. El monitor puede ser un sensor o componente, como se conoce en la técnica, que tiene un medio adecuado para medir un factor fisiológico. Por ejemplo, el monitor puede ser un espirómetro para medir un parámetro de la función pulmonar indicativo de la capacidad de inhalación o exhalación del sujeto. El monitor también puede ser un sensor de glucosa para medir de forma invasiva o no invasiva los niveles de glucemia.
- El dispositivo de la presente invención puede tener cualquier forma adecuada, tal como un dispositivo de sobremesa. Preferentemente, el dispositivo de la presente invención se sujeta con la mano y es portátil.
- La presente invención también versa acerca de sistemas para monitorizar y adaptar los parámetros para tal direccionamiento. El sistema de gestión de enfermedades de la presente invención proporciona al menos la ventaja de monitorizar el estado de salud del paciente y de poder ajustar el presente dispositivo con base en el estado del sujeto, proporcionando de ese modo un tratamiento más eficaz en la mayoría de casos.
- Con este fin, el sistema de la presente invención comprende el dispositivo de la presente invención y al menos un monitor para medir un parámetro de salud, en el que el dispositivo es adaptable en respuesta a mediciones procedentes de uno de dicho al menos un monitor.
- El monitor puede ser cualquier aparato conocido en la técnica para medir un factor fisiológico. Por ejemplo, el monitor puede ser un espirómetro para medir un parámetro de la función pulmonar indicativo de la capacidad de inhalación o de exhalación del sujeto. El monitor también puede ser un cardiosensor para medir la frecuencia cardíaca. El monitor también puede ser un sensor de glucosa para medir de forma invasiva o no invasiva los niveles de glucemia. El monitor puede ser un dispositivo sujeto con la mano.
- Preferentemente, el sistema comprende una estación base que tiene un medio para recibir y/o sujetar el dispositivo de la presente invención y el al menos un monitor. El medio de recepción/sujeción puede ser un soporte. Preferentemente, la estación base tiene un medio de visualización para representar visualmente cualquier dato y/o información. Por ejemplo, se pueden representar visualmente el estado o las configuraciones de la estación base, del dispositivo y/o del monitor. Preferentemente, la estación base tiene botones de control para cambiar las configuraciones de la estación base, del dispositivo y/o del monitor.
- También preferentemente, la estación base del sistema tiene al menos un medio de comunicación para recibir y/o enviar datos asociados con los parámetros individuales del sujeto y/o los parámetros de deposición del aerosol y/o las configuraciones para la estación base. El medio de comunicación puede ser una conexión cableada o una

conexión inalámbrica que envía y/recibe datos por medio de técnicas infrarroja, de microondas o de radiofrecuencia, óptica o cualquier forma adecuada conocida en la técnica.

Además, se describen procedimientos para operar los dispositivos y sistemas descritos anteriormente de la presente invención, que sin embargo no pertenecen a la invención.

- 5 Un procedimiento para dirigir partículas de aerosol a un área específica de los pulmones comprende al menos las etapas de a) administrar a la vía de flujo un volumen predefinido de partículas aerosolizadas que va a ser inhalado; y b) proporcionar un periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol a los pulmones con un caudal dentro de un intervalo preestablecido de caudal para mover las partículas aerosolizadas a un área seleccionada de los pulmones.
- 10 Para dirigir las partículas de aerosol a las vías aéreas centrales de los pulmones, el procedimiento puede comprender una etapa antes de la etapa a) de proporcionar un primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol a través de una vía de flujo a los pulmones con un caudal dentro del intervalo preestablecido de caudal.
- 15 El procedimiento puede comprender, además, una etapa de d) evitación del flujo a través de la vía de flujo después de proporcionar el segundo periodo preestablecido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol.
- El procedimiento puede comprender, además, una etapa de d) proporcionar una indicación al sujeto de que deje de inhalar después de proporcionar el segundo periodo preestablecido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol durante el periodo preestablecido de tiempo.
- 20 Preferentemente, el procedimiento comprende una etapa de detección de cuándo el sujeto está inhalando a través de la vía de flujo.
- El procedimiento puede comprender, además, etapas de medición y adaptación del primer periodo predefinido de tiempo, el segundo periodo predefinido de tiempo y/o el volumen predefinido de partículas aerosolizadas con base en las mediciones de al menos un parámetro de salud.
- 25 Además, se describirá un procedimiento para depositar partículas de aerosol a las vías aéreas centrales de los pulmones que comprende: a) proporcionar un primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol a través de una vía de flujo a los pulmones con un caudal dentro de un intervalo preestablecido de caudal; b) administrar a la vía de flujo un volumen predefinido de partículas aerosolizadas que va a ser inhalado; y c) proporcionar un segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol a los pulmones con un caudal dentro el intervalo preestablecido de caudal para mover las partículas aerosolizadas fuera de la región superior de la vía aérea.
- 30 Preferentemente, el procedimiento comprende, además, d) evitar el flujo a través de la vía de flujo después de proporcionar el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol. Preferentemente, el procedimiento comprende d) proporcionar una indicación al sujeto de que deje de inhalar después de proporcionar el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol durante el periodo preestablecido de tiempo.
- 35 El procedimiento también puede comprender detectar cuando el sujeto está inhalando a través de la vía de flujo.
- Preferentemente, el caudal es un caudal fijo predeterminado. Preferentemente, el primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol es de hasta aproximadamente 10 segundos, el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol es de hasta aproximadamente 10 segundos y el volumen predefinido de partículas aerosolizadas es de hasta aproximadamente 3000 ml. Preferentemente, el primer periodo predefinido de tiempo habilita un volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol, siendo el volumen predefinido de hasta aproximadamente 6 litros. Preferentemente, el segundo periodo predefinido de tiempo habilita un volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol, siendo el volumen predefinido de hasta aproximadamente 3 litros.
- 40 Preferentemente, se introduce el volumen predefinido de partículas aerosolizadas en la vía de flujo durante un periodo preestablecido de tiempo.
- Preferentemente, el procedimiento comprende, además, las etapas de medir y adaptar el primer periodo predefinido de tiempo, el segundo periodo predefinido de tiempo y/o el volumen predefinido de partículas aerosolizadas con base en las mediciones de al menos un parámetro de salud.
- 50 Según se utiliza en el presente documento, la expresión "formulación farmacéutica" incluye ingredientes activos, fármacos, medicamentos, compuestos, composiciones, o mezclas de sustancias que producen un efecto farmacológico, a menudo ventajoso. Incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, medicamentos, vacunas, vitaminas, y otros ingredientes activos útiles. Además, los términos, según se utilizan en el presente documento, incluyen cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa, que produce un efecto tóxico o

sistémico en un paciente. El ingrediente activo que se presta a ser administrado en forma de un aerosol puede ser un anticuerpo, un ingrediente activo antiviral, un antiepiléptico, un analgésico, un ingrediente activo antiinflamatorio, y un broncodilatador o puede ser un compuesto orgánico o inorgánico, que sin ninguna restricción también pueda ser un medicamento que tiene un efecto sobre el sistema nervioso periférico, los receptores adrenérgicos, los receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, los músculos no estriados, el aparato circulatorio, las conexiones neuronales, el sistema pulmonar, el sistema respiratorio, el sistema endocrino y hormonal, el sistema inmune, el sistema reproductor, el sistema esquelético, el sistema de suministro de alimentos y el sistema excretor. Los ingredientes activos adecuados son, por ejemplo, polisacáridos, esteroides, hipnóticos y sedantes, activadores, tranquilizantes, anticonvulsivos (antiespasmódicos), y relajantes musculares, sustancias antipákinson, analgésicos, agentes antiinflamatorios, ingredientes activos antimicrobianos, agentes antipalúdicos, hormonas, incluyendo anticonceptivos, simpaticomiméticos, polipéptidos y proteínas que producen efectos fisiológicos, diuréticos, sustancias que regulan el lipometabolismo, ingredientes activos antiandrogénicos, antiparasitarios, agentes neoplásicos y antineoplásicos, antidiabéticos, alimentos y suplementos alimenticios, promotores del crecimiento, grasas, reguladores de deposiciones, electrolitos, vacunas y sustancias diagnósticas.

La invención es particularmente apta para una aplicación mediante inhalación de distintos ingredientes activos, tales como los siguientes (sin estar restringida a los mismos): insulina, calcitonina, eritropoyetina (EPO), factor VII, factor IX, ciclosporina, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), inhibidor de la alfa-1-proteínasa, elcatonina, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF), hormonas de crecimiento, hormona humana del crecimiento (HGH), hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-2, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), somatostatina, análogos de la somatostatina, incluyendo octreótidos, análogos de la vasopresina, hormona estimulante de los folículos (FSH), factor de crecimiento similar a la insulina, insulintropina, antagonista del receptor de interleucina-1, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento nervioso, hormona paratiroidea (PTH), timosina alfa 1, inhibidor IIb/IIIa, alfa-1 antitripsina, anticuerpos contra virus sincicial respiratorio, gen regulador de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (Dnasa), bactericidas, proteína de aumento de la permeabilidad (BPI), anticuerpos anti-CMV, receptor de la interleucina-1, retinol, éster de retinilo, tocoferoles, y sus ésteres, tocotrienoles y sus ésteres, carotinoides, en particular betacaroteno y otros antioxidantes naturales y sintéticos, ácidos de retinol, pentamidas, albuterolsulfato, metaproterenolsulfato, dipropionato de beclometasona, acetamida de triamcinolona, budesonidacetona, bromuro de ipratropio, salbutamoles, formanilidas, flunisolidas, fluticasonas, cromoglicato de potasio, tartrato de ergotamina y los análogos, agonistas y antagonistas de las sustancias mencionadas anteriormente.

Además, los ingredientes activos pueden ser ácidos nucleicos en forma de moléculas de ácido nucleico puro, vectores virales, partículas virales asociadas, ácidos nucleicos asociados con lípidos, o contenidos en los mismos, o un material que contiene lípidos, ADN plásmido o ARN plásmido u otras estructuras de ácidos nucleicos, que son adecuados para transfección celular o transformación celular, en particular en el caso de células de la región alveolar del pulmón.

El ingrediente activo puede estar presente en distintas formas, tales como soluble o insoluble, moléculas cargadas o no cargadas, componentes de complejos moleculares o ingredientes inactivos farmacológicamente aceptables. El ingrediente activo puede consistir en moléculas que se dan en la naturaleza o sus productos recombinantes, o las moléculas pueden ser análogos de los ingredientes activos que se dan en la naturaleza o producidos de forma recombinante a los que se han añadido los aminoácidos, o de los que han sido eliminados. Además, el ingrediente activo puede contener vacunas vivas atenuadas o de virus muertos para fines de vacunación. Si el ingrediente activo es insulina, incluye insulina humana extraída naturalmente, insulina humana recombinante, insulina extraída de ganado vacuno y/o de cerdos, insulina porcina o bovina recombinante y mezclas de las insulinas mencionadas anteriormente. La insulina puede estar presente en una forma sustancialmente purificada, pero también puede contener extractos comerciales normales. El término "insulina" también incluye análogos, a los que se han añadido uno o más aminoácidos de la insulina que se dan en la naturaleza o recombinantes, o de los que se han eliminado uno o más aminoácidos de la insulina que se dan en la naturaleza o recombinantes.

Se describirán algunas realizaciones de la invención con referencia a las figuras:

- La **Figura 1** es una vista en perspectiva de una realización de un sistema según la presente invención.
- La **Figura 2** es una vista frontal del sistema mostrado en la Figura 1.
- La **Figura 3** es una vista despiezada de componentes del sistema mostrado en la Figura 1.
- La **Figura 4** es una vista en planta del sistema mostrado en la Figura 1.
- La **Figura 5** es una vista en perspectiva de otra realización de un sistema según la presente invención.
- La **Figura 6** es una vista frontal del sistema mostrado en la Figura 5.

- La **Figura 7** es una vista despiezada de componentes del sistema mostrado en la Figura 5.
- La **Figura 8** es una vista en planta del sistema mostrado en la Figura 5.
- La **Figura 9** es un gráfico de mediciones de volumen espiratorio forzado con respecto al tiempo a partir de datos experimentales que compara la presente invención con un dispositivo y un procedimiento de la técnica anterior.
- La **Figura 10** es un gráfico de mediciones de frecuencia cardíaca con respecto al tiempo a partir de datos experimentales que compara la presente invención y un dispositivo y un procedimiento de la técnica anterior.

En las Figuras 1 a 4, se ilustra una realización de un sistema según la presente invención. En esta realización, el sistema A comprende un dispositivo 10 según la invención, un monitor 20 para medir un parámetro de salud y una estación base 30 para recibir el dispositivo 10 y/o el monitor 20.

5 Como se muestra, el dispositivo 10 puede ser un dispositivo portátil de mano. El dispositivo 10 tiene un alojamiento con una boquilla 11. La boquilla 11 puede ser retirada o puede ser sustituida por una boquilla compatible. Con este fin, se proporciona una conexión en el alojamiento del dispositivo 10 para permitir una conexión separable con la boquilla 11. De forma alternativa, la boquilla 11 puede ser una parte integral del alojamiento del dispositivo 10. El dispositivo 10 también está adaptado para recibir un cartucho o receptáculo 40 que contiene la formulación farmacéutica o el fármaco. Por ejemplo, el alojamiento del dispositivo 10 puede estar fabricado de forma que se pueda insertar el cartucho 40 simplemente en la parte superior del dispositivo, como se muestra en la Figura 3.

10 Como se muestra, el monitor 20 también puede ser un dispositivo portátil de mano. El monitor 20 también puede tener botones de control para controlar las operaciones del monitor y/o un medio de visualización para mostrar resultados medidos y/o configuraciones. El monitor 20 puede ser un espirómetro para medir un parámetro de la función pulmonar, por ejemplo la capacidad de inhalación o de exhalación del sujeto.

15 La estación base 30 incluye soportes 32, o similares, para sujetar el dispositivo 10 y el monitor 20. La estación base 30 también puede servir de cargador para recargar cualquier batería proporcionada en el dispositivo 10 y/o en el monitor 20. Con este fin, los soportes 32 pueden incluir una superficie de contacto que permita una conexión electrónica con el dispositivo 10 o el monitor 20. La superficie de contacto también podría permitir la transferencia de datos entre la estación base 30 y el dispositivo 10 o el monitor 20. Como se muestra, la estación base 30 también puede tener un medio 31 de visualización para representar visualmente cualquier información o datos deseados, por ejemplo el estado de la estación base 30, del dispositivo 10 y/o del monitor 20. La estación base 30 puede incluir, opcionalmente, una ranura 34 para recibir una tarjeta de memoria, por ejemplo una tarjeta inteligente, que tenga datos con los parámetros de aerosol del sujeto. En este sentido, múltiples usuarios podrían utilizar la estación base 30 para adaptar sus dispositivos 10 de inhalación. La estación base 30 también puede incluir un lápiz de memoria. Aunque no se muestra, la estación base 30 puede incluir un medio de comunicación para permitir una telecomunicación y/o una transferencia de datos cableada o inalámbrica con una ubicación remota, y desde la misma.

20 Las Figuras 5 a 8 muestran una realización alternativa del sistema de la presente invención. En esta realización, el sistema B comprende un dispositivo 100 según la invención y una estación base 300 para recibir el dispositivo 100. El dispositivo 100 y la estación base 300 pueden tener las mismas características que el dispositivo 10 y que la estación base 30, respectivamente. A diferencia del dispositivo 10, el dispositivo 100 también comprende un monitor o un medio de monitorización y puede funcionar tanto como un dispositivo de inhalación como un monitor de parámetros de salud. Por ejemplo, el dispositivo 100 puede ser un dispositivo integrado de inhalación y espirómetro como se muestra en las Figuras 5 a 8. Como se muestra en la Figura 7, el dispositivo 100 también puede estar configurado para recibir al menos un cartucho 40 de fármaco.

25 En las Figuras 1 a 8, se muestran sistemas ejemplares para una gestión de enfermedades respiratorias (RDM). Sin embargo, son posibles modificaciones del presente sistema para otros tipos de gestión de enfermedades. Además, son posibles variaciones de los sistemas ilustrados A y B. Por ejemplo, se puede utilizar la estación base 30 del sistema A para recibir el dispositivo 100 que tiene un espirómetro integrado y un monitor adicional para medir un parámetro de salud, tal como un cardiomonitor que mide la frecuencia cardíaca, por ejemplo.

30 Se llevó a cabo un experimento para comprobar la eficacia de direccionamiento de partículas aerosolizadas a áreas específicas de los pulmones utilizando los procedimientos y los dispositivos de la presente invención. Se llevó a cabo el experimento utilizando albuterol, un fármaco utilizado habitualmente para tratar asma como un aerosol. Aunque se utiliza habitualmente en el campo del tratamiento del asma, muchos pacientes han documentado varios efectos secundarios no deseables que incluyen palpitaciones, temblores y nerviosismo. Se ha descubierto en el campo que los efectos secundarios del albuterol están relacionados directamente con la dosis administrada y absorbida en el torrente sanguíneo.

Como indicación del grado de broncodilatación, se utilizó un espirómetro para medir el volumen espiratorio forzado por seg (FEV1) en varios puntos temporales. Como indicación de los efectos secundarios del fármaco, se midió la frecuencia cardíaca del paciente. Se midieron efectos de temblores por medio de un acelerómetro de dedos. Para el experimento, se utilizó un nebulizador. El nebulizador estaba construido en torno a un disco vibrador pequeño que tenía 4.000 agujeros taladrados con una precisión de láser. Se hizo vibrar el disco sobre la superficie del Albuterol a más de 100.000 veces por segundo. Esto traccionó el líquido a través de los agujeros para formar gotitas de tamaño uniforme preciso.

En el experimento, se midieron datos para cinco casos distintos: A, B, C, D y E, teniendo cada uno distintos parámetros de aerosol:

10 En el **Caso A**, se utilizaron un dispositivo y un procedimiento convencionales, y no se llevó a cabo ningún direccionamiento de las partículas aerosolizadas. Se nebulizó una formulación de albuterol de 2500 µg, lo que representa aproximadamente la dosis típica para adultos en nebulizadores convencionales para conseguir una broncodilatación máxima.

15 En los Casos B, C, D y E, se utilizaron el dispositivo de la presente invención y los procedimientos descritos anteriormente.

En el **Caso B**, las partículas aerosolizadas fueron dirigidas a las vías aéreas grandes de los pulmones utilizando un tamaño de partícula con un diámetro de 6 micrómetros y se cargaron 104 µg de albuterol en el dispositivo con 50 µg depositados.

20 En el **Caso C**, las partículas aerosolizadas fueron dirigidas a las vías aéreas grandes y pequeñas de los pulmones utilizando un tamaño de partícula con un diámetro de 3,5 micrómetros y se cargaron 188 µg de albuterol en el dispositivo con 50 µg depositados.

En el **Caso D**, las partículas aerosolizadas fueron dirigidas a las vías aéreas alveolares de los pulmones utilizando un tamaño de partícula con un diámetro de 3,5 micrómetros y se cargaron 98 µg de albuterol en el dispositivo con 50 µg depositados.

25 En el **Caso E**, las partículas aerosolizadas fueron dirigidas a las vías aéreas grandes y pequeñas de los pulmones utilizando un tamaño de partícula con un diámetro de 3,5 micrómetros y se cargaron 282 µg de albuterol en el dispositivo con 75 µg depositados.

30 Con referencia a las Figuras 9 y 10, se muestran los resultados experimentales del FEV1 y de la frecuencia cardíaca medidos durante un periodo de tiempo para los Casos A, B, C, D y E. Aunque el Caso A exhibió una broncodilatación máxima, la frecuencia cardíaca aumentó significativamente, representando de ese modo un riesgo de ataque cardíaco para el sujeto.

El Caso B tuvo como resultado una broncodilatación notable, y, sin embargo, significativamente menor que el grado de broncodilatación conseguido con el Caso A. Sin embargo, en contraste con el Caso A, la frecuencia cardíaca permaneció estable.

35 Con el Caso C se consiguió una broncodilatación muy buena, que fue aproximadamente equivalente a la del Caso A. A diferencia del Caso A, la frecuencia cardíaca permaneció estable. Además, una cantidad significativamente menor de albuterol fue suficiente para conseguir un grado similar de broncodilatación al del Caso A.

40 En el Caso D, se utilizó la misma cantidad de albuterol que en el Caso C. Sin embargo, se seleccionó la región inferior (alveolar) de los pulmones. El grado de broncodilatación fue significativamente menor que el del Caso A. Sin embargo, a diferencia del Caso A, la frecuencia cardíaca permaneció estable.

Para el Caso E, se seleccionaron las vías aéreas grandes y pequeñas como en el Caso C. Sin embargo, se aumentó un 50 por ciento la dosis depositada de albuterol hasta 75 µg. El Caso E tuvo como resultado una broncodilatación muy buena, siendo las mediciones de FEV1 casi equivalentes a las del Caso A. Sin embargo, a diferencia del Caso A, la frecuencia cardíaca permaneció estable.

45 Además, como puede verse en las Figuras 9 y 10, los Casos C y E tuvieron la misma duración del efecto que en el Caso A. Los Casos B, C, D y E dieron lugar a menores efectos de temblores que en el Caso A. Por lo tanto, los datos experimentales sugieren que, utilizando significativamente menos que la dosis normal, la presente invención proporciona una broncodilatación equivalente, una duración equivalente del efecto e induce menos estimulación cardíaca y efectos de temblores. En particular, los resultados experimentales muestran que se puede aumentar notablemente la eficacia de una formulación farmacéutica, sin suponer un aumento significativo en las cantidades de dosis y en los efectos secundarios, al dirigir la formulación aerosolizada a ciertas áreas de los pulmones utilizando el dispositivo de la presente invención. Esto proporciona ventajas valiosas para el sujeto, especialmente en términos de reducir los posibles riesgos de salud asociados con diversas formulaciones farmacéuticas. Los sujetos se beneficiarían al necesitar únicamente un pequeño porcentaje de la dosis típica del fármaco para conseguir los mismos efectos terapéuticos.

50

55

Las diversas realizaciones y los resultados experimentales presentados en la memoria son utilizados en aras de la descripción y de la explicación de la invención y, por lo tanto, no deberían ser interpretados como limitantes del alcance de la invención en sí. Además, la presente invención se define por las características de las reivindicaciones y cualquier modificación evidente de las mismas.

5 Lista de números de referencia

A	sistema
10	dispositivo
11	boquilla del dispositivo
20	espirómetro
30	estación base
31	medio de visualización
32	soporte
34	ranura para el lector
40	cartucho de fármaco
B	sistema
100	dispositivo
110	boquilla del dispositivo
300	estación base
310	medio de visualización
320	soporte

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10, 100) para depositar partículas de aerosol en un área específica de los pulmones, preferentemente las vías aéreas periféricas o centrales de los pulmones, comprendiendo el dispositivo:
 - 5 un limitador del caudal para limitar el caudal de inhalación en una vía de flujo a un intervalo prefijado de caudal; y
 - un temporizador para iniciar, una vez un sujeto comienza la inhalación y ha inhalado un primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol, un volumen predefinido de partículas aerosolizadas que va a ser introducido en la vía de flujo, y para iniciar después de dicho volumen predefinido de partículas aerosolizadas un segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol, de forma que las partículas aerosolizadas están dirigidas a las vías aéreas bronquiales y/o periféricas de los pulmones,
 - 10 en el que dicho primer periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol es de hasta aproximadamente 10 segundos, dicho segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol es desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 8 segundos y dicho volumen predefinido de partículas aerosolizadas es desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 3000 ml.
2. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 1, en el que dicho primer periodo predefinido de tiempo habilita un volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol, siendo el volumen predefinido de hasta aproximadamente 6 litros.
3. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho volumen predefinido de partículas aerosolizadas es introducido en la vía de flujo durante un periodo preestablecido de tiempo.
4. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho segundo periodo predefinido de tiempo habilita un volumen predefinido de aire libre de partículas de aerosol, siendo el volumen predefinido de hasta aproximadamente 3 litros.
5. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el limitador de caudal es sensible al temporizador y está adaptado para sellar la vía de flujo después de que el sujeto ha inhalado el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol.
6. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el temporizador está adaptado para indicar al sujeto que deje de inhalar después de que el sujeto ha inhalado durante el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol o el dispositivo (10, 100) comprende, además, un indicador para alertar al sujeto para que deje de inhalar después de que el sujeto ha inhalado durante el segundo periodo predefinido de tiempo de aire libre de partículas de aerosol.
7. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende, además, una válvula de control de aire para habilitar un flujo volumétrico prefijable de aire comprimido.
8. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 7, en el que dicha válvula de control de aire comprende una válvula de control piezoeléctrico, un motor activado por diafragma, un solenoide, un pistón neumático o una válvula mecánica operable con un temporizador.
9. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además un sensor para detectar cuándo está inhalando el sujeto a través de la vía de flujo.
10. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 9, en el que dicho sensor comprende un manómetro sensible a la presión de succión debido a la inhalación del sujeto.
11. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 9, en el que dicho sensor comprende un diafragma sensible a la intensidad audible del caudal de inhalación, siendo dicho diafragma, preferentemente, un micrófono.
12. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 9, en el que dicho sensor comprende un conmutador mecánico o una membrana piezoeléctrica.
13. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el limitador de caudal permite una limitación del caudal a presiones diferenciales bajas, preferentemente menores de 300 Pa, más preferentemente entre 10 y 100 Pa.
14. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el limitador de caudal es un limitador de flujo variable de forma discontinua o continua o una válvula controlable.
15. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el limitado de flujo comprende un alojamiento que tiene al menos un orificio de aspiración, al menos orificio de inhalación, y una región de flujo con al menos una pared flexible dispuesta entre los mismos, región que tiene un corte transversal que está

adaptado para ser reducido, como una función de la presión diferencial predominante entre dicho orificio de inhalación y dicho orificio de aspiración y de la flexibilidad del material de cada pared, hasta un tamaño predefinido para un flujo máximo volumétrico predeterminado de inhalación.

- 5 **16.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que dicho alojamiento incluye, además, al menos una abertura de ventilación definida en el mismo al menos en la región central entre dichos orificios de aspiración y de inhalación, proporcionando dicha al menos una abertura de ventilación una comunicación de fluido entre el entorno y cada pared.
- 10 **17.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que dicha región de flujo comprende al menos un paso de flujo que tiene una estructura estratificada, y en el que cada paso de flujo está formado por una pared cerrada, una pared intermedia con forma de marco del mismo tamaño que la pared cerrada, y una pared del mismo tamaño que incluye dichos orificios de aspiración y de inhalación.
- 15 **18.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que dicha región de flujo comprende al menos un paso de flujo, en el que el material flexible utilizado para formar cada paso de flujo consiste en un material biológicamente tolerable, en el que el corte transversal de cada paso de flujo está formado para tener paredes opuestas de paso de gran área, y en el que al menos dichas paredes de paso de gran área consisten en alfombrillas o láminas de silicona.
- 20 **19.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que cada pared tiene una sección de cámara con un taladro en su exterior, al menos en la región central entre dichos orificios de aspiración y de inhalación, comunicándose cada uno de los taladros respectivos con dicho orificio de aspiración a través de un paso.
- 25 **20.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que dicha región de flujo comprende al menos un paso de flujo que tiene un corte transversal anular, en el que cada paso de flujo está dispuesto de forma simétrica en un alojamiento cilíndrico con una separación desde las paredes internas de dicho cilindro, entre dichos radiales de retención.
- 30 **21.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 20, en el que dichos discos de retención comprenden entradas y salidas que tienen la forma de segmentos anulares, estando dotados los discos de retención que incluyen dichas entradas taladros de igualación de la presión para un espacio interior cilíndrico y una zona anular que rodea dicho paso de flujo.
- 35 **22.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que dicha región de flujo comprende al menos un paso de flujo que tiene un corte transversal anular, en el que cada paso anular de flujo está formado por alfombrillas o láminas de silicona.
- 40 **23.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que dicha región de flujo está formada entre un orificio central de aspiración y los orificios de inhalación que rodean radialmente el orificio central de aspiración al igual que velos con forma de estrella que se extienden desde una superficie inferior común hasta dicha al menos una pared flexible y forman pasos de flujo.
- 45 **24.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 15, en el que cada pared está abierta en su exterior, al menos en la región central entre dichos orificios de aspiración y de inhalación, al entorno, y en el que dicho dispositivo está adaptado de forma que sustancialmente todo el flujo entre dicho orificio de aspiración y dicho orificio de inhalación está restringido a un paso de flujo definido por el interior de cada pared.
- 50 **25.** El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 14, en el que la válvula controlable comprende un alojamiento, una membrana, una placa opcional de presión, un elemento de cierre, un pistón de accionamiento y un tornillo de regulación, en el que el alojamiento es esencialmente tubular y comprende una pluralidad de velos dispuestos radialmente, siendo un velo más largo que los otros, en el que en un lado de los velos el alojamiento está diseñado de forma que reciba de forma regulable el pistón de accionamiento y en el lado opuesto, de forma que reciba la membrana, la placa opcional de presión y el elemento de cierre.
- 26.** El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el limitador de flujo comprende un accionador piezoeléctrico bimorfo.
- 27.** El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el limitador de flujo comprende una válvula accionada por un balón inflable.
- 28.** El dispositivo (10, 1000) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un medio de dimensionamiento de las partículas para permitir un tamaño predeterminado de partícula de aerosol.
- 29.** El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el caudal es un caudal fijo predeterminado.

- 5
30. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, una boquilla, preferentemente de forma que se pueda soltar, conectada en comunicación de fluido con dicha vía de flujo de inhalación.
31. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, al menos un orificio conectado, preferentemente de forma que se pueda soltar, a una fuente de partículas aerosolizadas.
32. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un medio para aerosolizar partículas sólidas o líquidas, siendo dicho medio, preferentemente, un nebulizador.
33. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está adaptado para recibir al menos un receptáculo (40) que contiene un agente activo.
- 10 34. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo (10, 100) es un dispositivo portátil de mano.
35. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un controlador que tiene una memoria para almacenar los parámetros individuales de un sujeto y/o parámetros de deposición de aerosol.
- 15 36. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un lector para leer un medio de memoria que tiene los parámetros individuales de un sujeto y/o parámetros de deposición de aerosol almacenados en el mismo.
- 20 37. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un medio de comunicación para recibir y/o enviar datos asociados con los parámetros individuales de un sujeto y/o parámetros de deposición de aerosol.
38. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichos parámetros de deposición de aerosol comprenden el primer periodo predefinido de tiempo, el segundo periodo predefinido de tiempo y/o el volumen predefinido de partículas aerosolizadas.
- 25 39. El dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, al menos un monitor para medir un parámetro de salud, en el que dicho dispositivo (10, 100) es adaptable en respuesta a mediciones procedentes de uno de dicho al menos un monitor.
40. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 39, en el que dicho al menos un monitor es un espirómetro (20) para medir un parámetro de función pulmonar, indicativo preferentemente de la capacidad de exhalación y/o de inhalación.
- 30 41. El dispositivo (10, 100) de la reivindicación 39 o 40, en el que se ajustan el primer periodo predefinido de tiempo, el segundo periodo predefinido de tiempo y/o el volumen predefinido de partículas aerosolizadas con base en las mediciones.
42. Un sistema (A, B) para monitorizar la deposición de las partículas de aerosol, comprendiendo el sistema (A, B):
- 35 el dispositivo (10, 100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y al menos un monitor para medir un parámetro de salud, en el que dicho dispositivo es adaptable en respuesta a mediciones procedentes de uno de dicho al menos un monitor.
43. El sistema (A, B) de la reivindicación 42, en el que dicho al menos un monitor es un espirómetro (20) para medir un parámetro de función pulmonar, indicativo preferentemente de la capacidad de exhalación y/o de inhalación.
- 40 44. El sistema (A, B) de la reivindicación 42 o 43, en el que se ajustan el primer periodo predefinido de tiempo, el segundo periodo predefinido de tiempo y/o el volumen predefinido de partículas aerosolizadas con base en las mediciones.

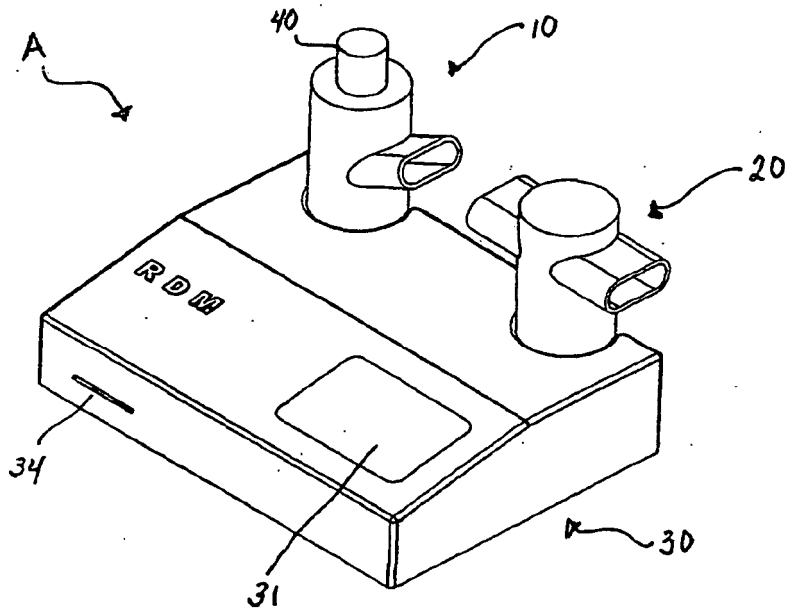


Figura 1

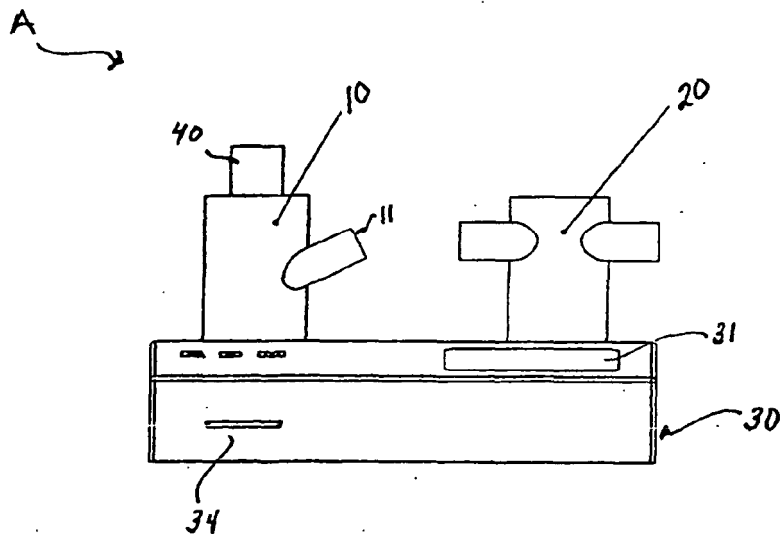


Figura 2

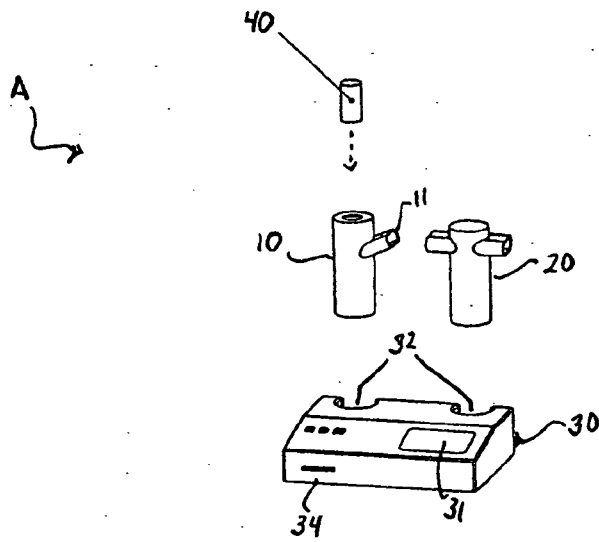


Figura 3

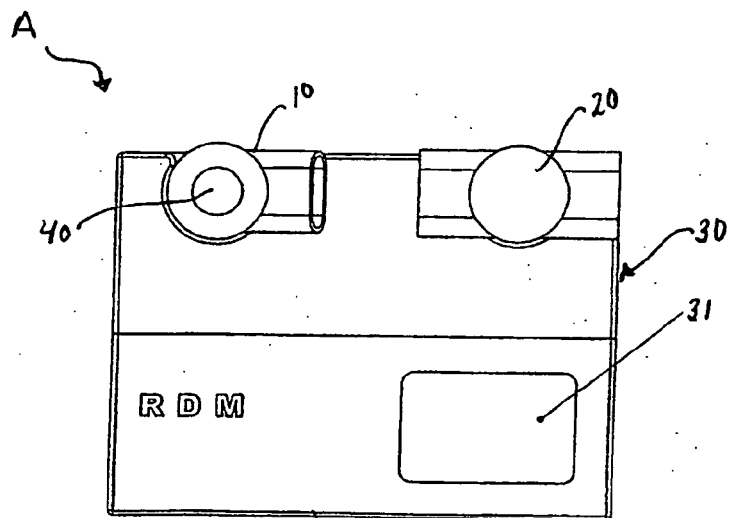


Figura 4

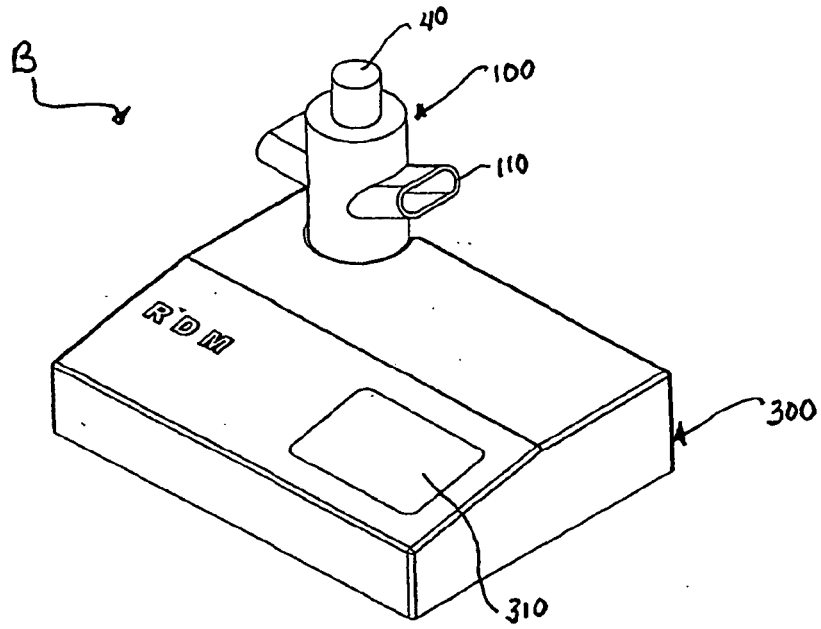


Figura 5

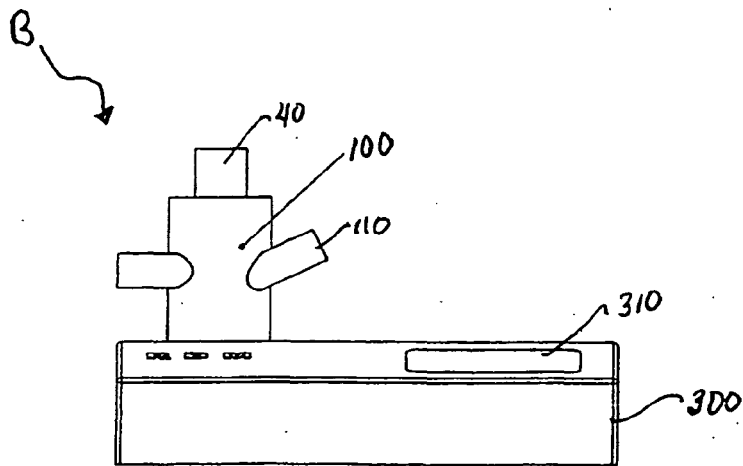


Figura 6

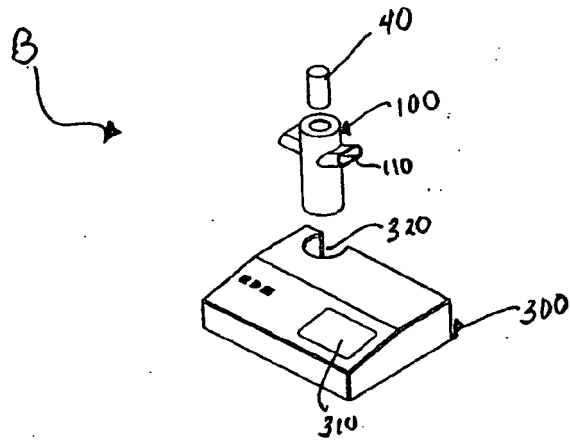


Figura 7

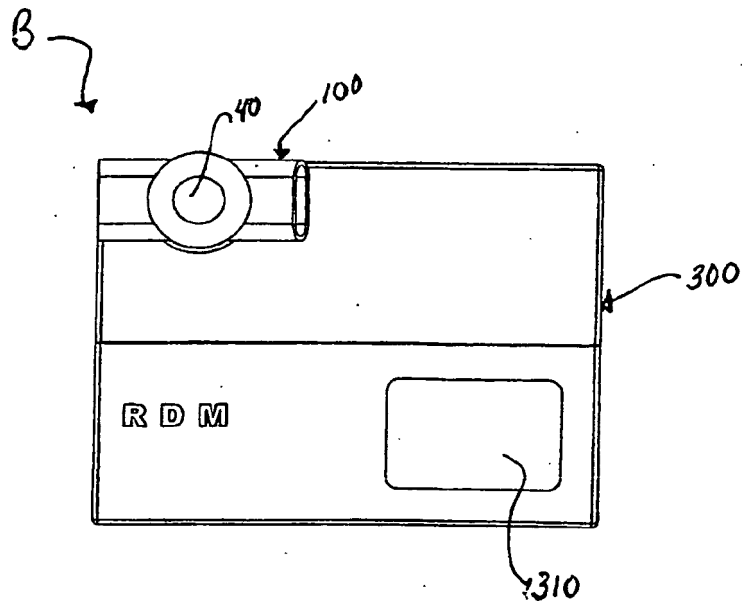


Figura 8

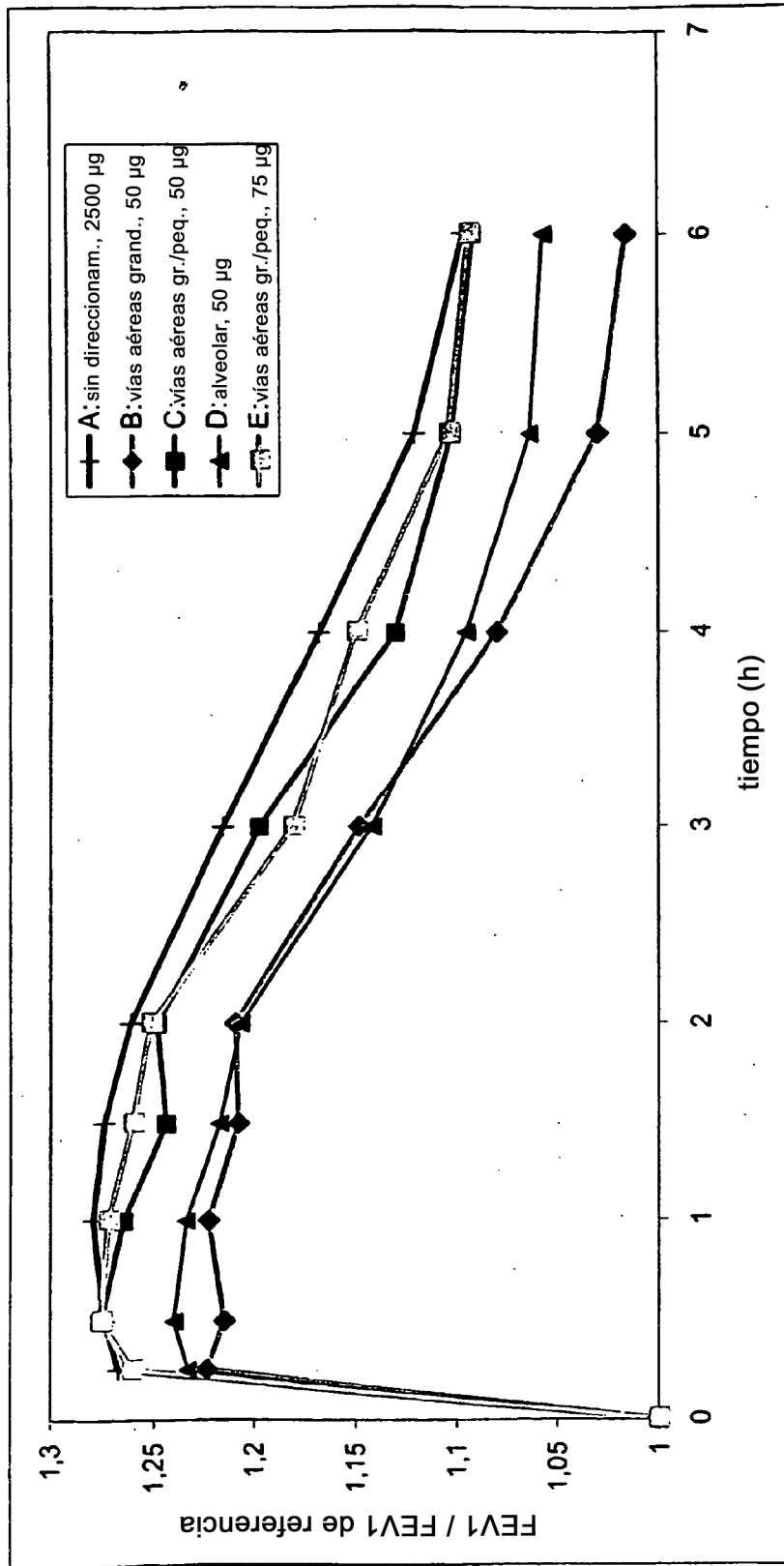


Figura 9

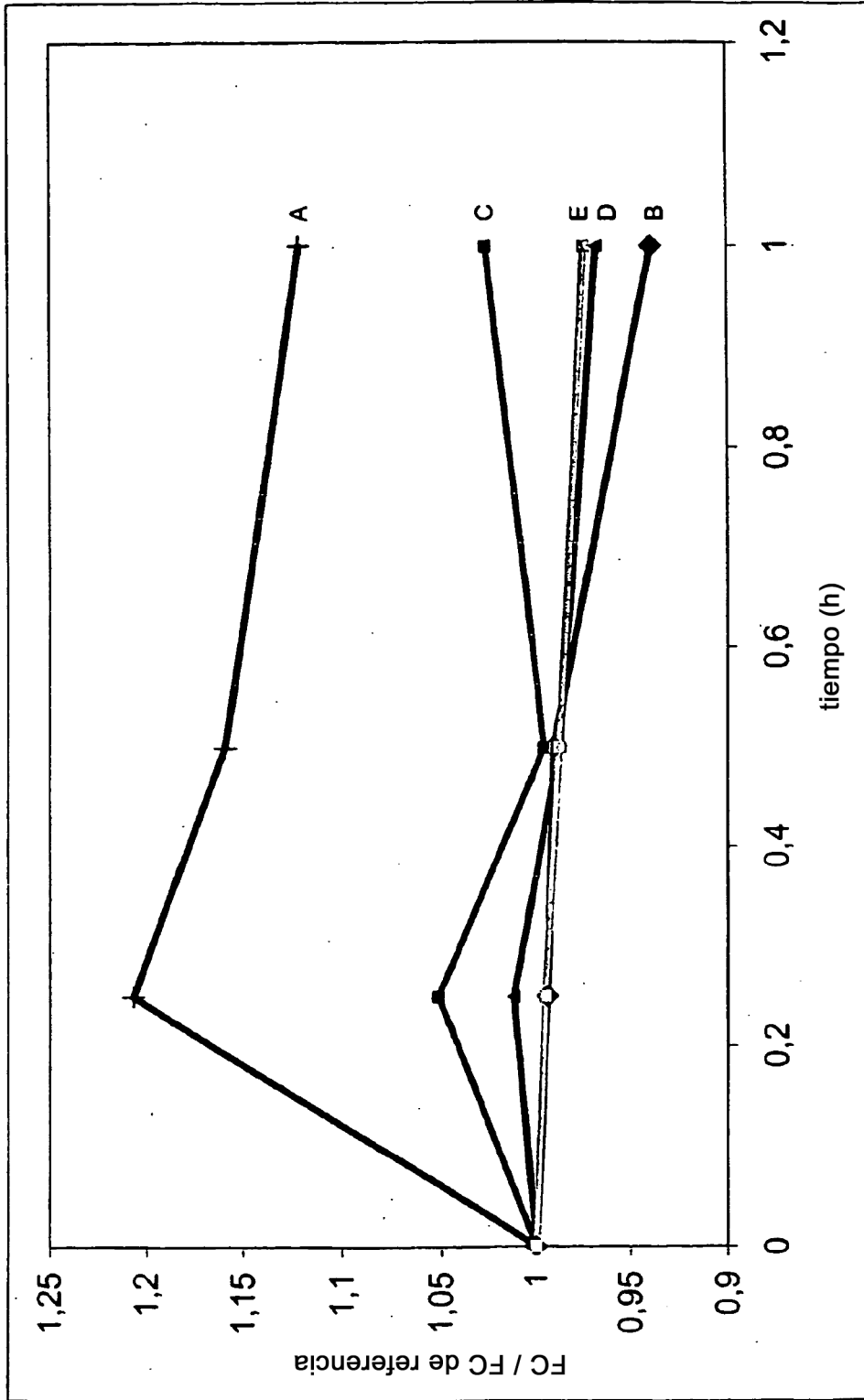


Figura 10