

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 845**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09801187 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2361108**

54 Título: **Dispositivo de aerosolterapia**

30 Prioridad:

09.12.2008 DE 102008054431

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

17.12.2013

73 Titular/es:

PARI PHARMA GMBH (100.0%)

Moosstrasse 3

82319 Starnberg, DE

72 Inventor/es:

GALLEM, THOMAS;

HETZER, UWE y

LÖNNER, MIHAELA

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 434 845 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 de aerosolterapia

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de aerosolterapia con las características del preámbulo de la reivindicación 1.

10 Un dispositivo de aerosolterapia de este tipo se conoce, por ejemplo, por el documento DE 199 53 317 C2 o el documento DE 10 2005 038 619 A1. En dispositivos de este tipo se nebulizan líquidos terapéuticamente eficaces o que contienen medicamento por medio de un generador de aerosol para dar un aerosol, que se compone por regla general de partículas respirables. El aerosol se le ofrece a un paciente para que lo inspire en el marco de una terapia, mediante lo cual el medicamento o el líquido terapéuticamente eficaz llega a las vías respiratorias del paciente. Para ello, al inspirar el paciente se produce una corriente de aire desde una entrada de aire de una carcasa del dispositivo de aerosolterapia hacia una salida de aire, que circula alrededor del generador de aerosol y que arrastra el aerosol formado mediante el generador de aerosol para su administración. Al espirar se expulsa fuera de la carcasa el aire espirado preferiblemente de la manera más completa posible a través de una válvula antirretorno en la zona de la salida de aire, sin influir negativamente a este respecto en el procedimiento de generación continua de aerosol o de mezclado del aerosol. Según el paciente las maniobras respiratorias (inspiración y espiración) pueden diferir enormemente. Además de un adulto sano, promedio, los dispositivos de aerosolterapia también van a usarlos, entre otros, los niños. Sin embargo, la maniobra respiratoria de un niño promedio sano se diferencia en muchos aspectos, por ejemplo el número de movimientos respiratorios por minuto, los volúmenes de ventilación pulmonar o la relación entre la duración de la inspiración y la espiración. Como ejemplo adicional de un posible usuario del dispositivo de aerosolterapia debe mencionarse un paciente adulto con enfisema, cuyo número promedio de movimientos respiratorios por minuto se encuentra entre el de un niño sano y el de un adulto sano. Además en este caso difieren entre sí también los volúmenes de ventilación pulmonar así como la relación entre la duración de la inspiración y la espiración.

20 Como consecuencia del uso de los dispositivos de aerosolterapia por distintos pacientes o usuarios, se genera una evolución temporal diferente del flujo de aire (velocidad de la corriente, caudal, etc.) mediante el dispositivo. Sin embargo, en particular en caso de administrar un medicamento, es de gran importancia poder administrar una dosis constante predeterminada. En otras palabras, es necesario que en la salida de aire del dispositivo se proporcione una cantidad correspondiente a la dosis deseada del medicamento nebulizado. Sin embargo, en el caso de distintos patrones respiratorios a través del dispositivo existe el peligro de que en función del flujo de aire temporal lleguen distintas cantidades a la salida de aire y que con ello no pueda alcanzarse una precisión de dosis deseada.

30 Esto es de especial importancia para los usuarios en los que aparece un empeoramiento del estado de los pulmones y con ello un cambio de la maniobra inhalatoria entre una inhalación y la siguiente. Esto siempre puede volver a sucederles a pacientes con enfermedades pulmonares, por ejemplo por exacerbaciones, durante la evolución de la enfermedad. A pesar de o precisamente durante estos empeoramientos debe aplicarse al usuario (paciente) una dosis de medicamento constante o equivalente, independientemente del momento de la inhalación y de las posibles maniobras inhalatorias.

35 Además, por el documento WO-A-00/12161 se conoce un dispositivo de aerosolterapia con generador de aerosol por ultrasonidos, en el que aguas abajo del generador de aerosol está dispuesta una abertura de entrada de aire para formar un remolino con el aerosol en un canal de corriente curvado troncocónico. Finalmente, el documento US-A-2001/0013341 da a conocer un nebulizador de chorro como dispositivo de aerosolterapia, en el que se encuentra una caja de válvula con una válvula de entrada de aire en el canal de corriente y en el que debe hacerse circular el aerosol por esta caja de válvula.

40 El objetivo de la presente invención se basa ahora en crear un dispositivo de aerosolterapia, que de manera esencialmente independiente del usuario (paciente) así como de su estado patológico, y por consiguiente del patrón respiratorio producido, posibilita en la salida de aire una emisión de aerosol esencialmente constante, es decir que se encuentra en un intervalo predeterminado.

45 Este objetivo se soluciona mediante las características de la reivindicación 1. Perfeccionamientos ventajosos de la presente invención se encuentran en las reivindicaciones dependientes. La presente invención se basa en la idea de configurar el canal de corriente entre el generador de aerosol y la salida de aire de tal manera que pueda lograrse una corriente de aire o aerosol a ser posible laminar desde el generador de aerosol hasta la salida de aire. Mediante esta conducción de aire de corriente optimizada pueden reducirse claramente o casi evitarse deposiciones del aerosol en las paredes internas de la carcasa del dispositivo de aerosolterapia. A esto contribuye también que el aire de inspiración circula alrededor del generador de aerosol en forma de una "corriente envolvente", de modo que en el entorno directo se genere el menor número de turbulencias posible, mediante lo cual puede evitarse una tasa de deposición elevada asociada con ello.

50 La deposición del medicamento en los pulmones, y con ello una terapia de inhalación satisfactoria, dependen esencialmente de la distribución del tamaño de gota y de la tasa de dispersión del aerosol así como del patrón

respiratorio del paciente. El aerosol de medicamento tiene diferentes características y mecanismos de acción en el organismo. El aparato de inhalación influye en el tamaño de aerosol (MMD, MMAD), distribución (GSD) y tasa de dispersión (TOR) del respectivo medicamento líquido. La constitución o el estado de los pulmones (morfometría) del paciente, tiene igualmente una clara influencia en la deposición pulmonar y el éxito de la terapia.

Esto se aclara de la mejor manera con un ejemplo. Un medicamento eficaz combinado con un mal nebulizador (generador de aerosol) conduce a un aerosol de medicamento con un mayor MMD. Se generan gotas de aerosol demasiado grandes. Éstas pueden no pasar la laringe, las cuerdas vocales y las primeras bifurcaciones de las vías respiratorias durante la inhalación. Por consiguiente, por ejemplo en una inhalación de corticoides puede depositarse en estas zonas cada vez más aerosol de medicamento, lo que puede conducir a estomatomicosis (candidiasis). Además la maniobra respiratoria influye en la inhalación. Según el sistema de nebulizador, puede influirse en la cantidad de dispersión del nebulizador. Además, la maniobra respiratoria influye en la deposición del aerosol de medicamento en los pulmones. Con respecto a esto se remite a la bibliografía publicada de W. Bennet "Controlled inhalation of aerosolised therapeutics", Expert Opinion Drug Delivery, 2005, 2(4):763-767, Ashley Pub. y Peter Brand "Total Deposition of therapeutic particles during spontaneous and controlled inhalations", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 89, n.º 6, junio de 2000.

Según el medicamento líquido, el sistema de nebulizador y el aerosol de medicamento resultante de éstos, pueden lograrse distintos requisitos para la inhalación. Además, el paciente influye con su maniobra respiratoria y morfometría pulmonar en el éxito de la inhalación y como consecuencia pueden darse como resultado efectos secundarios elevados diferentes.

El dispositivo de aerosolterapia de la presente invención comprende una carcasa. La carcasa puede estar constituida por una o múltiples piezas. Además, en la carcasa está dispuesto un generador de aerosol, que sirve para nebulizar el líquido mencionado al principio. Además, en la carcasa está configurada una entrada de aire, que está dispuesta aguas arriba del generador de aerosol así como una salida de aire, que está dispuesta aguas abajo del generador de aerosol para la administración del aerosol producido. Entre la entrada de aire y la salida de aire está formado un trayecto de corriente, a lo largo del que puede hacerse circular el aire introducido a través de la entrada de aire pasando por el generador de aerosol hacia la salida de aire. En referencia a la terminología "aguas arriba" y "aguas abajo" o "entrada" y "salida", se hace referencia a la corriente durante la administración del aerosol producido, es decir durante un ciclo inspiratorio (inhalación) de un usuario. A este respecto, mediante la inspiración se produce una presión negativa en la salida de aire, que induce una corriente de aire desde la entrada de aire hasta la salida de aire, que circula alrededor del generador de aerosol a modo de corriente envolvente. La presente invención se caracteriza en particular porque entre el generador de aerosol y la salida de aire está dispuesto un canal de corriente troncocónico, cuyo eje central discurre de manera curvada. Como consecuencia, el canal de corriente tiene una forma de cuerno estrechada con una sección transversal de abertura más pequeña en el lado de la salida de aire y una sección transversal de abertura más grande en el lado del generador de aerosol. A este respecto, el eje central está curvado preferiblemente de manera continua, por ejemplo a lo largo de una trayectoria circular. Preferiblemente el canal de corriente salva la distancia entre el generador de aerosol y la salida de aire completamente. Mediante la construcción según la invención se consigue una conducción de corriente con el menor número de turbulencias o remolinos o corrientes transversales posible. Mediante esta optimización de la línea de corriente/optimización de corriente se logra que se deposite la menor cantidad de aerosol posible en las paredes internas del canal de corriente, con lo que se reduciría la cantidad de aerosol emitida en la salida de aire. Por tanto, mediante esta configuración según la invención, puede realizarse una tasa de dispersión relativamente constante (*Total Output Rate*, TOR) en la salida de aire e independientemente de la respectiva maniobra respiratoria y por tanto del usuario: es decir, para un volumen de líquido de partida que va a nebulizarse predeterminado puede realizarse una dispersión de aproximadamente del 70% al 85% del volumen de partida independientemente del usuario. A este respecto, los valores de dispersión se encuentran según la configuración del canal de corriente troncocónico por encima del 60% y presentan por regla general varianzas reducidas por debajo del 15%. Es decir, en caso de un caudal más alto (velocidad de la corriente) se deposita mínimamente más aerosol entre el generador de aerosol y la salida de aire en la carcasa, que en el caso de un caudal reducido. Por tanto, las diferencias asociadas en la velocidad de la corriente tienen un efecto subordinado sobre la deposición de aerosol en el interior del aparato, en comparación con las razones de inhalación/exhalación variables.

A este respecto, ha resultado ser especialmente preferible, que el eje central esté curvado con un radio de curvatura en un intervalo de entre 40 mm y 60 mm, preferiblemente entre 45 mm y 55 mm y lo más preferiblemente entre 48 mm y 52 mm. Como posibilidad que puede ponerse en práctica, un radio de curvatura de 50 mm ha demostrado ser ventajoso.

Como generador de aerosol se utiliza preferiblemente un generador de membrana con una membrana vibratoria, que presenta un gran número de aberturas, nebulizándose el líquido en caso de una vibración de la membrana a través de las aberturas. La membrana es un elemento plano, liso, que se encuentra en un plano, que encierra un ángulo de entre 65° y 85°, preferiblemente entre 70° y 80° y lo más preferiblemente entre 73° y 77° con un plano, en el que se encuentra una abertura de escape del aire (área de sección transversal) de la salida de aire. A este respecto ha resultado ser un valor preferiblemente aplicable, un ángulo de 75°. Este ángulo se realiza preferiblemente de manera exclusiva mediante el canal de corriente troncocónico curvado, con lo que puede

optimizarse la propagación del aerosol producido por el generador de aerosol.

A este respecto, se prefiere especialmente que la membrana discurra paralela a la superficie de fondo del canal de corriente troncocónica y el canal de corriente se conecte de manera esencialmente directa a la membrana. Según la invención el canal de corriente forma en la zona de su superficie de fondo la cámara de mezclado de aerosol, en la que el generador de aerosol nebuliza, de modo que la corriente de aire desde la entrada de aire hasta la salida de aire arrastra al aerosol en su camino hasta la salida de aire.

Por lo demás, durante la inspiración, para la producción y aceleración homogénea de una corriente de chorro (homogeneización de la corriente de aire) independientemente de la fuerza de aspiración, es ventajoso fijar la relación de la superficie de fondo con respecto a la superficie de cubierta del canal de corriente troncocónico o de la superficie de fondo del canal de corriente troncocónico con respecto a la sección transversal de la salida de aire entre 1,5 y 3,0, preferiblemente entre 1,8 y 2,5 y lo más preferiblemente entre 1,95 y 2,15. Por ejemplo, el canal de corriente puede presentar en su superficie de fondo un diámetro de, por ejemplo, aproximadamente 37 mm y en su superficie de cubierta un diámetro de, por ejemplo, aproximadamente 18 mm. Alternativamente, también puede seleccionarse una sección transversal elíptica que se estrecha desde la superficie de fondo hasta la salida de aire.

Según una forma de realización ventajosa adicional, entre la entrada de aire y el generador de aerosol está dispuesto un dispositivo de válvula, que permite una corriente de aire sólo en la dirección desde la entrada de aire hasta la salida de aire (válvula antirretorno o unidireccional), estando formada entre el dispositivo de válvula y el generador de aerosol, de manera preferible conectada directamente al generador de aerosol, una cámara de expansión (amortiguador). En la cámara de expansión se estabiliza el aire que entra durante la inspiración directamente antes del generador de aerosol, es decir se reducen las turbulencias antes de que circule alrededor del generador de aerosol en forma de corriente envolvente. Por consiguiente, esta característica contribuye además a evitar turbulencias, en particular en el entorno cercano del generador de aerosol aguas abajo del generador de aerosol, para minimizar también de esta manera deposiciones en la carcasa del dispositivo de aerosolterapia.

A este respecto, ha resultado especialmente ventajoso que el volumen de la cámara de expansión se encuentre en un intervalo de entre 8 ml y 18 ml, preferiblemente entre 10 ml y 16 ml y lo más preferiblemente entre 12 ml y 14 ml. Éste es un compromiso seleccionado entre una cámara de expansión en teoría grande que estabiliza el aire de manera óptima, es decir que reduce las turbulencias, y una estructura de aparato de inhalación pequeña, que permite un uso móvil.

Por lo demás, al canal de corriente troncocónico puede conectarse una boquilla con sección transversal elíptica. A este respecto, la boquilla forma la superficie de contacto para el usuario. Alternativamente, la boquilla también puede sustituirse por una máscara respiratoria. Al menos una válvula antirretorno está prevista preferiblemente en la zona de estrechamiento desde la sección transversal preferiblemente circular de la superficie de cubierta del canal de corriente troncocónico hacia la sección transversal elíptica de la boquilla en la carcasa. No es posible una corriente a través de la válvula antirretorno al interior de la carcasa, pero sí una corriente de aire desde la salida de aire a través de la válvula antirretorno fuera de la carcasa. Esta válvula antirretorno sirve en la espiración para evacuar el aire espirado a ser posible directamente fuera de la carcasa del dispositivo de aerosolterapia, sin extraer demasiado aerosol recién producido, o perjudicar la producción de aerosol o generar pérdidas por deposición por turbulencias. Mediante la disposición de la válvula y la boquilla en la prolongación tangencial del canal de corriente troncocónico curvado se evita que en la zona de la válvula antirretorno se produzcan regímenes de flujo, que fueren la extracción de aerosol fuera del canal de corriente troncocónico mediante la válvula antirretorno. Entre otros, mediante esta disposición especial es posible reducir la pérdida de aerosol durante la producción continua de aerosol y durante la inspiración y espiración continuadas hasta aproximadamente el 6% del volumen de líquido de partida. A esto contribuye también la configuración estrechada del canal de corriente troncocónico favorable para la corriente.

El canal de corriente troncocónico tiene según una forma de realización preferida un volumen de 30 ml-50 ml, preferiblemente de 35 ml-45 ml y lo más preferiblemente de 39 ml-42 ml en un punto en el canal de corriente del interior del aparato (por ejemplo).

Según una forma de realización preferida, el caudal se detecta en un punto en el canal de corriente del interior del aparato y el control está diseñado de tal manera que finaliza la producción de aerosol mediante el generador de aerosol al alcanzar una dosis máxima deseada. Un generador de aerosol con una membrana vibratoria tiene, en caso de una potencia predeterminada, una tasa de dispersión constante y la dosis deseada puede determinarse a través de un control de tiempo y medición del caudal. En este caso sería concebible, por ejemplo, que a través de un dispositivo de entrada, se introdujera una dosis que va a administrarse deseada en el dispositivo de aerosolterapia. A continuación, el control calcula un tiempo de inhalación o volumen de inhalación necesario, para alcanzar la dosis introducida y detecta de manera continua y/o en intervalos de tiempo predeterminados el caudal. Una vez alcanzado el tiempo de inhalación calculado para la dosis correspondiente, se finaliza la producción de aerosol. La dosis correspondiente se habrá administrado en este momento. Naturalmente, también son concebibles configuraciones similares en caso de determinar el volumen o el tiempo.

Características y ventajas adicionales de la presente invención, que pueden realizarse solas o en combinación con

una o varias de las características anteriores, resultan evidentes a partir de la siguiente descripción de una forma de realización preferida, que tiene lugar haciendo referencia a los dibujos adjuntos. A este respecto muestran:

la figura 1 una sección longitudinal de un dispositivo de aerosolterapia según la invención;

la figura 2 una sección a través del dispositivo de aerosolterapia representado en la figura 1 a lo largo de la línea 2-2;

la figura 3, a modo de ejemplo, las diferencias en la maniobra respiratoria de tres usuarios simulados distintos;

la figura 4 resultados de medición en caso de usar el dispositivo de aerosolterapia representado en las figuras 1 y 2 con maniobras respiratorias distintas y generadores de aerosol distintos.

El dispositivo de aerosolterapia representado en la figura 1 comprende una carcasa de múltiples piezas. La carcasa se compone de un cuerpo 10 principal y una tapa 11 giratoria en relación con el cuerpo 10 principal, unida a través de filetes de rosca con el cuerpo 10 principal. La tapa 11 presenta vástagos 12 que sobresalen radialmente hacia dentro, que se enganchan en una rosca de un elemento de sujeción de ampollas guiado de manera traslatoria en la tapa 11. El elemento 18 de sujeción de ampollas presenta además resaltes 14 dirigidos radialmente hacia dentro, que se enganchan en una ranura 15 circunferencial de una ampolla 16, de modo que la ampolla se sujeta de manera separable en el elemento de sujeción de ampollas. La ampolla 16 presenta un reservorio 17, que contiene el líquido que va a nebulizarse así como un volumen de aire. A este respecto, la relación de líquido con respecto a aire puede ajustarse de tal manera que pueda lograrse una nebulización lo más homogénea posible en el tiempo del líquido en el reservorio 17 mediante el generador 30 de aerosol hasta el final de la nebulización. La ampolla 16 presenta además un fondo 18 con un punto 19 de rotura controlada circundante así como un cuello que se extiende desde el fondo 18 y más allá del mismo.

Con el cuerpo 10 principal de la carcasa está unido además un mandril 21 de perforación hueco, para perforar el punto 19 de rotura controlada circundante de la ampolla 16 y poner la sustancia contenida en el reservorio 17 a disposición del generador 30 de aerosol. A este respecto, el cuello circundante crea un aislamiento contra el mandril de perforación y adopta una función de guiado al abrir la ampolla. En la representación en las figuras 1 y 2, la ampolla no está perforada, es decir todavía no hay ninguna comunicación entre el generador 30 de aerosol y el reservorio.

Como componente adicional la carcasa presenta un soporte 22, que está configurado para poner el dispositivo de aerosolterapia sobre una superficie plana horizontal, por ejemplo una mesa. A este respecto, el soporte 22 está configurado preferiblemente de tal manera que la membrana 31 del generador 30 de aerosol encierra un ángulo de entre 30° y 10° con respecto a la horizontal, preferiblemente de 17,5° con respecto a la horizontal. Es decir, el ángulo α perpendicular al plano de la membrana 31 del generador 30 de aerosol con respecto a la horizontal asciende aproximadamente a 107,5°, alternativamente el ángulo suplementario asciende a aproximadamente 72,5°. El soporte 22 puede conectarse preferiblemente a través de una junta 23 estanca con el cuerpo 10 principal. Para ello, es preferible prever en el cuerpo 10 principal un elemento 25 de enganche, por ejemplo en forma de un elemento con forma de perno, y disponer al mismo tiempo en el soporte 22 un elemento 26 de suspensión en una configuración correspondiente al elemento 25 de enganche. Por lo demás, se prevé que de manera diametralmente opuesta al elemento 26 de enganche o al elemento 25 de enganche estén configurados un gancho 24 de acción rápida y una pieza 27 complementaria correspondiente en el cuerpo 10 principal o el soporte 22. Mediante la suspensión del elemento 26 de suspensión en el elemento 25 de enganche y el pivotado del soporte 22, con respecto al elemento 25 de enganche, es posible bloquear el elemento 27 de enganche (saliente), en el gancho 24 rápido que presenta una entalladura 28 del cuerpo 10 principal y de este modo lograr una unión del cuerpo 10 principal con el soporte 22, mediante la que ambos componentes se presionan uno contra otro a través de la junta estanca.

En el caso del generador 30 de aerosol se trata preferiblemente de un generador de membrana. En la forma de realización representada comprende una membrana 31, que comprende un gran número de aberturas o agujeros diminutos en el intervalo de los micrómetros, que atraviesan la membrana completamente. La membrana 31 puede hacerse vibrar preferiblemente a través de un elemento piezoeléctrico, es decir puede hacerse oscilar. Mediante la oscilación de la membrana, pasará líquido desde un lado de la membrana, es decir desde el reservorio 17, que se pone a disposición a través del mandril 21 de perforación hueco a un lado de la membrana 31, a través de las aberturas (no mostradas) y se nebulizan hasta el otro lado de la membrana 31 a una cámara de mezclado descrita más adelante. Este principio general se explica por ejemplo en el documento US 5.518.179, de modo que se descarta una descripción detallada de este modo de funcionamiento.

Según la invención la membrana 31, en cuyo caso se trata de un elemento plano liso dado el caso con una conformación en forma de cúpula central, es decir define un plano, se sujetará a través de almas (no mostradas en los dibujos) en un bastidor 32. La membrana 31 así como también el bastidor 32 están configurados esencialmente redondos o con forma de anillo. Según la presente forma de realización, el bastidor 32 está revestido con un material flexible similar o igual al material de la junta 23 estanca. Como forma de realización, este revestimiento de la membrana 31 se realiza mediante un recubrimiento por extrusión directo en un procedimiento de inyección de plástico de dos componentes. Entre la superficie circunferencial situada dentro desde el punto de vista radial del

bastidor 32 que rodea a la membrana 31, que se compone del bastidor y del revestimiento y de la membrana 31 se forma, con excepción del alma, a lo largo de todo el entorno de la membrana un intersticio 33, que forma un paso para la corriente de aire descrita más adelante, para generar dicha corriente envolvente. Para montar el generador 30 de aerosol, se prevé en el soporte 22 un reborde 34, sobre el que puede colocarse el generador 30 de aerosol o el bastidor 34 con el revestimiento. Por lo demás, en la zona del mandril 21 de perforación dirigida hacia el generador 30 de aerosol en el cuerpo 10 principal está previsto un elemento 35 de obturación con al menos un labio de obturación flexible circundante. Durante el montaje, la membrana 31 y al menos la zona de la membrana 31, que comprende las aberturas diminutas, estarán rodeadas completamente por el labio de obturación del elemento 35 de obturación, de modo que pueda conducirse líquido del reservorio 17 a través del mandril 21 a la zona de la membrana con las aberturas diminutas, sin que pueda salir líquido en la superficie de contacto entre la junta 35 estanca y la membrana 31. Durante el montaje, se presiona la membrana 30 a través del reborde 34 y el bloqueo del soporte 22 con el cuerpo 10 principal contra el elemento 35 de obturación, para lograr un sellado suficiente.

Además, la carcasa comprende un desvío 40 de corriente, que puede unirse a través de un tipo de cierre de bayoneta (no representado) con el soporte 22. El desvío 40 de corriente forma un canal 41 de corriente troncocónico. A este respecto, la superficie 42 de fondo del canal 41 de corriente troncocónico se extiende esencialmente paralela al plano de la membrana 31 y se conecta esencialmente directamente a la misma. La superficie 43 de cubierta del canal 41 de corriente troncocónico discurre por el contrario en la forma de realización representada a un ángulo de 75° con respecto a este plano o la superficie 42 de fondo, tal como se representa mediante el ángulo β en la figura 1. La superficie 42 de fondo tiene una sección transversal circular con un diámetro de aproximadamente 37 mm, mientras que la superficie 43 de cubierta presenta una sección transversal circular con un diámetro de aproximadamente 18 mm (las dimensiones hacen referencia a los respectivos diámetros internos). La relación de la superficie 42 de fondo con respecto a la superficie 43 de cubierta asciende por tanto a 2,05. El canal 41 de corriente troncocónico presenta un eje 44 central, que en la forma de realización representada discurre en una trayectoria circular y de este modo está curvado de manera continua. En la forma de realización representada, el radio de curvatura del eje central asciende a 50 mm.

Conectada a la superficie 43 de cubierta o a continuación de esta zona de manera tangencial, el desvío 40 de corriente presenta una superficie 45 de contacto de forma cilíndrica con sección transversal circular que corresponde a la sección transversal de la superficie 43 de cubierta. Esta superficie 45 de contacto sirve para el montaje de una boquilla 50, que igualmente es un componente de la carcasa. La boquilla puede sujetarse preferiblemente mediante un mero arrastre de fuerza sobre la superficie 45 de contacto, de modo que sea fácil de cambiar y por ejemplo de esterilizar. La boquilla 50 sirve además, en la forma de realización representada, para cambiar la sección transversal circular en la zona de la superficie 43 de cubierta del desvío 40 de corriente a una sección transversal elíptica conformada ergonómicamente en la salida 51 de aire. A este respecto, en la sección longitudinal representada en la figura 1 se consigue un estrechamiento 52 en la dirección de la salida 51 de aire. En la zona de este estrechamiento está dispuesta una válvula 53 antirretorno, que se abre y se cierra en la dirección de la flecha 54. Esta válvula 53 antirretorno sirve, en el caso de la espiración, para posibilitar una corriente de aire a través de la salida 51 de aire mediante la válvula 53 fuera de la carcasa y de este modo una fuga del aire espirado fuera de la carcasa. Mediante la disposición de la válvula y la boquilla en la prolongación tangencial del canal de corriente curvado, estrechado, durante la espiración se producen regímenes de flujo, que reducen una extracción de aerosol de la zona entre el generador 30 de aerosol y la válvula 53 antirretorno a través de la válvula 53 antirretorno. En la exhalación, el aire espirado no vuelve a respirarse al interior de la cámara 41 de mezclado de aerosol, sino que se conduce sin influencias perturbadoras al aerosol que se encuentra en el canal de corriente troncocónico antes del desvío de corriente de la carcasa 40 directamente hacia fuera, sin transportar a este respecto esencialmente aerosol recién producido hacia fuera. En lugar de eso, este aerosol se concentra en el canal de corriente troncocónico como en una cámara de mezclado y de este modo se pone a disposición para la siguiente inhalación como nube de aerosol concentrada, casi como bolo de aerosol.

En el cuerpo 10 principal, en la zona de los filetes de rosca en los que se enganchan los resaltes 9 que sobresalen radialmente de la tapa 11, están previstas varias aberturas 52, que funcionan como entradas de aire. Estas entradas de aire también pueden observarse en la figura 2. Además, en la figura 2 puede reconocerse un dispositivo 60 de válvula, que puede estar constituido por una o varias válvulas 61 de mariposa. Estas válvulas de mariposa están configuradas preferiblemente de tal manera que pueden pivotar con respecto a un eje 62 de pivotado y apoyarse en un estado de válvula cerrado de manera estanca sobre un asiento 65 de válvula. Están dispuestas de tal manera que es posible una corriente de aire desde la entrada 52 de aire alrededor del generador 30 de aerosol hasta la salida 41 de aire, pero no en el sentido contrario. Entre la entrada 52 de aire y el dispositivo 60 de válvula está formado un primer espacio 64. Al inspirar circula aire desde el espacio 64 a través del dispositivo 60 de válvula, que en este caso se abre, a un espacio 63 adicional. A este respecto, el espacio 63 forma una cámara de expansión, que sirve como amortiguador y en la que la corriente de aire en primer lugar se estabiliza y se ralentiza. En la forma de realización a modo de ejemplo, se prevé un volumen de, por ejemplo, 13 ml para la cámara de expansión.

El dispositivo 60 de válvula también puede estar previsto además de tal manera que en función de la presión negativa contigua a la salida 51 de aire al inspirar, se limite la corriente de entrada de aire en la cámara 63 de expansión. Por ejemplo, la válvula 61 de mariposa puede estar en contacto durante la apertura en primer lugar con un primer tope (no representado), mediante lo cual se forma una primera sección transversal de corriente entre la

válvula 61 de mariposa y el asiento 63 de válvula. Si se aumenta la fuerza de aspiración, es concebible que la válvula 61 de mariposa entonces flexible se deslice por encima del primer tope y se encuentre con un segundo tope contra el que se sella el lado de la válvula 61 de mariposa opuesto al asiento 63 de válvula. En este caso, se forma una segunda sección transversal de corriente entre el tope y por ejemplo una superficie externa del cuerpo principal, siendo esta segunda sección transversal de corriente menor que la primera mencionada anteriormente, de modo que se reduce el caudal o se forma una resistencia a la corriente más alta.

Como forma de realización adicional, el dispositivo 60 de válvula también puede preverse como unidad constructiva separada, que funciona como válvula que limita el flujo respiratorio. Esta válvula está dispuesta en las aberturas de entrada de tal manera que una presión negativa en el espacio de nebulización mueve el elemento de válvula para liberar las aberturas de entrada. El movimiento del elemento de válvula está limitado de tal manera que la liberación de las aberturas de entrada es esencialmente proporcional sólo hasta un valor umbral de la presión negativa en el espacio de nebulización. Para una descripción más precisa se remite a los documentos DE 101 26 807 y EP 0 895 788.

A continuación, haciendo referencia a las figuras 1 y 2, se explica el modo de funcionamiento del dispositivo de aerosolterapia representado y descrito.

En caso de uso, un paciente se lleva la boquilla 50 a la boca y comienza con una maniobra respiratoria. Al inspirar se produce una presión negativa en la salida 51 de aire, mediante lo cual se abre la válvula 61 de mariposa. A este respecto, aire externo entra a través de las entradas 52 en el espacio 64, a través de las válvulas 61 de mariposa en la cámara 63 de expansión, pasando por el generador 30 de aerosol a través del canal 41 de corriente que discurre curvado, troncocónico hasta la salida 51 de aire. Mientras tanto, el generador 30 de aerosol produce de manera continua un aerosol, que en la zona de la superficie 42 de fondo se mezcla con el aire y se emite a través del canal 41 de corriente. Si el usuario comienza con la espiración, se intenta predeterminar una corriente en el sentido inverso. Mediante la sobrepresión (presión dinámica) producida a este respecto se cierran las válvulas 61 de entrada e impiden un retroceso de la nube de aerosol aguas arriba del generador de aerosol a la cámara 63 de expansión. Entre la superficie 42 de fondo y la salida 51 de aire puede constituirse en la zona del desvío 40 de corriente en este tiempo un nuevo bolo de aerosol (aerosol condensado). Al mismo tiempo se abre la válvula 53 antirretorno, para garantizar una corriente de salida del aire espirado fuera de la carcasa por el trayecto más directo posible, sin que pase una parte demasiado grande de aerosol a través de la válvula 53 antirretorno fuera de la carcasa del dispositivo de aerosolterapia. Se impide un mezclado turbulento y de este modo un purgado de la nube de aerosol fuera del canal de corriente troncocónico. A continuación le sigue a su vez un ciclo de inspiración, extrayéndose completamente en primer lugar el bolo de aerosol en el canal 41 de corriente curvado y sólo entonces se inhala el aire que circula posteriormente a través de las entradas 52 de aire y el dispositivo 60 de válvula, mezclado de manera continua con aerosol. Esta operación se repite hasta el final de la sesión de terapia.

En los ensayos usando un dispositivo de aerosolterapia, tal como se representa en las figuras 1 y 2, se simuló diferentes maniobras respiratorias por medio de una bomba respiratoria. A este respecto, se simuló una maniobra respiratoria para un adulto promedio con un flujo máximo de 24 l/min. (volumen de 500 ml, relación de inhalación in:ex = 50:50, 15 respiraciones/min.), para un adulto con enfisema con un flujo máximo de 42 l/min. (volumen de 450 ml, relación de inhalación in:ex = 30:70, 17 respiraciones/min.) y para un niño sano promedio de aproximadamente 6 años con un flujo máximo de 12 l/min. (volumen de 150 ml, relación de inhalación in:ex = 40:60, 20 respiraciones/min.) (véase la figura 3).

Se usó una ampolla para los distintos patrones de paciente con un volumen de llenado constante (cantidad de partida). En la salida 51 de aire se captó la cantidad emitida de aerosol y se determinó en relación con el contenido de líquido inicial del reservorio 17 de la ampolla hasta que la ampolla estaba completamente vacía. Se repitió esta operación para las tres maniobras respiratorias distintas (figura 3). Además se determinó la parte (fracción exhalada), que se emitió a través de la válvula 53 antirretorno así como la parte depositada en el canal 41 de corriente (Depo Mk) y la parte restante (Depo Res) en el reservorio de medicamento o en la ampolla. Además, el ensayo se realizó con distintos generadores de aerosol, que se indican en la figura 4 con "cabezal de 30" y "cabezal de 35", que en cada caso presentan una mediana del diámetro de gota (MMD) distinta de 3,22 μm en el caso del "cabezal de 30" y de 3,66 μm en el caso del "cabezal de 35". La eficacia de nebulización promedio ascendía en el caso del "cabezal de 30" a 5,7 mg/J y en el caso del "cabezal de 35" a 7,4 mg/J. A este respecto, se ha establecido que incluso en caso de maniobras respiratorias distintas, puede lograrse una dispersión relativamente constante en la salida 51 de aire en una zona de dispersión relativamente estrecha. En este caso se midieron durante la simulación del movimiento respiratorio en el caso del uso del cabezal de 30, por ejemplo cantidades de aerosol (dosis administrada) de entre el 71,3 y el 74% de la cantidad de partida. Al mismo tiempo la deposición en el canal 41 de corriente así como la parte espirada (a través de la válvula 43 antirretorno) eran relativamente reducidas. También se ha establecido que mediante la disposición según la invención en particular del canal 41 de corriente, incluso en el caso de usar generadores de aerosol distintos con tasas de producción de aerosol distintas, puede lograrse una dosis administrada relativamente constante. En otras palabras, un dispositivo de aerosolterapia según la presente invención permite de la manera más sencilla, sin controles electrónicos complicados, tanto independientemente del patrón respiratorio del usuario como independientemente de la especificación de los generadores de aerosol usados permite administrar una dosis de medicamento en forma de aerosol constante en su

mayor parte. Una alta precisión de dosis de este tipo es para algunos medicamentos de máxima importancia y hasta ahora sólo era posible mediante nebulizadores costosos controlados por los movimientos respiratorios, pero no en caso de nebulización prolongada.

5 Sin embargo, se entiende que la presente invención no se limita a esta configuración explícita y en particular a las dimensiones descritas. Más bien son concebibles desviaciones en el radio de curvatura, la inclinación de la membrana del generador de aerosol, la relación entre la superficie de fondo y la superficie de cubierta del canal de corriente así como los volúmenes de la cámara de expansión y del canal de corriente, tal como se explican anteriormente.

10 Además el presente dispositivo de aerosolterapia puede usarse para la administración de las siguientes sustancias o clases de principios activos enumeradas a continuación:

15 Entre los compuestos activos se encuentran por ejemplo sustancias, seleccionadas del grupo que se compone de compuestos antiinflamatorios, glucocorticoides, beta-agonistas, anticolinérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, medicamentos antialérgicos, antihistamínicos, antioxidantes, vitaminas, retinol, antagonistas de leucotrieno, agentes frente a infecciones, antibióticos, antifúngicos, agentes antivirales, mucolíticos, descongestivos, antisépticos, estabilizadores de mastocitos, citostáticos, inmunomoduladores, vacunas, agentes cicatrizantes, anestésicos locales, inhibidores del factor activador de plaquetas, agentes de apertura del canal de potasio, derivados de testosterona, antagonistas de taquicicina y cinina, interferones, vasodilatadores, vasoconstrictores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antidepresivos, agentes para influir en la transmisión de señales entre células, heparinoides, α -antitripsina, tensioactivos pulmonares, prostaglandinas, antagonistas del receptor de endotelina, péptido intestinal vasoactivo, antagonistas del receptor de serotonina, estatinas, antagonistas de calcio, oligonucleótidos, péptidos, proteínas, fosforamida, extractos vegetales y sustancias derivadas de hongos.

25 Ejemplos de compuestos antiinflamatorios posiblemente útiles son glucocorticoides tales como por ejemplo alclometasona, amcinonida, betametasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, desonida, dexametasona, desoximetasona, diflorasona, diflucortolona, acetónido de fluocinolona, flucinonida, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluticasona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluprednido, halcinonida, halometasona, hidrocortisona, hidroxicortisona, icometasona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbo, prednisolona, prednisona, rofleponida y acetónido de triamcinolona; activadores del receptor de glucocorticoides no esteroideos tales como por ejemplo deshidroepiandrosterona y derivados tales como sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS); medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como por ejemplo aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, diclofenaco, etodolaco, ibuprofeno, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfiprazona, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, Lodine, nimesulida y licofelona; inhibidores de los receptores de prostaglandinas; inhibidores de la 5-lipooxigenasa tales como por ejemplo zileutona; inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa; antagonistas del receptor de leucotrieno tales como por ejemplo pobilukast, montelukast, pranlukast, roflumilast y zafirlukast; antagonistas del receptor de bradicinina; inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz (MMP); anticuerpos monoclonales antiinflamatorios; e inhibidores del receptor de TNF; incluyendo cualquier sal, éster, isómero, estereoisómero, diastereómero, epímero, solvato u otro hidrato de los mismos, profármaco, derivado farmacéuticamente aceptable o cualquier otra forma química o física de compuestos activos, que comprenda los restos activos correspondientes.

40 La clase o categoría terapéutica de los agentes frente a infecciones, se entiende en el presente documento como aquellos compuestos, que son activos frente a infecciones bacterianas, virales y provocadas por hongos y protozoos, es decir aquellos compuestos, que comprenden las clases de los microbicidas, antibióticos, agentes antivirales, fungicidas, agentes frente a protozoos y antisépticos.

Ejemplos de antibióticos posiblemente útiles son

55 - penicilinas, combinadas o no combinadas con inhibidores de la beta-lactamasa (tales como por ejemplo ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), incluyendo penicilinas de espectro estrecho tales como por ejemplo bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, bencilpenicilina-benzatina, bencilpenicilina-procaína, bencilpenicilina-clemizol, bencilpenicilina-dibenciletilendiamina; penicilinas de espectro estrecho resistentes a la penicilinasa tales como por ejemplo meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, propicilina, mecilnam; penicilinas de espectro estrecho resistentes a la beta-lactamasa tales como por ejemplo temocilina; y penicilinas de amplio espectro tales como por ejemplo ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina, ticarcilina, azlocilina, piperacilina, apalcilina, carbenicilina, mezlocilina y pivmecilnam;

65 - cefalosporinas, incluyendo cefalosporinas de primera generación tales como por ejemplo cefacetilo, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, cefalonium, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefatrizina, cefazaflur, cefacedona, cefazolina, cefradina, cefroxadina, ceftazolid; cefalosporinas de segunda generación tales como

ES 2 434 845 T3

- 5 por ejemplo cefonicid, cefprozilo, cefuroxima, cefuroxima axetilo, cefuzonam, cefaclor, cefamandol, ceforanid, cefotiam, cefotiam hexetilo, loracarbef, cefbuperazona, cefmetazol, cefminox, cefotetán, cefoxitina; cefalosporinas de tercera generación tales como por ejemplo cefcapeno, cefdaloxima, cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefetamet pivoxilo, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefpimizol, cefpodoxima, cefpodoxima proxetilo, cefteram, ceftibuteno, ceftiofur, ceftileno, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefpiramida, cefsulodina, latamoxef; cefalosporinas de cuarta generación tales como por ejemplo cefaclidina, cefepima, ceftuprenam, cefoselis, ceftozopran, ceftirom, ceftquinoma, flomoxef; y cefalosporinas adicionales tales como por ejemplo cefaclomezina, cefaloram, cefaparol, cefcanel, cefedrolor, cefempidona, cefetrizol, cefivitril, cefmatilen, cefmepidium, cefovecina, cefoxazol, cefrotil, cefsumida, ceftióxido, cefuracetima y ceftobiprol;
- 10 - carbapenems, incluyendo imipenem, imipenem cilastatina, meropenem, doripenem, faropenem, tebipenem, ertapenem, panipenem, biapenem y ritipenem;
- 15 - monobactamas, incluyendo aztreonam;
- aminoglicósidos, tales como por ejemplo amikacina, apramicina, arbekacina, capreomicina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, kanamicina, mupirocina, neomicina, netilmicina, paromomicina, espectinomina, etreptomina y tobramicina;
- 20 - macrólidos, incluyendo eritromicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, ditromicina, roxitromicina, troleandomicina, carbomicina A, josamicina, kitasamicina, oleandomicina, espiramicina, tilosina, midecamicina, rapamicina, miocamicina, fluritromicina, rokitamicina, rosaramicina y telitromicina;
- 25 - fluoroquinolonas o inhibidores de la girasa, incluyendo fluoroquinolonas de primera generación, tales como por ejemplo ácido nalidíxico, ácido oxolínico y ácido piromídico; fluoroquinolonas de segunda generación, tales como por ejemplo cinoxacino, flumequina, novobiocina, ácido pipemídico y rosoxacina; fluoroquinolonas de tercera generación, tales como por ejemplo enoxacino, norfloxacin, nadifloxacin, ciprofloxacino, ofloxacin, fleroxacin, lomefloxacino, pefloxacino, temafloxacino y uvofloxacino; y
- 30 - fluoroquinolonas de cuarta generación, tales como por ejemplo balofloxacino, caderofloxacino, clinafloxacino, difloxacino, garenoxacin, gatifloxacino, gemifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, olamufloxacino, pazufloxacino, rufloxacino, sitafloxacino, esparfloxacino, tosufloxacino, trovafloxacino, ecinofloxacino y prulifloxacino;
- 35 - tetraciclinas, incluyendo tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, clomociclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, penimepíciclina, rolitetraciclina, quelocardina, sanciclina, apiciclina, guameciclina, megluciclina, mepiciclina, pipaciclina, etamociclina, penimociclina y tigeiciclina;
- 40 - glicopéptidos, incluyendo vancomicina, teicoplanina, ristocetina, avoparcina, oritavancina, ramoplanina, decaplanina y péptido 4;
- polimicinas, incluyendo polimixina B, colistina y surfactina;
- 45 - lincosamidas, incluyendo lincomicina y clindamicina;
- estreptograminas, incluyendo dalfopristina, quinupristina, pristinamicina y virginiamicina;
- fenicoles, incluyendo cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol;
- 50 - rifamicinas, incluyendo rifampicina, rifabutina, rifapentina y rifaximina;
- derivados del ácido nicotínico, incluyendo isoniazida, etionamida, protionamida y pirazinamida;
- 55 - nitroimidazoles, incluyendo metronidazol, timidazol, nimorazol y ornidazol;
- nitrofuranos, incluyendo nifurfolina, nifuroxazida, nifuroxima, nifurzida, nitrofurantoína y nitrofurazona;
- 60 - sulfonamidas, incluyendo sulfacarbamidas, sulfamazol, sulfamazona, sulfametizol, sulfametopirazina, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, succinilsulfatiazol, sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfadiazina, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfonazol, ftalilsulfatiazol, sulfasalazina, sulfoguanidina, sulfacetamida, sulfadiazina argéntica, acetato de mafenida, sulfadoxina, sulfaleno, cotrimoxazol, cotrimetrol, cotrimazina y cotetroxacina;
- 65 - otros antibióticos, incluyendo plectasina, dalbavancina, daptomicina, ramoplanina, telavancina, bacitracina, tirotricina, tigeiciclina, oxazolidinonas (tal como por ejemplo linezolid), fosfomicina, cicloserina, terizidona,

inhibidores de la dihidropteroato sintetasa, sulfonas, ácido p-aminosalicílico, 2,4-diaminopirimidinas (tales como por ejemplo bromodiprima, pirimetamina, tetroxoprima), trimetoprima, ranbezolid, etambutol, dapsona, ácido fusídico, terizidona, ansamicina, lisostafina, iclaprim, mirocina B17, clerocidina, filgrastim y pentamidina.

5 Ejemplos de fungicidas potencialmente útiles son alilaminas y tiocarbamatos, incluyendo terbinafina, amorolfina, naftifina, butenafina, tolciclato y tolnaftato; polienos, incluyendo anfotericina B, natamicina, nistatina, flucocitosina y rimocidina; azoles y triazoles, incluyendo bifonazol, clotrimazol, croconazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, tioconazol, butoconazol, sulconazol, tioconazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, ravuconazol, posaconazol, isavuconazol y terconazol; equinocandinas, incluyendo micafungina, caspofungina y anidulafungina; fungicidas adicionales, incluyendo flucitosina, griseofulvina, ciclopirox olamina, haloprogina y ácido undecilénico; incluyendo cualquier sal, éster, isómero, estereoisómero, diastereómero, epímero, solvato u otro hidrato de los mismos, profármaco, derivado farmacéuticamente aceptable o cualquier otra forma química o física de compuestos activos, que comprenda los restos activos correspondientes.

15 Ejemplos de agentes antivirales posiblemente útiles son amantadinas y derivados, incluyendo tromantadina y rimantadina; inhibidores de la neuraminidasa, incluyendo oseltamivir, zanamivir y peramivir; nucleósidos, incluyendo aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, brivudina, idoxuridina, trifluridina, vidarabina, ganciclovir, cidofovir, entecavir y valganciclovir; agentes antirretrovirales, incluyendo zidovudina, abacavir, adefovir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, delavirdina, emtricitabina, efavirenz, loviridas, nevirapina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, darunavir, adefovir, enfuvirtida, lovirida y tenofovir; agentes antivirales adicionales, incluyendo foscarnet, ribavirina, arbidol, docosanol, edoxudina, fomivirsén, fosfonet, ibacitabina, imunovir, imiquimod, inosina, interferones, lisozima, maraviroc, moroxidina, nexavir, pleconaril, podofilotoxina, vicriviroc y viramidina; y combinaciones de agentes antivirales sólidos, incluyendo Atripla, Combivir, Emtricitabin, Trizivir y Truvada.

Ejemplos de agentes activos frente a infecciones provocadas por protozoos son pentamidina, cotrimoxazol, metronidazol, tinidazol, nimorazol y ornidazol.

30 Ejemplos de antisépticos posiblemente útiles son derivados de acridina, povidona yodada, benzoato, rivanol, clorhexidina, compuestos de amonio cuaternario, cetrímidas, bifenilol, clorfenol y octenidina.

Ejemplos de prostaglandinas útiles son prostaciclina, epoprostenol, treprostinilo e iloprost.

35 Ejemplos de agonistas del receptor de endotelina útiles son bosentán, sitaxsentán, ambrisentán y darusentán.

Ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) potencialmente útiles son metilxantinas no selectivas tales como por ejemplo teofilinas y pentoxifilinas; y los inhibidores de las isoenzimas de PDE selectivos tales como por ejemplo amrinona, cilostazol, benzafentrina, milrinona, enoximona, motapizona, zardaverina, tolafentrina, rolipram, cilomast, roflumilast, sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo.

40 Ejemplos de beta-agonistas son los simpaticomiméticos β_2 de acción a corto plazo tales como por ejemplo salbutamol (albuterol), levalbuterol, terbutalinas, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, bitolterol y clenbuterol; y los simpaticomiméticos β_2 de acción a largo plazo tales como por ejemplo salmeterol, formoterol, bambuterol, carmoterol, arformoterol, indacaterol y picumeterol.

45 Ejemplos de vasoconstrictores y descongestivos potencialmente útiles, que pueden ser útiles para reducir la hinchazón de la mucosa, son simpaticomiméticos alfa-1 tales como por ejemplo indanazolina, nafazolina, oximetazolina, tetrazolina, tramazolina, xilometazolina, fenilefrina, fenoxazolina, epinefrina, efedrina, isoprenalina y hexoprenalina.

50 Ejemplos de anticolinérgicos son los anticolinérgicos de acción a corto plazo tales como por ejemplo ipratropio, oxitropio y tropio; y los anticolinérgicos de acción a largo plazo tales como por ejemplo tiotropio, revatropato, glicopirronio y aclidinio.

55 Ejemplos de inmunomoduladores útiles son los glucocorticoides y activadores del receptor de glucocorticoides no esteroideos mencionados anteriormente; anticuerpos monoclonales inmunosupresores tales como por ejemplo omalizumab, infliximab, adalimumab y etanercept; ciclosporina, tacrolímús, sirolímús (rapamicina), micofenolato, fumarato dimetilo, hidrogenofumarato etilo, metotrexato, azatioprina, interferones (alfa, beta, gamma), factores de necrosis tumoral, citocinas, interleucinas, extracto de equinácea y extracto de geranio.

60 Ejemplos de mucólidos posiblemente útiles son acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, glutatión, nacistelina, dornasa alfa, artemisa, bromelaína, papaina, *Clerodendrum*, guaifenesina, cineol, guayacol, mirtol, mesna, agonistas de P2Y2 (por ejemplo denufosol), heparinoides, cloruro sódico, medicamentos que afectan a la entrada de cloro y sodio, tales como por ejemplo metanosulfonato de N-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)-N'-[4-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-fenil]butil]guanidina (PARION 552-02), tiloxapol, lecitina y proteínas tensioactivas

pulmonares recombinantes.

Ejemplos de antihistamínicos útiles son difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina, dexclorfeniramina, bromfeniramina, triprolidina, ciclizina, clorciclizina, hidroxicina, meclizina, prometazina, alimemazina, ciproheptadina, azatadina, ketotifeno, azelastina, levocabastina, olopatadina, epinastina, emedastina, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, levocetirizina y desloratadina.

Ejemplos de estabilizadores de mastocitos son cromoglicatos, nedocromilo y lodoxamida.

Ejemplos de citostáticos e inhibidores de la metástasis útiles son agentes alquilantes, tales como nimustina, melfalán, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednimustina, tiotepa, dacarbazina y complejos de elementos de los grupos de transición (por ejemplo Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) tales como por ejemplo carboplatino, oxiplatino, cisplatino y compuestos de metaloceno, tal como por ejemplo dicloruro de titanoceno; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, hidroxycarbamida, pemetrexed y gemcitabina; alcaloides, tales como vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; antibióticos antitumorales, tales como por ejemplo alcarubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, mitomicina y plicamicina; y citostáticos adicionales tales como erlotinib, gefitinib, metotrexato, paclitaxel, docetaxel, amsacrina, estramustina, etopósido, beraprost, procarbazona, tenipósido, vandetanib, inhibidores de la enzima poli-ADP-ribosa-polimerasa (PRAP), banoxantrona, pemetrexed, bevacizumab y ranibizumab.

Ejemplos de compuestos para la cicatrización son dexpanthenol, alantoína, vitaminas, ácido hialurónico, alfa-antitripsina, compuestos/sales de zinc orgánicos e inorgánicos y sales de bismuto-selenio.

Los ejemplos de anestésicos locales potencialmente útiles incluyen benzocaína, tetracaína, procaína, lidocaína y bupivacaína.

Ejemplos de antioxidantes potencialmente útiles son superóxido dismutasa, acetilcisteína, vitamina C, vitamina E (tocoferol), catalasa, glutatión reducido, peroxidasa, ácido úrico, β -caroteno, inhibidores de NOX, inhibidores de la xantina oxidasa, sales de piruvato y gluconato.

Ejemplos de extractos o sustancias contenidas vegetales útiles son extracto de manzanilla, hamamelis, equinácea, caléndula, tomillo, papaína, geranio y pinos; y aceites esenciales tales como mirtol, pineno, limoneno, cineol, timol, mentol, alcanfor, tanino, alfa-hederina, bisabolol, licopodina, resveratrol, vitaferol y sustancias contenidas antioxidantes del té verde.

Los ejemplos de agentes frente a alergias posiblemente útiles incluyen los glucocorticoides, estabilizadores de mastocitos, antihistamínicos, antagonistas del receptor de leucotrienos, zileutona, omalizumab y heparinoides mencionados anteriormente.

Ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) útiles son captopril, lisinopril, perindopril, trandolapril y cilazapril.

Agentes de apertura del canal de sodio útiles son por ejemplo cromakalim, levocromakalim y pinacidil.

Ejemplos de antagonistas de taquicinina y cinina potencialmente útiles son nolpitantium, saredutant, nepadutant y osanetant.

Los oligonucleótidos antisentido son cadenas sintéticas cortas de ADN (o análogos), que son complementarias o de sentido contrario a la secuencia diana (ADN, ARN), están concebidos de tal manera, que detienen una operación biológica, tal como por ejemplo la transcripción, traducción o el corte y empalme. La inhibición de la expresión génica producida de este modo hace que los oligonucleótidos, dependiendo de su composición, sean útiles para el tratamiento de muchas enfermedades, y actualmente se estudian numerosos compuestos, tales como por ejemplo ALN-RSV01, para el tratamiento del virus respiratorio sincitial, AVE-7279, para el tratamiento de asma y alergias, TPI-ASM8, para el tratamiento de asma alérgica, 1018-ISS, para el tratamiento de cáncer.

Los ejemplos de péptidos y proteínas potencialmente útiles incluyen aminoácidos, tales como por ejemplo L-arginina y L-lisina, anticuerpos frente a toxinas, producidas por microorganismos, y péptidos antimicrobianos, tales como por ejemplo cecropinas, defensinas, tioninas y catelicidinas.

Para cada uno de estos y otros ejemplos mencionados explícitamente de sustancias medicamentosas, que son potencialmente útiles para la realización de la invención, debe entenderse que los nombres de compuestos facilitados en el presente documento también se refieren a toda sal, éster, isómero, estereoisómero, diastereómero, epímero, solvato u otro hidrato, profármaco, derivado farmacéuticamente aceptable u cualquier otra forma química o física de los compuestos correspondientes, que comprende los restos activos correspondientes.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de aerosolterapia que comprende:
 - 5 una carcasa;
 - un generador de aerosol, que está dispuesto en la carcasa;
 - 10 una entrada (52) de aire, que está configurada en la carcasa aguas arriba del generador (30) de aerosol; y
 - una salida (51) de aire, que está configurada en la carcasa aguas abajo del generador (30) de aerosol para la administración del aerosol producido, pudiendo generarse mediante una presión negativa en la salida (51) de aire una corriente de aire desde la entrada (52) de aire hasta la salida (51) de aire, que circula alrededor del generador (30) de aerosol, caracterizado porque entre el generador de aerosol y la salida (51) de aire está dispuesto un canal (41) de corriente troncocónica, cuyo eje (44) central discurre de manera curvada, formando el canal (41) de corriente en la zona de su superficie de fondo una cámara de mezclado de aerosol, a la que nebuliza el generador de aerosol, de modo que una corriente de aire desde la entrada de aire hasta la salida de aire arrastra al aerosol en su camino hacia la salida de aire.
- 20 2. Dispositivo de aerosolterapia según la reivindicación 1, en el que el eje (44) central está curvado con un radio de curvatura en un intervalo de entre 40 y 60 mm, preferiblemente entre 45 y 55 mm, lo más preferiblemente entre 48 y 52 mm.
- 25 3. Dispositivo de aerosolterapia según la reivindicación 1 ó 2, en el que el generador (30) de aerosol presenta una membrana (31) vibratoria con un gran número de aberturas (52), a través de las que puede nebulizarse una sustancia, y la membrana (31) se encuentra en un plano, que encierra un ángulo de entre 65° y 85°, preferiblemente entre 70° y 80°, lo más preferiblemente entre 73° y 77° con un plano en el que se encuentra una abertura de escape del aire (área de sección transversal) de la salida (51) de aire.
- 30 4. Dispositivo de aerosolterapia según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el generador (30) de aerosol presenta una membrana (31) vibratoria con un gran número de aberturas (52), a través de las que puede nebulizarse la sustancia, y la membrana (31) se encuentra en un plano, que discurre paralelo a la superficie (42) de fondo del canal (41) de corriente troncocónica.
- 35 5. Dispositivo de aerosolterapia según la reivindicación 4, en el que el canal (41) de corriente troncocónica está conectado de manera esencialmente directa a la membrana (31).
- 40 6. Dispositivo de aerosolterapia según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación de la superficie (42) de fondo con respecto a la superficie (43) de cubierta del canal (41) de corriente troncocónica o de la superficie (42) de fondo del canal (41) de corriente troncocónica y la sección transversal de la salida (51) de aire se encuentra a entre 1,5 y 3,0, preferiblemente entre 1,80 y 2,50 y lo más preferiblemente entre 1,95 y 2,15.
- 45 7. Dispositivo de aerosolterapia según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que entre la entrada (52) de aire y el generador (30) de aerosol está dispuesto un dispositivo (60) de válvula, que permite una corriente de aire sólo desde la entrada (52) de aire hasta la salida (51) de aire, y en el que entre el dispositivo (60) de válvula y el generador (30) de aerosol está formada una cámara (63) de expansión.
- 50 8. Dispositivo de aerosolterapia según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el volumen de la cámara (63) de expansión se encuentra en un intervalo de entre 8 y 18 ml, preferiblemente entre 10 y 16 ml, lo más preferiblemente entre 12 y 14 ml.
- 55 9. Dispositivo de aerosolterapia según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al canal (41) de corriente troncocónica está conectada una boquilla (50) de sección transversal elíptica, y al menos una válvula (53) antirretorno está dispuesta en la zona del estrechamiento (52) desde la sección transversal circular de la superficie (43) de cubierta del canal (41) de corriente troncocónica hasta la sección transversal elíptica de la boquilla (50) en la carcasa, que sólo permite una corriente de aire desde la salida (51) de aire a través de la válvula (53) antirretorno fuera de la carcasa.
- 60 10. Dispositivo de aerosolterapia según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el canal (41) de corriente troncocónica presenta un volumen de desde 30 hasta 50 ml, preferiblemente de 35 a 45 ml y lo más preferiblemente de 38 a 42 ml.
- 65 11. Dispositivo de aerosolterapia según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la zona de la salida (51) de aire está dispuesto un sensor de flujo, que detecta el flujo de aire en la salida (51) de aire, que comprende además un control, que está diseñado para controlar el generador (30) de aerosol

basándose en el flujo de aire detectado.

- 5 12. Dispositivo de aerosolterapia según la reivindicación 11, en el que el sensor detecta el caudal en la salida (51) de aire, y el control está diseñado para finalizar la producción de aerosol mediante el generador (30) de aerosol al alcanzar un caudal máximo.

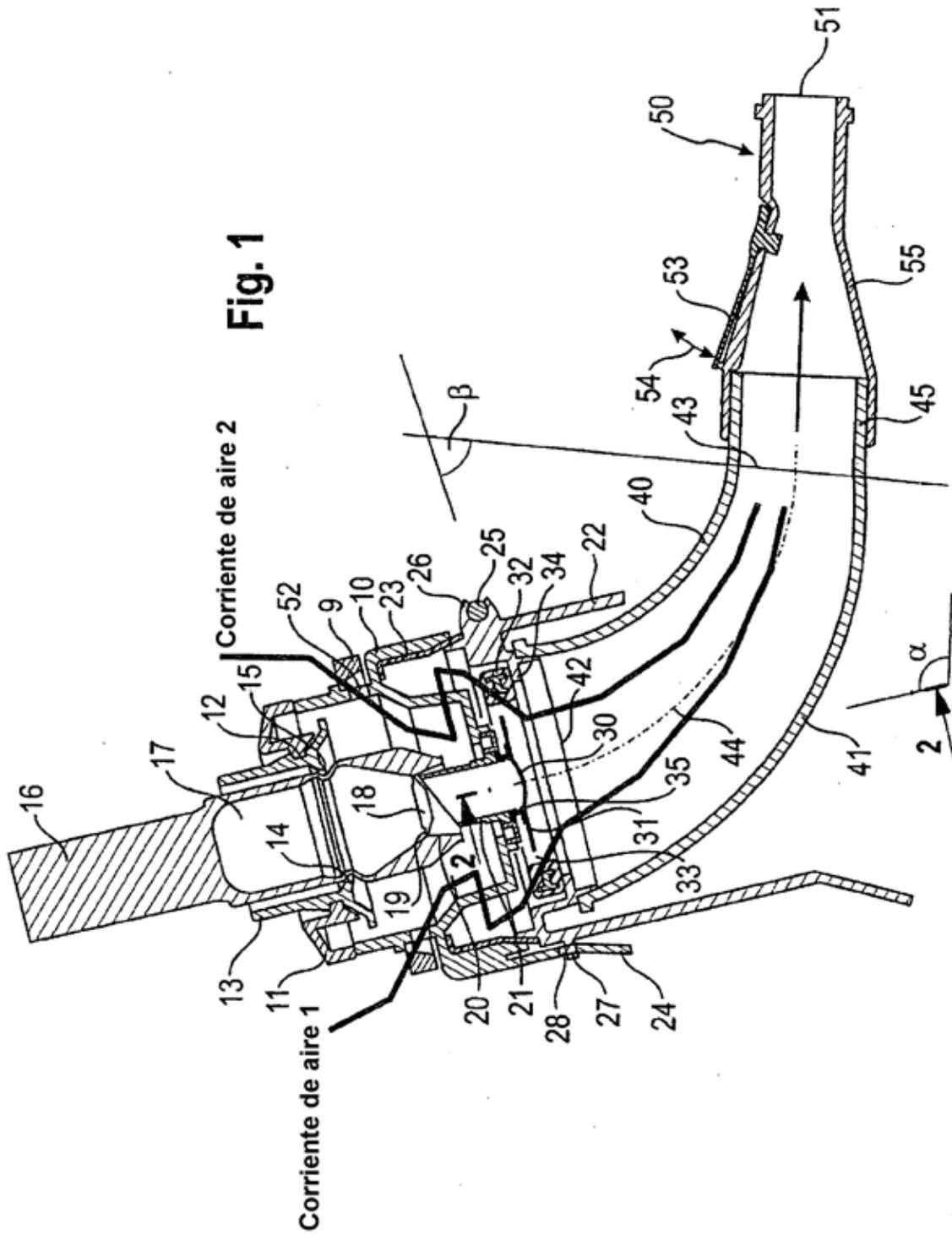


Fig. 2

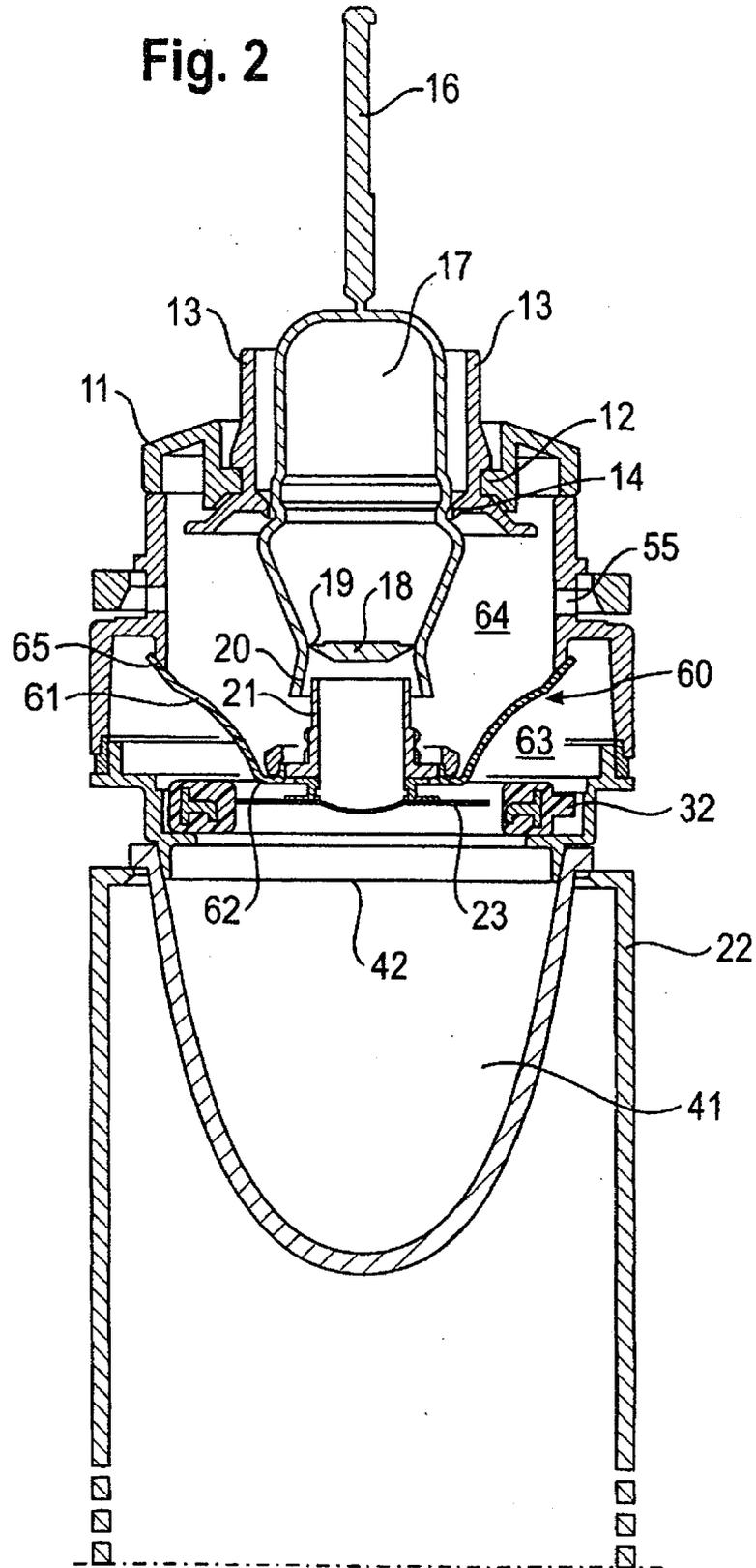


Fig. 3

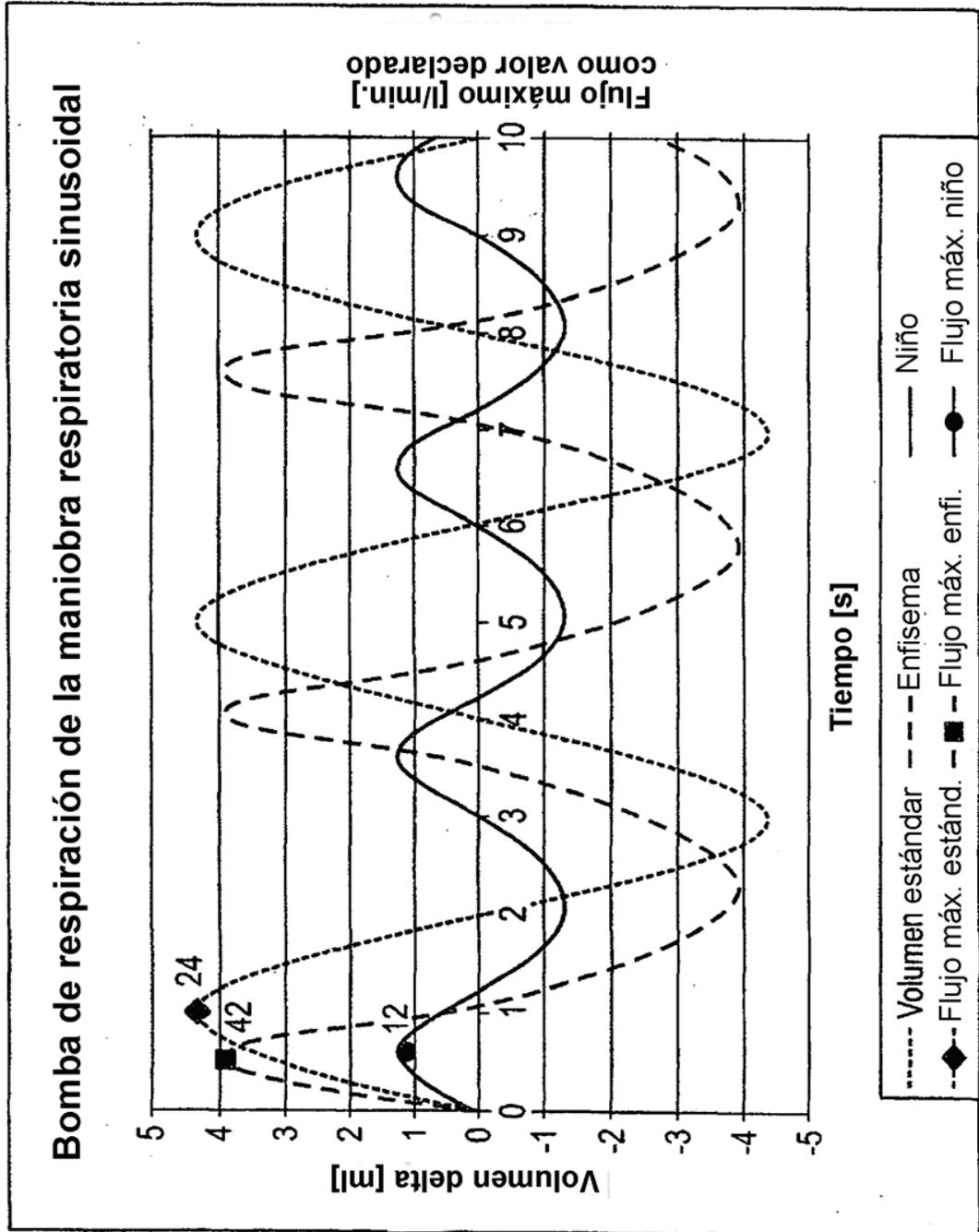


Fig. 4

