

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 816**

21 Número de solicitud: 201200720

51 Int. Cl.:

A61D 7/00

(2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

12.07.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

24.01.2014

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

09.12.2014

Fecha de la concesión:

15.12.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

22.12.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(100.0%)**

**Avda. Séneca, 2
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ MORENO, José Antonio y
KORA-MAREEN, Bühler**

74 Agente/Representante:

PLUMET ORTEGA, Joaquín

54 Título: **Aparato y procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio**

57 Resumen:

Aparato y procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio.

La invención consiste en un sistema de autoadministración operante en animales de laboratorio, que permite administrar cualquier droga o compuesto farmacológico, químico o médico, bien por inhalación de la solución o bien por esnifado del preparado en forma de polvo fino.

El aparato se diseña para que, en la jaula de experimentación, se instale un módulo para la inhalación o un módulo para el esnifado de ellos, o ambos a la vez así como un sistema de detección del animal en la zona de disparo del compuesto y un sistema de alimentación del animal.

Todo el conjunto está controlado por ordenador que, además, proporciona datos estadísticos sobre los resultados obtenidos en los experimentos.

Se resuelve así el problema de la autoadministración de dosis pequeñas y muy precisas de sustancias de interés médico a animales de laboratorio.

ES 2 439 816 B2

DESCRIPCIÓN

Aparato y procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio

5 SECTOR DE LA TÉCNICA

Esta invención se encuadra en el sector del equipamiento para la investigación científica, médica, biológica y farmacológica.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 La investigación preclínica o básica forma parte esencial del sistema de salud a nivel mundial. Gracias a este tipo de investigación, usando modelos animales o celulares, se pueden desarrollar tratamientos farmacológicos exitosos en humanos.

En el estudio de las adicciones a drogas de abuso existe un gran avance en el
15 desarrollo de modelos animales experimentales que están provistos de una alta validez predictiva en humanos, es decir, que la eficacia en la respuesta en los animales tiene una alta correlación con la respuesta que se obtiene en humanos. Y también una alta validez reversa: las moléculas que producen una respuesta favorable en humanos presentan una alta correlación con una respuesta favorable
20 en modelos animales.

Por lo tanto, para el descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos farmacológicos en investigación básica es necesario el establecimiento de protocolos experimentales que intenten maximizar la validez predictiva en humanos. De este modo la probabilidad de éxito es mucho mayor y se optimizan
25 recursos, tiempo y dinero.

En el estudio de las drogas de abuso, uno de los paradigmas que presenta mayor validez predictiva y más usado en todo el mundo es el de la autoadministración operante de drogas de abuso: alcohol, cocaína, nicotina, opioides, cannabinoides, MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina) y otros.

30 Estas técnicas en modelos animales recogen diversas formas de autoadministración voluntaria de dichas drogas en las que la respuesta es operante, es decir, que el animal usa una conducta para obtener algo del medio donde se encuentra. En este caso, su conducta es usada como un instrumento

para la obtención de una droga de abuso y, mientras más repita esta conducta el animal, más droga va a obtener.

En la mayor parte de los casos el tipo de conducta que realiza el animal es la presión de una palanca o introducir su morro en una cavidad provista de un sistema de detección.

Lo que varía sustancialmente entre las distintas técnicas de autoadministración operante existentes es el tipo de vía de administración de la droga: intravenosa, oral, intracerebral, intracerebrovascular. Clásicamente la elección del tipo de vía de administración va a depender, en la mayor parte de los casos, de las propiedades farmacológicas de la droga y de las restricciones técnicas y metodológicas que conlleva el uso de modelos animales que provea de mayor validez ecológica y predictiva en humanos. Por ejemplo, es difícil hacer una analogía del fumar en humanos usando ratones.

La vía intravenosa es, hasta la fecha, la técnica más utilizada para la autoadministración operante de cocaína, nicotina, morfina, éxtasis y otras drogas de abuso.

Por otro lado la autoadministración operante oral se ha utilizado más para el estudio del alcohol como droga de abuso.

Las vías intracraneal e intracerebroventricular son técnicas mucho menos utilizadas en las cuales la droga de abuso se inyecta, o bien directamente en una región cerebral determinada (intracerebral) para un estudio neurofarmacológico más preciso, o bien se inyecta directamente en uno de los ventrículos laterales cerebrales (intracerebroventricular). Esta última técnica permite el estudio de drogas de abuso o compuestos farmacológicos que no pasan la barrera hematoencefálica o estudiar más detalladamente los efectos a nivel del sistema nervioso central de una droga evitando la vía sistémica.

Existen unos pocos trabajos científicos en los que se ha intentado la administración por vía nasal de cocaína en ambas formas: por vía esnifada, la absorción es a través de la mucosa nasal, y por vía inhalada, la absorción es a través de la mucosa pulmonar. Recopilando alguno de estos escasos estudios, en la publicación de Boni et al. (*Cocaine inhalation in the rat: pharmacokinetics and cardiovascular response. J Pharmacol Exp Ther.* 1991 Apr;257(1):307-15) se

describen los efectos farmacocinéticos y cardiovasculares que se producen tras la exposición a una concentración constante de vapor de cocaína.

En el trabajo de Herculiani et al. (*Effects of chronic exposure to crack cocaine on the respiratory tract of mice. Toxicol Pathol.* 2009;37(3):324-32) se describe las alteraciones histológicas en el tracto respiratorio de ratones tras la exposición crónica de crack-cocaína en cámaras de inhalación.

En el estudio de He et al. (*Consequences of paternal cocaine exposure in mice. Neurotoxicol. Teratol.* 2006 Mar-Apr;28(2):198-209) se exploran las consecuencias neuroteratológicas de la exposición de cocaína en ratones usando un modelo de autoadministración de cocaína inhalada.

En la publicación de Meng et al. (*Pharmacological effects of methamphetamine and other stimulants via inhalation exposure. Drug Alcohol Depend.* 1999 Jan 7;53(2):111-20) se comparan los efectos farmacológicos de la cocaína por vía inhalada o por vía intravenosa en ratones. Aquí, los autores para volatizar la cocaína la calientan a 300°C grados.

Existe una patente de título “*Non-invasive drug self-administration system for animals*” y referencia US7527021B2 que describe un método de autoadministración mediante la pulverización por aire comprimido de un líquido directamente sobre el animal. Sin embargo, dicha patente es muy genérica y no se dan detalles concretos de ningún aparato específicamente diseñado para tal fin.

El problema que se desea resolver es la autoadministración de dosis muy pequeñas y muy precisas de sustancias de interés médico a un pequeño animal de laboratorio, entre los 100 y los 700 gramos de peso.

Aparte de la precisión, el otro requisito fundamental es asegurar la comodidad del animal. La experiencia demuestra que no es aplicable en este caso el afirmar que cualquier método de suministro de sustancia por aire comprimido es válido, sino que es necesario detallar cuál es el más idóneo para cubrir estas dos necesidades.

Concretamente en el caso de la pulverización impulsada por aire comprimido, hay que tener muy presente que el animal se asusta con presiones superiores a los 2 psi (13,78 kPa) y por encima de los 10 psi (68,9 kPa) puede ser peligroso, por los saltos que da como reacción al “disparo” de aire. Además, el hecho de inquietar al

animal puede causar que parte de las gotitas de líquido pulverizado no se perfundan directamente en su hocico, reduciéndose por tanto la cantidad de principio activo absorbido por el animal.

En este sentido, los ensayos realizados han permitido descubrir la inexactitud de las descripciones constructivas contenidas en la patente mencionada que conducen, bien a una falta de repetitividad en las dosis o bien a un innecesario estrés del animal que a la postre falsearía el resultado experimental.

Constituyendo los sistemas de autoadministración en fase líquida, por inhalación, una notable ayuda en la investigación de los efectos de determinados principios activos, estos sistemas no cubren evidentemente todo el espectro de situaciones de interés, habida cuenta de que muchas sustancias no se encuentran habitualmente disueltas en líquidos. Ejemplos de ello son la cocaína, para estudiar adicciones, o las partículas en suspensión, para estudiar efectos de la contaminación atmosférica.

Ante esta problemática la falta de sistemas útiles y fiables susceptibles de ser activados por el animal es prácticamente total. Es por ello que el diseño de un aparato capaz de producir ambas acciones, inhalación de sustancias disueltas en líquidos y esnifado de sustancias pulverulentas, es de gran interés en la investigación biomédica ya que cubre una parte muy amplia de la casuística experimental.

Dado que las dosis inhaladas de principio activo deben suministrarse de manera rápida y directamente sobre el hocico del animal, evitando una serie de problemas habituales en los nebulizadores de uso médico: nebulización en volumen, atasco por deposición de sólido, etc.; resulta evidente que la opción de nebulización o atomización neumática es la más adecuada entre todas las disponibles. Ésta consiste simplemente en la proyección de finas gotitas de líquido, aspiradas por efecto Venturi, debido a una corriente de aire.

Entre las diversas opciones de atomización neumática, con bombeo de líquido, por sifón o por gravedad, la opción de gravedad es la más simple ya que funciona a baja presión. La opción de sifón requiere presiones más altas para aspirar el líquido.

En este caso, no es recomendable que la fuente de aire comprimido sea un compresor de propósito general, y no sólo por el inconveniente de disponer una

línea de aire comprimido. El aire comprimido a presiones tan bajas se manipula bastante mal. Es necesario minimizar la longitud de las tuberías y todos los tipos de válvulas para evitar que la compresibilidad del aire afecte al caudal que llega a la válvula atomizadora y se asegure la pulverización precisa y constante de una

5 cantidad de líquido del orden de los microlitros en un tiempo inferior a 1 segundo. En consecuencia, o bien se dispone la fuente de aire, compuesta por compresor y reductora, próxima a la válvula atomizadora y, por ende, al animal, o bien hay que disponer de costosos sistemas que aseguren un caudal constante e instantáneo a muy baja sobrepresión al activar el disparo. Por otro lado, colocar un compresor

10 en la inmediata proximidad del animal, incluso con los más caros y silenciosos equipos, supone un estrés intolerable para el animal, como ya se ha señalado.

El módulo de inhalación es un diseño constructivo novedoso que resuelve de manera satisfactoria las limitaciones de la patente US7527021B2 mencionada anteriormente.

15 El esnifado consiste en la proyección de una nube de polvo, formada por una suspensión de finas partículas de sólido en aire, sobre el sujeto. Los sistemas comerciales de formación de aerosoles sólidos se basan exclusivamente en la utilización de aire comprimido. Sin embargo tales sistemas, además de emplear presiones neumáticas elevadas, carecen de la necesaria direccionalidad de la

20 proyección sobre un blanco tan pequeño como es el hocico de un ratón de laboratorio.

En realidad, es extremadamente difícil conseguir un aerosol sólido altamente direccional con una presión del aire comprimido lo suficientemente baja como para ser tolerada por el animal. Esto obliga a desarrollar un sistema específico

25 para esta aplicación que emule lo más fielmente posible el acto de esnifar un polvo fino por un humano. Lo cual se consigue no mezclando el aire con las partículas de polvo sino utilizando este aire, ligeramente comprimido, para empujar y disparar una porción de sólido pulverizado sobre el animal, idea que constituye la principal novedad conceptual del módulo de esnifado sin ninguna

30 similitud con nada anterior.

Hasta la fecha no existe un aparato de autoadministración nasal de cocaína y/o otros compuestos farmacológicos que sean fáciles de usar, instaurar y con un alto grado de validez y fiabilidad, tanto experimental como conceptual. En

consecuencia, lo que se describe aquí es un sistema que aúna ambas facilidades, inhalación y esnifado, específicamente concebido para su aplicación con pequeños animales de laboratorio, entre 100 y 700 gramos de peso.

El sistema se diseña de manera modular, de forma que el animal puede disparar cualquiera de los dos módulos, bien porque en la jaula de experimentación sólo se ha instalado uno de ellos, o bien porque el propio animal decide cuál de los dos le interesa, en el caso de que ambos estén instalados. Es decir la inhalación y el esnifado son módulos intercambiables o complementarios, a voluntad del experimentador.

10

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

La invención consiste en un sistema de autoadministración operante de soluciones farmacológicas en animales de laboratorio, que permite llevar a cabo la administración voluntaria de cocaína o de cualquier otro compuesto farmacológico, químico o médico, susceptible de administrarse por inhalación o por esnifado en modelos animales de investigación.

15

El sistema se diseña de manera modular, de forma que el animal puede disparar cualquiera de los dos módulos, bien porque en la jaula de experimentación sólo se ha instalado uno de ellos, o bien porque el propio animal decide cuál de los dos le interesa, en el caso de que ambos estén instalados. Es decir la inhalación y el esnifado son módulos intercambiables o complementarios, a voluntad del experimentador.

20

Además, ambos módulos se han diseñado de manera que la electrónica de control y el programa de manejo sean idénticos para ambos, diferenciándose únicamente en algunas de sus piezas constructivas y unas pocas sentencias del programa, lo que evidentemente abarata costes.

25

Por otro lado los dos módulos se han diseñado asegurando que su funcionamiento sea altamente fiable y respetuoso con el animal. Lo que implica que las dosis suministradas en cada disparo son siempre las mismas, a pesar de poder seleccionarse extremadamente bajas, unos pocos microlitros en el caso inhalado o microgramos en el esnifado, a la vez que el animal sufre un mínimo estrés por la activación de los mecanismos de suministro.

30

El aparato se ha concebido de manera autónoma, sin necesidad de disponer de elementos externos para su funcionamiento, por ejemplo, evitando el uso de compresores o líneas generales de aire comprimido. Todo lo necesario para su funcionamiento está contenido en el aparato y sólo necesita la alimentación eléctrica y una conexión USB a un ordenador personal. A pesar de ello, su tamaño es reducido y manejable, inferior a un cubo de 40 cm de lado, jaula incluida.

El aparato consta, al menos, de las siguientes partes fundamentales:

1. Una jaula o caja de metal y metacrilato en sus paredes laterales permitiendo la visibilidad del animal. En dicha jaula es donde se introduce al animal, que permanece durante el tiempo definido en la sesión de experimentación y donde se acoplan los restantes elementos del sistema (figura 1).

2. Un sistema de administración (4) de la cocaína o compuesto farmacológico de manera fácilmente recargable, cómodamente manipulable y de mantenimiento simple. El mencionado sistema contempla tanto la vía de inhalación como la esnifada, pudiéndose seleccionar cualquiera de las dos o ambas, a voluntad del investigador. Es un modulo intercambiable y está situado en la parte frontal de la jaula, en el centro de la misma.

3. Un sistema de detección de aproximación del animal, basado en la presión que éste ejerce sobre una de las dos palancas horizontales (1), una situada en el lado izquierdo y otra en el lado derecho del frontal de la caja/jaula en el que se colocan los módulos de inhalación y de esnifado, que sirven para habilitar el disparo del sistema de administración de la sustancia en estudio en una zona concreta de la jaula de manera o para la liberación de un pellet de comida en la fase de entrenamiento del animal.

4. Un sistema de detección de presencia del animal en la zona de disparo (2), por medio de un emisor-receptor infrarrojo, que activa el sistema de administración del compuesto para que el animal reciba un disparo con la dosis deseada, bien mediante la nebulización de una disolución acuosa de la sustancia, bien por la deposición directa de una pequeña cantidad de sustancia, en forma de polvo fino, sobre su hocico.

5. Un sistema complementario de dispensación de comida (3) en forma de pellets para el aprendizaje de la conducta de aproximación al nebulizador/esnifador.

6. Un sistema de control electrónico informatizado (figura 4) que, salvo la introducción del animal en la jaula por parte del experimentador, controla los distintos parámetros de las sesiones experimentales. Se configuran, por medio de una interfaz de software, los siguientes parámetros del sistema de nebulización/esnifado:

a) el programa de refuerzo: patrones de razón fija, de razón variable, intermitente y patrones de razón progresiva;

b) el tiempo de duración de las sesiones, desde 10 minutos hasta 24 horas;

c) el tiempo de duración de la administración, desde 0,05 s hasta 1 segundo;

d) el tiempo en que la administración no está disponible para el animal a pesar de sus respuestas sobre los activadores, las palancas o el sistema de infrarrojos, desde 2 segundos hasta 5 minutos;

e) el determinar qué palanca facilita la administración, palanca activa, y cual no, palanca inactiva.

7. Una unidad de conexión que transforma los eventos producidos en la caja o jaula, es decir la activación de los detectores o las palancas por parte del animal, en señales que son recogidas y almacenadas digitalmente.

8. Un ordenador que registra automáticamente todos los eventos causados por el animal durante las sesiones experimentales. Dichos registros son exportables a un documento Excel de Microsoft.

El módulo de administración por inhalación está basado en la atomización neumática del líquido suministrado desde un depósito por gravedad a presiones muy bajas. En este caso, el aire comprimido a presiones tan bajas se manipula bastante mal y es necesario minimizar la longitud de las tuberías y todos los tipos de válvulas para evitar que la compresibilidad del aire afecte al caudal que llega a la válvula atomizadora y se asegure la pulverización precisa y constante de una cantidad de líquido del orden de los micro-litros en un tiempo inferior a 1 segundo. El resultado final que se obtiene cuando se utiliza el montaje usual de compresor más electroválvula, como elemento impulsor, es una pulverización poco uniforme,

que contiene tanto gotas finas como gruesas y que obligan al animal no solo a inhalar la disolución sino también a lamer el líquido que ha sido perfundido o que ha alcanzado su hocico.

En la presente realización, este aire está producido por un minicompresor silencioso y fiable, colocado en la proximidad de la válvula atomizadora y que fundamenta su funcionamiento tanto en la baja presión requerida como en el corto tiempo de disparo, es decir el pequeño caudal de aire que se necesita en cada una de las nebulizaciones. El módulo de inhalación está esquematizado en la figura 2 y su descripción es la siguiente.

Un cilindro (5) contiene un émbolo (6) conectado por un vástago (7) a un solenoide de empuje (8) y a un muelle (9). Por el otro lado el cilindro se cierra por un cono de sección circular y que está conectado a una tubería corta (11) que termina en una válvula atomizadora (12). A esta válvula atomizadora también está conectada otra tubería corta proveniente de una electroválvula (13) que, a su vez, está conectada por otra tubería corta a un depósito elevado (14) que contiene la solución farmacológica y que está situado a una cota mayor que la del resto de los elementos.

Los requisitos operativos del sistema garantizan que volúmenes de aire de 10-20 ml impulsados en un tiempo inferior a 1 segundo son suficientes para pulverizar en una neblina fina y uniforme dosis del orden de unos pocos microlitros; si se desearan dosis mayores habría que utilizar más aire, aumentando la velocidad de movimiento del émbolo o, lo que es lo mismo, disparando el solenoide con una rampa de tensión más corta.

Cuando el animal acciona una cualquiera de las palancas y atraviesa el haz de infrarrojo se activa el solenoide (8) de empuje según una rampa lineal de tensión de excitación definida por el tiempo de activación por disparo y por la resistencia del aire a salir por la boquilla, que es la resistencia al movimiento del émbolo (6) conectado al solenoide (8). Estos dos parámetros son dependientes del tipo de cilindro (5), boquilla y solenoide (8) empleados.

Se abre entonces la electroválvula (13) que permite que el líquido caiga desde el depósito elevado (14) y se proyecta sobre el hocico del animal una lluvia de finas gotitas de líquido, gracias al efecto Venturi que se produce en la válvula atomizadora (12). Este proceso dura un corto intervalo de tiempo (de 0.05 a 1

segundo, programable por el operador) durante el cual la electroválvula (13) de fluido permanece abierta.

Terminada la pulverización de gotitas, se cierra la electroválvula de líquido (13) y se desactiva el solenoide (8). El muelle (9) conectado al émbolo (6) hace retornar a éste a su posición original, succionando aire a través de la boquilla de la válvula atomizadora (12) dejando el sistema cargado de nuevo para otra pulverización.

El proceso puede comenzar de nuevo a voluntad del animal, después de un tiempo prohibido ("*time out*") para evitar la repetición involuntaria de dosis o la intoxicación del animal.

La operación de esnifado se consigue "disparando" o proyectando una cierta cantidad de sólido finamente pulverizado directamente sobre el hocico del animal utilizando aire comprimido como medio de impulsión. La figura 3 muestra una realización de este proceso.

El módulo de administración por esnifado consta de un cilindro (15) con un émbolo (16) en su interior, cuyo vástago está unido a un solenoide de impulsión (18) y a un muelle (17) cuyas funciones son idénticas a lo expuesto en el módulo de inhalación. El aire comprimido por esta bomba de solenoide pasa por una aguja (20) de diámetro no inferior a 1 mm, que está inmersa en un depósito (21) que contiene el sólido finamente pulverizado cubriendo totalmente la aguja. La cota del sólido siempre será superior a la cota del final de la aguja. De esta forma se asegura que el polvo sólido siempre entra en la aguja y no entra aire únicamente.

Además se incorpora una malla (22) en la boca del cilindro (15) para impedir la entrada de material al cilindro, el cual se carga solamente con el aire que entra a través del sólido pulverizado

Es muy importante que este sólido se encuentre en un estado libre de aglomerados para que pueda ser impulsado en forma de fino polvo por el aire suministrado a través de la aguja. Esto supone una etapa previa de desmenuzando del material y, en el caso de sustancias higroscópicas, incluir dispositivos que eviten la aglomeración de partículas por humedad, por ejemplo calefactores.

Cuando el solenoide (18) se activa, debido a que el animal acciona cualquiera de las dos palancas (1) y posteriormente atraviesa el haz de infrarrojo, el émbolo (16) sube e impulsa el sólido que recubre la aguja hacia arriba, en una cantidad que

depende del tiempo de recorrido del émbolo, y por tanto, de la cantidad de aire expulsada. Esa nubecilla de polvo incide directamente sobre el hocico del animal colocado próximo al disparador y directamente encima de él, aprovechando la morfología de su hocico. En este caso, los volúmenes de aire involucrados, del
 5 orden de 1-2 ml, son sensiblemente inferiores al caso inhalado ya que no existe proceso de mezcla sino solo impulsión de una pequeña cantidad de polvo.

Una vez realizada la expulsión de este polvo, es normal que aparezca en la superficie del sólido contenido en el depósito (21) un pequeño cráter en la vertical de la aguja, debido al material expulsado y a la inercia de las partículas sólidas a
 10 rellenar el espacio dejado. Para favorecer la uniformidad de la superficie de sólido, se incorpora un vibrador o agitador (19) que mueve todo el conjunto durante un corto periodo de tiempo y que asegura que se homogeneiza el polvo contenido en el depósito y se cubre de nuevo la aguja de impulsión. El conjunto móvil se fija al bastidor rígido mediante un acoplamiento flexible (23).

15 Finalizado el tiempo de homogeneización, se desactiva el solenoide y el émbolo vuelve a su posición original movido por el resorte (17), con lo que el dispositivo se encuentra cargado para una nueva impulsión.

La electrónica que controla los dispositivos de proyección es común en ambas versiones, ya que tiene como función el gobierno de la electroválvula de admisión
 20 de sustancia, el solenoide del émbolo del compresor y el motor del agitador generando las señales eléctricas de amplitud adecuada y de duración precisa.

Todo el proceso está gestionado por un circuito lógico de control *PLA* (*Programmable Logic Array*) el cual, una vez recibida la orden de disparo, genera la adecuada secuencia de señales digitales que sirven para gestionar los
 25 elementos analógicos que gobiernan los actuadores. Cada opción, de inhalación o de esnifado, activa sólo dos de estos actuadores: electroválvula y solenoide en el primer caso y agitador y solenoide en el segundo.

A su vez, esta PLA lleva la cuenta del número de disparos o dosis realizados por el animal, así como de aproximaciones fallidas que no originan disparos porque el
 30 animal no introduce el hocico en el orificio de proyección.

Tanto los parámetros de funcionamiento del circuito como el resultado de los contadores se transfieren a un PC por medio de una conexión estándar USB o paralelo. En su versión más simple, los parámetros de funcionamiento son los

tiempos de activación de los actuadores, y por tanto, de la dosis líquida o sólida recibida por el animal en cada disparo, y el número de veces que el animal debe presionar la palanca para ser considerado como un evento cierto.

5 DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1: Vista general de la jaula de experimentación con la disposición de los distintos elementos. (1) Palancas; (2) orificio de inhalación/esnifado que incorpora el disparador óptico; (3) orificio para introducción de pellets de comida; (4) módulos de inhalación/esnifado.

10 FIGURA 2: Dispositivo de inhalación. (5) cilindro; (6) émbolo; (7) vástago; (8) solenoide; (9) muelle; (10) soporte; (11) conducto flexible; (12) válvula atomizadora; (13) electroválvula; (14) depósito.

FIGURA 3: Dispositivo de esnifado. (15) cilindro; (16) émbolo; (17) muelle; (18) solenoide; (19) vibrador; (20) aguja; (21) depósito; (22) filtro de sólidos; (23)
15 acoplamiento flexible.

FIGURA 4: Esquema del circuito electrónico de control de los dispositivos de disparo del inhalador/esnifador y su conexión a un puerto paralelo estándar. Toda la lógica de control y comunicación está gestionada por una PLA, la cual activa secuencialmente el solenoide y la electroválvula (caso inhalado) o el solenoide y
20 el motor del vibrador (caso esnifado). Los actuadores se atacan con señales TTL a través de opto-acopladores y transistores NPN de potencia.

FIGURA 5: Esquema del circuito del disparador óptico que desencadena las secuencias de proyección de líquido/sólido sobre el animal. Consta de un fotodiodo, permanentemente encendido, y un foto-detector con su amplificador
25 asociado y su discriminador de umbral que proporciona una señal TTL.

MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Una realización práctica del sistema anteriormente descrito es la siguiente.

a) Módulo de inhalación: Siguiendo el esquema de la figura 2, el dispositivo de
30 impulsión se construye fijando el solenoide, mediante pequeños tornillos o simplemente pegado con pegamento epoxi, al émbolo de la bomba, que en este caso es una jeringuilla comercial de 25 ml. El tamaño del cilindro de esta jeringuilla y el volumen de aire requerido garantizan que con un recorrido del

pistón, y por tanto del vástago del solenoide, de unos 15 mm es suficiente para obtener el aire necesario para la impulsión.

El solenoide empleado ha sido el modelo RS3002501303 donde se ha introducido una pequeña pieza de goma con el fin de silenciar el golpe del metal contra metal que podría asustar al animal.

La activación de dicho solenoide produce la pulverización de un pequeño volumen de líquido no superior a 5 microlitros, el cual es proyectado sobre el hocico del animal a corta distancia (inferior a 1 cm) y desde abajo con un ángulo de 20° respecto a la vertical.

El proceso de formación del "spray" se realiza en una válvula atomizadora comercial, modelo 1/4E2-B1-S11 de Eurospray, conectada por un lado a la bomba de impulsión (entrada de aire) y por otro a un depósito elevado de 50 ml a través de una electroválvula de fluido. Dicha electroválvula no tiene especiales requisitos, salvo que ha de ser de la gama de alta velocidad, con tiempos de respuesta del orden de la decena de milisegundos. El modelo utilizado ha sido el 6011 de Bürkert.

b) Módulo de esnifado: La bomba de impulsión (figura 3) es en todo análoga a la construida para el caso inhalado, con la salvedad de que la jeringuilla empleada es más pequeña (5 ml).

El módulo se completa con un depósito capaz de contener 20 mg de polvo fino; este depósito es de aluminio, (a diferencia del caso inhalado, que podía ser de plástico, y tiene un pequeño arrollamiento calefactor de 5 w de potencia que se conecta en caso de que el polvo empleado sea higroscópico, como es el caso de la cocaína.

Inmerso en el depósito hay un tubo o aguja de 1 mm de diámetro y 1 cm de longitud. Dicha aguja está conectada directamente a la jeringuilla de la bomba de impulsión. El borde del tubo en contacto con el sólido pulverizado está situado a 0.5 cm de su superficie, de manera que la succión de la bomba permite rellenar de polvo el tubo, con un volumen total de unos 5 mm³. Para evitar filtraciones, se pone un trozo de goma espuma en la parte de la aguja que está en contacto con la jeringuilla, el cual permite el paso de aire pero no de sólido.

Un volumen de 1 ml de aire es capaz de proyectar sobre el hocico del animal la pequeña nube de polvo requerida, cuyo contenido en polvo no supera los 2 microgramos.

Todo el dispositivo de la figura 3 está colocado verticalmente bajo el lugar donde el animal introduce su hocico.

La homogeneización del polvo contenido en el pequeño depósito, una vez proyectada la nube, se puede hacer fácilmente acoplando un vibrador de teléfono móvil: el del iPhone 4 cumple perfectamente esta misión. Un vibrador de telefonía no es más que un pequeño motor con una leva excéntrica que gira a gran velocidad (unas 10.000 rpm). El efecto de vibración se consigue fijando el cuerpo del motor al depósito y dejando que la leva gire libremente. A su vez, el conjunto está fijado a un bastidor rígido mediante acoplamientos elásticos, de goma o muelles, que permiten el pequeño movimiento de vibración.

c) Electrónica asociada: Todo el proceso se controla con un circuito PLA de Altera (EPM7128SLC84-15) el cual gestiona los tiempos de activación de los diferentes dispositivos: solenoide, electroválvula de fluido y vibrador, detecta la presencia del animal cuando este ha activado la palanca deseada y dispara la secuencia de inhalación/esnifado cuando el hocico del animal interrumpe el haz de luz entre un fotodiodo y un foto-detector. Las figuras 4 y 5 muestran el esquema de la placa de control (en su versión de comunicación mediante el puerto paralelo) y del dispositivo de "trigger" óptico.

APLICACIÓN INDUSTRIAL

La presente invención presenta una clara aplicación industrial. Actualmente, existen numerosas empresas especializadas en la experimentación con animales que venden y distribuyen este tipo de aparatos. Entre sus posibles clientes a los que va dirigida serían: centros de I+D, la industria farmacéutica y las universidades.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio caracterizado porque comprende al menos las fases:

- 5 - detectar al animal aproximándose mediante la presión voluntaria que ejerce éste en cualquiera de las dos palancas horizontales (1) situadas en el frontal de la caja o jaula;
- habilitar el disparo del sistema de administración (4) de la composición farmacológica, por cualesquiera de las vías inhalada o esnifada, o del
10 sistema de liberación de comida (3);
- detectar al animal en la zona de disparo por medio de un emisor-receptor infrarrojo;
- disparo por el sistema de administración (4) de una dosis deseada de la composición farmacológica, bien por nebulización de una disolución acuosa
15 o bien por el depósito directo en forma de polvo fino;
- dispensar la comida del animal en forma de pellets;
- transformar todos los eventos producidos en la caja o jaula en señales digitales;
- registrar las señales digitales en un ordenador

20 donde, cuando el animal acciona cualquiera de las dos palancas (1) y atraviesa el haz de infrarrojo, se activa el solenoide (8 o 18) de empuje según una rampa lineal de tensión definida por el tiempo de activación por disparo y por la resistencia del aire a salir por la boquilla.

25 2. Procedimiento para la autoadministración operante de soluciones farmacológicas en animales de laboratorio según la reivindicación 1 caracterizado porque la administración por vía inhalada se realiza por gravedad y a presiones inferiores a 10 psi.

30 3. Procedimiento para la autoadministración operante de soluciones farmacológicas en animales de laboratorio según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque la presión del aire comprimido es inferior a 2 psi (13,78 kPa).

4. Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en forma de polvo fino en animales de laboratorio según la

reivindicación 1 caracterizado porque la administración por vía esnifada se realiza utilizando aire comprimido como medio de impulsión.

5 **5.** Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en forma de polvo fino en animales de laboratorio según las reivindicaciones 1 o 4 caracterizado porque, previamente a la administración por vía esnifada, se desmenuza el material del sólido.

6. Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en forma de polvo fino en animales de laboratorio según las reivindicaciones 1 o 4 caracterizado porque cuando la composición farmacológica
10 es higroscópica, previamente a la administración por vía esnifada, se añaden dispositivos para evitar la aglomeración de partículas por humedad.

7. Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en forma de polvo fino en animales de laboratorio según la reivindicación 6 caracterizado porque los dispositivos añadidos son calefactores.

15 **8.** Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio según la reivindicación 1 caracterizado porque el proceso está controlado por un circuito lógico de control PLA (*Programmable Logic Array*).

9. Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones
20 farmacológicas en animales de laboratorio según la reivindicación 1 y 8 caracterizado porque el circuito lógico de control PLA genera la secuencia de señales digitales, activando la electroválvula (12) y solenoide (8) para la inhalación y el agitador (19) y el solenoide (18) para el esnifado.

10. Procedimiento para la autoadministración operante de composiciones
25 farmacológicas en animales de laboratorio según la reivindicación 1 y 8 caracterizado porque el circuito lógico de control PLA lleva el conteo del número de disparos realizados por el animal, así como de aproximaciones fallidas que no originaron disparos porque el animal no haya introducido el hocico en el orificio de proyección.

30 **11.** Aparato para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio para llevar a cabo el procedimiento según las reivindicaciones 1 a 10 caracterizado porque comprende:

- una caja o jaula en donde se coloca al animal de laboratorio de paredes laterales transparentes;
- un sistema de administración (4) de la solución farmacológica recargable e intercambiable situado en la parte frontal de la caja o jaula, en el centro de la misma, que incluye un módulo de administración por inhalación y un módulo de administración por esnifado, pudiendo instalarse sólo uno de ellos o ambos a la vez;
- un sistema de detección de aproximación del animal que consta de dos palancas horizontales (1), también en el lado frontal de la caja o jaula, y situadas una a la derecha y la otra a la izquierda del frontal;
- un sistema de detección de presencia del animal en la zona de disparo (2) por medio de un emisor-receptor infrarrojo;
- un sistema de dispensación de comida (3) en forma de pellets;
- un sistema de control electrónico de todos los parámetros de las sesiones experimentales;
- una conexión a un puerto estándar (paralelo o USB) transformadora de los eventos causados por el animal;
- un ordenador que registra todos los eventos producidos en la caja o jaula.

12. Aparato para la autoadministración operante de soluciones farmacológicas en animales de laboratorio según la reivindicación 11 caracterizado porque el módulo de administración por inhalación comprende un cilindro (5) que contiene un émbolo (6) conectado por un vástago (7) a un solenoide de empuje (8) y a un muelle (9), cerrándose el cilindro por un cono de sección circular y que está conectado a una tubería corta (11) que termina en una válvula atomizadora (12) y que a su vez, a esta válvula atomizadora también está conectada otra tubería corta proveniente de una electroválvula (13) que, a su vez, está conectada por otra tubería corta a un depósito elevado (14) que contiene la solución farmacológica y que está situado a una cota mayor que la del resto de los elementos.

13. Aparato para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en forma de polvo fino en animales de laboratorio según la reivindicación 11 caracterizado porque el módulo de administración por vía esnifada comprende un cilindro (15) con un émbolo (16) en su interior, cuyo

vástago está unido a un solenoide de impulsión (18) y a un muelle (17), que termina en una aguja (20) de diámetro no inferior a 1 mm que está inmersa en un depósito (21) que contiene el sólido finamente pulverizado cubriendo totalmente la aguja y que, además, incorpora una malla (22) en la boca del cilindro (15) para
5 impedir la entrada de material al cilindro, el cual se carga solamente con el aire que entra a través del sólido pulverizado.

14. Aparato para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en forma de polvo fino en animales de laboratorio según las reivindicaciones 11 y 13 caracterizado porque la cota del sólido siempre será
10 superior a la cota del final de la aguja para asegurar que el polvo sólido siempre entra en la aguja y no entra aire únicamente.

15. Aparato para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio según la reivindicación 11 caracterizado porque el sistema de control electrónico, por medio de una interfaz
15 de software, configura los parámetros:

- el programa de refuerzo
- el tiempo de duración de las sesiones
- el tiempo de duración de la administración
- el tiempo en que la administración no está disponible para el animal
- 20 - el determinar qué palanca facilita la administración.

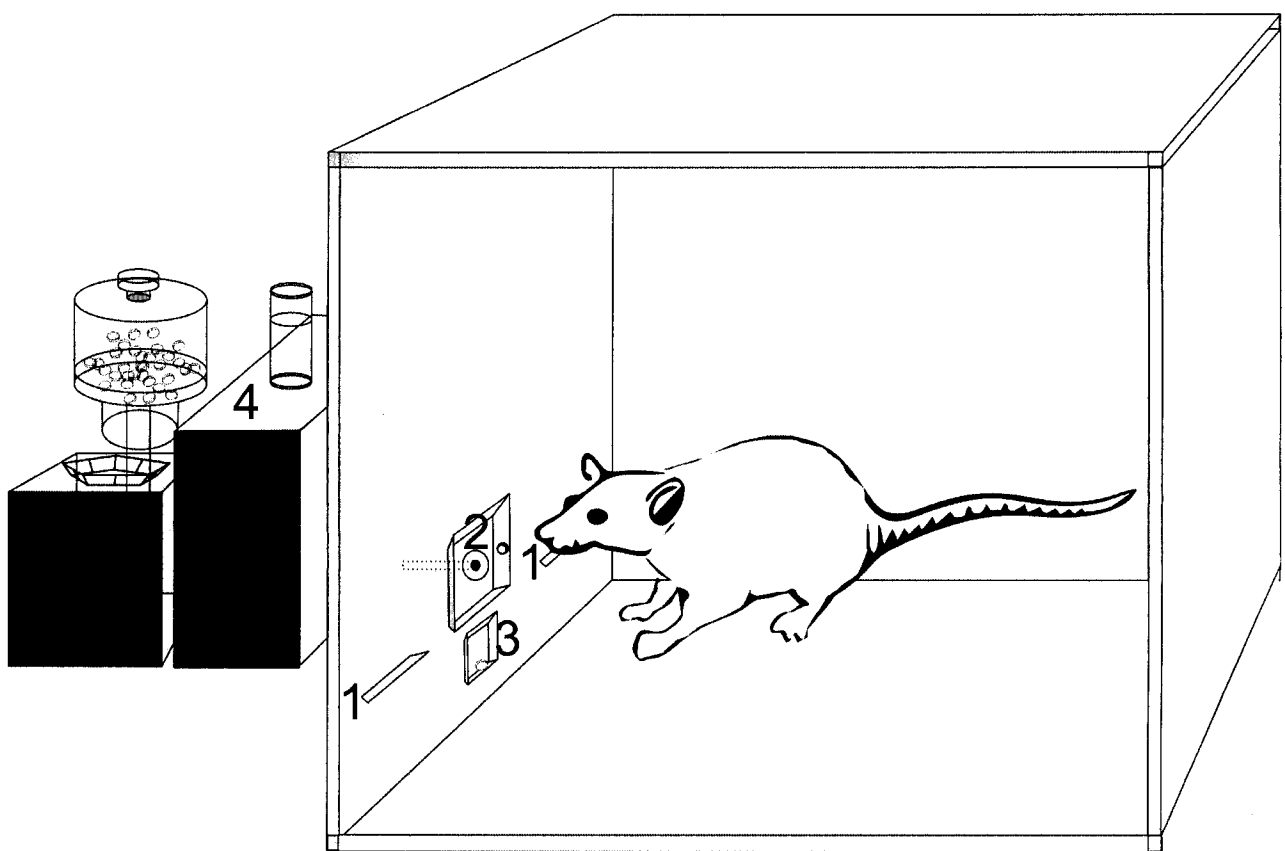


Fig. 1

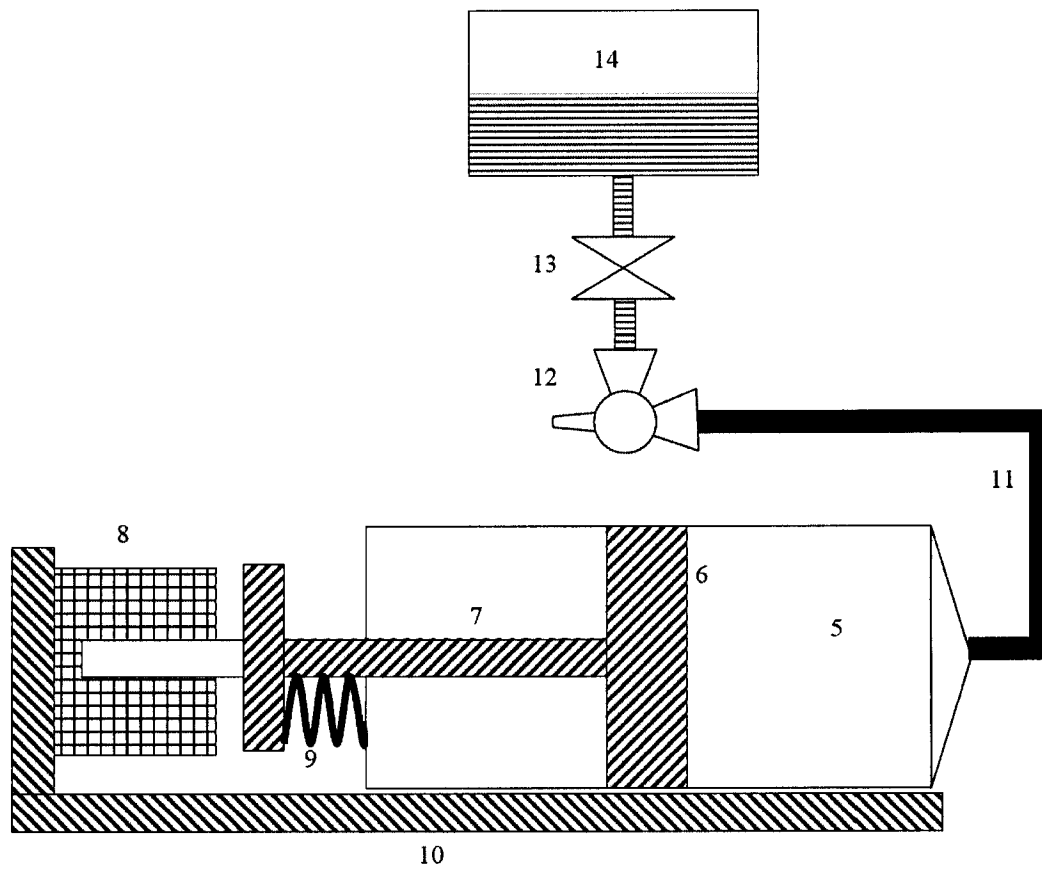


Fig.2

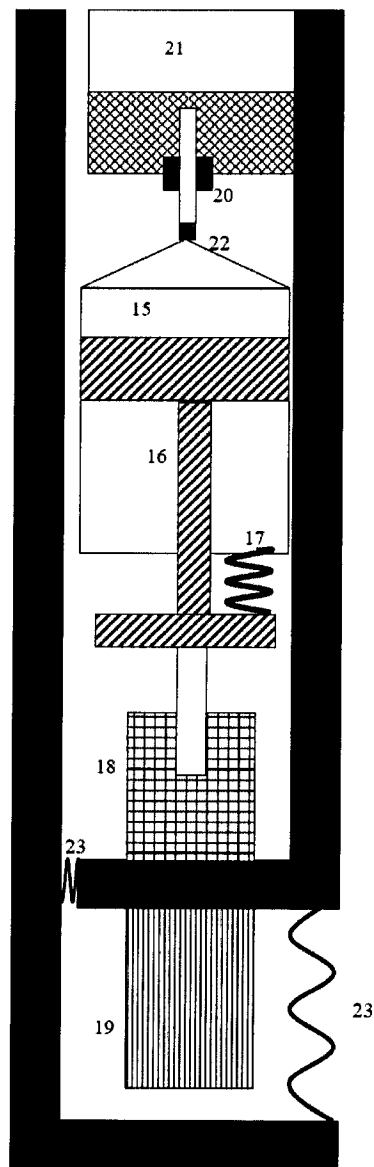


Fig. 3

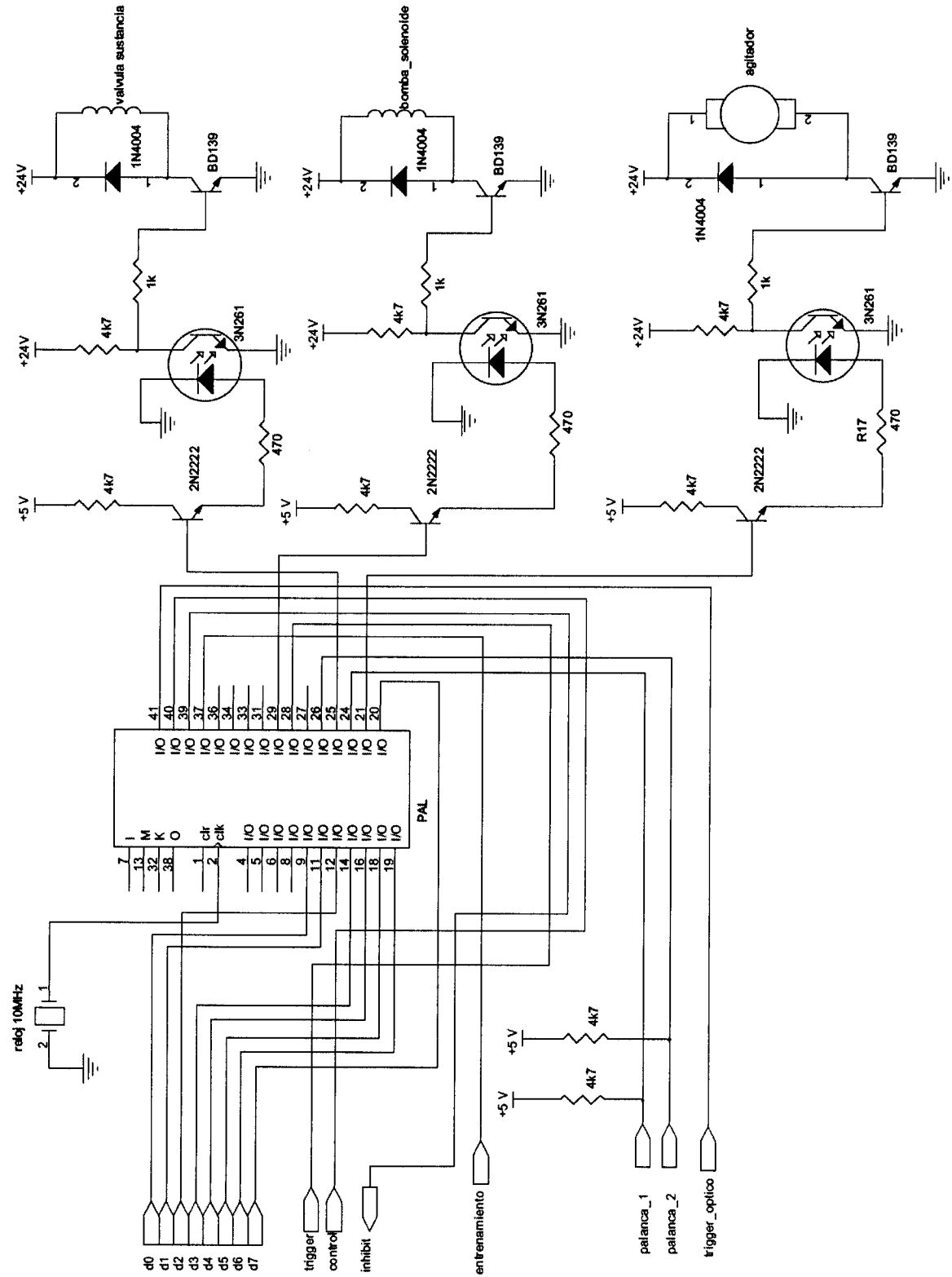


Fig. 4

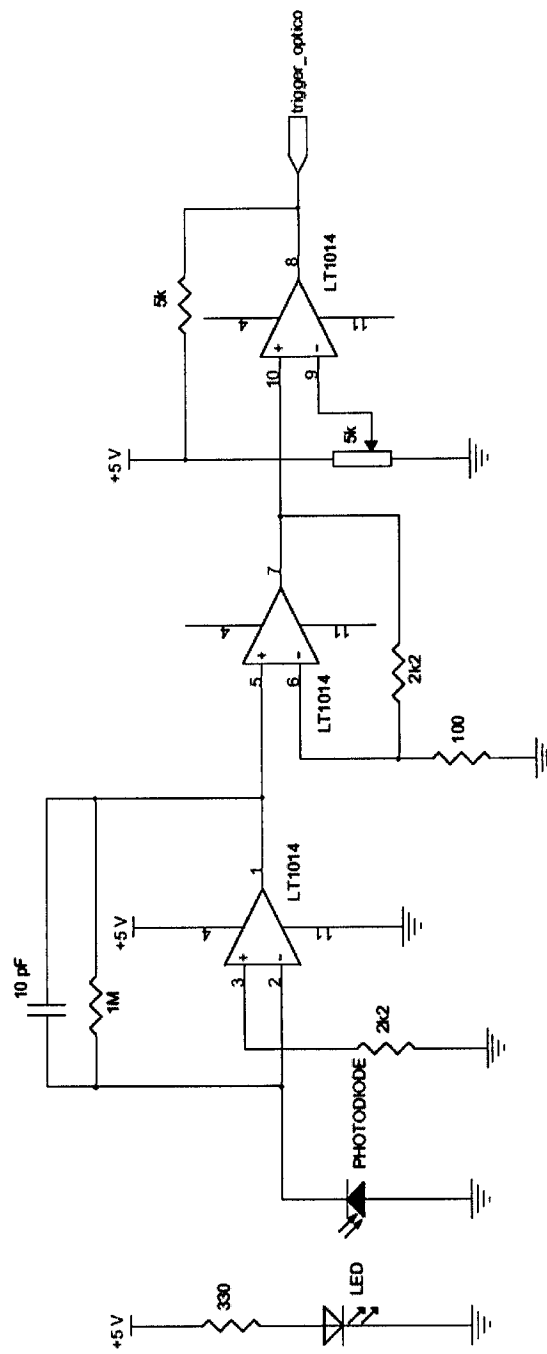


Fig. 5



- ②① N.º solicitud: 201200720
②② Fecha de presentación de la solicitud: 12.07.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61D7/00** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2007006814 A1 (MEAD ANDY N et al.) 11.01.2007, especialmente resumen; párrafos 6,17-24, 26-27, 29, 34-38; figuras 1-3.	1-3,9,11-12,17
A	WO 2011003022 A1 (MICRODOSE THERAPEUTX INC et al.) 06.01.2011, todo el documento.	1,5-11,12-13,15-17
A	HE et al. Inhalational model of cocaine exposure in mice: Neuroteratological effects. Neurotoxicology and Teratology, 2006, vol. 28, páginas 181-197, todo el documento.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.11.2013

Examinador
J. Collado Martínez

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTUS, NPL, XPESP, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.11.2013

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-17

SI

Reivindicaciones

NO**Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)**

Reivindicaciones 4-8, 10, 13-16

SI

Reivindicaciones 1-3, 9, 11-12, 17

NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2007006814 A1 (MEAD ANDY N et al.)	11.01.2007
D02	WO 2011003022 A1 (MICRODOSE THERAPEUTX INC et al.)	06.01.2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud tiene por objeto tanto un aparato como un procedimiento para la autoadministración operante mediante esnifado en animales de laboratorio de composiciones farmacológicas que pueden consistir en soluciones o preparados en polvo.

El documento D01 divulga un aparato y procedimiento para la autoadministración de soluciones farmacológicas en animales de experimentación por vía intranasal (ver resumen; párrafos 6, 17-24, 26-27, 29, 34-38; figuras 1-3).

El documento D02 divulga un dispositivo para la administración por inhalación de fármacos en polvo a animales de laboratorio (ver todo el documento).

NOVEDAD (art. 6.1, LP 11/1986)

Reivindicaciones 1-11

El documento del estado de la técnica más próximo al objeto de la reivindicación independiente 1 es D01. Dicho documento divulga un procedimiento para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio que comprende las fases:

- Detección del animal aproximándose mediante un sensor de presión o palanca en un área preseleccionada.
- Habilitación del disparo del sistema de administración de la composición farmacológica.
- Detección del animal mediante un emisor-receptor infrarrojo.
- Disparo por el sistema de administración de una dosis de la composición farmacológica por nebulización de una disolución acuosa.
- Dispensación de comida en una fase previa de entrenamiento de la conducta del animal.
- Transformación de eventos en señales digitales.
- Registro de las señales digitales en ordenador.

Así pues, el procedimiento de D01 difiere del procedimiento definido en la reivindicación 1 de la presente solicitud en que en D01 no se especifica que la detección de la aproximación del animal se consiga por el accionamiento por parte de éste de una cualquiera de dos palancas horizontales situadas en el frontal de la caja o jaula.

Por lo tanto, el objeto de la reivindicación independiente 1, y por extensión el de sus reivindicaciones dependientes 2-11, cumple con el requisito de novedad del art. 6.1, LP 11/1986.

Reivindicaciones 12-17

El documento del estado de la técnica más cercano al objeto de la reivindicación independiente 12 es, de nuevo, D01. Dicho documento divulga un aparato para la autoadministración operante de composiciones farmacológicas en animales de laboratorio que comprende los siguientes elementos:

- Una caja donde se coloca el animal de laboratorio.
- Un sistema de administración de una solución farmacológica que puede ser intercambiado con otros dispensadores de soluciones farmacológicas diferentes.
- Un sistema de detección de la aproximación del animal que comprende una palanca en una localización determinada.
- Un sistema de detección de presencia del animal en la zona de disparo por medio de un emisor-receptor infrarrojo.
- Un sistema de dispensación de comida.
- Medios electrónicos, incluyendo hardware y software, para el control de las sesiones experimentales.

De acuerdo con lo anterior, el aparato de D01 difiere del definido en la reivindicación 12 de la presente solicitud en que las paredes de la caja donde se coloca el animal no son transparentes, y no consta de dos palancas horizontales a izquierda y derecha del frontal de la caja. Por otra parte, D01 no incluye explícitamente una conexión a un puerto estándar ni un ordenador, si bien estos elementos se podrían considerar implícitos en el hardware y software al que hace referencia D01.

En consecuencia, dado que D01 no divulga de forma idéntica todas las características del aparato objeto de la reivindicación independiente 12, dicha reivindicación y sus reivindicaciones dependientes 13-17, satisfacen el requisito de novedad del art. 6.1 de la LP 11/1986.

ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1, LP 11/1986)

Reivindicaciones 1-3, 9, 11

La diferencia entre el procedimiento divulgado en D01 y el de la reivindicación independiente 1 estriba en que en D01 la detección de la aproximación del animal no se lleva a cabo por medio de dos palancas horizontales situadas en el frontal de la caja o jaula. Sin embargo, D01 sí anticipa el uso de una palanca que emite una señal cuando el animal ejerce presión en una determinada zona, que se entiende habrá de estar próxima a la zona de dispensación. Así pues, la disposición de dos palancas horizontales en el frontal de la caja o jaula serían consideradas por el experto en la materia una mera alternativa para resolver el problema de la detección de la aproximación del animal al dispensador. Por otra parte, el dispositivo de D01 consta de un reservorio para la solución farmacológica a dispensar que se dispone en una posición elevada (D01, figuras 1 y 2C), de manera que se entiende que el vaciado de dicho reservorio se lleva cabo por gravedad y asistido por el efecto Venturi producido por el flujo de aire en el cilindro con el que conecta el reservorio. Además, las presiones a las que trabaja el dispositivo se sitúan en el rango de 1 a 6 psi, solapando éste con el rango de presiones inferiores a 2 psi definido en la solicitud. Por último, la incorporación de un circuito lógico de control que produce y analiza las señales generadas en el dispositivo está contemplada en D01 y forma parte del estado de la técnica.

En base a lo anterior, se considera que a la vista de lo divulgado en D01 resultaría obvio para un experto en la materia llegar al objeto de las reivindicaciones 1-3, 9 y 11, por lo que dichas reivindicaciones no cumplen el requisito de actividad inventiva del art. 8.1, LP 11/1986.

Reivindicaciones 4-8, 10

La activación del solenoide en el dispensador de soluciones farmacológicas según una rampa lineal de tensión definida por el tiempo de activación por disparo y por la resistencia del aire a salir por la boquilla, así como el dispositivo de dispensación concebido para la administración de dosis controladas de composiciones en forma de polvo fino. Son elementos que no aparecen divulgados en D01. Por su parte, D02 divulga un sistema de administración de polvo nebulizado en ratones pero este sistema en nada tiene que ver con el dispositivo de la invención y no resolvería el problema técnico de dispensar de forma altamente direccional, y sin la ayuda de cánulas o máscaras, pequeñas cantidades de polvo de forma no invasiva. Por ello, se considera que un experto en la materia no podría llegar a un procedimiento con las características definidas en las reivindicaciones 4-8 y 10 a la luz meramente de lo divulgado en D01 y D02.

En consecuencia el objeto de las reivindicaciones 4, 8 y 10 cumple el requisito de actividad inventiva en los términos del art. 8.1 de la LP 11/1986.

Reivindicaciones 12, 17

Como ya se ha indicado, las paredes de la caja donde se coloca el animal no son transparentes en el dispositivo de D01, y además dicho dispositivo no consta de dos palancas horizontales a izquierda y derecha del frontal de la caja. Respecto a las dos palancas, ya se ha indicado que éstas no constituyen un salto inventivo respecto a D01. Por otra parte, en lo que se refiere a las paredes transparentes, los inventores de D01 resuelven el problema de la visualización del comportamiento del animal dentro de la caja incorporando una cámara de video. Por último, el sistema de control electrónico, la conexión a un puerto estándar y la incorporación de un ordenador constituyen elementos implícitos en D01 y, en todo caso, en el diseño de este tipo de dispositivos en el estado de la técnica. Por lo tanto, se considera que para un experto en la materia el objeto de las reivindicaciones 12 y 17 resultaría obvio por constituir una mera alternativa a lo divulgado en D01.

De lo anterior se desprende que el objeto de las reivindicaciones 12 y 17 no cumple con el requisito de actividad inventiva del art. 8.1 de la LP 11/1986.

Reivindicaciones 13-16

Ninguno de los documentos del estado de la técnica considerados divulga un sistema de autoadministración que comprenda un módulo de inhalación y otro de esnifado instalables juntos o por separado en el mismo dispositivo. Por otra parte, las características de ambos módulos de administración definidas en las reivindicaciones 13-16 son responsables del efecto técnico de la administración de dosis de soluciones o composiciones en forma de polvo fino de forma repetible y sin causar un estrés innecesario en el animal, y no resultarían obvias para el experto en la materia a la vista de lo divulgado en D01 y D02.

En conclusión, el objeto de las reivindicaciones 13-16 satisface el requisito de actividad inventiva del art. 8.1 de la LP 11/1986.