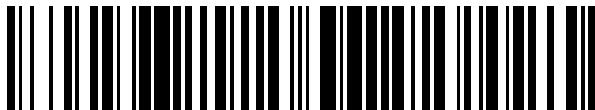


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 452 935**

(51) Int. Cl.:

**A61M 11/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2009 E 09744218 (0)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2285439**

---

(54) Título: **Dispositivo de aerosolización**

(30) Prioridad:

**04.04.2008 US 123133 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.04.2014**

(73) Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)  
455 Mission Bay Boulevard South Suite 100  
San Francisco CA 94158 , US**

(72) Inventor/es:

**FINK, JAMES, B. y  
KADRICHU, NANI**

(74) Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 452 935 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 aerosolización

**5 Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere en general a sistemas y procedimientos para la administración de medicamentos en forma de aerosol. Una o más formas de realización de la invención se refieren a un dispositivo o sistema para la aerosolización y la administración de líquidos, de medicamentos líquidos para una administración segura, rápida y eficaz de los líquidos en forma de aerosol y medicamentos líquidos al sistema pulmonar de un paciente. Más específicamente, una o más formas de realización de la invención se refieren a una cámara de aerosolización para la transferencia de un medicamento en forma de aerosol, y la administración del medicamento en forma de aerosol al sistema pulmonar de un paciente.

15 Los medicamentos en forma de aerosol se pueden administrar directamente a los pulmones para el tratamiento de enfermedades y/o dolencias de los pulmones, así como para tratar enfermedades o dolencias que presenten un efecto o componente sistémico de las mismas. Muchos medicamentos no pueden ser administrados por vía oral, debido a su sensibilidad al metabolismo y/o la degradación y resultante inactivación en el tubo digestivo, por lo que la administración pulmonar evita la necesidad de realizar una administración intramuscular, subcutánea o transdérmica y de usar las agujas asociadas. Adicionalmente o de manera alternativa, puede resultar más seguro y/o más eficaz administrar el medicamento directamente en los pulmones y/o en el sistema pulmonar en lugar de usar otras vías de administración.

25 Por otra parte, en el tratamiento de enfermedades y/o dolencias de los pulmones y/o del sistema pulmonar, a menudo resulta más seguro y/o más eficaz administrar el medicamento directamente en los pulmones y/o en el sistema pulmonar, evitando o reduciendo así la necesidad de la administración sistémica del medicamento.

30 Los medicamentos en forma de aerosol se usan para tratar pacientes que sufren una variedad de enfermedades respiratorias. Los medicamentos se pueden administrar directamente en los pulmones haciendo que el paciente inhale el aerosol a través de un tubo y/o una boquilla acoplados al generador de aerosol. Al inhalar el medicamento en forma de aerosol, el paciente puede recibir rápidamente una dosis de medicamento que se concentra en el sitio de tratamiento (por ejemplo, los bronquios y los pulmones del paciente). En general, este es un procedimiento más eficaz y eficiente para el tratamiento de las enfermedades respiratorias que administrar en primer lugar un medicamento a través del sistema circulatorio del paciente (por ejemplo, inyección intravenosa). Sin embargo, aún quedan muchos retos que superar para lograr una administración segura, eficiente y eficaz de los medicamentos en forma de aerosol.

35 Por ejemplo, la administración de medicamentos en forma de aerosol en el domicilio del paciente puede verse limitada por unos equipos caros, voluminosos o de funcionamiento complicado. Los dispositivos para la administración a gran escala, como ocurre en el caso de las vacunas, son a menudo caros y/o difíciles de usar en ciertos entornos, como las zonas de difícil acceso y poco desarrolladas.

40 Por otra parte, los modos de administración existentes no resultan satisfactorios para las situaciones a gran escala. Las inyecciones requieren mucho tiempo, son relativamente caras y plantean problemas significativos en términos de cumplimiento terapéutico, en particular en los países en vías de desarrollo. La administración oral no resulta adecuada para muchos antiinfecciosos, y los procedimientos de administración pulmonar existentes adolecen de una o más de las siguientes desventajas: precisan equipos caros y/o voluminosos, los tiempos de administración son largos o pueden plantear problemas de contaminación.

45 50 El propósito de los sistemas generadores de aerosoles médicos consiste en convertir un líquido o polvo medicinal en una forma de aerosol, de manera que se pueda administrar por las vías respiratorias. Existen diversos sistemas generadores de aerosoles médicos disponibles en el mercado en forma de dispositivos con control neumático, ultrasónicos y con membrana vibratoria, en particular, así como envases a presión provistos de una válvula dosificadora.

55 60 Los diversos estudios publicados sobre este tema coinciden y confirman que una gran proporción del aerosol administrado se pierde y se desperdicia, en lugar de ser utilizado para el tratamiento terapéutico deseado. Los autores y los fabricantes estiman que la proporción de aerosol realmente utilizado se encuentra en torno al 25 % (fracción inhalable o disponible). Las pérdidas se deben a varios parámetros, tales como la pérdida de la medicación en la atmósfera cuando el paciente exhala, la masa de la medicación perdida en el nebulizador al final de la nebulización y la masa perdida durante la transferencia del aerosol.

65 El documento US 2006/0137685 da a conocer un dispositivo de transferencia de aerosol para generadores de aerosol médico que comprende un elemento hueco de forma alargada, situado en un plano vertical, que constituye una zona de almacenamiento de aerosol. El elemento presenta una primera abertura que permite la entrada de aire exterior. La primera apertura está en una superficie horizontal superior o inferior del elemento con el fin de asegurar

la entrada de aire vertical. Una segunda abertura opuesta a dicha primera abertura permite el escape del aerosol, y una tercera abertura sirve para pulverizar el aerosol hacia la zona de almacenamiento en el plano vertical y en alineación axial con el puerto de entrada de aire.

- 5 De acuerdo con la patente de EE.UU. n.º 5.596.982 y WO 03/089036, por ejemplo, los generadores de aerosol que utilizan efectos de turbulencia o vórtice durante el transporte del aerosol son la causa de la pérdida de partículas de aerosol. La obtención de este efecto de turbulencia requiere que la entrada de aire tenga lugar en un plano que es perpendicular al eje de transporte del aerosol.
- 10 Por estos motivos, es deseable incrementar las eficacias de administración de aerosol de los sistemas nebulizadores. Las formas de realización de la presente invención abordan estos y otros problemas existentes con los sistemas y procedimientos convencionales de tratamiento de pacientes con medicamentos en forma de aerosol.

#### **Sumario de la invención**

- 15 La presente invención se refiere al campo técnico de los sistemas generadores de aerosoles médicos.
- La presente invención da a conocer dispositivos que permiten mejorar el nivel de seguridad para el paciente y/o proporcionan un aumento de la eficacia de la administración de un aerosol al paciente, y/o permiten realizar la administración del aerosol de una manera menos costosa y/o más rentable.

- 20 Las referencias en este documento a «realización» o «formas de realización» se refieren a una o más de tales formas de realización, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- 25 Las formas de realización de la invención dan a conocer dispositivos para el tratamiento de una variedad de afecciones usando una variedad de medicamentos aerosolizables. Las afecciones pueden incluir enfermedades pulmonares tales como la neumonía asociada a la ventilación mecánica, la neumonía nosocomial, la neumonía extrahospitalaria, el asma, la fibrosis quística, la infección por micobacterias, las dolencias relacionadas con el aclaramiento mucociliar, la bronquitis, la infección por estafilococos, las infecciones por hongos, las infecciones víricas, la tuberculosis, las infecciones por protozoos, el enfisema, el enfisema hereditario, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la exacerbación aguda de la EPOC, entre otras. Los medicamentos aerosolizables utilizados para tratar las afecciones pueden incluir antitripsinas (tales como como alfa-1 antitripsina), antibióticos, antiinfecciosos, antivirales, antioxidantes, antagonistas del canal de sodio epitelial, broncodilatadores, antagonistas beta-adrenérgicos (de acción corta y larga), corticoesteroides, leucotrienos, inhibidores de la proteasa, tensioactivos y vacunas, entre otros medicamentos. Las afecciones pueden incluir además dolencias sin relación pulmonar, tales como las dolencias sistémicas, como la diabetes, el cáncer, las enfermedades inmunológicas, las dolencias cardiovasculares, las enfermedades metabólicas y similares.

- 40 Se describe además un procedimiento para el tratamiento de un paciente mediante la administración al paciente de una dosis nebulizada de aerosol que comprende entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1000 mg (1 g).

- 45 Se describe además un procedimiento para el tratamiento de un paciente mediante la administración al paciente de una dosis nebulizada de aerosol que comprende entre aproximadamente 0,05 ml y aproximadamente 50 ml de un medicamento.
- Además, se describen procedimientos de tratamiento mediante la administración a un paciente de una formulación en forma de aerosol que comprende un antiinfeccioso disuelto en una solución acuosa que se ajusta a un pH comprendido entre aproximadamente 5,0 y 8,5.

- 50 Además, se han descrito procedimientos de administración mediante nebulización en los que el medicamento se administra de forma continua, así como procedimientos de administración mediante nebulización en los que el medicamento se administra de forma intermitente.
- Las formas de realización de los sistemas se pueden configurar de manera que administren un medicamento en forma de aerosol, tal como un antiinfeccioso, a un paciente que respire si necesidad de ayuda.

- 55 Es posible que la práctica totalidad del dispositivo se pueda reutilizar en varios pacientes antes de desecharlo.
- Alternativamente, el dispositivo se puede utilizar solo en un único paciente y, a continuación, desecharse.
- 60 También es posible que algunos componentes del dispositivo sean reutilizables y otros componentes sean desechables después de un solo uso.
- Asimismo, es posible que algunos componentes del dispositivo se puedan utilizar en varios pacientes antes de desechar el componente y otros componentes se puedan utilizar en un único paciente.

Las formas de realización de la invención comprenden un dispositivo que es pequeño y portátil, fácil de transportar, con pequeño consumo de energía.

- 5 Se describen ejemplos de procedimientos de tratamiento de una enfermedad pulmonar mediante la administración a un paciente de un medicamento en forma de aerosol que comprende un antibiótico disuelto en una solución acuosa que comprende cloruro de sodio que se ajusta a un pH comprendido entre 5,0 y 6,3.
- 10 Se describen ejemplos de procedimientos de administración mediante nebulización usando un elemento vibratorio con perforaciones, en los que el elemento está configurado para producir aproximadamente el 70 % o más de partículas de aerosol con diámetros aerodinámicos medios de la masa comprendidos entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 7 µm.
- 15 Asimismo, se describen de procedimientos de administración mediante nebulización usando un elemento vibratorio con perforaciones, en los que el elemento está configurado para producir aproximadamente el 60 % o más de partículas de aerosol con diámetros aerodinámicos medios de la masa comprendidos entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm.
- 20 En los procedimientos de administración mediante nebulización descritos, el medicamento se administra durante un período de menos de aproximadamente treinta minutos.
- 25 El dispositivo de la invención se puede utilizar para la aerosolización y la administración de fármacos o grupos de fármacos particulares, tales como, por ejemplo, anticuerpos, tales como IgG o antibióticos, tales como los aminoglucósidos, tales como amikacina y/o glucopéptidos, tales como la vancomicina.
- 30 El dispositivo de la presente invención se puede utilizar en los procedimientos como terapia complementaria, en la que se reduce una cantidad de medicamento administrado a un paciente por medios distintos de la inhalación.
- 35 El dispositivo de la presente invención se puede utilizar en los procedimientos como terapia complementaria, en la que se reduce el número de días que es preciso que un paciente reciba un antibiótico terapéuticamente eficaz.
- 40 El dispositivo de la presente invención también se puede utilizar en los procedimientos para la administración de antibióticos en forma de aerosol a un paciente, en la que la concentración de un antibiótico en el líquido de revestimiento epitelial, o en aspirados traqueales, o en ambos, excede una concentración mínima inhibitoria para los microorganismos generalmente responsables de la neumonía causada por bacterias Gram negativas.
- 45 El dispositivo de la presente invención se puede utilizar en los procedimientos para la administración de antibióticos en forma de aerosol a un paciente, en la que la concentración de un antibiótico en el líquido de revestimiento epitelial, o en aspirados traqueales, o en ambos, excede al menos aproximadamente cuatro veces una concentración mínima inhibitoria para los microorganismos generalmente responsables de la neumonía causada por bacterias Gram positivas.
- 50 El dispositivo de la presente invención también se puede utilizar en los procedimientos para la administración de antibióticos en forma de aerosol a un paciente, en la que la concentración de amikacina en el líquido de revestimiento epitelial, o en aspirados traqueales, o en ambos, excede al menos aproximadamente cuatro veces una concentración mínima inhibitoria para los microorganismos generalmente responsables de la neumonía causada por bacterias Gram positivas.
- 55 El dispositivo de la presente invención se puede utilizar en los procedimientos para la administración de antibióticos en forma de aerosol a un paciente, en la que la concentración de un antibiótico en el pulmón y/o en el sistema pulmonar está presente en una cantidad terapéutica eficaz, y se reduce la necesidad de antibióticos administrados por vía sistémica.
- 60 El dispositivo de la presente invención se puede utilizar en los procedimientos para la administración de antibióticos en forma de aerosol a un paciente, en la que se dispersa un antibiótico en la zona profunda del pulmón y/o en las regiones periféricas para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz a esas zonas.
- 65 En los procedimientos descritos para la administración de antibióticos en forma de aerosol a un paciente, se suministra un fármaco con una eficacia de al menos aproximadamente el 50 %, o el 55 %, o el 60 %, o el 65 %, o el

70 %, o el 75 %, o el 80 %, o el 85 % o superior.

En la descripción que sigue a continuación se expondrán en parte las formas de realización y características adicionales, y en parte resultarán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la memoria descriptiva, o se podrán deducir mediante la práctica de la invención.

A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto o componente incluye el compuesto o el componente por sí mismo, así como el compuesto en combinación con otros compuestos o componentes, tales como las mezclas de los compuestos.

Cuando se indica un intervalo de valores, se entiende que también está incluido específicamente cada valor comprendido en el intervalo, hasta la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese intervalo. Se incluye también cada intervalo menor entre cualquier valor indicado o valor comprendido en un intervalo indicado y cualquier otro valor indicado o comprendido en ese intervalo indicado. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden, de manera independiente, estar incluidos o excluidos del intervalo, y la invención también incluye cada intervalo en los que uno, ninguno o ambos límites estén incluidos en los intervalos menores, sujeto a cualquier límite específicamente excluido del intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyan uno o ambos de estos límites incluidos también están incluidos.

Tal y como se usan en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «una», «el» y «la» incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a «un procedimiento» incluye una pluralidad de tales procedimientos y la referencia a «el electrodo» incluye la referencia a uno o más electrodos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente.

Además, las palabras «comprende», «que comprende», «incluir», «incluidos» e «incluye», usadas en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, tienen por objeto especificar la presencia de características, números enteros, componentes o pasos indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, componentes, pasos, actos o grupos.

Se considera que el término «antiinfeccioso» incluye antibióticos y antivirales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término «eficacia» en el contexto de la administración de medicamentos se refiere a la cantidad de solución que contiene medicamento administrada al lugar de destino en el sistema pulmonar, como puede ser el pulmón y/o la zona profunda del pulmón.

Se entiende que las referencias a «una forma de realización», «una versión» o «un aspecto» incluyen uno o más de tales formas de realización, versiones o aspectos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal y como se usan en este documento, los términos «tratar» y «tratamiento» se refieren a la reducción de la gravedad, duración y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o de la causa subyacente, la reducción de la probabilidad de la aparición de los síntomas y/o de la causa subyacente, y la mejora o reparación de los daños. Por lo tanto, «tratar» a un paciente con un agente activo según se describe en este documento incluye la prevención o el retraso del inicio o la gravedad de una afección, dolencia o trastorno particular en una persona susceptible, así como el tratamiento de una persona clínicamente sintomática.

Se deberá entender que los términos «enfermedad» y «dolencia» son intercambiables, a menos que el contexto indique lo contrario.

Tal y como se usa en este documento, «cantidad eficaz» se refiere a una cantidad que engloba tanto cantidades terapéuticamente eficaces como cantidades profilácticamente eficaces.

«Fluido» se refiere a un líquido o un gas, o una combinación de los mismos, incluyendo específicamente un aerosol.

«Medicamento» comprende cualquier fármaco, agente, vacuna, compuesto, material biológico que, de forma beneficiosa, trate, prevenga, ayude a prevenir, mitigue o alivie cualquier enfermedad o dolencia, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. «Agente activo» se puede usar de manera intercambiable con «medicamento».

Tal y como se usa en este documento, «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad que es eficaz para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo determinado variará típicamente con respecto a factores tales como el tipo y la gravedad del trastorno o enfermedad que se está tratando y la edad, el sexo y el peso del paciente.

El dispositivo de acuerdo con la invención, según se define en la reivindicación 1, proporciona una cámara de aerosolización o acumulador que es ventajoso dado que permite incrementar la eficacia de la administración. Las partículas que componen los aerosoles médicos presentan un diámetro del orden de uno a siete micrómetros con el fin de garantizar que penetren en las vías respiratorias y se depositen en ellas. Así pues, las partículas de aerosol se suspenden o dispersan en un gas (aire) y se ven afectadas por la fuerza de la gravedad. En una cámara vertical, las partículas tienden a caer debido al efecto de su propio peso (precipitación) hasta que encuentran un obstáculo y se depositan sobre este. En una o más formas de realización, la presente invención comprende el uso de un espacio vertical para almacenar el aerosol con el fin de limitar el depósito de las partículas por precipitación. En una o más formas de realización, el espacio en el que se rocía el aerosol es suficientemente grande como para que las partículas generadas por el nebulizador se ralentizan por acción de la fricción del aire en un grado suficiente para limitar su depósito al incidir contra las paredes de la cámara. Esto también hace que sea posible concentrar el aerosol durante la fase en la que el paciente exhala, aumentando así la cantidad del agente activo o del medicamento inhalado cada vez que el sujeto inhala, lo que se traduce en un aumento del caudal del sistema. Por consiguiente, un dispositivo de transferencia de aerosol para generadores de aerosol médico comprende un cuerpo, en conexión para circulación de fluidos con un nebulizador y un aplicador para el paciente. Asimismo, también existe una entrada de aire ambiente en un cuerpo inferior. El cuerpo está conformado y configurado para optimizar la mezcla de aire ambiente procedente de la entrada de aire ambiente y el aerosol generado por el nebulizador, lo que tiene como resultado la formación de un penacho de aerosol que presenta características óptimas para la administración del aerosol al sistema pulmonar del paciente, tales como las regiones centrales y/o la zona profunda del pulmón. La forma y las dimensiones del cuerpo están diseñadas además para minimizar el depósito de aerosol, con lo que se mejora la eficacia de la administración.

En una o más formas de realización, el dispositivo presenta solo una única válvula.

25 En una o más formas de realización, el dispositivo presenta dos o más válvulas.

En una o más formas de realización, el dispositivo no presenta válvulas en la trayectoria que sigue el aerosol desde la cámara hasta el paciente.

30 En una o más formas de realización, un volumen de la cámara (depósito) es menor que un volumen corriente de un paciente específico al que se destina el dispositivo y la medicación.

En una o más formas de realización, un volumen de la cámara (depósito) es suficiente para mantener un bolo de aerosol generado entre inspiraciones sin promover la condensación o el aumento de tamaño de las partículas, por ejemplo por encima de aproximadamente 7 micrómetros.

35 En una o más formas de realización, una longitud y una anchura del depósito son mayores que una longitud y una anchura del penacho de aerosol. Esto tiene el efecto de minimizar el impacto del aerosol del penacho sobre las paredes del depósito entre las distintas respiraciones.

40 En una o más formas de realización, la cámara (depósito) puede comprender además uno o más deflectores o elementos generadores de turbulencia colocados en la trayectoria de flujo de inspiración que servirán como impactadores con el fin de eliminar las partículas de aerosol de gran tamaño antes de su entrada a las vías respiratorias superiores.

45 En una o más formas de realización, la cámara (depósito) puede comprender además uno o más deflectores o elementos generadores de turbulencia en la trayectoria de flujo de inspiración con el fin de reducir el depósito oral a menos de aproximadamente el 20 % o el 15 % o el 10 % o el 5 % o menos, sin reducir sustancialmente la administración a los pulmones.

## 50 Descripción de los dibujos

Estos y otros aspectos resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción.

55 La figura 1 es una vista en perspectiva de una forma de realización del dispositivo de aerosolización y transferencia de aerosol de la presente invención;

la figura 2 es una vista en alzado lateral de una forma de realización del dispositivo de aerosolización y transferencia de aerosol de la figura 1;

60 la figura 3 es una vista en corte lateral parcial de una forma de realización del dispositivo de aerosolización y transferencia de aerosol de la figura 1;

la figura 4 es una vista en perspectiva de una forma de realización de un subconjunto del dispositivo de aerosolización y transferencia de aerosol de la figura 1;

- la figura 5 es una vista en perspectiva de una forma de realización de un generador de aerosol del sistema de la presente invención;
- 5 la figura 6 es una vista en despiece ordenado, en perspectiva, de una forma de realización del generador de aerosol de la figura 5;
- la figura 7 es una vista en corte lateral esquemático, ampliada, de una forma de realización de un generador de aerosol del dispositivo de la presente invención;
- 10 la figura 8 es una vista en corte lateral esquemático, ampliada, de una forma de realización de una placa perforada del generador de aerosol de la figura 7;
- la figura 9 es una vista en perspectiva de una disposición experimental;
- 15 la figura 10 es un gráfico de barras apiladas que muestra el balance de masa inhalada logrado con los dispositivos y procedimientos de la presente invención;
- la figura 11 es un gráfico que muestra los perfiles de respiración de un paciente, antes y después de las pruebas;
- 20 la figura 12 es un gráfico de barras que muestra la masa inhalada comparable correspondiente a tres dispositivos de la presente invención;
- la figura 13 es un gráfico que muestra el diámetro aerodinámico medio de la masa (DAMM) comparable de las 25 partículas aerosolizadas correspondiente a tres dispositivos de la presente invención;
- la figura 14 es un gráfico de barras que muestra el balance de masa correspondiente a tres orientaciones diferentes del dispositivo de aerosolización de la presente invención;
- 30 las figuras 15A y 15B son gráficos de dosis administrada (boquilla) en función del caudal (figura 15A) y el tamaño de partícula en diámetro medio en volumen (Figura 15B) para una formulación de amikacina aerosolizada con un dispositivo de la presente invención; y
- 35 la figura 16 es un gráfico de contorno de los datos presentados en las figuras 15, que muestra la dosis administrada (boquilla) en función tanto del caudal como del tamaño de partícula para una formulación de amikacina aerosolizada con un dispositivo de la presente invención.

#### **Descripción detallada**

- En las figuras 1-3 se muestra un sistema de transferencia/acumulación de aerosol y se identifica por el número de 40 referencia general 10. El sistema 10 comprende una cámara o cuerpo de aerosolización 12 (también denominado a veces en este documento acumulador), un nebulizador 14 y un aplicador para el paciente 16. El nebulizador 14 comprende la fuente de aerosol que se descarga de ese modo en el cuerpo 12. El aplicador entre el paciente y el generador de paciente 16 comprende la salida para el aerosol generado, y es el medio por el cual el aerosol es 45 transportado desde el cuerpo 12 hasta el paciente. Como se describirá adicionalmente en este documento, el aplicador para el paciente 16 puede comprender una variedad de estructuras, tales como una máscara, una boquilla, una caperuza, un casco, una cámara, una pieza nasal, un circuito de respirador mecánico, un catéter de intubación y un catéter traqueal.
- Como se ilustra en las figuras 3 y 4, el cuerpo 12 puede estar convenientemente subdividido en tres componentes: 50 un cuerpo superior 12A y un cuerpo intermedio 12B y un cuerpo inferior 12C. En una o más formas de realización del cuerpo superior 12A, este está en conexión para circulación de fluidos con el nebulizador 14 (también denominado a veces generador de aerosol) y con el aplicador para el paciente 16. En una o más formas de realización, el cuerpo inferior 12C comprende una entrada de aire ambiente 20. En una o más formas de realización, el cuerpo intermedio 12B conecta para circulación de fluidos el cuerpo superior 12A y el cuerpo inferior 12C. El 55 cuerpo intermedio 12B está conformado y configurado para optimizar la mezcla de aire ambiente procedente de la entrada 20 y el aerosol generado por el nebulizador 14, lo que tiene como resultado la formación de un penacho de aerosol 21 (figura 5) que presenta características óptimas para la administración del aerosol al sistema pulmonar del paciente, tales como las regiones centrales y/o la zona profunda del pulmón. La forma y dimensiones del cuerpo 12B están diseñadas además para minimizar el depósito de aerosol en el sistema 10, mejorando así la eficacia de entrega, tal y como se determina, por ejemplo, por la masa inhalada y/o por la dosis que llega a los pulmones y/o por la farmacocinética. En una o más formas de realización, el cuerpo 12 presenta una longitud, o una anchura, o ambas, que son mayores que la correspondiente longitud, o anchura, o ambas del penacho de aerosol 21.
- 60 Cabe señalar que la referencia en este documento a los cuerpos 12A-12C no debe interpretarse como una limitación a tres componentes discretos, ni a exactamente tres componentes, ni a una orden o disposición particular de los componentes. Más bien, las referencias son meramente ilustrativas y sirven para facilitar la comprensión de una o

más formas de realización de la presente invención, que incluye otras posibles versiones, alteraciones, permutaciones y equivalentes de las formas de realización mostradas, como resultará evidente para los expertos en la materia tras una lectura de la memoria descriptiva. Además, se ha utilizado cierta terminología con propósitos de claridad descriptiva y no para limitar la presente invención.

- 5 En una o más formas de realización, el cuerpo/acumulador 12 es generalmente simétrico, y presenta un eje central AA. En una o más formas de realización, el eje AA forma un eje de simetría de rotación de la cámara 12. Sin embargo, el cuerpo/acumulador 12 puede adoptar otras formas de simetría alrededor del eje AA, o puede no ser simétrico alrededor del mismo.
- 10 El aerosol generado por el nebulizador 14 se administra a una cámara de aerosolización 22 (figura 3) definida por los cuerpos 12A, 12B y 12C. El cuerpo 12A está provisto de un puerto de entrada del nebulizador 24 y un puerto de salida del medicamento en forma de aerosol 26 y puede incluir un puerto de control de fluido 28 al que se puede conectar un acoplamiento de fluido.
- 15 El aire es admitido en la cámara 22 a través de la perforación 20 y, de esa manera, arrastra el medicamento en forma de aerosol generado por el nebulizador 14. El aire/aerosol de medicamento se mezclan en la cámara 22, y luego se administra al paciente a través del puerto de salida del medicamento en forma de aerosol 26 a través del dispositivo de aplicación al paciente 16.
- 20 Los cuerpos 12A y 12B comprenden cámaras que, en general, presentan forma cónica, o ahusada, y en una o más formas de realización son troncocónicas. En una o más formas de realización, los cuerpos 12A y 12B comprenden colectivamente una forma troncocónica doble unida, también conocida como bipirámide truncada. En una o más formas de realización, la cámara 22 puede presentar una relación entre el diámetro máximo y el diámetro mínimo comprendida entre alrededor de 5:4 y 2:1.
- 25 Los cuerpos 12A, 12B y 12C pueden estar conformados como una pieza unitaria, o cada uno puede estar conformado de manera individual y sellados o unidos de una manera colindante por cualquier medio conocido en la materia, tales como mediante adhesivo, soldadura ultrasónica y similares. Además, los cuerpos 12A o 12B pueden estar conformados de manera que tengan medios de sellado integrales, tales como roscas de tornillo, conexión de bayoneta u otros medios de fijación liberables. En algunas formas de realización, los cuerpos 12A o 12B también pueden ser de montaje y/o desmontaje autónomo.
- 30 El cuerpo 12C comprende un componente generalmente tubular, que en su extremo superior hace tope contra el cuerpo intermedio 12B, con el cual se encuentra en conexión para circulación de fluidos, y que presenta en un vértice inferior del misma una articulación acodada 30 que sobresale generalmente perpendicular desde el eje longitudinal AA del acumulador 12. En una o más formas de realización, la articulación acodada 30 está configurada de manera que sitúe la entrada 20 para admitir aire en una dirección que no esté alineada con el eje AA. En una o más formas de realización, la entrada 20 puede ser por tanto ortogonal al eje AA o puede estar casi alineada con el
- 35 mismo. Si está casi alineada, la entrada 20 puede estar desplazada con respecto al eje AA, de manera que el flujo de aire no sea coaxial con el mismo. En una o más formas de realización, la entrada 20 puede estar orientada de manera que forme un ángulo comprendido entre aproximadamente 1º y aproximadamente 145º con respecto al eje AA. La articulación acodada 30 termina en la entrada de aire 20 y pueden estar terminada por una válvula de entrada 32, que permite la entrada de aire ambiente en el cuerpo 12 para que se mezcle con la medicación en forma de aerosol generada, facilitando de este modo que se produzca la mezcla adecuada de aire y medicación para el paciente. La válvula 32 impide beneficiosamente la salida de gases de la cámara 22, por ejemplo durante la exhalación por el paciente. La válvula 32 puede comprender una válvula de tipo aleta de silicona, una válvula coaxial o una válvula de conexión para circulación de fluidos. Adicionalmente o de manera alternativa, en algunas formas de realización la válvula 32 se puede omitir por completo, y se sustituye por un orificio fijo (no mostrado) o por un orificio cubierto por una membrana porosa o un material de tipo filtro.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Los cuerpos 12A, 12B y 12C pueden estar conformados como una pieza unitaria, o cada uno puede estar conformado de manera individual y sellados o unidos de una manera colindante por cualquier medio conocido en la materia, tales como mediante adhesivo, soldadura ultrasónica y similares. Además, los cuerpos 12A o 12B pueden estar conformados de manera que tengan medios de sellado integrales, tales como roscas de tornillo, conexión de bayoneta u otros medios de fijación liberables. En algunas formas de realización, los cuerpos 12A o 12B también pueden ser de montaje y/o desmontaje autónomo.
- El cuerpo 12C comprende un componente generalmente tubular, que en su extremo superior hace tope contra el cuerpo intermedio 12B, con el cual se encuentra en conexión para circulación de fluidos, y que presenta en un vértice inferior del misma una articulación acodada 30 que sobresale generalmente perpendicular desde el eje longitudinal AA del acumulador 12. En una o más formas de realización, la articulación acodada 30 está configurada de manera que sitúe la entrada 20 para admitir aire en una dirección que no esté alineada con el eje AA. En una o más formas de realización, la entrada 20 puede ser por tanto ortogonal al eje AA o puede estar casi alineada con el mismo. Si está casi alineada, la entrada 20 puede estar desplazada con respecto al eje AA, de manera que el flujo de aire no sea coaxial con el mismo. En una o más formas de realización, la entrada 20 puede estar orientada de manera que forme un ángulo comprendido entre aproximadamente 1º y aproximadamente 145º con respecto al eje AA. La articulación acodada 30 termina en la entrada de aire 20 y pueden estar terminada por una válvula de entrada 32, que permite la entrada de aire ambiente en el cuerpo 12 para que se mezcle con la medicación en forma de aerosol generada, facilitando de este modo que se produzca la mezcla adecuada de aire y medicación para el paciente. La válvula 32 impide beneficiosamente la salida de gases de la cámara 22, por ejemplo durante la exhalación por el paciente. La válvula 32 puede comprender una válvula de tipo aleta de silicona, una válvula coaxial o una válvula de conexión para circulación de fluidos. Adicionalmente o de manera alternativa, en algunas formas de realización la válvula 32 se puede omitir por completo, y se sustituye por un orificio fijo (no mostrado) o por un orificio cubierto por una membrana porosa o un material de tipo filtro.
- En una o más formas de realización, el cuerpo 12C y articulación acodada 30 están configurados de manera que presenten una superficie curva en el punto más bajo de los mismos. En otras palabras, el extremo inferior es cóncavo (desde el punto de vista del aerosol) y es el punto más bajo de la articulación 30. Esta concavidad contribuye a limitar el depósito de aerosol por precipitación, también conocida como sedimentación.
- La cámara 22 presenta una dimensión principal, es decir, una longitud o un diámetro. La dimensión principal puede ser de 8 o 9 o 10 o 11 o 12 o 13 o 14 o 15 o 16 o 17 o 18 o 19 o 20 o 21 o 22 o 23 o 24 o 25 cm. Haciendo referencia a la cámara 22 formada por un cuerpo troncocónico o bitroncocónico 12, la longitud del cuerpo 12 (a lo largo del eje AA) puede variar, al igual que el diámetro de la cámara 12 en su punto más ancho y/o en su punto más estrecho, o ambos. En una o más formas de realización, la cámara 22 tiene una anchura comprendida entre aproximadamente 5 y 8 cm en el punto máximo y se estrecha hasta aproximadamente entre 2 y 3 cm en su anchura más estrecha. Haciendo referencia a la cámara 22 formada por un cuerpo troncocónico o bitroncocónico 12, la dimensión principal comprende una longitud del cuerpo 12 (a lo largo del eje AA) que puede comprender una dimensión vertical comprendida entre aproximadamente 8 y 25 cm, tal como aproximadamente entre 10 y 22 cm o aproximadamente entre 14 y 20 cm, o cualquier combinación de los mismos.

El puerto de acoplamiento de fluido 28 permite conectar un tubo al acumulador 12 con el fin de medir y/o controlar distintos parámetros de los fluidos. Por ejemplo, se puede acoplar un sensor de presión (no mostrado) al puerto 28 y se usa para medir las características de la respiración, características que posteriormente se pueden usar para controlar la nebulización. En una o más formas de realización, opcionalmente se pueden formar aberturas, puertos o perforaciones adicionales (no mostrados) en el cuerpo 12A para admitir un gas secundario y/o para servir como escape de un gas o gases. Dichas otras aberturas opcionales también pueden alojar válvulas y cualquier otro tipo de conexiones activas o pasivas que resulten útiles para la sesión de aerosol. El sistema 10 también puede estar provisto de un puerto adicional y/o de acoplamientos de fluido para permitir la adición de otros gases, tales como oxígeno, y/o para medir o muestrear las características y/o los gases de la respiración del paciente.

Haciendo referencia también a la figura 3, los cuerpos 12B y 12C están parcialmente encerrados por un cuerpo envolvente 50, que generalmente puede ser parcialmente congruente en forma con el cuerpo 12B. En una o más formas de realización, el cuerpo envolvente 50 se compone de dos secciones: una sección de base 51 y una parte de cuerpo envolvente superior 52. En una o más formas de realización, un collar anular 53 puede ayudar a asegurar la parte de cuerpo envolvente superior 52 al cuerpo superior 12A. El cuerpo envolvente 50 está configurado y dimensionado de tal manera que exista una cámara intermedia 54 (figura 3) que define un paso de aire/gas intermedio entre el cuerpo envolvente 50 y el cuerpo 12. Esta cámara intermedia 54 permite aspirar aire del exterior al dispositivo 12 y la consiguiente mezcla del aire con el aerosol en la cámara 22. El aire es admitido en la cámara 22 a través de la cámara intermedia 54 a través de una o más perforaciones 56 alrededor de la periferia del cuerpo envolvente exterior 50. Las perforaciones 56 están dispuestas preferentemente a lo largo del eje de la zona de almacenamiento, es decir, en un plano vertical. En una o más formas de realización, hay dos perforaciones diametralmente opuestas 56. En una o más formas de realización, cada una de las dos perforaciones 56 comprenden un área de entrada comprendida entre aproximadamente 6 y 20 cm<sup>2</sup>, tal como entre 8 y 18 cm<sup>2</sup> o aproximadamente entre 10 y 15 cm<sup>2</sup>. En una o más formas de realización, puede haber tres o más perforaciones 56 separadas uniformemente o no uniformemente alrededor de una periferia del cuerpo envolvente 50. En conjunción con la entrada de aire 20 situada en la parte inferior del cuerpo 12C, el flujo de entrada de aire por las perforaciones 56 contribuye a limitar los efectos de turbulencia y vórtice que pueden causar pérdida de partículas, por ejemplo, a través de impactos y/o sedimentación.

La base 51 puede proporcionar un medio conveniente de soporte estable del dispositivo 12 sobre una superficie. La forma y dimensiones exactas de la base 51 pueden variar y pueden comprender una variedad de formas. En una o más formas de realización, la base 51 comprende una parte generalmente semiesférica o en forma de cuenco con una parte inferior plana 57. La base 51 puede tener formados en su interior un puerto o unos puertos 58, que pueden ser conectables a una línea de gas, tal como una línea de oxígeno para enriquecer el contenido de oxígeno del aire que fluye en la cámara 12 a través de las perforaciones 56. Un espacio interno formado por la base 51 puede comprender un depósito de acumulación de oxígeno 59, que sirve para asegurar un suministro constante de oxígeno enriquecido para el paciente cuando se acopla una fuente de oxígeno al puerto 58.

El puerto del nebulizador 24 está dimensionado y tiene un tamaño adecuado para alojar un nebulizador, especialmente un nebulizador de malla vibratoria. En particular, el puerto del nebulizador 24 está dimensionado y tiene un tamaño adecuado para alojar un nebulizador de malla vibratoria 14 como el fabricado por Aerogen, Inc. (Galway, Irlanda) y que presenta un motor de aerosolización de malla vibratoria, que comprende una placa perforada en forma de cúpula y un anillo piezoelectrónico, que hace vibrar la placa perforada a una velocidad muy alta, forzando el líquido a través de las perforaciones de la placa para obtener un tamaño de partícula fino y uniforme. Haciendo referencia a las figuras 5 y 6, el nebulizador 14 comprende un cuerpo envolvente 60 y también comprende un depósito 62, que puede estar sellado por una tapa 63. El nebulizador 14 comprende también un generador de aerosol, o elemento de aerosolización 64, que puede estar retenido dentro del cuerpo envolvente 60 por un retenedor anular interno generalmente coaxial 66. En algunas formas de realización, el elemento de aerosolización 64 puede estar soportado dentro del cuerpo envolvente del nebulizador 60 por cualquier medio conocido en la materia, tales como adhesivos, medios mecánicos, medios de fijación tales como pestañas, bridas, etc. En algunas formas de realización, se puede colocar una junta tórica elastomérica adyacente al elemento de aerosolización 64 para aislarlo dinámicamente dentro del nebulizador 14.

En una o más formas de realización, el nebulizador 14 encaja por deslizamiento en el puerto del nebulizador 24, y se mantiene en su posición en conexión por fricción. Esto permite desechar el nebulizador 14, mientras que el resto del dispositivo 12 se reutiliza. Así pues, el nebulizador 14 puede estar configurado como elemento de un solo uso, o se puede usar varias veces. Si es de un solo uso, el nebulizador 14 puede estar configurado además de manera que se presente precargado con un medicamento que se debe aerosolizar. Del mismo modo, el dispositivo 12 (y/o el sistema 10) pueden ser de un solo uso o de múltiples usos.

Se forma un puerto de conexión eléctrica 68 dentro de una parte del cuerpo envolvente 60 y sirve como conducto para una conexión eléctrica de un medio de control y fuente de alimentación. Otros ejemplos de nebulizadores 14 y procedimientos de uso de los mismos se pueden encontrar en las patentes de EE.UU. nº: 5.164.740, 5.586.550, 5.758.637, 6.085.740, 6.467.476, 6.640.804, 6.629.646, 6.926.208 y 6.968.840.

- Haciendo referencia ahora a las figuras 7 y 8, en una o más formas de realización, el elemento de aerosolización 64 comprende una placa perforada 70 que puede estar configurada de manera que presente una curvatura, por ejemplo en forma de cúpula, que puede ser esférica, parabólica o cualquier otra curvatura. La placa perforada 70 puede estar conformada de manera que presente una parte en forma de cúpula 73, y esta puede ser concéntrica al centro de la placa perforada 70, dejando así una parte de la placa perforada 70 que es una parte de anillo periférico sustancialmente plana 75. La placa perforada 70 presenta una primera cara 71 y una segunda cara 72. La placa perforada 70 también puede presentar una pluralidad de perforaciones 74 que la atraviesan. La primera cara 71 puede comprender el lado cóncavo de la parte en forma de cúpula 73 de la placa perforada 70. Las perforaciones 74 pueden ser ahusadas de manera que presenten una parte ancha 76 en la primera cara 71 y una parte estrecha 78 en la segunda cara 72 de la placa perforada 70. Típicamente, un líquido se colocará en la primera cara 71 de la placa perforada 70, desde donde puede ser arrastrado a la parte ancha 76 de las perforaciones 74 y emitirse en forma de gotitas 79 (que forman el penacho 21) desde la parte estrecha 78 de las perforaciones 74 en la segunda cara 72 de la placa perforada 70.
- La placa perforada 70 puede estar montada en un accionador de aerosol 80, que define una perforación 81 a través de la misma. Esto se puede hacer de una manera tal que la parte en forma de cúpula 73 de la placa perforada 70 sobresalga a través de la perforación 81 del accionador de aerosol 80 y la parte de anillo periférico sustancialmente plana 75, sobre la segunda cara 72 de la placa perforada 70, haga tope contra una primera cara 82 del accionador de aerosol 80. Se puede disponer un elemento vibratorio 84 y puede estar montado en la primera cara 82 del accionador de aerosol 80 o, alternativamente, puede estar montado en una segunda cara opuesta 83 del accionador de aerosol 80. La placa perforada 70 se puede hacer vibrar de una manera tal que arrastre líquido a través de las aberturas 74 de la placa perforada 70 desde la primera cara hasta la segunda cara, en donde el líquido es expulsado desde las aberturas en forma de gotitas 79. Se puede hacer que la placa perforada 70 vibre por acción del elemento vibratorio 84, que puede ser un elemento piezoelectrónico. El elemento vibratorio 84 puede estar montado en el actuador de aerosol 80, de tal manera que la vibración del elemento vibratorio 84 pueda ser transferida mecánicamente a través del accionador de aerosol 80 hasta la placa perforada 70. El elemento vibratorio 84 puede ser anular, y puede rodear la abertura 81 del accionador de aerosol 80, por ejemplo, en una disposición coaxial.
- Un sistema de circuitos 86 puede proporcionar energía desde una fuente de alimentación. El sistema de circuitos 86 puede incluir un medio o elemento de conmutación que pueda accionarse para hacer vibrar el elemento vibratorio 84 y, por consiguiente, la placa perforada 70, y una aerosolización realizada de esta manera se puede lograr en cuestión de milisegundos de funcionamiento del medio de conmutación. El sistema de circuitos 86 puede incluir un controlador 87, por ejemplo, un microprocesador que puede proporcionar energía al elemento vibratorio 84 para producir aerosol desde la placa perforada 70 en cuestión de milisegundos o fracciones de milisegundos de una señal enviada al efecto. Por ejemplo, la producción de aerosol puede comenzar dentro de entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 50 milisegundos desde el envío de una señal de este tipo y puede finalizar dentro de entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 50 milisegundos desde la cesación de una primera señal o una segunda señal, cualquiera de las cuales puede actuar como disparador para desactivar la aerosolización. Del mismo modo, la producción de aerosol puede comenzar y terminar dentro de entre aproximadamente 0,02 milisegundos y aproximadamente 20 milisegundos desde tal señalización respectiva. Asimismo, la producción de aerosol puede comenzar y terminar dentro de entre aproximadamente 0,02 milisegundos y aproximadamente 2 milisegundos desde tal señalización respectiva. Además, esta manera de aerosolización proporciona una aerosolización completa, produciéndose eficazmente un penacho de aerosol de baja velocidad 21 con tamaño de partícula sustancialmente uniforme instantáneamente tras el accionamiento del medio o elemento de conmutación.
- En una o más formas de realización, el penacho de aerosol 21 es de baja velocidad. En una o más formas de realización, el penacho de aerosol 21 presenta una velocidad inicial (inmediatamente aguas abajo del generador de aerosol 14) comprendida entre aproximadamente 0,5 y 8 metros por segundo (m/s). Típicamente, tal penacho se desacelera rápidamente tras su generación.
- El medio de conmutación, descrito anteriormente, puede ser accionable mediante un transductor de presión, que puede estar colocado en la boquilla del nebulizador. El transductor de presión puede estar en comunicación eléctrica con el sistema de circuitos, y también puede incluirse un microprocesador en comunicación eléctrica con el sistema de circuitos, y el microprocesador puede interpretar las señales eléctricas procedentes del transductor de presión y también puede accionar el interruptor para comenzar la aerosolización. De esta manera, la nebulización puede comenzar de forma sustancialmente instantánea con la inhalación de un usuario a través de la boquilla. Un ejemplo de un interruptor sensor de este tipo se puede encontrar en la publicación PCT n.º WO 2002/036181 cedida conjuntamente.
- Se puede usar un transductor (no mostrado) para detectar la ausencia o presencia de líquido en el depósito, mediante la detección de, por ejemplo, una diferencia entre las características de vibración del elemento de aerosolización, tales como, por ejemplo, diferencias en la frecuencia o la amplitud, entre vibración en húmedo y la vibración sustancialmente en seco. De esta manera, el sistema de circuitos puede, por ejemplo por medio del microprocesador, apagar la vibración cuando esencialmente no hay más líquido que aerosolizar, es decir, cuando se ha alcanzado el final de la dosis, minimizando de este modo el funcionamiento de la placa perforada 70 en un estado

seco. Del mismo modo, el medio de conmutación puede evitar la vibración antes de la administración de una dosis posterior al depósito. Un ejemplo de un medio o elemento de conmutación de este tipo se muestra en la patente de EE.UU. n.º 6.546.927 cedida conjuntamente.

- 5 En una o más de forma de realización, el generador de aerosol se activa para iniciar la nebulización y permanece encendido hasta que el líquido del depósito se nebuliza, tras lo cual se desactiva. La conexión y desconexión pueden llevarse a cabo manualmente por el usuario o mediante los sensores apropiados (tales como sensores de respiración y/o sensores de nivel de líquido) o mediante una combinación de tales medios. En una o más formas de realización, se dispone un controlador que permite el accionamiento manual del generador de aerosol, que está, no obstante, limitada por un sensor de respiración, de manera que la nebulización solo se produce mientras se detecta la respiración (por lo tanto, si el paciente se desacopla del aplicador para el paciente, la nebulización se detiene). El controlador puede incluir además un medio sensor para detener la nebulización una vez que se agota el depósito.
- 10 En una o más de forma de realización, el generador de aerosol es controlado por un controlador electrónico como se describe en mayor detalle en las patentes de EE.UU. 6.540.154, 6.546.927 y 6.968.840 y en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2005/0217666, publicada el 6 de octubre de 2005. En una o más formas de realización, es suficiente que el controlador suministre energía al generador piezoeléctrico y active y desactive la generación del aerosol entre los distintos pacientes. En otras formas de realización, el controlador puede suministrar energía y activar y desactivar el generador de aerosol 14 de acuerdo con un protocolo predefinido o de acuerdo con las características de respiración medidas o calculadas, o ambos. Por ejemplo, se puede instalar un sensor de presión (no mostrado) en el puerto 28 del cuerpo del nebulizador 12 y usarse para medir las características de respiración.
- 15 En una o más de forma de realización, la presión en el aparato se puede monitorizar durante todo el ciclo de respiración con un sensor de presión acoplado al puerto de control de fluido 28. El sensor de presión (no mostrado) puede generar una señal electrónica digital o analógica que contenga información acerca del nivel de presión en el aparato. Esta señal se puede utilizar para controlar la cantidad de medicamento en forma de aerosol y/o gases que entran en el aparato en el transcurso del ciclo de respiración del paciente. Por ejemplo, cuando la presión en el aparato disminuye a medida que el paciente inhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 agregue medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas añada gas a la cámara 59. Entonces, cuando la presión en el aparato aumenta a medida que el paciente exhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 deje de añadir medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas deje de añadir gas a la cámara 59.
- 20 En una o más formas de realización, la presión en el aparato se puede monitorizar durante todo el ciclo de respiración con un sensor de presión acoplado al puerto de control de fluido 28. El sensor de presión (no mostrado) puede generar una señal electrónica digital o analógica que contenga información acerca del nivel de presión en el aparato. Esta señal se puede utilizar para controlar la cantidad de medicamento en forma de aerosol y/o gases que entran en el aparato en el transcurso del ciclo de respiración del paciente. Por ejemplo, cuando la presión en el aparato disminuye a medida que el paciente inhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 agregue medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas añada gas a la cámara 59. Entonces, cuando la presión en el aparato aumenta a medida que el paciente exhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 deje de añadir medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas deje de añadir gas a la cámara 59.
- 25 En una o más formas de realización, la presión en el aparato se puede monitorizar durante todo el ciclo de respiración con un sensor de presión acoplado al puerto de control de fluido 28. El sensor de presión (no mostrado) puede generar una señal electrónica digital o analógica que contenga información acerca del nivel de presión en el aparato. Esta señal se puede utilizar para controlar la cantidad de medicamento en forma de aerosol y/o gases que entran en el aparato en el transcurso del ciclo de respiración del paciente. Por ejemplo, cuando la presión en el aparato disminuye a medida que el paciente inhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 agregue medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas añada gas a la cámara 59. Entonces, cuando la presión en el aparato aumenta a medida que el paciente exhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 deje de añadir medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas deje de añadir gas a la cámara 59.
- 30 En una o más formas de realización, la presión en el aparato se puede monitorizar durante todo el ciclo de respiración con un sensor de presión acoplado al puerto de control de fluido 28. El sensor de presión (no mostrado) puede generar una señal electrónica digital o analógica que contenga información acerca del nivel de presión en el aparato. Esta señal se puede utilizar para controlar la cantidad de medicamento en forma de aerosol y/o gases que entran en el aparato en el transcurso del ciclo de respiración del paciente. Por ejemplo, cuando la presión en el aparato disminuye a medida que el paciente inhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 agregue medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas añada gas a la cámara 59. Entonces, cuando la presión en el aparato aumenta a medida que el paciente exhala, la señal de presión puede causar que el nebulizador 14 deje de añadir medicamento en forma de aerosol al aparato, y/o causar que la fuente o bomba de gas deje de añadir gas a la cámara 59.
- 35 En una o más formas de realización, el tamaño de las gotitas 79 está comprendido entre aproximadamente 0,5 y 10 micrómetros. En una o más formas de realización, las gotitas 79 son mayores que aproximadamente 1 o 2 o 3 o 4 o 5 micrómetros. En una o más formas de realización, las gotitas 79 son menores que aproximadamente 10 o 9 o 8 o 7 o 6 micrómetros. En una o más formas de realización, aproximadamente el 70 % o más (en peso) de las gotitas 79 presentan tamaños comprendidos entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7 micrómetros, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 micrómetros. En una o más formas de realización, aproximadamente el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 75 % o más (en peso) de las gotitas 79 presentan tamaños comprendidos entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 7 micrómetros, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 micrómetros. En una o más formas de realización, aproximadamente el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 75 % o más (en peso) de las gotitas 79 presentan tamaños comprendidos entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 micrómetros.
- 40 En una o más formas de realización, el controlador puede comprender una unidad accionada mediante batería. Adicionalmente o de manera alternativa, el controlador puede conectarse directamente a una fuente de alimentación de red. En este caso, el controlador tendría que presentar un circuito de CA-CC integral (no mostrado), así como un sistema de circuitos de control (no mostrado) montados en un único cuerpo envolvente. En una o más formas de realización, las conexiones eléctricas para suministrar energía y para controlar la vibración del elemento vibratorio 84 se consiguen mediante cualquier medio conocido en la materia, tales como mediante conexión eléctrica directa, acoplamiento inalámbrico o cualquier otro medio por el cual se puedan suministrar corriente y tensión al elemento vibratorio 84. La energía eléctrica puede suministrarse desde una o varias celdas electroquímicas, corriente de red o desde cualquier otra fuente. El pequeño consumo de energía (alrededor de 1-3 vatios) del dispositivo hace que resulte muy adecuado para usos en zonas de difícil acceso en las que no existe un acceso inmediato a la energía eléctrica. Por consiguiente, el dispositivo puede ser alimentado ventajosamente también desde fuentes internas, tales como pequeñas baterías, o desde fuentes externas locales, tales como energía solar, eólica, pequeñas centrales hidroeléctricas o mediante energía generada manualmente (por ejemplo, una manivela).
- 45 En una o más formas de realización, el controlador puede comprender una unidad accionada mediante batería. Adicionalmente o de manera alternativa, el controlador puede conectarse directamente a una fuente de alimentación de red. En este caso, el controlador tendría que presentar un circuito de CA-CC integral (no mostrado), así como un sistema de circuitos de control (no mostrado) montados en un único cuerpo envolvente. En una o más formas de realización, las conexiones eléctricas para suministrar energía y para controlar la vibración del elemento vibratorio 84 se consiguen mediante cualquier medio conocido en la materia, tales como mediante conexión eléctrica directa, acoplamiento inalámbrico o cualquier otro medio por el cual se puedan suministrar corriente y tensión al elemento vibratorio 84. La energía eléctrica puede suministrarse desde una o varias celdas electroquímicas, corriente de red o desde cualquier otra fuente. El pequeño consumo de energía (alrededor de 1-3 vatios) del dispositivo hace que resulte muy adecuado para usos en zonas de difícil acceso en las que no existe un acceso inmediato a la energía eléctrica. Por consiguiente, el dispositivo puede ser alimentado ventajosamente también desde fuentes internas, tales como pequeñas baterías, o desde fuentes externas locales, tales como energía solar, eólica, pequeñas centrales hidroeléctricas o mediante energía generada manualmente (por ejemplo, una manivela).
- 50 En una o más formas de realización, el controlador puede comprender una unidad accionada mediante batería. Adicionalmente o de manera alternativa, el controlador puede conectarse directamente a una fuente de alimentación de red. En este caso, el controlador tendría que presentar un circuito de CA-CC integral (no mostrado), así como un sistema de circuitos de control (no mostrado) montados en un único cuerpo envolvente. En una o más formas de realización, las conexiones eléctricas para suministrar energía y para controlar la vibración del elemento vibratorio 84 se consiguen mediante cualquier medio conocido en la materia, tales como mediante conexión eléctrica directa, acoplamiento inalámbrico o cualquier otro medio por el cual se puedan suministrar corriente y tensión al elemento vibratorio 84. La energía eléctrica puede suministrarse desde una o varias celdas electroquímicas, corriente de red o desde cualquier otra fuente. El pequeño consumo de energía (alrededor de 1-3 vatios) del dispositivo hace que resulte muy adecuado para usos en zonas de difícil acceso en las que no existe un acceso inmediato a la energía eléctrica. Por consiguiente, el dispositivo puede ser alimentado ventajosamente también desde fuentes internas, tales como pequeñas baterías, o desde fuentes externas locales, tales como energía solar, eólica, pequeñas centrales hidroeléctricas o mediante energía generada manualmente (por ejemplo, una manivela).
- 55 En una o más formas de realización, el controlador puede comprender una unidad accionada mediante batería. Adicionalmente o de manera alternativa, el controlador puede conectarse directamente a una fuente de alimentación de red. En este caso, el controlador tendría que presentar un circuito de CA-CC integral (no mostrado), así como un sistema de circuitos de control (no mostrado) montados en un único cuerpo envolvente. En una o más formas de realización, las conexiones eléctricas para suministrar energía y para controlar la vibración del elemento vibratorio 84 se consiguen mediante cualquier medio conocido en la materia, tales como mediante conexión eléctrica directa, acoplamiento inalámbrico o cualquier otro medio por el cual se puedan suministrar corriente y tensión al elemento vibratorio 84. La energía eléctrica puede suministrarse desde una o varias celdas electroquímicas, corriente de red o desde cualquier otra fuente. El pequeño consumo de energía (alrededor de 1-3 vatios) del dispositivo hace que resulte muy adecuado para usos en zonas de difícil acceso en las que no existe un acceso inmediato a la energía eléctrica. Por consiguiente, el dispositivo puede ser alimentado ventajosamente también desde fuentes internas, tales como pequeñas baterías, o desde fuentes externas locales, tales como energía solar, eólica, pequeñas centrales hidroeléctricas o mediante energía generada manualmente (por ejemplo, una manivela).
- 60 En una o más formas de realización, el nebulizador 14 está contenido dentro del cuerpo 12 y, en una o más formas de realización, como se muestra, por ejemplo, en la figura 1, está situada de manera que dirija la nube del penacho de aerosol 21 hacia abajo hasta el cuerpo 12B. En una o más formas de realización, el nebulizador 14 puede estar desplazado y/o formando un ángulo con respecto al eje central AA. Sin embargo, se observa que el nebulizador 14 también puede ser generalmente coaxial con el mismo. En una o más formas de realización, el nebulizador 14 está situado de tal manera que aerosol generado por el mismo no recircule ni impacte en ninguna parte o pared del cuerpo 12 que define la cámara 22, ni

precipite (sedimento) en el codo 30. El nebulizador 14 también puede estar situado en el puerto 26, estando entonces situado el aplicador para el paciente 16 en el puerto complementario 24. En una o más formas de realización, la forma del cuerpo 12, tal como una forma troncocónica o de bipirámide truncada, está configurada y dimensionada con el fin de minimizar o prevenir el impacto y/o la sedimentación.

- 5 En una o más formas de realización, la cámara 22 contiene aerosol durante la nebulización y, en el momento de la inspiración, se arrastra gas (aire y/u oxígeno) a través de la cámara 22, lo que permite que entre un bolo de aerosol en las vías respiratorias del paciente. En una o más formas de realización, el nebulizador 14 (y/o el elemento de aerosolización 64) está situado de manera que genere y dirija el penacho de aerosol 21 formando un ángulo  $\theta$  (theta) en relación con el eje vertical AA. El ángulo  $\theta$  puede encontrarse entre aproximadamente 1° y 10  
10 aproximadamente 45°, tal como entre aproximadamente 5° y 10°. El ángulo  $\theta$  se selecciona con el fin de minimizar las pérdidas por impacto y/o sedimentación.

#### Ejemplos de nebulizadores

- 15 Por cuanto respecta a los nebulizadores (es decir, generadores de aerosol), pueden ser del tipo, por ejemplo, en el que un elemento vibratorio se hace vibrar a frecuencias ultrasónicas para producir gotitas de líquido. En una o más formas de realización, la frecuencia ultrasónica de la vibración comprende al menos aproximadamente 45 kHz. Algunos ejemplos específicos, no limitantes, de tecnologías para la producción de gotitas de líquido finas consisten 20 en suministrar líquido a una placa perforada que presenta una pluralidad de perforaciones ahusadas y hacer vibrar la placa perforada para expulsar gotitas de líquido a través de las perforaciones. Tales técnicas se describen de forma general en las patentes de EE.UU. n.º 5.164.740, 5.938.117, 5.586.550, 5.758.637, 6.014.970 y 6.085.740. En una o más formas de realización de la presente invención, el generador de aerosol comprende un tipo de malla vibratoria, 25 en el que la energía vibracional se suministra a través de un elemento piezoeléctrico en comunicación (directa o indirectamente) con el elemento de malla. En particular, un cuerpo de aerosolización adecuado 12 está dimensionado y configurado para alojar un generador de aerosol de malla vibratoria 14 como el fabricado por Aerogen, Inc. que presenta un motor de aerosolización de malla vibratoria, que comprende una placa perforada en forma de cúpula y un anillo piezoeléctrico, que hace vibrar la placa perforada a una velocidad muy alta (ultrasónica), forzando el líquido a través de las perforaciones de la placa para obtener un tamaño de partícula fino y uniforme. Sin 30 embargo, se debe apreciar que la presente invención no está limitada únicamente a su uso con tales dispositivos.

La placa perforada 70 puede estar construida en una variedad de materiales, incluidos los metales, que pueden ser electroformados para crear perforaciones a medida que se forma el elemento, como se describe, por ejemplo, en la 35 patente en EE.UU. n.º 6.235.177 asignada al presente cesionario.

- 35 Se considera que el paladio resulta de particular utilidad en la producción de un elemento de aerosolización electroformado con múltiples perforaciones, así como en el funcionamiento del mismo para aerosolizar líquidos. Como otros metales que se pueden usar se encuentran las aleaciones de paladio, tales como PdNi, con, por ejemplo, un 80 por ciento de paladio y un 20 % de níquel. Se pueden usar otros metales y materiales sin apartarse 40 de la presente invención.

En una o más formas de realización, el nebulizador 14 y el controlador 87 comprenden un sistema conocido como Sistema de Administración Pulmonar de Fármacos (PDDS, del inglés *Pulmonary Drug Delivery System*) fabricado y vendido por Stamford Devices Ltd., Galway, Irlanda (anteriormente Aerogen, Inc. en Mountain View, California). El 45 sistema PDDS se describe con mayor profundidad en la solicitud de patente de EE.UU. n.º 2005/0217666, previamente citada, asignada a Aerogen, Inc.

En una o más formas de realización, el generador de aerosol comprende una configuración de núcleo de tubo, como 50 se describe en el documento WO 2006/127181, asignado al mismo cesionario que la invención de este documento.

- 50 El dispositivo de aplicación al paciente 16 puede ser duradero y reutilizable o desechable. Generalmente un dispositivo de aplicación para un solo paciente será desechable. No obstante, también se puede usar un dispositivo de aplicación al paciente desecharlo en múltiples pacientes antes de desecharlo. De manera similar, un dispositivo de aplicación al paciente duradero 16 se puede usar para un solo paciente y luego desecharlo. El dispositivo de aplicación al paciente 16 está en conexión para circulación de fluidos con el puerto de salida de aerosol 26. En una o más formas de realización, y haciendo referencia a las figuras 1 y 2, el dispositivo de aplicación al paciente 16 comprende un conducto tubular 100 y una boquilla 102. En una o más formas de realización, el puerto 26 es capaz 55 de aceptar un dispositivo estándar para paciente, como una boquilla, una junta de labios o una máscara, para la administración del medicamento en forma de aerosol al sistema pulmonar y/o a los pulmones del paciente. En una o más formas de realización, el puerto 26, y correspondientemente el conducto 100, se encuentran formando un ángulo hacia arriba de aproximadamente 20° con respecto a la horizontal (o aproximadamente 110° con relación al eje AA). En una o más formas de realización, una dosis de medicación en forma de aerosol puede requerir entre 60 aproximadamente 10 y 60 segundos de administración. Durante la administración, el paciente respira normalmente varias veces, tal como aproximadamente entre 10 y 40 veces por minuto. Por consiguiente, se producen varios ciclos de inspiración y espiración mientras que la medicación se está aerosolizando y administrado. Por esta razón, en una o más formas de realización es preferible incorporar uno o más puertos de escape 104 en el cuerpo del nebulizador 65

12 para permitir el escape del aire exhalado del paciente.

- En una o más formas de realización, el puerto de escape de exhalación 104 está situado en el conducto 100 en un punto intermedio entre el puerto de salida de aerosol 26 y el dispositivo de aplicación al paciente 16. En una o más formas de realización, se acopla un filtro 106 al puerto de escape 104. El filtro 106 puede comprender cualquier filtro que permita eliminar por filtración el medicamento aerosolizado extraño, tal como un filtro de tipo membrana o de profundidad, y puede estar hecho de cualquier material de filtro adecuado, tal como membranas poliméricas, plástico poroso, plástico poroso sinterizado, papel de filtro, tela tejida o no tejida, material textil o de papel. Adicionalmente o de manera alternativa, el puerto de escape 104 puede comprender además una válvula (no mostrada), sustancialmente como se describe con respecto a la válvula de entrada 32. En formas de realización preferentes, una orientación del puerto de escape 104 y el filtro 106 (si está presente) es distinta de directamente hacia abajo, es decir, no debe estar en una orientación vertical (hacia abajo). En una o más formas de realización, una orientación del puerto de escape 104 y del filtro 106 (si está presente) es de entre aproximadamente ochenta y cinco grados hacia abajo desde la horizontal y aproximadamente noventa grados hacia arriba. En otras palabras, si se observa desde un eje que se extiende a través del centro de rotación del conducto 100, la orientación del puerto de escape 104 y el filtro 106 (si está presente) puede describir un arco de aproximadamente 350 grados, con la excepción de los diez grados más bajos del arco. Preferentemente, la orientación del puerto de escape 104 y el filtro 106 (si está presente) es tal que existe algún componente situado más arriba que ellos.
- En una o más formas de realización, el puerto o los puertos de escape 104 pueden comprender un orificio fijo sencillo o varios orificios fijos (también conocido como resistencia, en referencia a la resistencia del puerto al flujo, en ausencia de una válvula) formado en una circunferencia del conducto 100, omitiéndose el filtro 106. En una o más formas de realización, el puerto o los puertos 104 están provistos de un elemento de filtro de exhalación, que comprende una banda de material de filtro que rodea la parte del conducto 100 que contiene el puerto o los puertos 104. En una o más formas de realización, el elemento de filtro puede estar dimensionado y situado de manera que cubra solamente un puerto individual o varios puertos 104. El elemento de filtro comprende un filtro de tipo membrana o de profundidad, y puede estar hecho de cualquier material de filtro adecuado, tal como se ha descrito anteriormente. Tal elemento de filtro se describe con mayor profundidad en la solicitud de patente de EE.UU. pendiente de tramitación de titularidad compartida n.º 61/068.577, presentada el 7 de marzo de 2008.
- En una o más formas de realización, las dimensiones, el tamaño y/o la forma del puerto 104, y/o las dimensiones, el tamaño y/o la forma del puerto 104 co el filtro 106 acoplado y/o un elemento de filtro de cobertura proporcionan una impedancia suficiente como para evitar la pérdida de aerosol durante la inhalación. Cuando el paciente inhala, la válvula de entrada 32 se abre, permitiendo que el aire se mezcle con el penacho de aerosol 79 que se está formando hacia abajo en la cámara 22. A medida que el paciente continúa inhalando, la mezcla viaja hacia arriba a través del cuerpo 12A, hasta llegar al sistema pulmonar del paciente a través del conducto 100 y la boquilla 102. El puerto 104 y/o el filtro 106 y/o un elemento de filtro continúan evitando el escape de aerosol durante esta etapa. Cuando el paciente exhala, la presión de exhalación es suficiente para cerrar la válvula de entrada 32 y para superar la impedancia del puerto 104 y/o del elemento de filtro 106 y, por lo tanto, los gases de exhalación se expulsan a través del puerto de escape 104. En una o más formas de realización, se ha descubierto que es preferente un puerto redondo 104, con un diámetro de alrededor de 3 o 4 o 5 o 6 o 7 mm. En una o más formas de realización, se incluyen una pluralidad de puertos 104, y cada puerto puede tener un tamaño de aproximadamente 1 o 2 o 3 o 4 mm.
- En una o más formas de realización, el puerto o los puertos de escape 104 pueden comprender un orificio con válvula o múltiples orificios con válvulas. En una o más formas de realización, el puerto o los puertos de escape 104 pueden comprender una combinación de uno o más orificios fijas y uno o más orificios con válvula. La válvula o las válvulas pueden ser una válvula de tipo aleta de silicona, una válvula coaxial o una válvula de conexión para circulación de fluidos, según lo descrito en este documento.
- La tabla 1 muestra las características del aerosol para tres tamaños diferentes del puerto 104. El porcentaje de masa inhalada es una cantidad medida, y representa la cantidad de medicamento en forma de aerosol que será inhalado por un paciente. El porcentaje en la cámara se mide y representa la cantidad restante en la cámara 22. El DAMM es el tamaño aerodinámico medio de la masa de las gotitas de aerosol 79, y la FPF<sub><5 μm</sub> indica la fracción de partículas finas de menos de 5 micrómetros, lo que representa una distribución de tamaño de partícula adecuada para la administración a la zona profunda del pulmón. La masa inhalada se puede medir mediante una variedad de medios, tales como por escintigrafía, o por lavado del dispositivo o un componente del mismo, eluyendo el fármaco y midiéndolo directamente, por ejemplo, por titulación. Las mediciones de la masa inhalada se describen, por ejemplo, en la norma europea EN13544-1.

Tabla 1

	Diámetro de la abertura de exhalación		
	4 mm	5 mm	6 mm
% de masa inhalada	80	80	78

% de la cámara	8	7	9
DAMM ( $\mu\text{m}$ )	3,4	3,4	3,4
FPF < 5 $\mu\text{m}$	72%	71%	72%

En términos generales, el dispositivo 10 está compuesto por cualquier material que sea suficientemente duradero como para soportar la manipulación, que no sea reactivo a los medicamentos y que puede ser limpiado y esterilizado fácilmente, en aquellos casos en los que el dispositivo esté diseñado para su reutilización. Se prefieren los materiales poliméricos tales como acrílicos, o plásticos biodegradables, o materiales de origen natural tales como papel, estando estos últimos materiales destinados a los componentes desechables.

5 En términos generales, el dispositivo 10 está compuesto por cualquier material que sea suficientemente duradero como para soportar la manipulación, que no sea reactivo a los medicamentos y que puede ser limpiado y esterilizado

fácilmente, en aquellos casos en los que el dispositivo esté diseñado para su reutilización. Se prefieren los

materiales poliméricos tales como acrílicos, o plásticos biodegradables, o materiales de origen natural tales como

papel, estando estos últimos materiales destinados a los componentes desechables.

10 También está dentro del alcance de la presente invención la formación de uno o ambos de los cuerpos 12A o 12B como una forma cilíndrica, una forma cónica, una forma de columna sencilla, una forma de globo, una combinación de una forma de columna y globo, una forma de canal en espiral, una forma de pera, una forma de cacahuete, una forma de lágrima, una forma de calabaza y combinaciones de las anteriores. En una o más formas de realización, los cuerpos 12A y/o 12B y/o 12C están conformados y dimensionadas para llevar a cabo uno o más de los siguientes objetivos: reducir los puntos muertos que puede atrapar aerosol en la cámara; minimizar las pérdidas por impacto sobre la pared del depósito durante la inspiración; minimizar la precipitación o la sedimentación; minimizar la recirculación; y combinaciones de los anteriores. En una o más formas de realización, lo anterior se logra mediante una o más de la forma de la cámara, la geometría de entrada de aire; la colocación de la entrada de aire; el tamaño de la entrada de aire; la geometría de la entrada de aerosol, la colocación de la entrada de aerosol, el tamaño de la entrada de aerosol y la geometría de la salida de aire, la colocación de la salida de aire y el tamaño de la salida de aire. En una o más formas de realización, lo anterior se consigue mediante la configuración y las dimensiones de los cuerpos 12A y/o 12B y/o 12C. En una o más formas de realización, lo anterior se consigue mediante la forma generalmente de bipirámide truncada del cuerpo 12. En una o más formas de realización, lo anterior se consigue mediante la colocación del nebulizador 14 en la parte superior del cuerpo 12 para dispensar el penacho de aerosol 21 hacia abajo, y/o disponiendo en ángulo el nebulizador 14 para dispensar el penacho de aerosol 21 no verticalmente.

15 25 En una o más formas de realización, los cuerpos 12 que definen la cámara 22 están conformados para efectuar y/u optimizar uno o más de los siguientes parámetros funcionales: (i) una capacidad de vaciar el penacho de aerosol 21 de la cámara 22 con una sola inspiración del paciente; (ii) una dimensión principal de la cámara 22, tal como la altura, que resulte suficiente para que el penacho de aerosol 21 ya no propulsado por el nebulizador 14 no precipite por acción de la gravedad e impacte sobre el extremo inferior de la cámara 22, (tal como el codo 30) entre un ciclo de respiración típico del paciente, por ejemplo, el penacho 21 no precipitará durante al menos aproximadamente 5 o 4 o 3 o 2 segundos.

30 35 40 45 50 55 El dispositivo funciona según se describe a continuación. El depósito 62 del nebulizador 14 está lleno de un medicamento destinado a aerosolizarse, y el nebulizador 14 está situado en el puerto del nebulizador 24 y conectado operativamente a la fuente de alimentación y al dispositivo de control 87. El dispositivo de control 87 se puede usar simplemente para activar o desactivar el nebulizador 14, o se puede usar para controlar la sincronización y los modos de nebulización. El dispositivo de aplicación al paciente 16 (tal como la boquilla 102) está acoplado al puerto 26 y de manera apropiada al paciente. El puerto para tubo opcional 28 puede estar conectado para circulación de fluidos a un puerto del dispositivo de control, que determina que la nebulización cesa cuando el paciente retira el dispositivo de la boca. La nebulización es entonces iniciada por el paciente/usuario o por el cuidador. Cuando comienza la nebulización, el medicamento nebulizado que comprende partículas 79 forma el penacho de aerosol 21, que llena el interior de la cámara 22. A medida que el paciente inhala a través de la boquilla 102, el aire exterior es arrastrado hasta la cámara intermedia 54 a través de los puertos 56. Seguidamente, este aire exterior es arrastrado hasta el cuerpo 12C a través del puerto 20 y la válvula 32, y hacia arriba hasta la cámara 22, en la que se mezcla con el penacho de aerosol 21 que fluye hacia abajo. El dispositivo 12 consigue así una mezcla a contracorriente del medicamento nebulizado con el aire ambiente. A continuación, la mezcla de medicamento en forma de aerosol y aire ambiente es arrastrada hacia arriba hasta el cuerpo 12A y sale a través de la boquilla 102 únicamente por acción de la inspiración del paciente. A medida que el paciente continúa inhalando a través de la boquilla 102, la mezcla de aire y aerosol es arrastrada hasta los pulmones del paciente. En una o más formas de realización, el flujo de aire proporcionado por los diversos componentes tiene como resultado una mezcla beneficiosa del medicamento con el aire, manteniéndose simultáneamente una relación aire:medicamento óptima para el paciente. Esta relación aire:medicamento puede ser ajustada dependiendo del medicamento que se administre y en función de las características del paciente, tales como edad, condición física y características respiratorias.

60 65 En una o más formas de realización, un gas complementario, tal como oxígeno, helio, o heliox, se introduce en la cámara de acumulación de oxígeno 59 a través del puerto 58. La velocidad a la que se introduce oxígeno puede variar, dependiendo de factores tales como las características del paciente, tales como edad, condición física y características respiratorias. El oxígeno, u otro gas, en la cámara 59 se mezcla con el aire ambiente admitido a través del puerto o de los puertos 56, que luego se mezcla con el penacho de aerosol 21 en la cámara 22 como se

ha descrito.

- En una o más formas de realización, un modo de funcionamiento es entonces: durante una fase de inhalación, la válvula 32 se abre permitiendo que el aire ambiente entre en la cámara 22. Durante la exhalación, la válvula 32 se cierra, lo que proporciona suficiente contrapresión dentro de la cámara 22 como para impedir o evitar que el aire (y el medicamento no utilizado) exhalado por el paciente fluya hacia o a través de la cámara 22, y en lugar de ello se expulsa preferentemente a través del puerto de escape de exhalación 104. En una o más formas de realización de la invención, el nebulizador 14 funciona de forma continua y durante la fase de espiración del paciente, el aerosol se sigue produciendo y se almacena en la cámara 22 para la siguiente inhalación. Este modo de operación ofrece simplicidad y eficacia en la administración, dado que no es necesario medir las características de respiración del paciente, ni es necesario que el controlador incluya un complejo sistema de circuitos sensible a tales mediciones. En una o más formas de realización, el nebulizador 14 funciona de forma continua, con la salvedad de que el controlador 87 incluye un medio de apagado para apagar el nebulizador 14 siempre y cuando que el paciente interrumpa la respiración en el dispositivo de aplicación al paciente 16. El medio de apagado podría, en algunas formas de realización, comprender un simple sensor de presión o de flujo, y el sistema de circuitos de control apropiado. En una o más formas de realización, el nebulizador se puede hacer funcionar de forma intermitente, física o accionado por la respiración, de tal manera que el aerosol se inhale según diferentes patrones en función de los ciclos de inspiración y/o espiración de un determinado paciente.
- En una o más formas de realización, el controlador de generador de aerosol puede estar configurado de manera que apague el generador de aerosol después de que se alcancen uno o más parámetros, cualidades o umbrales (tal como se describe anteriormente), como puede ser el apagado del generador de aerosol después de una cantidad predeterminada de tiempo de nebulización y/o después de aerosolizar una cantidad predeterminada de líquido.
- En una o más formas de realización del dispositivo 10, el gas exhalado por el paciente debe salir del sistema 10 sin perturbar el penacho de aerosol 21 que entra en la cámara 22. Esto se puede lograr al menos de las siguientes maneras: (i) mediante la configuración de un puerto de espiración en el dispositivo de aplicación al paciente 16, o entre el dispositivo de aplicación al paciente 16 y la cámara 22; (ii) mediante la configuración de una válvula inspiratoria de una vía en un extremo distal de la cámara 22 (por ejemplo la válvula 32) con un orificio fijo (resistencia) en el dispositivo de aplicación al paciente 16, o entre el dispositivo de aplicación al paciente 16 y la cámara 22.
- En formas de realización que usan una válvula de una vía (tal como la válvula 32) y una resistencia de orificio fijo (como el orificio 104), algo de gas pasará a través del orificio tanto durante la inspiración como durante la espiración. Durante la inspiración, un volumen suficiente de gas inhalado fluye a través de la cámara 22 para vaciar el aerosol de la cámara 22. Esto se logra configurando la válvula de una vía 32 de manera que presente menos resistencia que la del orificio fijo 104. Por ejemplo, con un volumen corriente típico de 500 ml y un caudal inspiratorio pico de 30 lpm, un depósito de 350 ml podría vaciarse con suficiente gas de «arrastre» (> 75 ml) que vacíe el volumen anatómico de las vías respiratorias superiores, siempre y cuando solo entren 50-75 ml a través del puerto 104. En una o más formas de realización, esto se consigue seleccionando el diámetro del puerto 104 (o del orificio fijo u otra resistencia estructural al flujo) en combinación con la resistencia de la válvula 32, que entonces equilibra la fuga inspiratoria.
- El equilibrio del gas inhalado que pasa a través de la cámara 22 y a través del orificio 104 se puede controlar mediante el diámetro y la resistencia tanto del orificio 104 como los de la válvula de una vía 32. En una o más realizaciones, se puede seleccionar un diámetro del orificio 104 de manera que genere un pico de 5 - 10 cm de H<sub>2</sub>O de presión positiva en las vías respiratorias en la espiración pasiva típica. Este nivel de presión resulta benigno en cuanto a la expansión pulmonar, el barotrauma o el estrés cardiovascular, y se ha asociado con una mejor respuesta a los aerosoles, tales como los broncodilatadores, y la mejora de la estabilidad (fijación) de las vías respiratorias durante la espiración.
- En una o más formas de realización de la invención, el nebulizador 14 comprende un generador de aerosol en forma de envase a presión de dosis medida.
- En las configuraciones anteriormente mencionadas, la disposición de las aberturas y válvulas puede variar en términos de su posición, por lo que las figuras se describen y citan meramente a título de ejemplo.
- Mediante el uso de un generador de aerosol que produzca aerosol mediante la alimentación eléctrica de un elemento vibratorio que cause que una placa perforada expulse líquido por una cara del mismo, a través de sus perforaciones, como una niebla desde la otra cara de la misma, como se describió generalmente más arriba (y como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.164.740, 5.938.117, 5.586.550, 5.758.637, 6.085.740 y 6.235.177), el inicio y la parada de la generación de aerosol pueden ser controlados con un nivel de exactitud de microsegundos o milisegundos, ofreciendo así una dosificación precisa. La sincronización de la generación de aerosol se puede realizar basándose en un momento predeterminado dentro de un ciclo de respiración, en un momento en relación con la duración de una respiración previa o de partes de la misma, en otras características de la respiración, en la medicación que se administra o en una combinación de cualquiera de estos criterios.

Ejemplos de medicamentos

Las formas de realización de la invención contemplan una variedad de medicamentos que pueden aerosolizarse y administrarse a los pulmones de un paciente. Estos medicamentos pueden comprender antibióticos tales como aminoglucósidos, antibióticos  $\beta$ -lactámicos, glucopéptidos y quinolinas, entre otros. Los aminoglucósidos pueden comprender amikacina, gentamicina, kanamicina, estreptomicina, neomicina, netilmicina y tobramicina, entre otros aminoglucósidos. Otras clases incluyen: glucopéptidos tales como la vancomicina; oxazolidinonas, tales como linezolid; antibióticos betalactámicos tales como cefalosporinas, y ciclosporinas tales como ciclosporina A y ciclosporina B. También se pueden usar otros medicamentos, de forma alternativa o adicionalmente, tales como antiinfecciosos, antivirales, antioxidantes, broncodilatadores, corticoesteroides, leucotrienos, prostaciclinas, inhibidores de la proteasa, vacunas y tensioactivos, entre otros medicamentos. La tabla 2 enumera ejemplos de clases de medicamentos y algunas de las afecciones para cuyo tratamiento se pueden usar en estado aerosolizado. No obstante, la presentación de la tabla 2 se realiza meramente a título de ejemplo, y no debe interpretarse como limitante.

15

Tabla 2: Clases de medicamentos aerosolizables

Clase de medicamento	Afecciones tratadas	Dosis	Duración del tratamiento
Antibióticos	Infecciones respiratorias; neumonía	1-2 al día	1-14 días
Antioxidantes	SDR, prevención de la DBP, LPA, SDRA	1-4 al día	Duración de la ventilación
Broncodilatadores	Asma, EPOC, SDRA, SDR	1-4 al día	Según necesidad
Corticoesteroides	Asma, EPOC, DBP	1-2 al día	Duración de la ventilación
Leucotrienos o agonistas relacionados	Inmunodeficiencia, EPOC, tratamiento/prevención de la neumonía o la infección por VSR	1-4 al día	5-14 días
Prostaciclinas o análogos relacionados	HPP, hipertensión pulmonar secundaria, tras una intervención cardíaca, SDRA	Continua	Según necesidad
Inhibidores de la proteasa	EAEPOC, SDRA, SDR, DBP	1-2 al día	5-14 días
Tensioactivos	SDR, prevención de la DBP, SDRA	1-2 al día	Según necesidad
Antiinfecciosos/antivirales	VSR, gripes, enfermedades respiratorias	1-2 al día	Según necesidad

EAEPOC: exacerbación aguda de la EPOC; LPA: lesión pulmonar aguda; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; DBP: displasia broncopulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HPP: hipertensión pulmonar persistente; SDR: síndrome de dificultad respiratoria (también conocido como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal); VSR: virus sincitial respiratorio.

20

Haciendo referencia específica a los antibióticos, estos pueden caracterizarse por las propiedades farmacodinámicas que describen su actividad de eliminación de los gérmenes patógenos: dependencia del tiempo, dependencia de la concentración y efectos persistentes. La tasa de eliminación de gérmenes patógenos se determina ya sea por el tiempo necesario para eliminar los gérmenes patógenos (dependiente del tiempo) o el efecto de las concentraciones crecientes (dependiente de la concentración). Los efectos persistentes incluyen el efecto posantibiotíco (EPA). El EPA consiste en la supresión persistente del crecimiento bacteriano después de la exposición a los antibióticos.

30

Usando estos parámetros, los antibióticos pueden ser divididos en 3 categorías, como se muestra en la tabla 3 a continuación. Esta tabla sirve meramente a título de ejemplo y no pretende limitar los procedimientos de administración de estos antibióticos únicamente a los «Objetivos del tratamiento» que figuran en la columna 3.

35

Tabla 3

Patrón de actividad	Antibióticos	Objetivo del tratamiento*	Parámetro FC/FD
Tipo I Capacidad de eliminación de gérmenes patógenos dependiente de la concentración y efectos persistentes prolongados	Aminoglucósidos Daptomicina Fluoroquinolonas Cetólidos	Maximizar las concentraciones	AUC 24h/CIM pico/CIM

Tipo II  Capacidad de eliminación de gérmenes patógenos dependiente del tiempo y efectos persistentes mínimos	Carbapenems Cefalosporinas Eritromicina Linezolid Penicilinas	Maximizar la duración de la exposición	T>CIM
Tipo III  Capacidad de eliminación de gérmenes patógenos dependiente del tiempo y efectos persistentes moderados a prolongados	Axitromicina Clindamicina Oxazolidinonas Tetraciclinas Vancomicina	Maximizar la cantidad de fármaco	AUC 24h/CIM

- En el caso de los antibióticos de tipo I (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, daptomicina y cetólidos), la pauta posológica ideal maximizaría la concentración, puesto que cuando mayor sea la concentración, más extensa y más rápida será su capacidad de eliminación de los gérmenes patógenos. Por lo tanto, la relación AUC 24h/CIM, y la relación pico/CIM son importantes factores pronósticos de la eficacia de los antibióticos. En el caso de los aminoglucósidos, lo mejor es tener una relación pico/MIC de por lo menos entre 8 y 10 para prevenir la resistencia. En el caso de las fluoroquinolonas frente a bacterias gram negativas, la relación AUC 24h/CIM óptima es de aproximadamente 12 frente a gram positivas y 40 puede ser óptimo en algunas circunstancias.
- 5 Los antibióticos de tipo II (antibióticos betalactámicos, clindamicina, eritromicina y linezolid) muestran unas propiedades completamente opuestas. La pauta posológica ideal para estos antibióticos maximiza la duración de la exposición. El T>CIM es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia. En el caso de los antibióticos betalactámicos y la eritromicina, se observa una máxima capacidad de eliminación de gérmenes patógenos cuando el tiempo por encima de la CIM es al menos un 70 % del intervalo de dosificación.
- 10 15 Los antibióticos de tipo III, entre los que se incluye la vancomicina, así como las tetraciclinas, azitromicina y la combinación quinupristina-dalfopristina, presentan propiedades mixtas. Estos tienen una capacidad de eliminación de gérmenes patógenos dependiente del tiempo y unos efectos persistentes moderados. La pauta posológica ideal para estos antibióticos maximiza la cantidad de fármaco recibido. Por consiguiente, la relación AUC 24h/CIM es el parámetro que se correlaciona con la eficacia. En el caso de la vancomicina, es necesaria una relación AUC 24h/CIM de al menos 125 (algunos investigadores recomiendan una proporción de 400 o más para los gérmenes patógenos problemáticos).
- 20 25 30 El dispositivo de la invención se puede usar en los procedimientos para la administración de vancomicina en forma de aerosol a un paciente que refleje la clasificación del antibiótico de tipo III. Los procedimientos incluyen la administración de vancomicina de tal manera que una relación entre una cantidad del antibiótico administrado al paciente en un período de 24 horas y una cantidad inhibitoria mínima para el mismo período sea de aproximadamente 100 o más (por ejemplo, la relación es aproximadamente 125 o más, aproximadamente 200 o más, aproximadamente 300 o más, aproximadamente 400 o más, etc.) El objetivo de estos procedimientos de administración consiste en aumentar la cantidad de vancomicina administrada, en vez de maximizar la concentración pico del antibiótico en el paciente o maximizar la duración de la exposición. Los procedimientos también pueden incluir la administración de la vancomicina en forma de aerosol de manera intermitente (por ejemplo, física) o continua.
- 35 40 Los antiinfecciosos tales como los antivirales comprenden fármacos de bloqueo de la entrada, fármacos que interfieren con la síntesis viral y aquellos que inhiben la liberación del virus del huésped. Así pues, de acuerdo con la presente invención se pueden administrar inhibidores de la neuraminidasa, inhibidores de la hemaglutinina y antagonistas de los receptores M2. Entre los ejemplos se incluyen las RNasas, zanamivir, oseltamivir, zidovudina y rimantadina, por nombrar unos pocos.
- 45 También se contempla la administración de una variedad de vacunas, tales como las dirigidas contra las paperas, la rubéola y la triple vírica, gripe (estacional, SRAG, aviaria); hantivirus; neumococo; bacteriana/eucariota; malaria; viruela; ántrax; meningococo; tuberculosis; y *Francisella tularensis*.
- Por lo general, las vacunas son polvos secos reconstituidos, y como tal, son inestables al almacenamiento, lábiles al calor y, en consecuencia, de corta duración, lo que obliga a su reconstitución inmediatamente antes de su uso y a la eliminación de cualquier porción restante inmediatamente después.

En vista de lo anterior, el líquido en forma de aerosol puede comprender un agente activo. El agente activo descrito

en este documento incluye un agente, medicamento, compuesto, composición de materia o mezcla de los mismos, que aporte algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. Como se usa en este documento, el término incluye además cualquier sustancia fisiológicamente o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado o sistémico en un paciente. El agente activo descrito en este documento puede ser un compuesto inorgánico u orgánico, incluyendo, sin limitación, medicamentos que actúen sobre nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, sistema circulatorio sanguíneo, zonas sinápticas, zonas de unión de los neurorreceptores, sistemas endocrino y hormonal, sistema inmunológico, sistema reproductivo, sistema esquelético, sistema autacóide, sistemas alimenticio y escretor, sistema de la histamina y sistema nervioso central. Pueden seleccionarse agentes activos adecuados entre, por ejemplo, 5 antidepresivos, hipnóticos y sedantes, estimulantes físicos, tranquilizantes, medicamentos respiratorios, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes para el Parkinson (antagonistas de la dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, medicamentos para la ansiedad (ansiolíticos), inhibidores del apetito, agentes para la migraña, constrictores musculares, antiinfecciosos (antibióticos, antivirales, antifúngicos, vacunas), antiartríticos, 10 antipalúdicos, antiheméticos, antiepilepticos, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas del canal de sodio epitelial, broncodilatadores, anticolinérgicos, citoquinas, factores del crecimiento, agentes anticancerígenos, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, medicamentos cardiovasculares, antiarrítmicos, 15 antioxidantes, agentes antiasmáticos, agentes hormonales incluyendo contraceptivos, sinpaticomiméticos, diuréticos, agentes reguladores de los lípidos, agentes antiadrogénicos, desparasitantes, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes nutricionales y suplementos, suplementos para el crecimiento, agentes 20 antienteríticos, vacunas, anticuerpos, agentes de diagnóstico y agentes de contraste. El agente activo, cuando se administra mediante inhalación, puede actuar localmente, sistémicamente o ambos.

El agente activo se puede incluir dentro de un número de clases estructurales, incluyendo, aunque no en sentido limitativo, moléculas pequeñas, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos y sustancias similares. 25

Entre los ejemplos de medicamentos o agentes activos adecuados que pueden usarse en esta invención se incluyen, aunque no en sentido limitativo, uno o más de amilorida, calcitonina, amfotericina B, eritropoyetina (EPO), 30 factor VIII, factor IX, Ceredase, Cerezyme, ciclosporina, factor de estimulación de colonias de granulocitos (GCSF), trombopoyetina (TPO), alfa-1 proteinasa, elcatonina, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF), hormona del crecimiento, hormona de crecimiento humana (HGH), hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (HBPM), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, receptor de la interleucina-1, interleucina-2, proteína de fusión de la interleucina-2, antagonista del receptor 35 de la interleucina-1, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, interleucina-11, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), insulina, proinsulina, análogos de insulina (por ejemplo, insulina monoacilada, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.922.675), amilina, péptido C, somatostatina, análogos de somatostatina tales como octreotida, vasopresina, hormona folículo (FSH), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), proteína de unión a factor de crecimiento similar a la insulina (por ejemplo, IGFBP3), insulintropina, factor estimulante de colonias de 40 macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de crecimiento de tejidos, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento endoteliales, hormona paratiroides (PTH), péptido similar al glucagón timosina alfa 1, inhibidor IIb/IIIa, alfa-1 antitripsina, fosfodiesterasa (PDE), compuestos inhibidores de VLA-4, bisfosfonatos, anticuerpo contra el virus sincitial respiratorio, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa 45 (DNase), proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad (BPI), anticuerpo anti-CMV, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, macrólidos tales como eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davericina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, rokitamicina, andazitromicina, y swinolide A; fluoroquinolonas, como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, alatrofloxacino, moxifloxacina, norfloxacina, enoxacina, grepafloxacina, 50 gatifloxacina, lomefloxacin, esparfloxacino, temafloxacina, pefloxacina, amifloxacina, fleroxacina, tosufloxacina, prulifloxacina, irloxacina, pazufloxacina, clinafloxacina y sitafloxacina, aminoglucósidos tales como gentamicina, netilmicina, paramecina, tobramicina, amikacina, kanamicina, neomicina y estreptomicina, vancomicina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistimetato, polimixinas tales como polimixina B, bacitracina, capreomicina, penems; penicilinas incluyendo agentes sensibles a la penicilinasa, tales como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a la penicilinasa tales como meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos contra los microorganismos gram negativos tales como ampicilina, amoxicilina y hetacilina, cilina, y galampicilina; penicilinas anti pseudomonales tales como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas tales como cefpodoxima, cefprozil, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrine, cefoxitina, cefamandol, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, 55 cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetril, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotetan, cefmetazol, ceftazidima, loracarbef y moxalactama, monobactamos tales como aztreonam; y carbapenems tales como imipenem, meropenem, isetioutato de pentamidina, sulfato de albuterol, lidocaína, sulfato de metaproterenol, dipreonionato de beclometasona, triamcinolona, acetónido de budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, cromoglicato sódico, tartrato de ergotamina; rilapladib, darapladib, loteprednol remoglipoflozin, 60 otelixizumab, carvedilol, fondaparinux, metformina, rosiglitazona, farglitzar, sitamaquina, tafenoquina, belimumab, pazopanib, ronacaleret, solabegron, dutasterida, mepolizumab, ofatumumab, orvepitant, casopitant, firategast,

lamotrigina, ropinirol, iboctadekin, rituximab, totrombopag, lapatinib, elesclomol, topotecan, darotropium, zafirlukast, anastrozol, candesartán cilexetilo, bambuterol, terbutalina, mepivacaína, bicalutamida, prilocaina, rosuvastatina, propofol, fulvestrant, 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, propanolol, gefitinib, enalapril, felodipino, metoprolol, omeprazol, bupivacaína, primidona, ropivacaína, esomeprazol, atenolol, nifedipina, tamoxifeno, 5 formoterol, ramipril, quetiapina, clortaldiona, raltitrexed, viloxazina, lisinopril, hidroclorotiazida, goserelina, zolmitriptán, saxagliptina, dapagliflozina, motavizumab, ibuprofeno, etinilestradiol, levonorgestrel, loratadina, amiodarona, bromfeniramina, dextrometorfano, fenilefrina, fenilpropanolamina, venlafaxina, etanercept, norgestrel, minociclina, ozogamicina, gentuzumab, oprelvekina, pantoprazol, prometazina, medroxiprogesterona, epinefrina, desvenlafaxina, sirolimus, temsirolimus, etionamida, tigeciclina, tazobactam, bazedoxifeno, priniberel, bifeprunox, 10 bapineuzumab, lecozotan, vabicaserin, rotigaptide, stamulumab, metilnaltrexona, bosutinib, alteplasa, tenecteplasa, meloxicam, tamsulosina, tiotropio, salbutamol, fenoterol, nevirapina, tipranavir, duloxetina, pramipexol, dipiridamol, naproxeno, bevacizumab, trimetoprima, sulfametoxzol, benzafibrato, ibandronato, micofenolato de mofetilo, enfuvirtida, trastuzumab, saquinavir, gransetrón, mefloquina, benserazida levodopa, epoetina beta, filgrastim, dornasa alfa, isotretinoína, oseltamivir, erlotinib, ketorolaco, torasemida, valganciclovir, diazepam, tretinoína, 15 nefinavir, capecitabina, orlestata, daclizumab, tocilizumab, ocrelizumab, alegritazar, pertuzumab, nicaraven, omalizumab, risedronato, fexofenadina, zolpidem, dolasetrón, leflunomida, irbesartán, clindamicina, fluorouracilo, leuprolide, rasburicase, oxaliplatino, hialuronato, telitromicina, glargina, enoxaparina, ciclopirox, clopidogrel, riluzol, ácido poli-L-láctico, docetaxel, alfuzosina, glimepirida, cloroquina, mepenzolato, clomifeno, desmopresina, meperidina, prednicarbato, gliburida, ergocalciferol, metanamina, hidrocortisona, betaxolol, furosemida, indapamida, 20 ambenonium, nilutamida, metronidazol, desipramina, hidroxichloroquina, rifapentina, milrinona, diflorasona, rifampicina, tiludronato, pentazocina, pentoxifilina, ácido hialurónico, benzalconio, activador del plasminógeno tisular, inmunoglobulina contra el CMV, glucocerebrosidasa, trimetrexato, porfímero, tiotepa estéril, amifostina, doxorubicina, 3TC, daunorrubicia, cidofovir, carmustina, mitoxantrona, inhibidor de la proteasa del VIH, agonista de la dopamina DA1, carbamazepina, sermorelina, péptido de la GP IIb/IIIa, palivizumab, talidomida, infliximab, 25 fomivirsene, doxiciclina, sevelamero, modafinilo, globulina antitimocitos, inmunoglobulina antihepatitis B, amprenavir, citarabina, zanamivir, bexaroteno, somatropina, zonisamida, verteporfin, colesevelam, inhibidor directo de la trombina, trombina, factor antihemofílico, metilfenidato, trióxido de arsénico, coriogonadotropina alfa, ácido hialurónico, epivir, retrovir, ziagen, bivalirudina, intrón, alemtuzumab, triptorelin, nesiritida, proteína osteogénica, tenofovir disoproxil, bosentan, antagonista del receptor de endotelina, dexmetilfenidato, agonista de los receptores 30 5HT 1B/1D, Y2B8, secretina, treprostinil, oxibato de sodio, prasterona, adefovir dipivoxil, mitomicina, adalimumab, alefacept, agalsidasa beta, laronidasa, gemifloxacina, tositumomab, yodo, inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, palonosetron, nitrato de galio, efalizumab, risperidona, fosamprenavir, abarelix, tadalafilo, cetuximab, cinacalcet, trospium, rifaximina, azacitidina, emtricitabina, erlotinib, natalizumab, eszopiclona, palifermina, aptanib, clofarabina, iloprost, pramlintida, exenatida, galaprase, hidralazina, sorafenib, lenalidomida, ranolazina, naltrexona, 35 alglucosidasa alfa, decitabina, ranibizumab, efavirenz, emtricitabine, idursulfasa, fentanilo OraVescent, panitumumab, telbivudina, aliskiren, eculizumab, ambrisentan, armadafinilo, lanreótida, sapropterina, rimantidina, valsartán, losartán, atorvastatina, y cuando sean aplicables, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores y formas de sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores. Con referencia los péptidos y proteínas, la invención tiene la intención de abarcar formas sintéticas, nativas, glucosiladas, no glucosiladas, pegiladas, y fragmentos y análogos 40 biológicamente activos de los mismos.

Agentes activos para su uso en la invención incluyen además ácidos nucleicos, como moléculas de ácido nucleico desnudas, ARNi, aptámeros, ARNsi, vectores, partículas virales asociadas, ADN o ARN plasmídico u otras construcciones de ácido nucleico de tipo adecuado para la transfección o transformación de células, es decir adecuados para la terapia genética incluyendo la antisentido, y células madre. Además, un agente activo puede comprender virus vivos atenuados o muertos adecuados para su uso como vacunas, como citomegalovirus, rabia, VIH, *S. pneumoniae*, fiebre del dengue, virus de Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental, hepatitis, malaria, tuberculosis, varicela zóster, gripe, herpes, difteria, tétanos, tos ferina, tos ferina acelular, papiloma humano, BCG, Hib-MenCY-TT y MenACWY-TT. El agente activo también puede comprender anticuerpos, tales como un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo monoclonal, tales como AcM anti-CD3, fragmento de anticuerpo ovino de unión a digoxina, AcM anti-VSR, AcM anti-TAC, o AcM anti-plaquetas. Otros medicamentos útiles incluyen aquellos relacionados en la obra «Physician's Desk Reference» (edición más reciente).

## **Experimental**

55 Los resultados demuestran que el dispositivo de acuerdo con la invención hace que sea posible aumentar la fracción de aerosol que puede ser inhalada por el paciente. El dispositivo proporciona un aumento del rendimiento de los generadores de aerosoles hasta el 50 % o más, y tan alto como el 95 %, en términos de la masa de aerosol inhalable. El dispositivo no influye en la duración de la nebulización y, por consiguiente, el dispositivo se puede utilizar para aumentar el caudal de aerosol administrado al paciente.

### Ejemplo 1

65 En este Ejemplo se midió una dosis administrada *in vitro* y la distribución de tamaños de las partículas (DTP) del dispositivo de la figura 1, utilizando una dosis de 400 mg de amikacina (125 mg/ml; 3,2 ml). Por lo tanto, se cuantificó el porcentaje de masa inhalada *in vitro* de sulfato de amikacina en la boquilla con una respiración de paciente

simulada. En las siguientes condiciones: El volumen corriente (VC) fue de 500 ml; la frecuencia respiratoria (FR) fue de 15 y la relación entre la inspiración y la expiración fue de 2:3. Se analizaron tres dispositivos. Además, se determinó una distribución de tamaños de las partículas (DTP) *in vitro*. El balance de masa se determinó al final del primer ciclo de ensayo de la masa inhalada. Los parámetros de la respiración del respirador se verificaron antes y después de los ciclos de ensayo de la masa inhalada. La disposición experimental se muestra en la figura 9.

#### 5 Resultados y comentario

10 La figura 10 es un gráfico apilado que muestra el balance de masa del 98% tras un ciclo. Se puede observar que se administró el 86 %, según la medición mediante el procedimiento de lavado y elución descrito en este documento, y que el 5 % y el 6 % permanecieron en la cámara y en la pieza en T, respectivamente.

15 La figura 11 es un gráfico que muestra los perfiles de respiración, que son comparables antes y después de las pruebas. Esto significa que, ventajosamente, el uso del dispositivo y los procedimientos asociados de la presente invención no influyen ni cambian el patrón ni las características de respiración del paciente.

20 La figura 12 es un gráfico de barras correspondiente a tres dispositivos de acuerdo con el ejemplo 1, que muestra el porcentaje de masa inhalada administrado por el dispositivo. En términos generales, se logró una masa inhalada media del 87% en la boquilla para el patrón de respiración simulado, con una buena reproducibilidad.

25 La figura 13 es un gráfico que muestra la distribución de tamaños de las partículas (DTP) en la boquilla. Se observó un DTP comparable entre los tres dispositivos portátiles, con una buena reproducibilidad.

30 Se midió un diámetro aerodinámico medio de la masa (DAMM) de las partículas de aerosol entre 3,7 y 3,8 en la boquilla para los tres dispositivos portátiles. Una fracción de partículas finas de menos de 5 micrómetros ( $FPF_{< 5.0 \mu m}$ ) fue de aproximadamente el 66 %, y una dosis de partículas finas de menos de 5 micrómetros ( $DPF_{< 5.0 \mu m}$ ) fue de aproximadamente 240 mg.

#### Ejemplo 2

35 En este ejemplo, se midió la masa inhalada, y los tiempos de nebulización, para un dispositivo de la presente invención, como se ilustra en la figura 1, en tres orientaciones diferentes con respecto al eje central AA: -45 grados, 0 grados y 45 grados, es decir, inclinado hacia el paciente simulado, en posición vertical, e inclinado alejándose del paciente simulado, respectivamente. Dado que el puerto de salida de aerosol está inclinado formando un ángulo hacia arriba (véase la figura 1) de aproximadamente 20°, esto se tradujo en que la boquilla está formando un ángulo de aproximadamente -25°, 20° y 65° respectivamente. Las condiciones de ensayo fueron tales como las descritas en el ejemplo 1. Para la prueba se usaron tres dispositivos, que comprenden nebulizadores Aerogen, como se representa en las figuras 1 y 6.

#### 40 Resultados y comentario

45 Los tiempos de nebulización como función de la orientación (promedio de tres dispositivos) fueron los siguientes: -45 = 10 minutos; 0 = 12 minutos y 45 = 11 minutos. Se encontró que los nebulizadores tenía un caudal estimado de aproximadamente 0,36 ml/min (nebulizador n.º 1); 0,25 ml/min (nebulizador n.º 2); 0,36 ml/min (nebulizador n.º 1). La figura 14 es un gráfico de barras que muestra el balance de masa para las tres orientaciones. Como se puede observar, alrededor del 78 % de la masa de aerosol se depositó sobre el filtro inspiratorio (como sustituto del sistema pulmonar del paciente) para el dispositivo en la inclinación de 0°, mientras que las dos orientaciones de 45° dieron como resultado aproximadamente el 71 % y el 74 % de depósito. La masa recuperada total promedio fue de aproximadamente el 99 % para el dispositivo con inclinación de 0°, mientras que las dos orientaciones de 45° dieron como resultado aproximadamente el 95 % y el 97 %. El depósito en la boquilla, el filtro inspiratorio, la cámara de aerosolización, el nebulizador y la pieza en T se presentan en el gráfico para cada orientación.

55 Las figuras 15A y 15B son gráficos de dosis administrada (boquilla) en función del caudal (figura 15A) y el tamaño de partícula en diámetro medio en volumen (Figura 15B) para una formulación de amikacina aerosolizada con un dispositivo de la presente invención; y la figura 16 es un gráfico de contorno de los datos presentados en las figuras 15. El porcentaje administrado se midió en la boquilla como porcentaje de solución de amikacina nominal (como 3,2 ml de solución). El caudal se muestra en ml por minuto, y el tamaño de partícula en micrómetros. El dispositivo de aerosolización era sustancialmente como se representa en la figura 1.

60 Aunque la presente invención se ha descrito con detalle con respecto a ciertas versiones preferidas de la misma, otras versiones son posibles, y alteraciones, permutaciones y equivalentes de la versión mostrada resultarán evidentes para los expertos en la materia una vez leída la memoria descriptiva. Además, se ha utilizado cierta terminología con propósitos de claridad descriptiva y no para limitar la presente invención. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas no deben limitarse a la descripción de las versiones preferidas presentadas en este documento y deben incluir la totalidad de las mencionadas alteraciones, permutaciones y equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de transferencia de aerosol (10) que comprende una cámara de acumulación de aerosol conformada (12) que presenta un eje vertical central (AA), un extremo superior (12A) y un extremo inferior (12C), presentando la cámara (12) una dimensión principal, comprendiendo el extremo superior (12A) un puerto del nebulizador (24) y un puerto del aplicador para el paciente (26), comprendiendo el extremo inferior (12C) un puerto de entrada de aire (20), en donde el puerto de entrada de aire (20) está orientado de forma que no quede alineado con dicho eje vertical central (AA), comprendiendo además dicho puerto de entrada de aire (20) una válvula (32), un cuerpo envolvente exterior (50), que rodea sustancialmente al menos dicho extremo inferior (12C) de la cámara de acumulación de aerosol (12), presentando el cuerpo envolvente exterior (50) uno o más pasos de entrada de aire (56) alrededor de una periferia del mismo, en donde dicho uno o más pasos de entrada de aire (56) está por encima de dicho puerto de entrada de aire (20), encontrándose dicho puerto del aplicador para el paciente (26) en conexión para circulación de fluidos con un dispositivo de aplicación al paciente (16), y un puerto de escape de aerosol (104) situado en una posición intermedia a dicho dispositivo de aplicación al paciente (16) y a dicho puerto del aplicador para el paciente (26), y en el que el dispositivo está adaptado para nebulizar un medicamento por dicho puerto del nebulizador (24) generando un penacho de aerosol, y la cámara de acumulación (12) está configurada y dimensionada de manera que, tras una inhalación por un paciente, el aire ambiente se introduce en el dispositivo (10) a través del paso de entrada de aire (56), de allí pasa a la cámara de acumulación de aerosol (12) por la que fluye en contracorriente a dicho penacho de aerosol, administrando de ese modo el aerosol al paciente de forma eficaz.
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cámara de acumulación (12) comprende una forma ahusada con una sección transversal circular, preferentemente en el que la cámara de acumulación de aerosol (12) comprende una forma cónica, preferentemente en el que la cámara de acumulación de aerosol (12) comprende una forma troncocónica, preferentemente en el que la cámara de acumulación de aerosol (12) comprende una forma de bipirámide truncada.
3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho puerto de entrada de aire (20) está orientado aproximadamente a noventa grados de dicho eje vertical central (AA).
4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye además un generador de aerosol (14).
5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el generador de aerosol (14) comprende una malla vibratoria.
6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el generador de aerosol comprende una malla vibratoria con accionamiento piezoelectrónico (70).
7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el medicamento comprende un antibiótico, preferentemente amikacina.
8. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el medicamento comprende una vacuna.
9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el generador de aerosol (14) comprende un nebulizador ultrasónico.
10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cuerpo envolvente exterior (50) es generalmente cilíndrico.
11. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el cuerpo envolvente exterior (50) comprende además un depósito de gas (59), dispuesto alrededor de un extremo inferior del mismo.
12. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye además un dispositivo de aplicación al paciente (16).
13. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el puerto de escape de aerosol (104) comprende una válvula.
14. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el puerto de escape de aerosol (104) comprende al menos un orificio.
15. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el orificio comprende además un medio de filtración, que cubre dicho orificio.

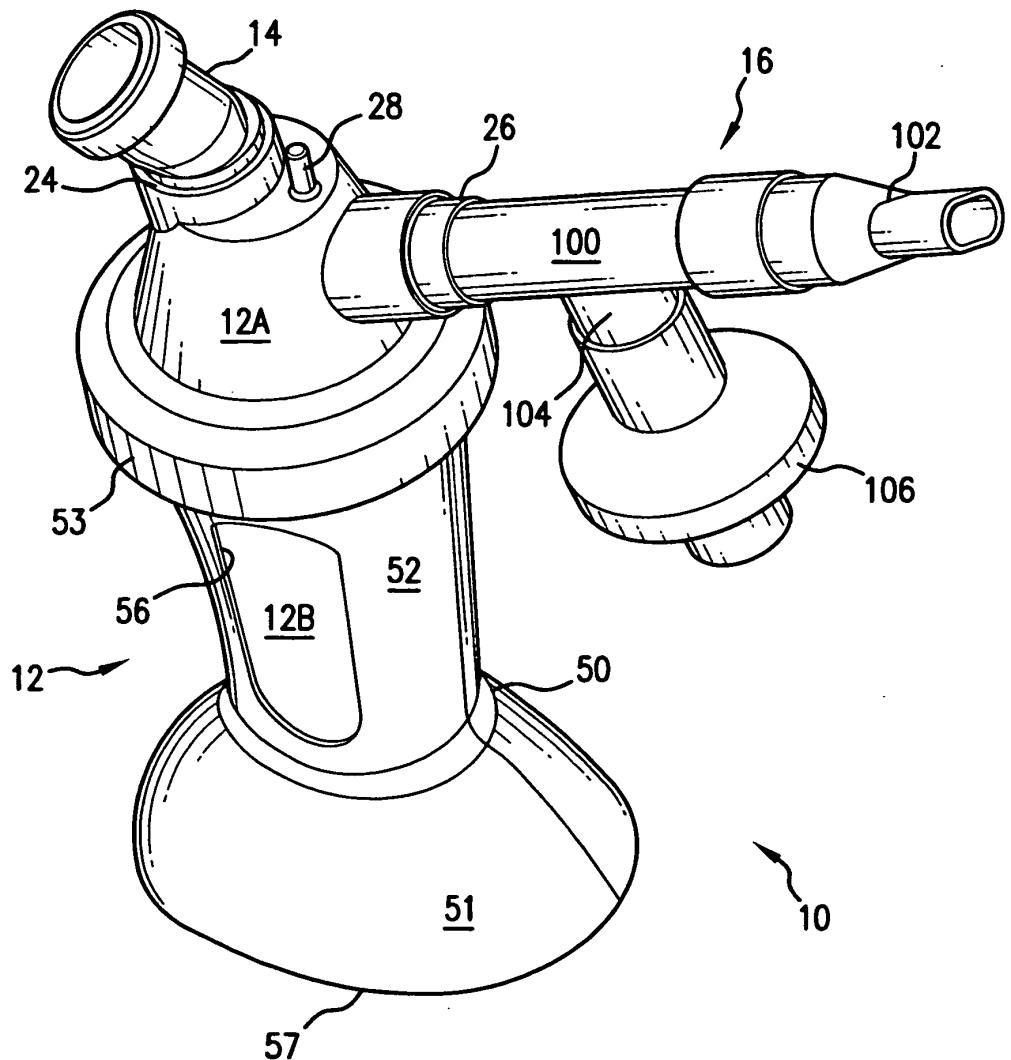


FIG. 1

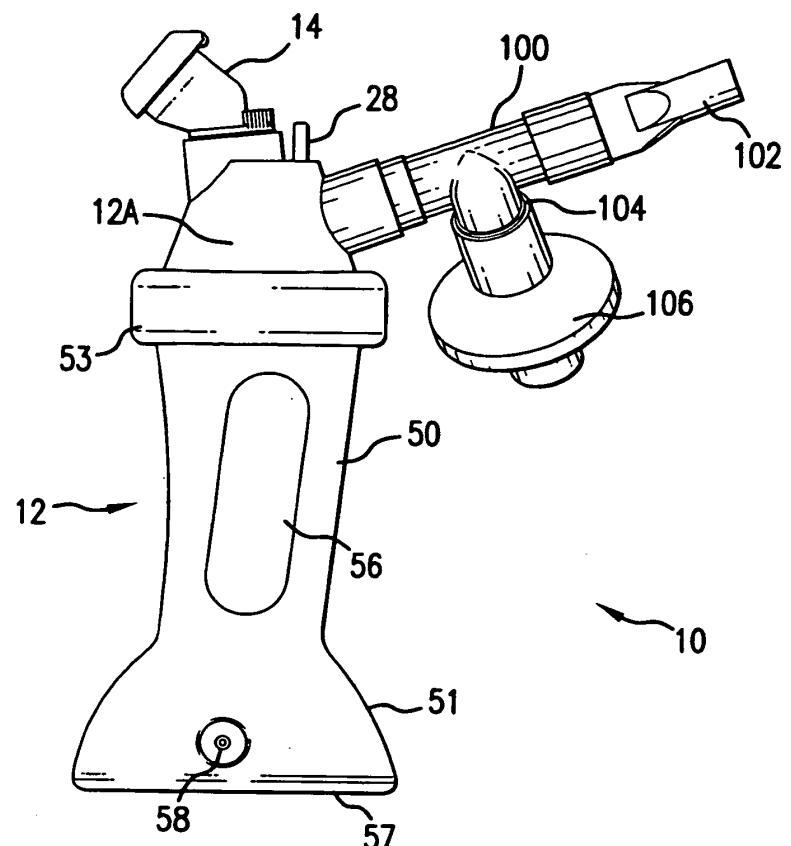


FIG.2

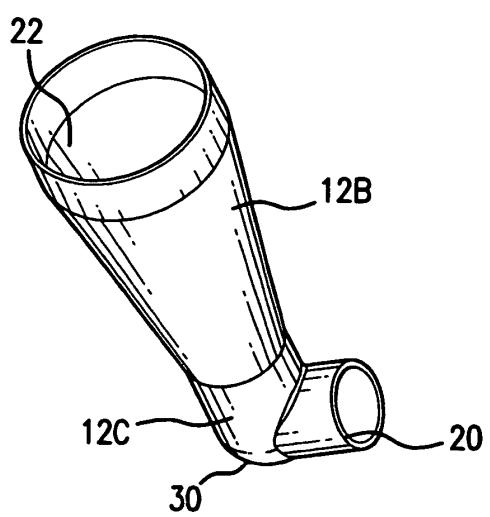


FIG.4

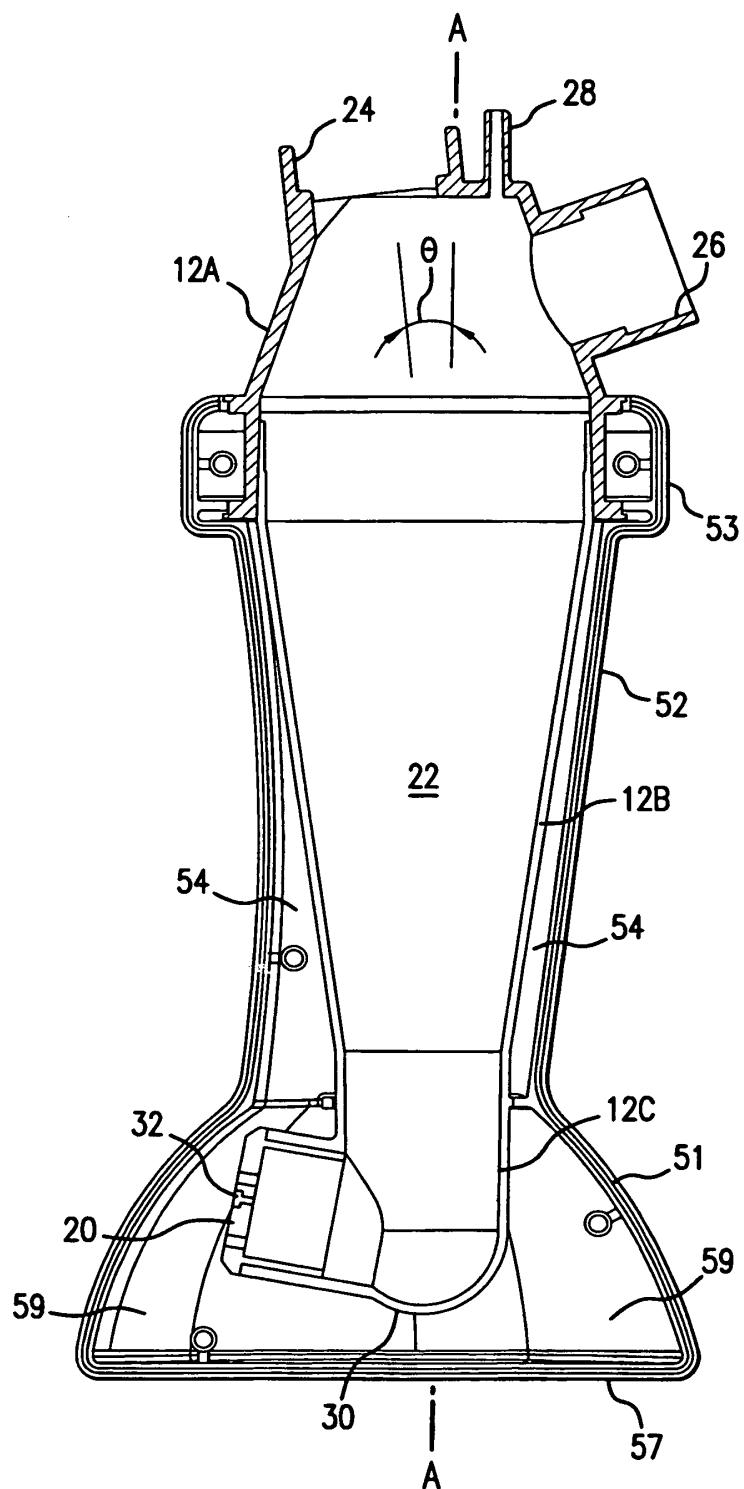
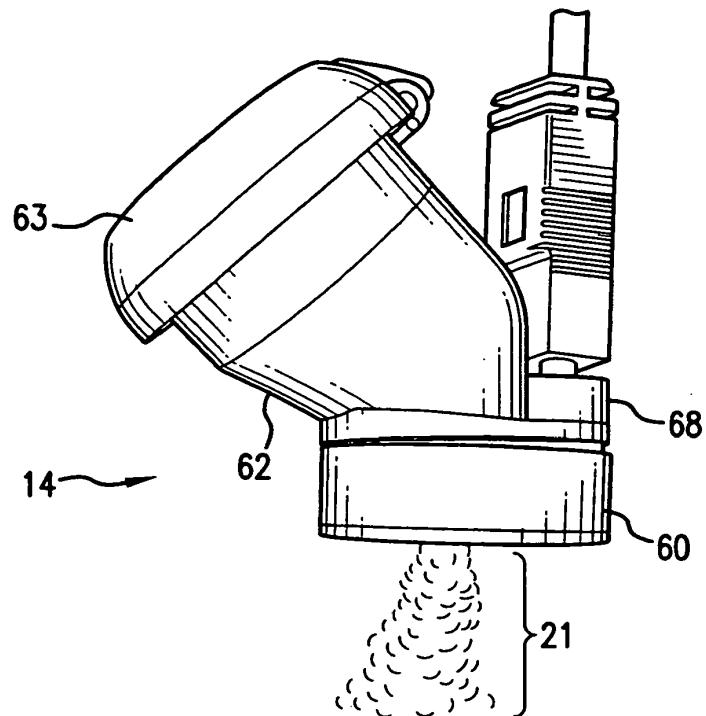
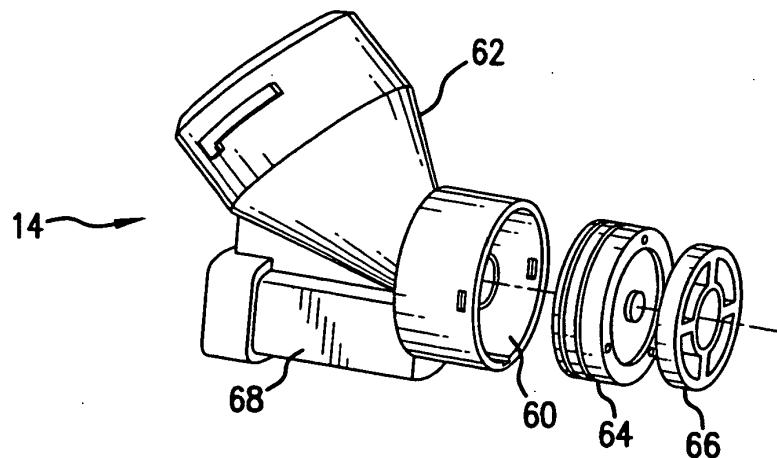


FIG.3



**FIG. 5**



**FIG. 6**

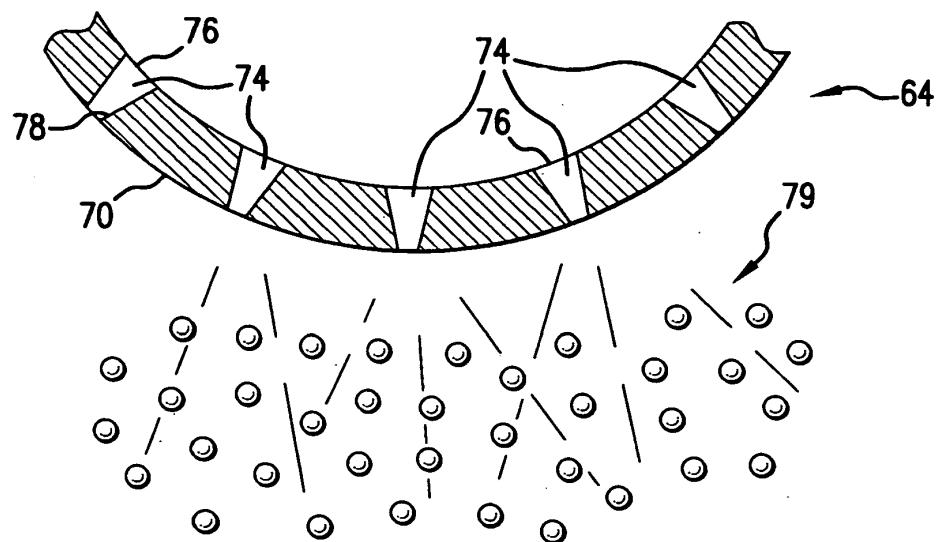


FIG. 7

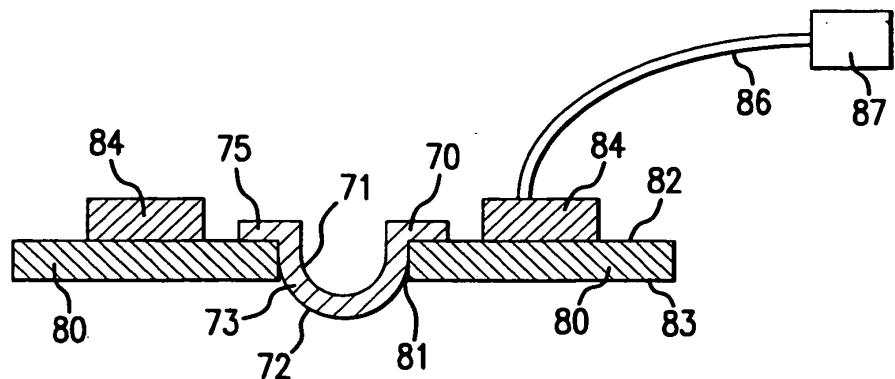
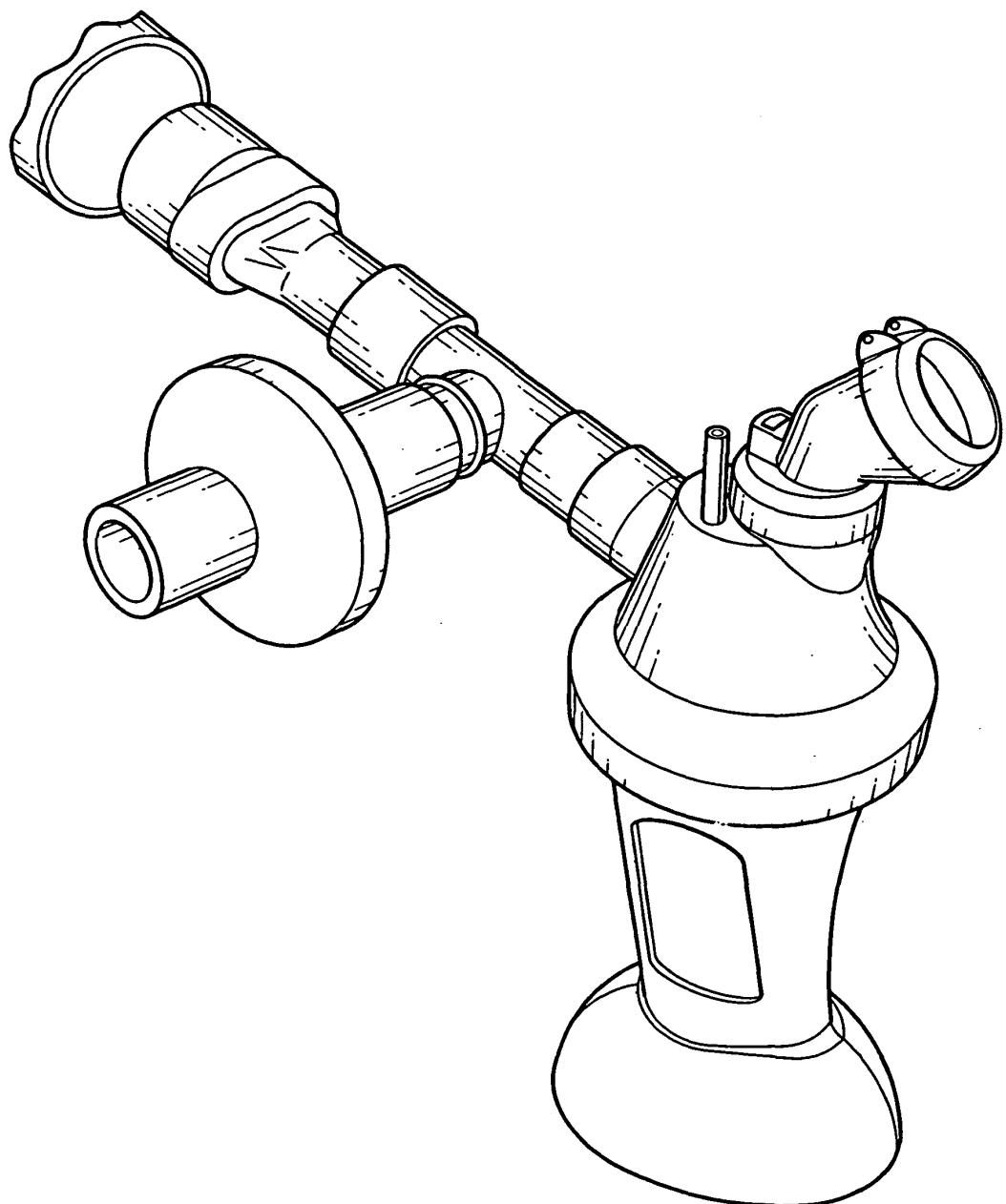


FIG. 8

ES 2 452 935 T3



**FIG.9**

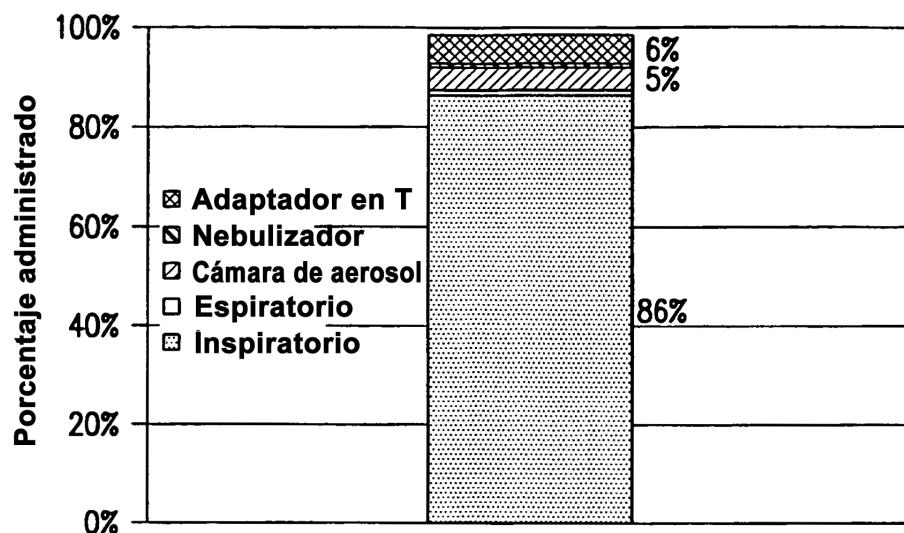


FIG. 10

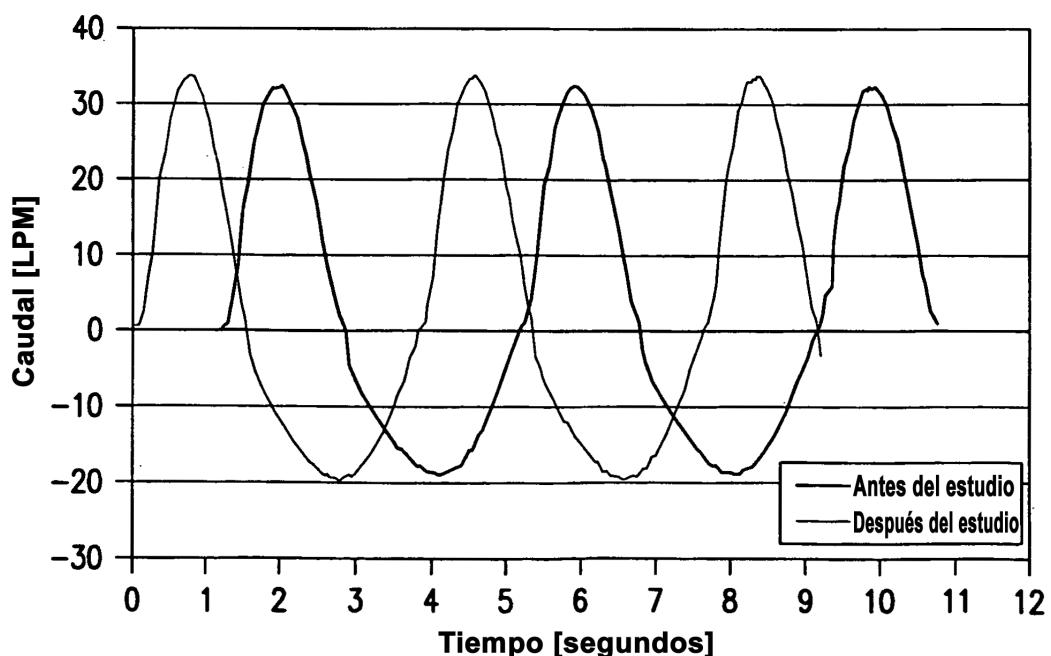


FIG. 11

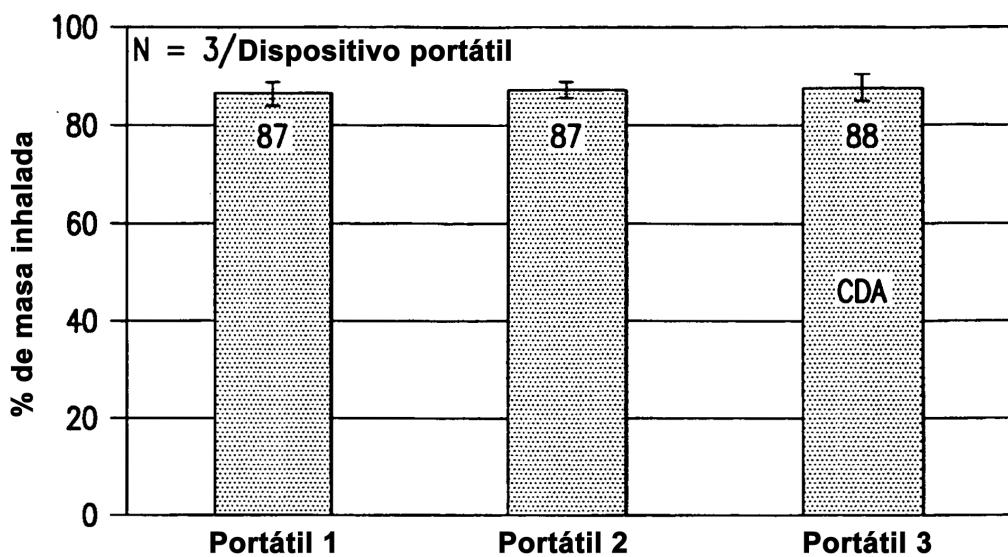


FIG. 12

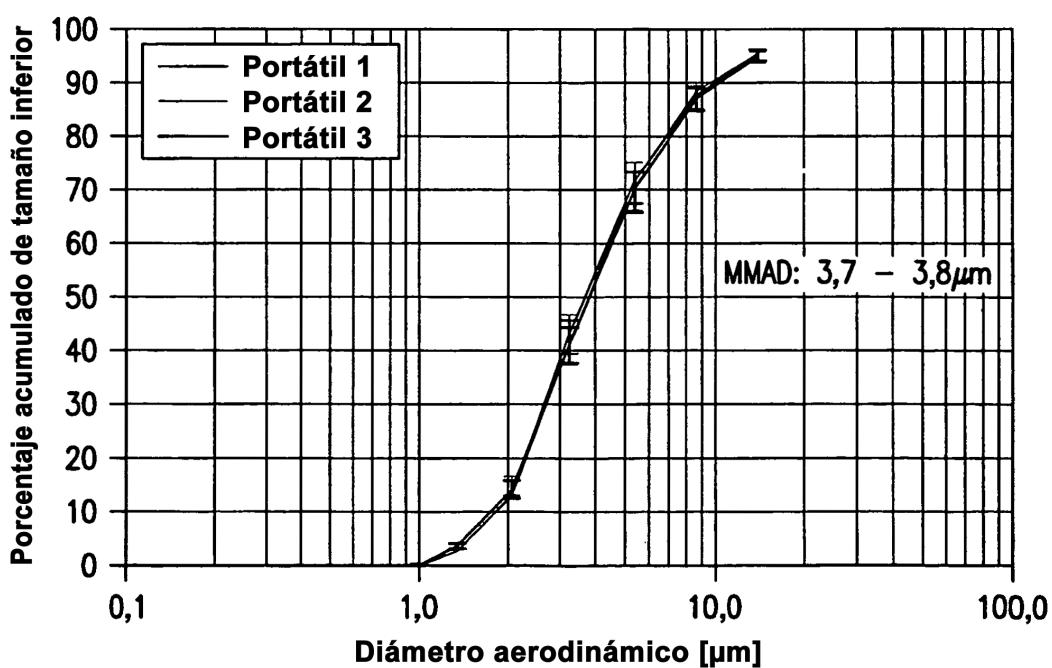


FIG. 13

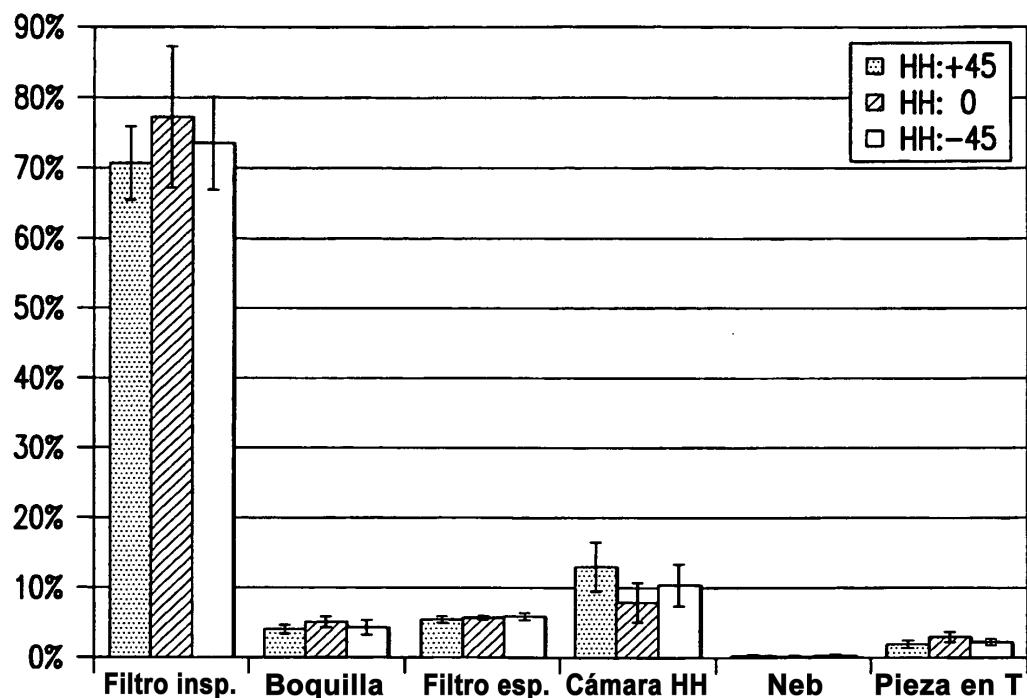


FIG. 14

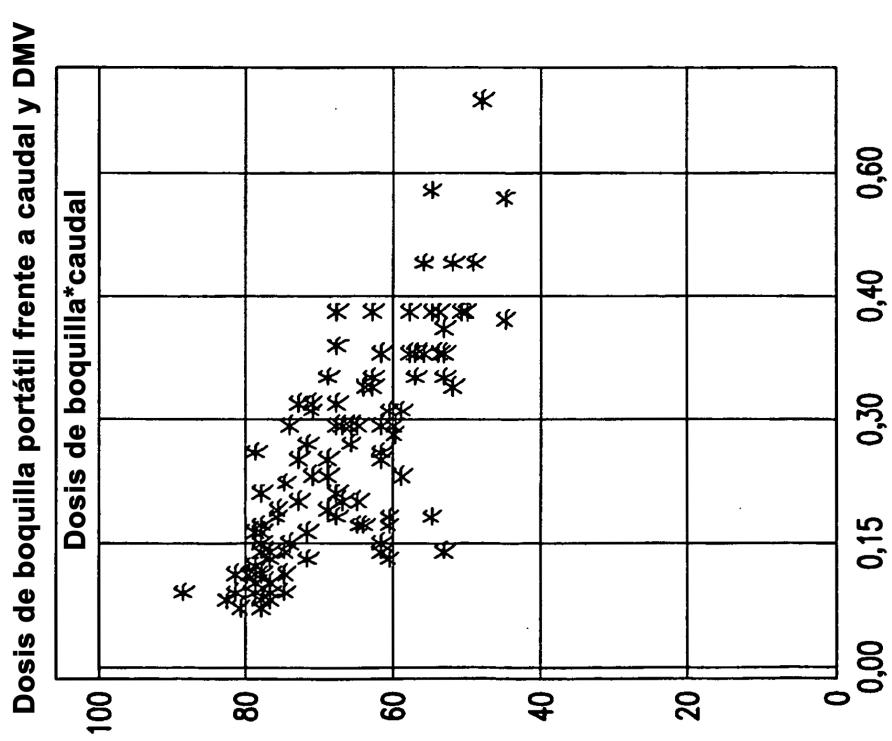


FIG. 15A

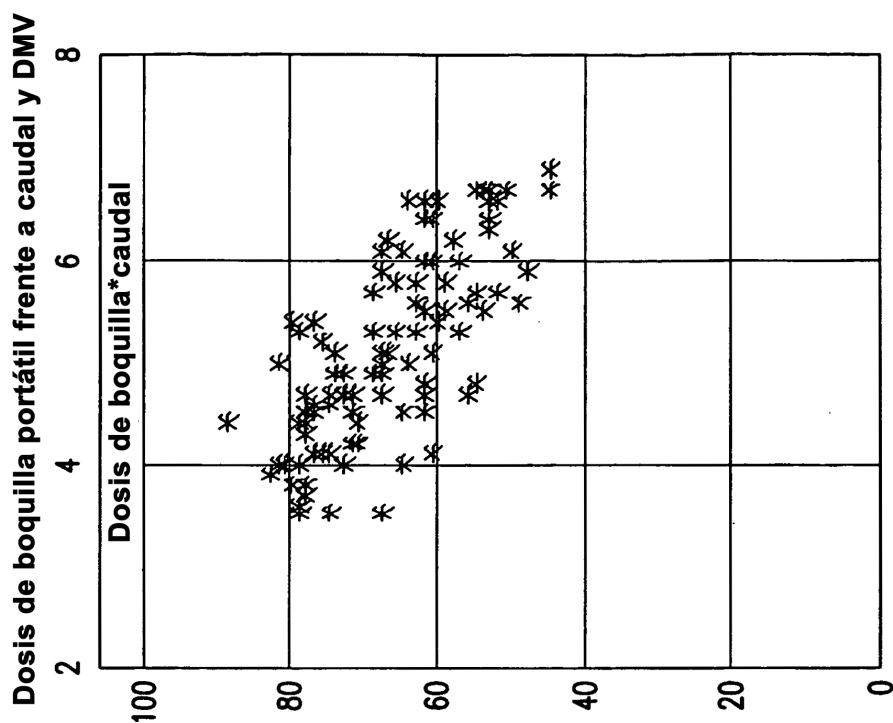
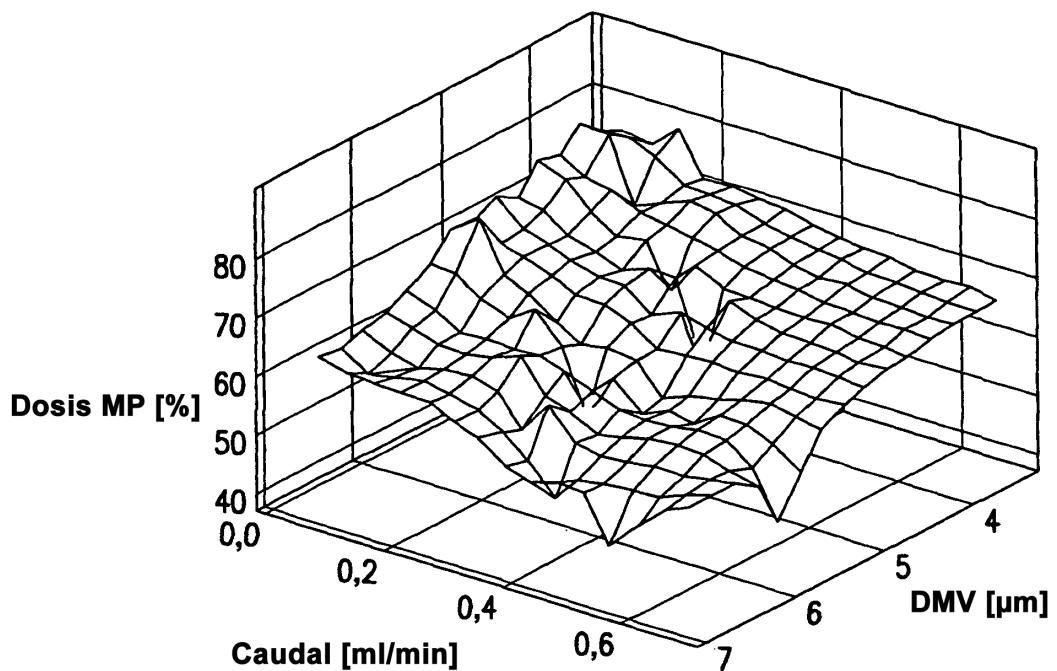


FIG. 15B

**Gráfico de superficie de dosis portátil:  
entregada tras boquilla frente a caudal y DMV**



**FIG. 16**