

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 077**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2009 PCT/EP2009/052375**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO10097119**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09779099 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2401013**

54 Título: **Dispositivo de inhalación de aerosol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.08.2017**

73 Titular/es:

**PARI GMBH SPEZIALISTEN FÜR EFFEKTIVE  
INHALATION (100.0%)  
Moosstrasse 3  
82319 Starnberg, DE**

72 Inventor/es:

**LUBER, MARTIN;  
BOEHM, ANDREAS;  
SCHUSCHNIG, UWE y  
KRÜNER, AXEL**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 628 077 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 inhalación de aerosol

**Campo de la invención**

5

La invención se refiere a un dispositivo de inhalación de aerosol (nebulizador).

**Antecedentes de la técnica**

10 Las enfermedades y los estados que afectan a los senos paranasales o tanto a la cavidad nasal como a los senos paranasales, en particular formas agudas y crónicas de rinosinusitis, están aumentando en incidencia y prevalencia en muchos países y regiones del mundo, incluyendo Europa y los Estados Unidos. Estos estados pueden estar asociados con síntomas significativos y tener un impacto negativo sobre la calidad de vida y el funcionamiento diario.

15 El procedimiento más comúnmente usado para administrar medicación en la cavidad nasal es una botella flexible o una bomba pulverizadora dosificadora que nebuliza volúmenes de 50 a 140  $\mu$ l por descarga. Sin embargo, estudios que investigan el patrón de depósito *in vivo* de gotitas administradas mediante una bomba pulverizadora dosificadora indican que la distribución local es principalmente en la parte anterior de la cavidad nasal, dejando grandes partes de la cavidad nasal sin exponer al fármaco (véase Suman *et al.*, "Comparison of nasal deposition and clearance of aerosol generated by a nebulizer and an aqueous spray pump", *Pharmaceutical Research*, vol. 16, n.º 10, 1999). Además, los fármacos aplicados mediante pulverizaciones nasales con bomba se eliminan muy rápido de la nariz, aceptándose como normal un tiempo de aclaramiento promedio de entre 10 y 20 minutos (véase C. Marriott, "Once-a-Day Nasal Delivery of Steroids: Can the Nose Be Tricked?" *RDD Europe 2007, proceedings*, p. 179-185). La rápida velocidad de aclaramiento de la nariz y las dificultades para superar estas desventajas mediante un aumento de la viscosidad de la disolución también se han descrito por Pennington *et al.* ("The influence of disolution viscosity on nasal spray deposition and clearance", *Intern. Journal of Pharmaceutics*, 43, p. 221-224, 1988). Sin embargo, esos intentos solo tuvieron éxito para mejorar la retención de fármacos en la nariz prolongando el tiempo de residencia, el tiempo hasta el aclaramiento de un 50 % de la dosis, hasta 2,2 horas. En consecuencia, el tratamiento eficaz de la mucosa nasal y paranasal por medio de un procedimiento para aumentar el tiempo de residencia sigue siendo un desafío. Mientras que la mucosa de la cavidad nasal es una diana viable para fármacos administrados localmente formulados como pulverizaciones nasales, las formulaciones líquidas no acceden fácilmente a los senos y el complejo osteomeatal. En el caso de aerosoles de partículas relativamente gruesas, tales como pulverizaciones nasales convencionales, el depósito sobre la mucosa de los senos es insignificante, e incluso aerosoles de partículas más finas, tales como los generados por nebulizadores, presentan un grado muy bajo de depósito en los senos.

El motivo principal de la falta de acceso de un aerosol inhalado a los senos es anatómico: en contraposición a la cavidad nasal, los senos no se ventilan de manera activa. Estos últimos están conectados a las fosas nasales por medio de pequeños orificios denominados ostium, cuyo diámetro es típicamente del orden de solo aproximadamente 0,5 a 3,0 mm. Cuando se inhala aire a través de la nariz y pasa a través de las fosas nasales al interior de la tráquea, hay solo muy poco flujo convectivo en el interior de los ostium.

Para abordar la necesidad de dispositivos y procedimientos que son más eficaces en la administración de un aerosol en el complejo osteomeatal y los senos paranasales, se sugirió en el documento WO 2005/023335 que deben lograrse determinadas características de tamaño de partícula y vorticidad para que la mayoría de una formulación de fármaco aerosolizado alcance las cavidades nasales profundas y los senos. Además, el documento WO 2004/020029 divulga un generador de aerosol que comprende un nebulizador y un compresor que suministra una corriente vibratoria de aire al nebulizador. Al usar este generador de aerosol, el flujo de aerosol principal suministrado a la nariz de un paciente se superpone por fluctuaciones de presión para mejorar la eficacia del depósito del aerosol en los senos paranasales. Este documento describe además que el aerosol emitido desde el nebulizador debe introducirse a través de una narina por medio de un aplicador nasal apropiado con el velo del paladar cerrado, y que la narina contralateral debe cerrarse mediante un dispositivo de resistencia al flujo apropiado.

Se logró una mejora adicional sustancial a través de la enseñanza del documento EP 1 820 493 A2 según el cual el depósito sinonasal de un aerosol vibratorio puede aumentarse significativamente si se garantiza que la fluctuación de presión mantiene una determinada amplitud, tal como una diferencia de presión de al menos aproximadamente 5 mbar. Las frecuencias usadas son de aproximadamente 20 Hz a 60 Hz.

No obstante, todavía es solo una fracción de cualquier aerosol la que puede administrarse al área diana sinonasal mediante los procedimientos conocidos hoy en día. Además, existe el problema en los procedimientos conocidos de que las vibraciones u oscilaciones de presión superpuestas sobre el flujo del aerosol principal dan lugar a un mayor impacto del aerosol sobre las paredes del generador de aerosol y/o la entrada de la nariz, lo que se traduce en una salida de aerosol reducida y, en consecuencia, en un tratamiento terapéutico menos eficaz. Además, sigue existiendo la necesidad de un dispositivo y procedimiento de inhalación de aerosol simplificado, que elimine la necesidad de un dispositivo de resistencia al flujo adicional y el cierre del velo del paladar.

## Sumario de la invención

Un objetivo de la divulgación es proporcionar un procedimiento para hacer funcionar un dispositivo de inhalación de aerosol que puede aumentar la fracción de cualquier aerosol administrado en la zona diana sinonasal y produce una mayor salida de aerosol, ofreciendo en consecuencia un tratamiento terapéutico más eficaz. La invención tiene por objeto proporcionar un dispositivo de inhalación de aerosol que implementa este procedimiento. Este objetivo se logra mediante un dispositivo con las características técnicas de la reivindicación 1. Se deducen modos preferentes de realización de la invención a partir de las reivindicaciones dependientes.

La divulgación proporciona un procedimiento para hacer funcionar un dispositivo de inhalación de aerosol, que comprende las etapas de transportar una determinada cantidad de un aerosol a una ubicación deseada fuera de dicho dispositivo y hacer vibrar el aerosol transportado cuando ha alcanzado dicha ubicación deseada. Preferentemente, el aerosol transportado se hace vibrar solo cuando ha alcanzado dicha ubicación deseada. Como se usa en el presente documento, el término "vibración (pulsación, oscilación de presión) de un aerosol" se entiende como un cambio periódico de presión que se produce a una frecuencia predeterminada. Preferentemente, la vibración es regular, es decir, el intervalo de tiempo entre picos de presión es aproximadamente constante. La amplitud de las vibraciones también puede ser sustancialmente constante. Al hacer vibrar el aerosol a una frecuencia dada, la difusión del aerosol puede potenciarse significativamente, permitiendo un mejor acceso a ubicaciones que son difíciles de alcanzar con un flujo de aerosol a presión constante, tales como los senos paranasales. Adicionalmente, las diferencias de presión entre la cavidad nasal y los senos producen un flujo de aire y, con el mismo, la ventilación de los senos. El principio de aplicación de un aerosol vibratorio para conseguir un mayor depósito en los senos se ha descubierto recientemente y se describe, por ejemplo, en el documento WO 2004/020029.

Puesto que, de acuerdo con dicho procedimiento, el aerosol transportado se hace vibrar cuando ha alcanzado la ubicación deseada fuera del dispositivo de inhalación, el depósito fortuito de aerosoles en ubicaciones distintas de la deseada, inducido por dichas vibraciones, puede reducirse significativamente. En particular, el impacto de los aerosoles sobre las paredes del dispositivo de inhalación puede evitarse en gran medida, dando como resultado una pérdida reducida de aerosoles en el dispositivo y, en consecuencia, una mayor salida de aerosol en la ubicación deseada. Además, la nariz es un filtro de partículas muy eficaz con áreas de sección transversal estrechas, lo que da lugar a que una fracción elevada del aerosol vibratorio se deposite en las regiones nasales anterior y central (véase W. Möller *et al*, "Human Nasal DTPA Clearance and Systemic Absorption after Pulsating Aerosol Delivery Using the Pari Sinus", RDD 2008, p. 553-556). Por tanto, se usa un flujo de aire constante bajo para transportar el aerosol al interior de la nariz y, luego, se hace vibrar en proximidad estrecha de los ostium, mejorando la fracción de aerosol administrada en los senos paranasales.

En un modo de realización, el procedimiento de la divulgación comprende además una etapa de generar dicha cantidad determinada de aerosol en dicho dispositivo, en el que la generación de aerosol se detiene antes de la etapa de hacer vibrar el aerosol. De este modo, puede usarse un único dispositivo tanto para la generación como para el transporte del aerosol, permitiendo una configuración del dispositivo sencilla y compacta. Además, al detener la generación de aerosol antes de que se induzca una vibración, puede evitarse un posible efecto de la vibración sobre el procedimiento de generación de aerosol.

En un modo de realización adicional, la generación de aerosol se detiene antes de la etapa de transportar el aerosol a dicha ubicación deseada fuera del dispositivo. Este enfoque permite un control preciso de la cantidad de aerosol que queda dentro del dispositivo tras haberse llevado a cabo la etapa de transporte. En particular, puede generarse en primer lugar en el dispositivo de inhalación una determinada cantidad de un aerosol que se considera suficiente para permitir un tratamiento eficaz de una zona diana particular y después, tras haberse detenido la generación de aerosol, transportarse a la ubicación deseada fuera del dispositivo. De este modo, el aerosol puede dosificarse con un grado alto de exactitud, reduciendo el desperdicio de material y reduciendo el riesgo de infradosificar el aerosol. El transporte de aerosol puede detenerse cuando el dispositivo de inhalación se ha vaciado del aerosol generado. De esta manera, puede garantizarse que casi no queda aerosol dentro del dispositivo cuando se efectúa la vibración. Por tanto, puede evitarse de manera fiable cualquier impacto del aerosol sobre las paredes interiores del dispositivo durante la etapa de hacer vibrar el aerosol, reduciendo adicionalmente de ese modo la pérdida de aerosol en las paredes del dispositivo. Para hacer que esta etapa de vaciar el dispositivo sea corta, por ejemplo, dentro de un intervalo de tiempo de 0,1 a 1,0 s, el dispositivo de inhalación tiene preferentemente un volumen relativamente pequeño que va a llenarse con el aerosol, tal como, por ejemplo, de 0,5 a 200 ml.

En un modo de realización, la generación de aerosol se detiene cuando el dispositivo de inhalación, específicamente un espacio interior dentro del dispositivo que es accesible al aerosol, se llena con el aerosol generado.

El aerosol puede generarse a una primera velocidad de flujo en la etapa de generación de aerosol y transportarse a una segunda velocidad de flujo en la etapa de transporte del aerosol, en la que la segunda velocidad de flujo puede ser diferente de la primera velocidad de flujo. En este caso, la velocidad de flujo puede ajustarse por separado y optimizarse tanto para la generación como para el transporte del aerosol. La primera y la segunda velocidad de flujo pueden seleccionarse para que sean de no más de aproximadamente 10 l/min, no más de aproximadamente

5,0 l/min, y no más de aproximadamente 3,0 l/min, respectivamente. La segunda velocidad de flujo puede seleccionarse para que sea mayor que la primera velocidad de flujo. Además, de acuerdo con la presente invención, la segunda velocidad de flujo puede elegirse para que exceda los intervalos especificados anteriormente y sea mayor de 10 l/min. De esta manera, el tiempo requerido para la etapa de transporte del aerosol puede reducirse, permitiendo un tratamiento terapéutico rápido y eficaz. En un modo de realización, la segunda velocidad de flujo es menor de 60 l/min, preferentemente menor de 30 l/min.

Pueden producirse aerosoles que presentan velocidades de flujo relativamente bajas de hasta 5 l/min mediante nebulizadores que no requieren una corriente de aire o gas para nebulizar un líquido. Por ejemplo, los nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores electrónicos de membrana vibratoria son dispositivos adecuados para este propósito. Pueden lograrse velocidades de flujo del aerosol que son mayores de 5 l/min por ejemplo con el uso de nebulizadores de chorro. Para el uso de un nebulizador electrónico de membrana vibratoria puede mencionarse que este tipo de dispositivo nebulizador solo genera el aerosol y no influye sobre la vibración del aerosol, que se proporciona al aerosol transportado cuando ha alcanzado una ubicación deseada fuera de dicho dispositivo. Estas dos clases de tipos de vibración están separadas una de otra y pueden diferir en sus parámetros, tales como amplitudes, frecuencia, forma de ondas y oscilación.

En un modo de realización, el transporte de aerosol se detiene cuando dicha cantidad determinada de aerosol ha alcanzado dicha ubicación deseada. Por tanto, la velocidad de flujo del aerosol es sustancialmente cero en el momento en el que se induce una vibración en el aerosol transportado. Este enfoque permite un posicionamiento preciso del aerosol y, además, reduce la pérdida de aerosol que se produce durante el procedimiento de transporte.

La duración de la etapa de hacer vibrar el aerosol puede ser igual o inferior a 15,0 s y preferentemente se sitúa en el intervalo de 0,1 a 15,0 s, más preferentemente en el intervalo de 0,1 a 10,0 s, incluso más preferentemente en el intervalo de 0,1 a 1,0 s y aún más preferentemente en el intervalo de 0,5 a 1,0 s.

En un modo de realización, la ubicación deseada es el aparato respiratorio (nariz, boca, tráquea y/o pulmón, con sus vías respiratorias altas y/o bajas).

Para una aplicación en el aparato respiratorio, el elemento de adaptación entre el dispositivo de inhalación y el paciente puede diferir y seleccionarse para cada requisito, tal como una boquilla, una mascarilla facial o un tubo de ventilación (intubación), que se coloca en la boca del paciente, alrededor de la boca y/o la nariz del paciente, o en la laringe del paciente.

En un modo de realización, la ubicación deseada es la cavidad nasal o la mucosa en la nariz. Una zona diana que vaya a tratarse terapéuticamente puede ser la cavidad nasal, la mucosa en la nariz, el complejo osteomeatal o un seno paranasal. Los senos paranasales consisten en cuatro pares de espacios o cavidades llenas de aire dentro de los huesos del cráneo y la cara. Se dividen en subgrupos que se denominan según los huesos bajo los que se encuentran: (1) los senos maxilares, también denominados antros, que están ubicados bajo los ojos, en la mandíbula superior; (2) los senos frontales, que se encuentran por encima de los ojos, en el hueso de la frente; (3) los senos etmoidales, situados entre la nariz y los ojos, hacia atrás en el cráneo; y (4) los senos esfenoidales, que están más o menos en el centro de la base del cráneo. Aunque la función primaria de los senos no está completamente clara, parece que disminuyen el peso relativo de la parte frontal del cráneo, calientan y humidifican el aire inhalado antes de que alcance los pulmones, aumentan la resonancia de la voz y quizá proporcionen una amortiguación frente a golpes en la cara.

La cavidad nasal y los senos paranasales están revestidos con mucosa. Las mucosas, o membranas mucosas, son revestimientos epiteliales cubiertos de moco. Las mucosas de la cavidad nasal y los senos paranasales se ven afectados a menudo por estados tales como alergias e infecciones, y el procedimiento de la presente divulgación proporciona medios mejorados para administrar aerosoles que comprenden agentes activos terapéuticamente útiles en estas membranas.

Como se ha mencionado anteriormente y se describe en detalle en el documento WO 2004/020029, un aerosol vibratorio entra en los senos paranasales tras la inhalación nasal en un grado mucho mayor que un aerosol convencional que tiene una presión sustancialmente constante, siempre que se seleccionen tamaños de partícula (es decir, gotita de aerosol) apropiados. Unos tamaños de partícula mayores darán lugar a poco depósito en los senos, pero a un mayor depósito sobre la mucosa nasal, mientras que tamaños de partícula muy pequeños permiten que las gotitas de aerosol entren en los senos después del gradiente de presión de un pulso de presión, pero también que salgan de los senos de nuevo sin depositarse en ellos.

Los senos paranasales, en circunstancias normales, están escasamente ventilados durante la respiración. La mayoría del intercambio de aire de los senos se produce mediante la difusión de aire a través de los *ostium*, mientras que se observa poco o nada de flujo convectivo. Si un aerosol, tal como un aerosol terapéutico generado mediante un nebulizador convencional, se inhala a través de la nariz, el aerosol fluirá a través de la cavidad nasal hasta las vías respiratorias bajas, si comprende partículas con un diámetro apropiadamente pequeño. Puesto que prácticamente no hay flujo activo al interior de los senos paranasales, muy poco o casi nada del aerosol se deposita

en ellos.

En cambio, un aerosol que vibra crea gradientes de presión transitorios periódicos que se extienden desde la cavidad nasal ventilada de manera activa a través de los *ostium* hasta los senos, y dichos gradientes provocan un corto periodo de flujo convectivo de aire y aerosol al interior de los senos hasta que la presión en los mismos se iguala con la presión de aire en la cavidad nasal. Una parte de las gotitas de aerosol que entran, por tanto, en los senos paranasales se deposita en los mismos sobre la mucosa. El grado en el que se deposita el aerosol depende, por ejemplo, del tamaño de la gotita. Por ejemplo, unas gotitas muy pequeñas, tales como gotitas por debajo de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, probablemente se expulsan de los senos durante la fase de pulsación posterior en la que la presión del aerosol, y por tanto la presión en la cavidad nasal, es menor que la presión dentro de los senos, y durante la cual se produce un flujo convectivo de aire desde los senos hasta la cavidad nasal. En el procedimiento de la presente divulgación, se usan preferentemente aerosoles con un tamaño de partícula (diámetro) en un intervalo de 1 a 10  $\mu\text{m}$ .

Preferentemente, el primer máximo del tamaño de partícula del aerosol es de alrededor de 2,5  $\mu\text{m}$  (mayor de 1  $\mu\text{m}$ ) y el segundo máximo es de alrededor de 0,1  $\mu\text{m}$ . En el estado actual de la técnica, estas partículas de aerosol pequeñas pueden generarse en cantidades pequeñas, por ejemplo con nebulización, secado por pulverización, electropulverización y/o procedimientos de separación. El aerosol usado puede tener un potencial elevado para llevar una cantidad suficiente de aerosol a dicha ubicación deseada. La presente invención funciona de manera similar con partículas de aerosol más pequeñas por debajo de 1  $\mu\text{m}$ .

Cuando la ubicación deseada es la cavidad nasal o la mucosa en la nariz y/o la zona diana que va a tratarse es la cavidad nasal, la mucosa en la nariz, el complejo osteomeatal o un seno paranasal, el procedimiento de la presente divulgación puede emplearse de forma particularmente ventajosa. En particular, dicho procedimiento permite un depósito altamente eficaz de aerosoles en los senos paranasales. Como se ha mencionado anteriormente, la vibración inducida en el aerosol potencia la difusión del aerosol. Puesto que la cavidad nasal comprende regiones con áreas de sección transversal muy pequeña, la eficacia de filtración de la nariz aumenta al incrementarse la difusión. Este mecanismo hace que un aerosol vibratorio se filtre más eficazmente por la cavidad nasal que un flujo constante de aerosol, dando como resultado un aumento del depósito de aerosoles en la nariz central. Estos aerosoles no alcanzan los senos paranasales y, por tanto, no contribuyen a un tratamiento terapéutico de esta zona particular. Sin embargo, de acuerdo con el procedimiento de la presente divulgación, el aerosol transportado solo se hace vibrar cuando ha alcanzado la ubicación deseada, es decir, en este caso, la parte de la cavidad nasal en donde están ubicados los *ostium*, cuando se pretende un tratamiento terapéutico de los senos paranasales. De esta manera, el aerosol puede transportarse a la parte deseada de la cavidad nasal con un flujo normal, es decir, no vibratorio, de modo que la pérdida de aerosoles en la cavidad nasal puede mantenerse en un mínimo. Por otro lado, una vez que el aerosol ha alcanzado la posición prevista, se inducen vibraciones para efectuar un depósito eficaz del aerosol transportado en los senos paranasales. De esta manera, puede garantizarse una gran salida de aerosol en la ubicación deseada, es decir, los senos paranasales.

Además, si la velocidad de flujo del aerosol se selecciona para que sea sustancialmente cero en el momento en el que se induce una vibración en el aerosol transportado, ya no existe la necesidad de un elemento de contrapresión adicional (o dispositivo de resistencia al flujo), tal como una resistencia nasal, un tapón nasal o un aplicador nasal, que se coloca en la "narina de salida" del paciente, es decir, la otra narina de aquella en la que se suministra el aerosol. En este caso, la propia cavidad nasal y la válvula nasal proporcionan una resistencia al flujo suficiente para efectuar una ventilación de los senos paranasales y, por tanto, un depósito eficaz del aerosol transportado. Además, en este modo de realización, no se requiere esfuerzo de coordinación por parte del paciente, minimizando, por tanto, cualquier riesgo de depósito insuficiente del aerosol debido a un funcionamiento inapropiado del dispositivo. Por tanto, la divulgación proporciona un procedimiento simplificado de funcionamiento de un dispositivo de inhalación que es eficaz.

En un modo de realización, tanto la etapa de transportar el aerosol como la etapa de hacer vibrar el aerosol no requieren la presencia de un elemento de contrapresión en la cavidad nasal, tal como una resistencia nasal o un tapón nasal.

El volumen del aerosol generado en la etapa de generar el aerosol puede adaptarse al volumen de la cavidad nasal. Preferentemente, el bolo (dosis, cantidad) de aerosol administrado puede ser una parte del volumen de la cavidad nasal y ser de entre 0,1 y 3,0 veces este volumen. De esta manera, se reduce la cantidad de aerosol que inhala el paciente y no alcanza los senos paranasales, permitiendo por tanto un uso particularmente eficaz del aerosol generado.

En un modo de realización, el transporte de aerosol se efectúa por inhalación a través de la cavidad nasal. Este enfoque permite una configuración particularmente sencilla del dispositivo de inhalación de aerosol, puesto que no se requiere ningún elemento adicional para facilitar el transporte del aerosol. Con el procedimiento descrito de la divulgación, es posible una aplicación con una maniobra de respiración libre. En la fase de exhalación, la diferencia de presión entre la cavidad nasal y los senos paranasales es mayor y tiende a dar como resultado un esfuerzo

mejor. Por tanto, durante esta fase de exhalación el aerosol vibratorio va más a los senos paranasales y tiene la probabilidad de depositarse dentro de los mismos.

5 La etapa de hacer vibrar el aerosol puede realizarse solo durante un periodo de exhalación a través de la cavidad nasal. El procedimiento de exhalación genera una contrapresión adicional en la cavidad nasal, aumentando de ese modo la diferencia de presión entre la cavidad y los senos paranasales durante la vibración inducida del aerosol. De este modo, se mejora la ventilación de los senos paranasales, lo que da como resultado un depósito aún más eficaz del aerosol transportado en los senos paranasales.

10 En un modo de realización, el aerosol vibratorio se coordina especialmente con la fase de exhalación y puede ir seguido por una contención de la respiración para potenciar el depósito del aerosol en los senos paranasales.

15 La vibración del aerosol puede tener una frecuencia en el intervalo de 1 a 200 Hz. De acuerdo con algunos modos adicionales de realización, el aerosol también puede hacerse vibrar a una frecuencia de al menos aproximadamente 20 Hz, al menos aproximadamente 40 Hz, al menos aproximadamente 60 Hz o al menos aproximadamente 100 Hz, respectivamente.

20 En un modo de realización, la vibración del aerosol tiene una amplitud en el intervalo de 0 a 50 mbar en la ubicación deseada, es decir, si se elige por ejemplo una amplitud de 50 mbar, la presión de la vibración (pulsación, fluctuación) varía periódicamente entre -50 y +50 mbar.

25 Se ha encontrado que, dependiendo de la anatomía sinonasal individual de una persona humana, la amplitud de presión de un aerosol pulsante puede atenuarse sustancialmente, tal como mediante volúmenes sinusales grandes. Sin embargo, puede usarse un medio para afectar a las fluctuaciones de presión que está adaptado para mantener una amplitud de presión de al menos 1 mbar tal como se mide en la cavidad nasal, independientemente de la anatomía individual del paciente. De forma alternativa, la amplitud de la vibración del aerosol puede mantenerse en un nivel de al menos aproximadamente 10 mbar, o al menos aproximadamente 15 mbar, o al menos aproximadamente 20 mbar, o al menos aproximadamente 25 mbar.

30 Ejemplos adicionales de amplitudes útiles son desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mbar o desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 50 mbar, tal como aproximadamente 40 mbar. Incluso amplitudes superiores a 50 mbar podrían ser útiles para determinados pacientes e indicaciones en las que puede resultar aceptable cierto grado de molestia para los pacientes, tal como enfermedades y afecciones graves de las mucosas de los senos.

35 En un modo de realización, el aerosol usado en el procedimiento de la presente divulgación es un aerosol farmacéutico para la administración de un compuesto activo. Un compuesto activo es un compuesto natural, derivado por biotecnología o sintético o una mezcla de compuestos útiles para el diagnóstico, la prevención, el control o el tratamiento de una enfermedad, un estado o un síntoma de un animal, en particular un ser humano. Otros términos que pueden usarse como sinónimos de compuesto activo incluyen, por ejemplo, principio activo, principio farmacéutico activo, sustancia farmacéutica, fármaco, y similares.

45 El compuesto activo comprendido en el aerosol usado para el procedimiento de la divulgación puede ser una sustancia farmacéutica que es útil para la prevención, el control o el tratamiento de cualquier enfermedad, síntoma o estado que afecta a la nariz, los senos y/o el complejo osteomeatal, tal como sinusitis aguda y crónica, tal como sinusitis alérgica, sinusitis estacional, sinusitis bacteriana, sinusitis fúngica, sinusitis vírica, sinusitis frontal, sinusitis maxilar, sinusitis esfenoidal, sinusitis etmoidal, sinusitis por vacío; rinitis aguda y crónica, tal como rinitis alérgica, rinitis estacional, rinitis bacteriana, rinitis fúngica, rinitis vírica, rinitis atrófica, rinitis vasomotora; cualquier combinación de rinitis y sinusitis (es decir rinosinusitis); pólipos nasales, forúnculos nasales, epistaxis, heridas de la mucosa nasal o sinonasal, tal como después de lesión o cirugía; y síndrome de nariz seca; estados nasales o sinonasales provocados por enfermedades de las vías respiratorias bajas, tales como inflamación, afección, tosferina, tuberculosis, alergia, bronquitis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis quística (FQ), ectasias bronquiales, obstrucción pulmonar, trasplantes de pulmón; estados nasales o sinonasales provocados por enfermedades auditivas tales como inflamación del oído medio (otitis media), oído interno, oído externo, conducto auditivo externo y trompa de Eustaquio. El procedimiento de la divulgación logra un depósito altamente eficaz del compuesto activo en las cavidades nasales, los senos paranasales, el oído y/o el aparato respiratorio. Por tanto, puede usarse de forma ventajosa para la prevención, el control o el tratamiento de las enfermedades, los síntomas o los estados anteriores. Además, el presente procedimiento también puede usarse para administrar una vacuna, un antígeno tal como un anticuerpo o un ácido nucleico tal como un gen.

60 Entre los compuestos activos que pueden ser útiles para uno de estos propósitos se encuentran, por ejemplo, sustancias seleccionadas del grupo que consiste en compuestos antiinflamatorios, glucocorticoides, fármacos antialérgicos, antioxidantes, vitaminas, antagonistas de leucotrienos, agentes antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, mucolíticos, descongestivos, antisépticos, citostáticos, inmunomoduladores, vacunas, agentes de cicatrización de heridas, anestésicos locales, oligonucleótidos, péptidos, proteínas y extractos de plantas.

Ejemplos de compuestos antiinflamatorios potencialmente útiles son glucocorticoides y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como betametasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, desoximetasona, acetónido de flucinolona, flucinonida, flunisolida, fluticasona, icometasona, rofeponida, acetónido de triamcinolona, flucortina butilo, hidrocortisona, hidroxycortisona-17-butilato, prednicarboato, aceponato de 6-metilprednisolona, furoato de mometasona, deshidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS), elastano, antagonistas de prostaglandinas, leucotrienos, bradisinina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como ibuprofeno incluyendo cualquier sal, éster, isómero, estereoisómero, diastereómero, epímero, solvato o u otro hidrato, profármaco o derivado farmacéuticamente aceptable, o cualquier otra forma química o física de compuestos activos que comprenda los respectivos restos activos.

Ejemplos de agentes antiinfecciosos, cuya clase o categoría terapéutica se entiende en el presente documento que comprende compuestos que son eficaces contra infecciones bacterianas, fúngicas y víricas, es decir que abarcan las clases de antimicrobianos, antibióticos, antifúngicos, antisépticos y antivíricos, son

- penicilinas, incluyendo bencilpenicilinas (penicilina-G-sodio, penicilina clemizol, penicilina G benzatina), fenoxipenicilinas (penicilina V, propicilina), aminobencilpenicilinas (ampicilina, amoxicilina, bacampicilina), acilaminopenicilinas (azlocilina, mezlocilina, piperacilina, apalcilina), carboxipenicilinas (carbencilina, ticarcilina, temocilina), isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina) y amidino penicilinas (mecilnam);

- cefalosporinas, incluyendo cefazolinás (cefazolina, cefazedona); cefuroximas (cerufoxima, cefamdol, cefotiam), cefoxitinas (cefoxitina, cefotetán, latamoxef, flomoxef), cefotaximas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima), ceftazidimas (ceftazidima, cefpiroma, cefepima), cefalexinas (cefalexina, cefaclor, cefadroxilo, cefradina, loracarbef, cefprozilo) y cefiximas (cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefuroxima axetil, cefetamet pivoxil, cefotiam hexetil), loracarbef, cefepima, ácido clavulánico / amoxicilina, ceftobiprol;

- sinergistas, incluyendo inhibidores de betalactamasa, tales como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam;

- carbapenémicos, incluyendo imipenem, cilastina, meropenem, doripenem, tebipenem, ertapenem, ritipenam y biapenem;

- monobactámicos, incluyendo aztreonam;

- aminoglucósidos, tales como apramicina, gentamicina, amikacina, isepamicina, arbekacina, tobramicina, netilmicina, espectinomicina, estreptomycin, capreomicina, neomicina, paromoicina y kanamicina;

- macrólidos, incluyendo eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, ditromicina, josamicina, espiramicina y telitromicina,

- inhibidores de girasa o fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, gatifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, levofloxacino, perfloxacino, lomefloxacino, fleroxacino, garenoxacino, clinafloxacino, sitafloxacino, prulifloxacino, olamufloxacino, caderofloxacino, gemifloxacino, balofloxacino, trovafloxacino y moxifloxacino,

- tetraciclinas, incluyendo tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, minociclina, doxiciclina, tigeciclina y aminociclina;

- glucopéptidos, incluyendo vancomicina, teicoplanina, ristocetina, avoparcina, oritavancina, ramoplanina y péptido 4;

- polipéptidos, incluyendo plectasina, dalbavancina, daptomicina, oritavancina, ramoplanina, dalbavancina, telavancina, bacitracina, tirotricina, neomicina, kanamicina, mupirocina, paromomicina, polimixina B y colistina;

- sulfonamidas, incluyendo sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfaleno, co-trimoxazol, co-trimetrol, co-trimoxazina y co-tetraxazina;

- azoles, incluyendo clotrimazol, oxiconazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, metronidazol, tinidazol, bifonazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol y ornidazol y otros antifúngicos incluyendo flucitosina, griseoflúvina, tonofal, naftifina, terbinafina, amorolfina, ciclopiroxolamina, equinocandinas, tales como micafungina, caspofungina, anidulafungina;

- nitrofuranos, incluyendo nitrofurantoína y nitrofuranzona;

- polienos, incluyendo anfotericina B, natamicina, nistatina, flucitosina;

- otros antibióticos, incluyendo titromicina, lincomicina, clindamicina, oxazolindionas (linzolidas), ranbezolida, estreptogramina A+B, pristinamicina aA+B, virginamicina A+B, dalfopristina/quinupristina (Synercid), cloranfenicol, etambutol, pirazinamida, terizidon, dapsona, protionamida, fosfomicina, ácido fucidínico, rifampicina, isoniazida,

- cicloserina, terizidona, ansamicina, lisostafina, iclaprima, mirocina B17, clerocidina, filgrastim y pentamidina;
- 5 - antivíricos, incluyendo aciclovir, ganciclovir, birivudina, valaciclovir, zidovudina, didanosina, tiacitidina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, ribavirina, nevirapirina, delaviridina, trifluridina, ritonavir, saquinavir, indinavir, foscarnet, amantadina, podofilotoxina, vidarabina, tromantadina e inhibidores de la proteinasa;
- antisépticos, incluyendo derivados de acridina, povidona yodada, benzoatos, rivanol, clorhexidina, compuestos de amonio cuaternario, cetrimidias, bifenilol, clorofeno y octenidina,
- 10 - extractos o componentes de plantas, tales como extractos de plantas de manzanilla, *Hamamelis*, *Echinacea*, caléndula, tomillo, papáina, pelargonio, pinos, aceites esenciales, mirtol, pineno, limoneno, cineol, timol, mentol, alcanfor, tanino, alfa-hederina, bisabolol, licopodina, vitaferol;
- 15 - compuestos de cicatrización de heridas, incluyendo dexpantenol, alantoína, vitaminas, ácido hialurónico, antitripsina alfa, compuestos/sales de zinc orgánicos e inorgánicos, sales de bismuto y selenio;
- interferones (alfa, beta, gamma), factores de necrosis tumoral, citocinas, interleucinas;
- 20 - inmunomoduladores, incluyendo metotrexato, azatioprina, ciclosporina, tacrólimus, sirólimus, rapamicina, mofetilo; micofenolato mofetilo;
- citostáticos e inhibidores de la metástasis;
- 25 - alquilantes, tales como nimustina, melfalán, carmustina, lomustina, ciclofosfosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednimustina, tiotepa;
- antimetabolitos, por ejemplo citarabina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina;
- 30 - alcaloides, tales como vinblastina, vincristina, vindesina;
- antibióticos, tales como alcarubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina, plicamicina;
- 35 - complejos de elementos de grupos de transición (por ejemplo, Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) tales como carboplatino, cis-platino y compuestos de metaloceno tales como dicloruro de titanoceno;
- amsacrina, dacarbazina, estramustina, etopósido, beraprost, hidroxycarbamida, mitoxantrona, procarbazona, tempósido;
- 40 - paclitaxel, Iressa, zactima, inhibidores de la enzima poli-ADP-ribosa-polimerasa (PRAP), banoxantrona, gemcitabina, pemetrexed, bevacizumab, ranibizumab.
- Ejemplos de mucolíticos potencialmente útiles son ADNasa, agonistas de P2Y2 (denufosol), fármacos que afectan a la permeación de cloruro y sodio, tales como metanosulfonato de N-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboni)-N'-{4-[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-fenil]butil}guanidina (PARION 552-02), heparinoides, guaifenesina, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, bromhexina, tiloxapol, lecitinas, mirtol y proteínas tensioactivas recombinantes.
- 45
- Ejemplos de vasoconstrictores y descongestivos potencialmente útiles que pueden ser útiles para reducir la hinchazón de la mucosa son fenilefrina, nafazolina, tramazolina, tetrizolina, oximetazolina, fenoxazolina, xilometazolina, epinefrina, isoprenalina, hexoprenalina y efedrina.
- 50
- Los ejemplos de agentes anestésicos locales potencialmente útiles incluyen benzocaína, tetracaína, procaína, lidocaína y bupivacaína.
- 55
- Los ejemplos de agentes antialérgicos potencialmente útiles incluyen los glucocorticoides mencionados anteriormente, cromoglicato disódico, nedocromilo, cetirizina, loratidina, montelukast, roflumilast, zileutón, omalizumab, heparinoides y otros antihistamínicos, incluyendo azelastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina.
- 60
- Los oligonucleótidos antisentido son hebras sintéticas cortas de ADN (o análogos) que son complementarios a o antisentido con respecto a una secuencia diana (ADN, ARN) diseñados para detener un evento biológico, tal como transcripción, traducción o corte y empalme. La inhibición resultante de la expresión génica hace que los oligonucleótidos, dependiendo de su composición, sean útiles para el tratamiento de muchas enfermedades y diversos compuestos se evalúan clínicamente en la actualidad, tal como ALN-RSVOI para tratar el virus respiratorio sincitial, AVE-7279 para tratar el asma y alergias, TPI-ASM8 para tratar el asma alérgica, 1018-ISS para tratar el cáncer.
- 65

Los ejemplos de péptidos y proteínas potencialmente útiles incluyen anticuerpos contra toxinas producidas por microorganismos, péptidos antimicrobianos tales como cecropinas, defensinas, tioninas y catelicidinas.

5 Para cualquiera de estos y otros ejemplos mencionados explícitamente de sustancias farmacéuticas que son potencialmente útiles para llevar a cabo la invención, los nombres de compuestos dados en el presente documento debe entenderse que también se refieren a cualquier sal, solvato u otro hidrato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable, o cualquier otra forma química o física de los compuestos respectivos que comprende los respectivos restos activos.

10 La invención proporciona un dispositivo de inhalación de aerosol que comprende una bomba para transportar (o hacer fluir) una determinada cantidad de un aerosol a una ubicación deseada fuera del dispositivo, un vibrador para hacer vibrar el aerosol transportado en un modo vibratorio y un control configurado para hacer funcionar (o accionar) el vibrador en el modo vibratorio cuando el aerosol transportado (o hecho fluir) ha alcanzado dicha ubicación deseada. Preferentemente, el control está configurado para hacer funcionar (o accionar) el vibrador en el modo vibratorio solo cuando el aerosol transportado (o hecho fluir) ha alcanzado dicha ubicación deseada.

15 Un dispositivo de inhalación de aerosol con esta configuración puede usarse de forma ventajosa para el procedimiento de la presente divulgación, produciendo los efectos beneficiosos descritos en detalle anteriormente. En particular, el dispositivo de acuerdo con la invención permite reducir la pérdida de aerosoles en el dispositivo en el momento de la vibración inducida y, en consecuencia, permite una mayor salida de aerosol en la ubicación deseada.

20 El punto en el tiempo en el que el aerosol ha alcanzado dicha ubicación deseada depende de la velocidad de flujo del aerosol y el volumen del dispositivo. Por ejemplo, el control puede configurarse para realizar un seguimiento de la velocidad de flujo del aerosol, determinar el tiempo requerido para que dicha cantidad de aerosol alcance la ubicación deseada basada en esta velocidad de flujo y el volumen del dispositivo, y accionar el vibrador después de que haya transcurrido el tiempo determinado de este modo.

25 El dispositivo de inhalación de aerosol comprende, además, un generador de aerosol para generar un aerosol en dicho dispositivo en un modo de generación de aerosol. Esta configuración permite una estructura del dispositivo sencilla y compacta. Puesto que puede usarse un único dispositivo tanto para la generación como para el transporte (o flujo) de una determinada cantidad de aerosol, el funcionamiento del dispositivo se simplifica significativamente.

30 En un modo de realización, el control está configurado, además, para detener el modo de generación de aerosol antes de hacer funcionar el vibrador en el modo vibratorio. Al detener la generación de aerosol antes de que se induzca una vibración, puede evitarse un posible efecto de la vibración sobre el procedimiento de generación de aerosol, tal como se ha explicado anteriormente.

35 En un modo adicional de realización, el control está configurado además para detener el modo de generación de aerosol antes de que la bomba se haga funcionar para transportar (o hacer fluir) el aerosol hasta dicha ubicación deseada. El uso de un dispositivo de este tipo permite un control preciso de la cantidad de aerosol que queda dentro del dispositivo tras haberse llevado a cabo la etapa de transporte, tal como se ha comentado en detalle anteriormente. En particular, el aerosol puede dosificarse con un alto grado de exactitud, reduciendo el desperdicio de material y reduciendo el riesgo de infradosificar el aerosol. En un modo de realización, la ubicación deseada es la cavidad nasal, la mucosa en la nariz o el aparato respiratorio y el dispositivo comprende además un elemento de adaptación (o elemento de comunicación), tal como un aplicador nasal, boquilla, mascarilla facial o tubo de ventilador, para su adaptación a (o comunicación con) la cavidad nasal o el aparato respiratorio. El aplicador nasal puede conectarse con la cavidad nasal de manera hermética. La zona diana que va a tratarse puede ser la cavidad nasal, la mucosa en la nariz, el complejo osteomeatal o un seno paranasal. Como se ha detallado anteriormente, el procedimiento y el dispositivo de la presente divulgación pueden emplearse de forma particularmente ventajosa para estas ubicaciones y/o zonas diana deseadas. En particular, el uso del dispositivo de acuerdo con la invención permite el depósito altamente eficaz de aerosoles en los senos paranasales, reduciendo significativamente cualquier pérdida de aerosol en la cavidad nasal. El elemento de adaptación puede estar formado de manera integral con el cuerpo del dispositivo de inhalación. Además, de este modo se elimina la necesidad de elementos de conexión adicionales, tales como tubos o tuberías, que conecten el dispositivo de inhalación con el elemento de adaptación, y puede acortarse la distancia entre el dispositivo y la cavidad nasal. Esta configuración permite un control fiable y estable de la presión en la cavidad nasal y, en consecuencia, una vibración y un transporte del aerosol bien controlados. Además, puede evitarse cualquier pérdida de aerosol que pudiera producirse dentro de dichos elementos de conexión, en particular si exceden una determinada longitud.

40 En un modo de realización, se usa el mismo elemento como bomba y como vibrador. Esta configuración permite una simplificación considerable de la estructura del dispositivo.

65 En un modo adicional de realización, el vibrador está directamente conectado al elemento de adaptación. Usando una estructura de dispositivo de este tipo, el vibrador puede situarse próximo a la ubicación deseada en la cavidad

nasal, permitiendo un control incluso más preciso de la vibración del aerosol.

En un modo de realización, el dispositivo de inhalación de aerosol comprende un nebulizador de chorro para generar una determinada cantidad de aerosol y transportarlo (o hacerlo fluir) hasta una ubicación deseada.

5 En un modo adicional de realización, el dispositivo de inhalación de aerosol comprende un nebulizador de membrana vibratoria. La membrana vibratoria de un nebulizador de este tipo puede estar dispuesta de tal manera que su plano sea sustancialmente perpendicular a la dirección de transporte (o flujo) del aerosol. Si se usa una geometría de este tipo, la dirección en la que el aerosol se “expulsa” por la membrana durante el procedimiento de generación de aerosol es sustancialmente paralela a la dirección del transporte de aerosol (o flujo) y, por tanto, también las paredes del nebulizador. Por tanto, puede reducirse significativamente cualquier impacto del aerosol sobre las paredes del nebulizador durante la generación de aerosol.

15 En un modo de realización, el dispositivo de inhalación de aerosol comprende un inhalador, atomizador o nebulizador, que es de tipo ultrasónico, de chorro o electrohidrodinámico, un inhalador dosificador (MDI), un inhalador de polvo seco (DPI) y/o una membrana vibratoria con poros de tamaño definido.

20 El componente de bombeo de gas (bomba) del dispositivo de inhalación de aerosol puede incluir un compresor (compresor de gas), bomba de diafragma, bomba de pistones, turbina, conector de suministro de gas, nebulizador o ventilador. El gas usado puede ser simplemente aire comprimido, que es lo más común en el tratamiento inhalado que usa nebulizadores como generadores de aerosol. De forma alternativa, pueden usarse otros gases y mezclas de gases, tales como aire enriquecido con oxígeno, o mezclas de helio, nitrógeno, carbono, gases inertes, agua y oxígeno.

25 En un modo de realización, el dispositivo de inhalación de aerosol comprende además un conector ubicado corriente arriba de la membrana vibratoria para su conexión al compresor de gas. Empleando una configuración de este tipo, el flujo de gas generado por el procesador de gas circula casi alrededor de la membrana desde su lado corriente arriba y es sustancialmente paralelo a las paredes del nebulizador. En consecuencia, hay muy poco del aerosol transportado en las paredes del nebulizador que daría lugar a una pérdida de aerosol, de modo que la eficacia del procedimiento de transporte de aerosol se mejora adicionalmente. En particular, si esta configuración de conector se combina con la geometría de la membrana anterior, es decir, el plano de la membrana que es sustancialmente perpendicular a la dirección de transporte (o flujo) de aerosol, puede proporcionarse un dispositivo de inhalación que presente un riesgo minimizado de impacto del aerosol dentro del dispositivo. Además, puede reducirse el espacio muerto dentro del dispositivo.

35 En un modo de realización, el elemento de adaptación está ubicado corriente abajo de la membrana vibratoria. Particularmente, en combinación con la geometría del elemento conector descrita anteriormente, una configuración de este tipo produce un dispositivo de inhalación con una estructura sencilla y eficaz que permite el depósito eficaz y fiable de una cantidad generada de aerosol.

40 En un modo de realización, la ubicación deseada es la cavidad nasal o la mucosa en la nariz y el dispositivo de inhalación de la invención comprende además un sensor y elemento de control configurado para permitir el accionamiento del vibrador para hacer vibrar el aerosol solo durante un periodo de exhalación a través de la cavidad nasal. Como se ha analizado anteriormente, al permitir el accionamiento del vibrador para hacer vibrar el aerosol solo durante un periodo de exhalación a través de la cavidad nasal, se mejora la ventilación de los senos paranasales, dando como resultado un depósito incluso más eficaz del aerosol que se hace fluir en los senos paranasales. Al usar un sensor y un elemento de control para desencadenar automáticamente la etapa de vibración del aerosol, el procedimiento de depósito del aerosol puede llevarse a cabo de una manera bien definida y controlada sin necesidad de ningún esfuerzo de coordinación por parte del paciente.

50 El dispositivo de inhalación de aerosol de la invención puede usarse de forma ventajosa para realizar el procedimiento de acuerdo con la divulgación.

55 La divulgación se refiere además a un procedimiento de tratamiento de la cavidad nasal, la mucosa en la nariz, el complejo osteomeatal o los senos paranasales, comprendiendo el procedimiento las etapas de transportar (o hacer fluir) una determinada cantidad de un aerosol a una ubicación deseada en la cavidad nasal y hacer vibrar el aerosol transportado (o hecho fluir) cuando ha alcanzado dicha ubicación deseada. Preferentemente, el aerosol transportado se hace vibrar solo cuando ha alcanzado dicha ubicación deseada.

60 **Breve descripción de los dibujos**

A continuación en el presente documento, se explican ejemplos no limitativos con referencia a los dibujos, en los que:

65 La figura 1 muestra una vista esquemática de un dispositivo de inhalación de aerosol de acuerdo con un modo actualmente preferente de realización de la presente invención;

La figura 2 muestra una vista esquemática de un dispositivo de inhalación de aerosol de acuerdo con otro modo actualmente preferente de realización de la presente invención;

5 La figura 3 muestra una vista esquemática de un dispositivo de inhalación de aerosol de acuerdo con aún otro modo actualmente preferente de realización de la presente invención;

La figura 4 muestra una vista transversal cortada longitudinalmente del dispositivo de inhalación de aerosol mostrado esquemáticamente en la figura 1;

10 La figura 5 muestra un diagrama de flujo que ilustra un posible funcionamiento de los dispositivos de inhalación de aerosol mostrados en las figuras 1 a 4, con un flujo 1 de generación de aerosol y un flujo 2 de transporte;

15 La figura 6 muestra un diagrama de flujo que ilustra otro posible funcionamiento de los dispositivos de inhalación de aerosol mostrados en las figuras 1 a 4, con un flujo 1 de generación de aerosol y un flujo 2 de transporte;

La figura 7 muestra un diagrama de flujo que ilustra aún otro posible funcionamiento de los dispositivos de inhalación de aerosol mostrados en las figuras 1 a 4, sin un flujo 1 de generación de aerosol y con un flujo 2 de transporte; y

20 La figura 8 muestra un diagrama de flujo que ilustra aún otro posible funcionamiento de los dispositivos de inhalación de aerosol mostrados en las figuras 1 a 4, sin un flujo 1 de generación de aerosol y con un flujo 2 de transporte.

#### **Descripción detallada de modos actualmente preferentes de realización**

25 Las figuras 1 a 4 muestran vistas esquemáticas de dispositivos de inhalación de aerosol 10 de acuerdo con modos actualmente preferentes de realización de la presente invención.

30 El dispositivo de inhalación de aerosol 10 contiene un generador de aerosol 3, que puede ser un inhalador, atomizador o nebulizador, especialmente un nebulizador del tipo ultrasónico, de chorro o electrohidrodinámico, inhalador dosificador (MDI), inhalador de polvo seco (DPI), disco giratorio y/o un nebulizador que funciona con una membrana vibratoria o con poros de tamaño definido.

35 Como puede observarse a partir de las figuras 1 a 4, el dispositivo de inhalación de aerosol 10 de acuerdo con los modos actualmente preferentes de realización comprende un conector 12 para su conexión con un compresor de gas 1 como fuente de aire comprimido y un elemento de adaptación 14 que está equipado con un aplicador nasal 16 o una boquilla 50 opcional para su adaptación a (comunicación con) el aparato respiratorio, la cavidad nasal etc. de un paciente 100. Un recipiente de fluido 18 para recibir un fluido que va a nebulizarse está dispuesto entre el conector 12 y el elemento de adaptación 14. El recipiente de fluido 18 está formado preferentemente de manera integral con el cuerpo del dispositivo de inhalación de aerosol 10 pero, en modos adicionales de realización, puede estar configurado de manera que puede desprenderse parcial o completamente del cuerpo. El cuerpo del dispositivo de inhalación de aerosol 10 está hecho preferentemente de plástico y se fabrica preferentemente mediante un procedimiento de moldeo por inyección. El recipiente 18 puede estar diseñado de modo que no reciba directamente el fluido sino que, en su lugar, tenga un elemento, tal como una punta, dispuesto en su interior que abre un recipiente que contiene fluido (por ejemplo, un vial, blíster, ampolla, contenedor, bote, depósito, cartucho, vasija, tanque, lápiz, almacenamiento, jeringa), insertado en el mismo.

45 En los modos de realización mostrados en las figuras 1 a 4, se usa un compresor de gas 1 como bomba y se usa un generador de ondas sinusoidales que está también conectado al conector 12 en los modos de realización mostrados en las figuras 1, 3 y 4 como vibrador 2, como se explicará adicionalmente a continuación. En el modo de realización de la figura 2, el generador de ondas sinusoidales está conectado con una cámara del nebulizador 32 que está en comunicación fluida con el conector 12 y el elemento de adaptación 14. En el modo de realización de la figura 3, el conector 12 y la cámara del nebulizador 32 están formados de manera integral. El vibrador 2 y el compresor de gas 1 del modo de realización mostrado en las figuras 1 y 4 forman juntos una unidad de suministro de gas (unidad de suministro de aire) 60.

55 En general, cualquier fluido que pueda aerosolizarse que comprenda un compuesto activo, tal como los enumerados anteriormente, puede recibirse en el recipiente de fluido 18 y usarse para la generación de un aerosol, dependiendo del estado o la enfermedad que va a tratarse. La composición del fluido puede comprender, por supuesto, excipientes adicionales, tales como uno o más disolventes, codisolventes, ácidos, bases, agentes amortiguadores, agentes osmóticos, estabilizantes, antioxidantes, agentes enmascaradores del sabor, compuestos formadores de clatrato o complejos, polímeros, aromas, agentes edulcorantes, tensioactivos iónicos y no iónicos, espesantes, agentes colorantes, cargas y agentes de carga.

60 Si es posible, deben evitarse disolventes y codisolventes, distintos de agua, si la composición está destinada a inhalación. Si la incorporación de un disolvente no puede evitarse, el excipiente debe seleccionarse cuidadosamente y teniendo en cuenta su aceptabilidad biológica. Por ejemplo, si la composición está diseñada para el tratamiento de

una enfermedad potencialmente mortal, puede ser aceptable el uso de alguna cantidad limitada de etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol como disolvente no acuoso. Sin embargo, de acuerdo con los modos actualmente más preferentes de realización, la composición está sustancialmente libre de estos disolventes, y en particular de glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

5 En los modos de realización mostrados en las figuras, un extremo del recipiente de fluido 18 puede cerrarse de manera segura y hermética con un tapón de rosca (no mostrado). En su otro extremo, opuesto al tapón de rosca, el recipiente de fluido puede tener una parte cónica 22 que va disminuyendo su diámetro hacia una cámara de fluido 24, como puede observarse en la figura 4. La cámara de fluido 24 puede sellarse mediante una tapa de sellado (no mostrada) que forma parte de la cámara 24 y se presiona firmemente contra una membrana 30. La membrana 30 está provista de múltiples aberturas u orificios diminutos con diámetros en el intervalo micrométrico que penetran completamente en la membrana 30. Además, la membrana 30 puede hacerse vibrar (u oscilar), por ejemplo con el uso de un elemento piezoeléctrico (no mostrado), de manera que la dirección de las vibraciones sea perpendicular al plano de la membrana 30. Un elemento terminal para permitir el suministro de corriente eléctrica y el control de la membrana 30 puede estar formado de manera integral con el cuerpo del dispositivo de inhalación 10. Al inducir dichas vibraciones en la membrana 30, el fluido contenido en la cámara de fluido 24 se hace pasar a través de las aberturas diminutas de la membrana 30 y se nebuliza dentro de la cámara del nebulizador 32 formada en el otro lado (opuesto a la cámara de fluido 24) de la membrana 30. De este modo, la cámara de fluido 24 y la membrana 30 forman juntas un dispositivo de nebulizador de membrana vibratoria (generador de aerosol) 3. Se proporciona una descripción detallada de este concepto común, por ejemplo, en el documento EE. UU. 5 518 179. Un control (no mostrado) comprende un ordenador y un primer elemento de control (no mostrado), tal como un transistor, que está conectado a la membrana 30 para detener la vibración de la membrana y, por tanto, la generación de aerosol antes de que se lleve a cabo una etapa de transportar el aerosol generado a una ubicación deseada fuera del dispositivo de inhalación 10.

25 –Se forma una parte de circulación 36 está formada entre la membrana 30 y el cuerpo (no mostrado) del dispositivo de inhalación 10 que permite el paso de un gas, es decir, aire en los presentes modos de realización, suministrado desde el compresor 1 (no mostrado en la figura 4) a través del conector 12. En los modos de realización mostrados en las figuras 1 a 4, se usa el compresor de gas 1 como bomba y se usa un generador de ondas sinusoidales (no mostrado) que está también conectado al conector 12 como vibrador 2, como se explicará adicionalmente a continuación. El control (no mostrado) comprende además un segundo elemento de control (no mostrado), que está dispuesto entre el generador de ondas sinusoidales y el conector 12 para desencadenar la vibración de un aerosol transportado cuando ha alcanzado una ubicación deseada fuera del dispositivo de inhalación 10. Como modos adicionales de realización, el segundo elemento de control puede ser magnético, eléctrico y/o mecánico, tal como una válvula, un regulador y/o un controlador. El segundo elemento de control puede controlarse, por ejemplo, con el ordenador del control.

30 A continuación, se explicarán diferentes ejemplos del funcionamiento del dispositivo de inhalación de aerosol 10 descrito anteriormente de los modos de realización mostrados en las figuras 1 a 4. Las figuras 5 a 8 muestran diagramas de flujo que ilustran la secuencia y duración de las diferentes etapas llevadas a cabo para depositar una determinada cantidad de un aerosol en una zona diana, tal como los senos paranasales. En primer lugar, el recipiente de fluido 18 se llena, por ejemplo, con 15 ml de un fluido que puede aerosolizarse que comprende un compuesto activo, tal como un fármaco antialérgico, y se sella herméticamente con el tapón de rosca (no mostrado). Entonces, se inserta el aplicador nasal 16 del elemento de adaptación 14 en una narina de un paciente 100 que presenta un estado médico que va a tratarse. Puesto que no se requiere un elemento de contrapresión, tal como un tapón nasal, colocado en la otra narina del paciente para el funcionamiento del dispositivo de inhalación del presente modo de realización, el paciente puede inhalar y exhalar libremente a través de dicha otra narina al tiempo que está llevándose a cabo el tratamiento.

40 Posteriormente, en los ejemplos de funcionamiento de las figuras 5 y 6, se suministra un flujo constante de gas (aire) con una primera velocidad de flujo (flujo 1 en las figuras 5 y 6) de 0,5 l/min mediante el compresor de gas 1, mientras que al mismo tiempo se hace que vibre la membrana 30, de modo que nebuliza una determinada cantidad del fluido recibido en el recipiente 18 dentro de la cámara de nebulizador 32. Como puede observarse en la figura 4, el plano de la membrana 30 es sustancialmente perpendicular a la dirección de transporte de aerosol (dirección de la flecha A en la figura 4) hacia el elemento de adaptación 14, de modo que se minimiza el riesgo de cualquier pérdida de aerosol en las paredes del dispositivo de inhalación 10 debido al impacto. El aire suministrado desde el compresor circula alrededor de la membrana 30 a través de la parte de circulación 36 y se mezcla con el fluido nebulizado en la cámara del nebulizador 32, generando así un aerosol.

55 Sin embargo, el suministro de un flujo constante de gas (aire) durante la nebulización del fluido mediante la membrana vibratoria 30 no es obligatorio. También puede generarse un aerosol en ausencia de un suministro de gas de este tipo, tal como se muestra en las figuras 7 y 8, mezclando el fluido nebulizado con el gas ya presente dentro del dispositivo de inhalación de aerosol 10.

60 Una vez que una determinada cantidad deseada de un aerosol, tal como de 0,1 a 3,0 veces el volumen de la ubicación deseada (por ejemplo, la cavidad nasal), por ejemplo 8 ml, se ha generado dentro del dispositivo de

5 inhalación de este modo 10, lo que en el ejemplo de funcionamiento mostrado en la figura 5 requiere un tiempo de aproximadamente 0,3 s, se hace funcionar el primer elemento de control (no mostrado), por ejemplo mediante el ordenador del control, con el fin de detener la vibración de la membrana 30 y, por tanto, parar la generación de aerosol. Específicamente, esta etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo un seguimiento de la cantidad de fluido que queda en el recipiente de fluido 18 con un elemento sensor (no mostrado) colocado dentro del recipiente 18 y desactivando un primer elemento de control (circuito eléctrico) que está conectado a la membrana 30, para interrumpir el suministro de corriente eléctrica a la membrana 30, cuando la cantidad restante de fluido haya alcanzado un valor predeterminado.

10 En los ejemplos de funcionamiento de las figuras 5 y 7, se realiza una etapa de transporte de aerosol tras detenerse la generación de aerosol. Sin embargo, tal como se muestra en las figuras 6 y 8, la etapa de transporte del aerosol también puede comenzar antes de acabar la etapa de generación de aerosol. En la etapa de transporte del aerosol, se suministra un flujo de aire mediante el compresor de gas 1 a una segunda velocidad de flujo (flujo 2 en las figuras 5 a 8) de, por ejemplo, 0,5 a 15 l/min, que transporta la cantidad generada de aerosol (8 ml) a través del elemento de adaptación 14 al interior de la narina del paciente. Una vez que el aerosol transportado ha alcanzado su ubicación deseada, por ejemplo en las proximidades de los senos paranasales (los *ostium*), el transporte de aerosol se detiene desactivando el compresor de gas 1.

20 El punto en el tiempo en el que el aerosol ha llegado a dicha ubicación deseada puede identificarse, por ejemplo, haciendo un seguimiento de la velocidad de flujo del aerosol y el tiempo transcurrido desde el inicio del procedimiento de transporte, teniendo en cuenta el volumen del dispositivo de inhalación 10. De este modo, puede determinarse la distancia que el aerosol generado ha recorrido. En los presentes ejemplos de funcionamiento, el volumen del aerosol generado y transportado es de 8 ml, que es aproximadamente la mitad del volumen promedio de la cavidad nasal (15 ml) de un paciente adulto, y el transporte del aerosol hasta la ubicación deseada tarda aproximadamente 0,4 s (véanse las figuras 5 a 8). Por tanto, la cavidad nasal está solo llena a la mitad con aerosol, reduciéndose la cantidad de aerosol inhalado que no alcanza los senos paranasales y que, por tanto, no contribuye al tratamiento terapéutico.

30 El volumen del aerosol que se transporta hasta la ubicación deseada depende de las velocidades de flujo primera y segunda (flujo 1 y flujo 2) y los periodos de tiempo ( $t_1$ ,  $t_2 - t_1$  en la figura 5;  $t_2$ ,  $t_3 - t_1$  en la figura 6;  $t_2 - t_1$  en las figuras 7 y 8) a lo largo de los cuales se aplican dichas velocidades de flujo primera y segunda. Específicamente, dicho volumen de aerosol transportado es  $\text{flujo } 1 \times t_1 + \text{flujo } 2 \times (t_2 - t_1)$  para el ejemplo de la figura 5,  $\text{flujo } 1 \times t_2 + \text{flujo } 2 \times (t_3 - t_1)$  para el ejemplo de la figura 6 y  $\text{flujo } 2 \times (t_2 - t_1)$  para los ejemplos de las figuras 7 y 8.

35 Después de que el aerosol transportado haya alcanzado la ubicación deseada y el transporte de aerosol se haya detenido, como se ha descrito anteriormente, se hace funcionar el segundo elemento de control (no mostrado), por ejemplo mediante el ordenador del control, para desencadenar una vibración del aerosol transportado. Como se ha mencionado anteriormente, el vibrador del presente modo de realización es un generador de ondas sinusoidales (no mostrado) que está conectado al conector 12 y es capaz de generar oscilaciones de presión con frecuencias en el intervalo de 1 a 200 Hz. El segundo elemento de control puede ser, por ejemplo, una válvula conmutable magnéticamente que está dispuesta entre el generador de ondas sinusoidales y el conector 12, y que puede activarse para establecer una conexión abierta entre el generador de ondas sinusoidales y el aerosol en la narina del paciente 100 a través del dispositivo de inhalación 10 para desencadenar la vibración del aerosol. El segundo elemento de control puede controlarse, por ejemplo, con el ordenador del control que también puede monitorizar la velocidad de flujo del aerosol y el tiempo transcurrido desde el inicio del procedimiento de transporte de aerosol para determinar el punto en el tiempo cuando el aerosol ha alcanzado la ubicación deseada, teniendo en cuenta el volumen del dispositivo de inhalación 10. En el presente ejemplo, el aerosol transportado se somete a una vibración con una frecuencia de 40 Hz y una amplitud de 40 mbar durante un periodo  $t_{\text{vibración}}$  de 0,5 s (véanse las figuras 5 a 8). Después de haberse llevado a cabo esta etapa de vibración, puede repetirse el tratamiento terapéutico hasta que se complete y el dispositivo de inhalación puede retirarse de la narina del paciente 100.

55 Al hacer vibrar el aerosol transportado cuando ha alcanzado una ubicación deseada, el impacto de los aerosoles sobre las paredes del dispositivo de inhalación y/o la cavidad nasal puede reducirse significativamente, como se ha explicado en detalle anteriormente. Estudios comparativos realizados por los inventores demostraron que, al usar una "vibración desencadenada" de este tipo, la salida de aerosol podría aumentarse en aproximadamente un 30 % en comparación con el caso en que la vibración se aplica de manera constante a lo largo de todo el procedimiento de transporte de aerosol (como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2004/020029).

60 Los modos de realización de la invención descritos han mostrado los siguientes parámetros y resultados usando un prototipo del dispositivo de inhalación en mediciones de laboratorio. Se nebulizó una disolución de levofloxacino acuosa mediante el dispositivo de la invención generando un aerosol que tiene una baja velocidad de flujo y superponiendo las fluctuaciones de presión en una segunda etapa. Se evaluó el depósito sinonasal del aerosol en un modelo *in vitro* de vaciado nasal humano.

65 *Modelo de depósito sinonasal*

Se construyó un modelo de vaciado nasal humano basándose en las conformaciones anatómicas y dimensiones de la cavidad nasal y el orificio nasal se fabricó con plástico (polioximetileno). En este modelo, los senos paranasales se simulan mediante 6 botellas de vidrio intercambiables, 3 en cada lado, que representan los senos frontales, maxilares y esfenoidales, respectivamente. Se usaron ostium artificiales intercambiables de 10 mm de longitud para conectar las cavidades sinusales artificiales al modelo de nariz. Además, el modelo tiene dos aberturas que representan narinas artificiales y una abertura para la simulación de la faringe que conecta la cavidad nasal con la tráquea. El modelo de depósito también está equipado con un sensor de presión dentro de la cavidad nasal para determinar la amplitud de la pulsación de presión del aerosol. Este modelo contiene también incrustaciones hechas de silicona en las cavidades nasales para imitar las áreas de sección transversal estrecha de los cornetes nasales. Estas incrustaciones tienen, como la nariz humana, una alta eficacia de filtración y permiten la comparación de diversos dispositivos en condiciones más realistas.

La configuración usada para este experimento incluía un volumen interno de 12,5 ml para todos los senos. Los diámetros de los *ostium* eran de 1 mm para todos los senos. El espacio interior de cada una de las botellas de vidrio que representan los senos estaba vacío.

#### Formulación experimental

Se preparó una disolución líquida acuosa de levofloxacin que comprendía un 10 % en peso del principio activo. Los componentes inactivos eran xilitol (un 2 % en peso), gluconato de magnesio (un 10,5 % en peso), dexpantenol (un 3,0 % en peso) y agua.

#### Generador de aerosol y medios de pulsación

Se modificó un nebulizador electrónico de malla vibratoria prototipo para recibir un flujo de aire externo que transporta el aerosol por medio de un tubo flexible y con un generador de vibración que proporciona pulsaciones de presión a una frecuencia de 40 Hz, pero sin ningún flujo de aire neto. Se conectó este dispositivo por medio de un aplicador nasal de sellado hermético en una de las narinas artificiales del modelo de vaciado. Se ajustó un aplicador nasal adaptador a la otra narina, que comprende un filtro y una resistencia de flujo. Se hizo funcionar este dispositivo en dos modos diferentes, en primer lugar, en el modo continuo, en el que se añadieron pulsación y flujo neto de 1,5 l/min al mismo tiempo de manera continua al aerosol.

En el segundo, el modo alternante, se transportó un aerosol mediante un flujo de aire constante al interior del modelo, entonces se detuvieron la producción de aerosol y el flujo constante y se añadió la pulsación. En este ejemplo, la producción de aerosol duró 1000 ms sin flujo de aire, luego se transportó el bolo de aerosol generado mediante un flujo de aire constante de 4 l/min que duraba 250 ms al interior del modelo y entonces se añadió una pulsación de 600 ms a 40 Hz.

#### Procedimiento experimental

Para cada prueba, se cargó el depósito del nebulizador con 2,5 ml de la disolución de levofloxacin. Entonces se hicieron funcionar los nebulizadores durante un minuto dentro de cada narina, dando como resultado un tiempo de administración total de dos minutos. Para evaluar el depósito del aerosol, se desensambló el modelo. Se enjuagaron los respectivos componentes con un disolvente adecuado para extraer el principio activo, que se cuantificó mediante HPLC. De manera similar, se analizaron el contenido de fármaco de las áreas en contacto del nebulizador, el contenido de fármaco de los senos (incluyendo los *ostium*), de las partes restantes del modelo de vaciado y del restrictor de filtro. Se realizaron dos ciclos de prueba completos para cada configuración del dispositivo.

#### Resultados

Se muestran resultados detallados en la tabla 1. El depósito de nebulizador obtenido en el modo de funcionamiento alternante es significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) que con el modo continuo. La probabilidad ( $p$ ) se calcula mediante análisis de varianza (ANOVA).

	Prototipo de nebulizador de membrana vibratoria, modo continuo		Prototipo de nebulizador de membrana vibratoria, modo alternante	
	1°	2°	1°	2°
Fármaco en el seno frontal derecho [ $\mu\text{g}$ ]	147,04	152,34	244,26	208,63
Fármaco en el seno frontal izquierdo [ $\mu\text{g}$ ]	158,62	150,44	208,77	165,23
Fármaco en el seno maxilar derecho [ $\mu\text{g}$ ]	136,55	127,51	224,43	239,14
Fármaco en el seno maxilar	141,49	156,97	265,02	256,49

ES 2 628 077 T3

izquierdo [ $\mu\text{g}$ ]				
Fármaco en el seno esfenoidal derecho [ $\mu\text{g}$ ]	94,33	91,78	267,41	274,79
Fármaco en el seno esfenoidal izquierdo [ $\mu\text{g}$ ]	72,67	59,56	205,42	233,64
Cantidad media de fármaco en todas las cavidades sinusales [ $\mu\text{g}$ ]	745		1397	
Cantidad media de fármaco en todas las cavidades sinusales [% de la dosis usada]	2,8		3,8	
Cantidad media de fármaco en el filtro [ $\mu\text{g}$ ]	693		2531	
Cantidad media de fármaco en el filtro [% de la dosis usada]	2,6		6,9	
Cantidad media de fármaco en la cavidad nasal [ $\mu\text{g}$ ]	24801		32835	
Fármaco en la cavidad nasal [% de la dosis usada]	94,5		89,3	

Tabla 1

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo de inhalación de aerosol (10) que comprende:
  - 5 - un generador de aerosol (3) para generar un aerosol en dicho dispositivo (10) en un modo de generación de aerosol,
  - una bomba (1) para transportar una determinada cantidad del aerosol a una ubicación deseada fuera del dispositivo (10),
  - 10 - un vibrador (2) para hacer vibrar el aerosol transportado en un modo vibratorio, y
  - un control configurado para hacer funcionar el vibrador (2) en el modo vibratorio solo cuando el aerosol transportado ha alcanzado dicha ubicación deseada, en el que el punto en el tiempo en el que el aerosol ha alcanzado dicha ubicación deseada depende de la velocidad de flujo del aerosol y el volumen del dispositivo (10).
2. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el control está configurado además para detener el modo de generación de aerosol antes de hacer funcionar el vibrador (2) en el modo vibratorio.
3. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el control está configurado además para detener el modo de generación de aerosol antes de que la bomba (1) se haga funcionar para transportar el aerosol hasta dicha ubicación deseada.
4. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha ubicación deseada es el aparato respiratorio y el dispositivo (10) comprende además un elemento de adaptación (14), tal como un aplicador nasal, boquilla, mascarilla facial o tubo de ventilador, para comunicarse con el aparato respiratorio.
5. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha ubicación deseada es la cavidad nasal o la mucosa en la nariz y el dispositivo (10) comprende además un elemento de adaptación (14), tal como un aplicador nasal, para comunicarse con la cavidad nasal.
6. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se usa el mismo elemento como bomba (1) y como vibrador (2).
7. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que el vibrador (2) está conectado directamente al elemento de adaptación (14).
8. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho dispositivo (10) comprende un inhalador, atomizador o nebulizador, que es del tipo ultrasónico, de chorro o electrohidrodinámico, un inhalador dosificador (MDI), inhalador de polvo seco (DPI) y/o membrana vibratoria con poros de tamaño definido.
9. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho dispositivo (10) comprende un nebulizador de membrana vibratoria y la membrana vibratoria (30) está dispuesta de modo que su plano sea sustancialmente perpendicular a la dirección de transporte (A) del aerosol.
10. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la bomba (1) incluye un compresor de gas.
11. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con la reivindicación 10 dependiente de la reivindicación 9, que comprende además un conector (12) ubicado corriente arriba de la membrana vibratoria (30) para su conexión con el compresor de gas.
12. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, dependiente de la reivindicación 4 o 5, en el que el elemento de adaptación (14) está ubicado corriente abajo de la membrana vibratoria (30).
13. El dispositivo de inhalación de aerosol (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicha ubicación deseada es la cavidad nasal o la mucosa en la nariz y el dispositivo comprende además un sensor y elemento de control configurado para permitir el accionamiento del vibrador (2) para hacer vibrar el aerosol solo durante un periodo de exhalación a través de la cavidad nasal.

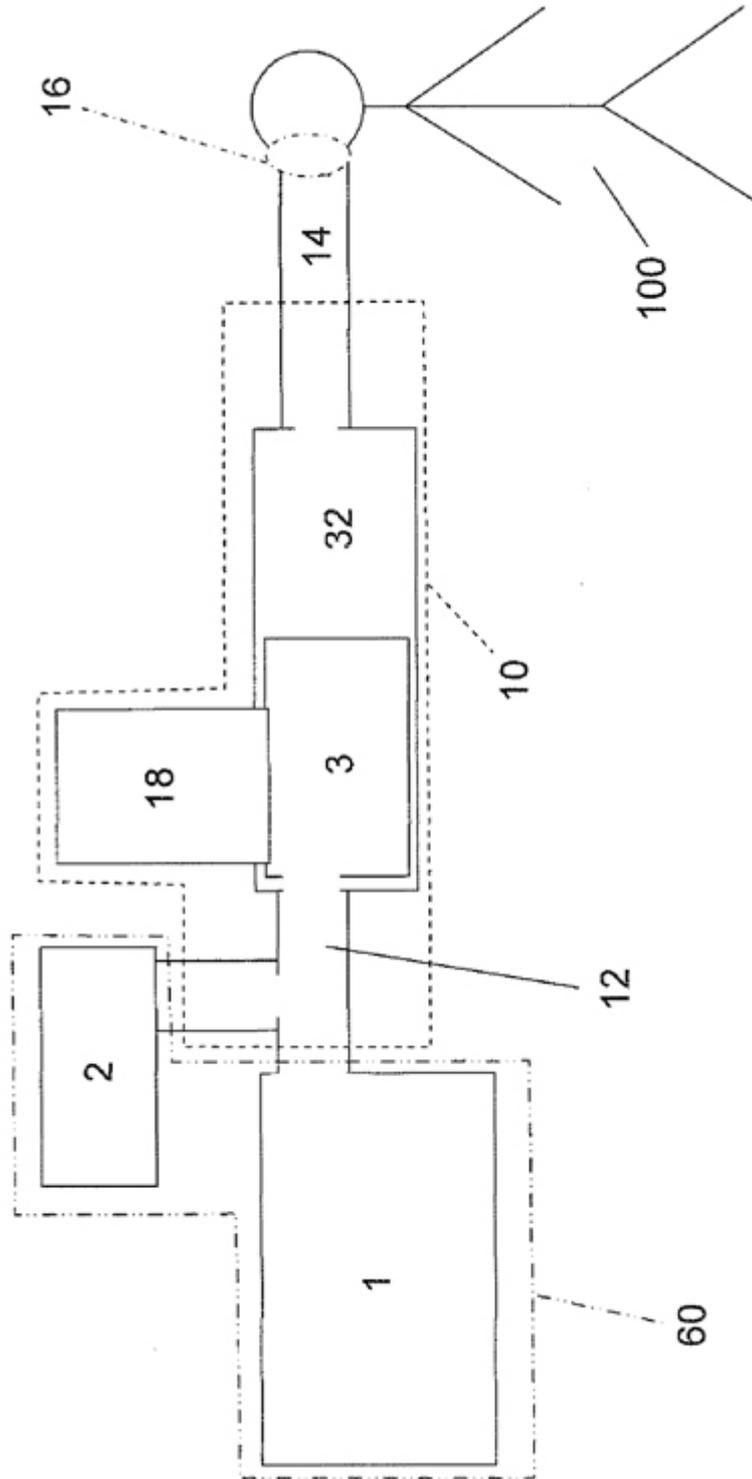


Fig. 1

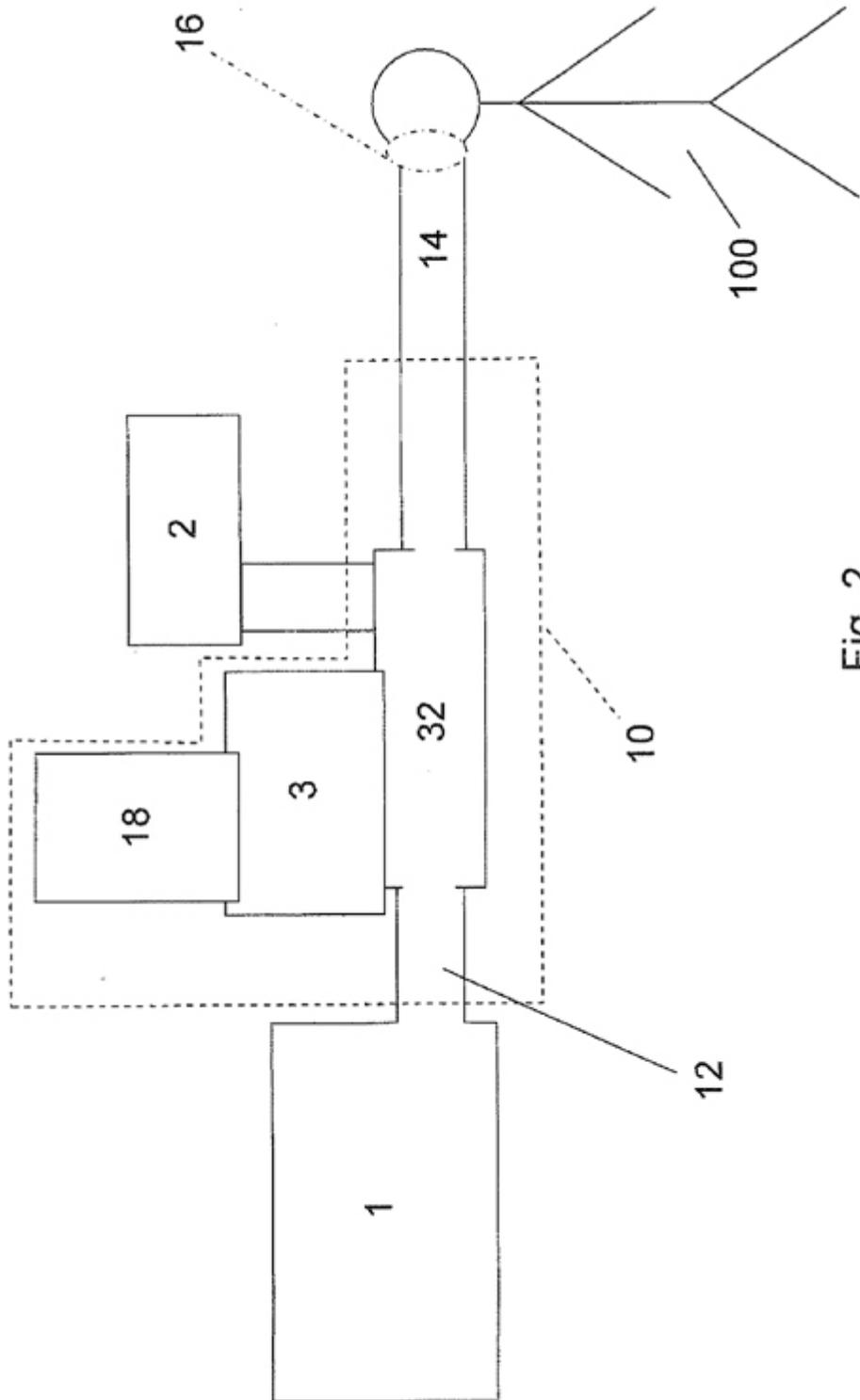


Fig. 2

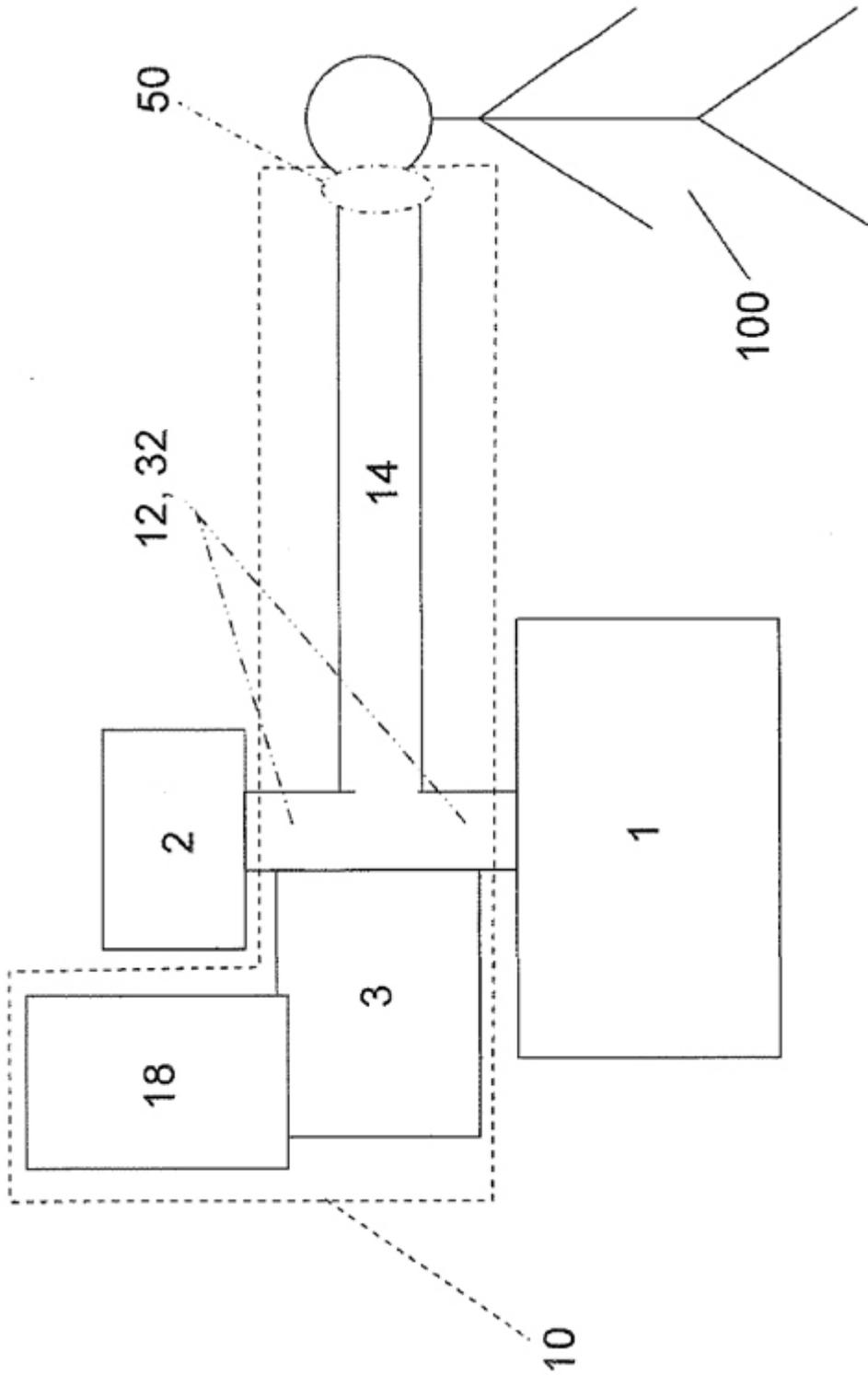


Fig. 3

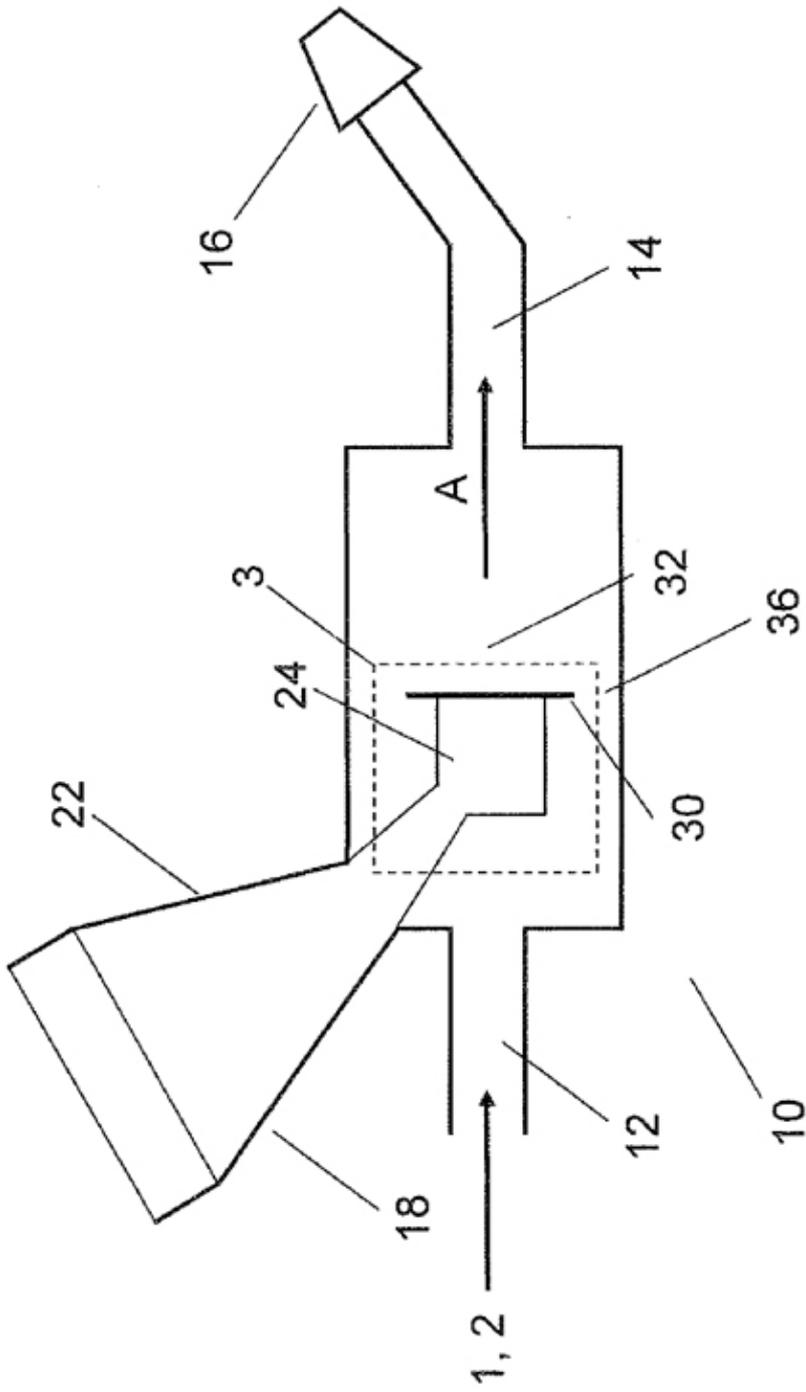


Fig. 4

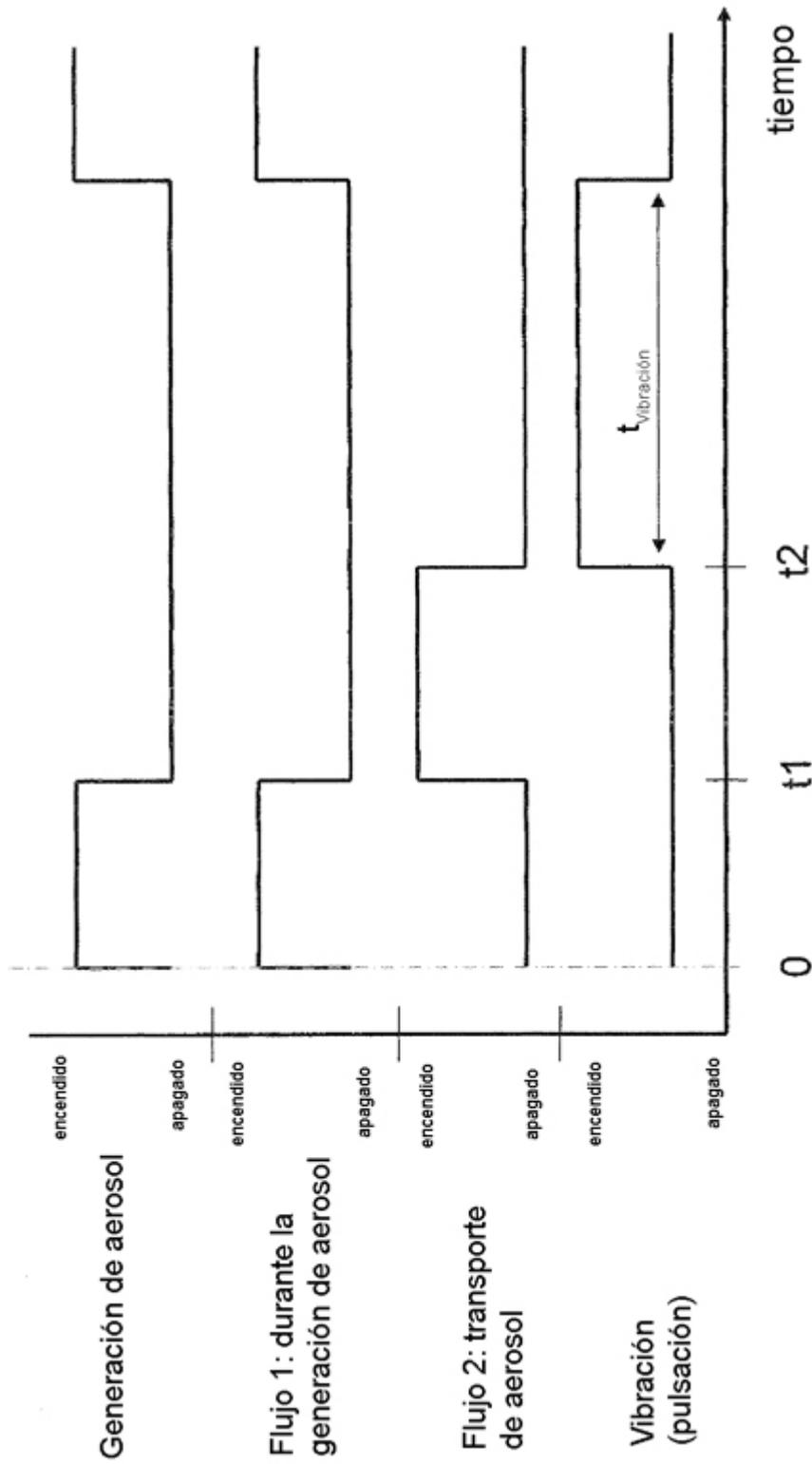


Fig. 5

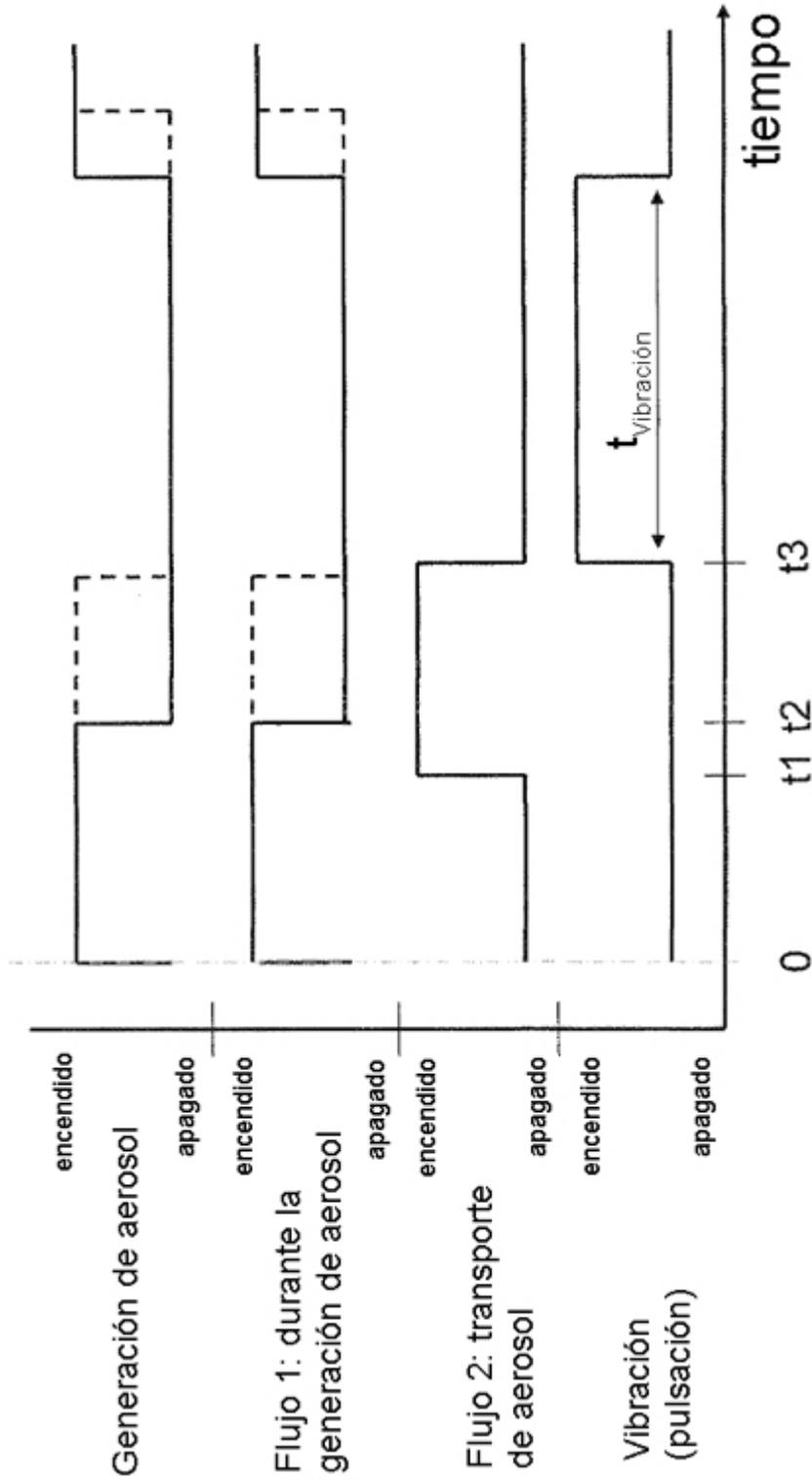


Fig. 6

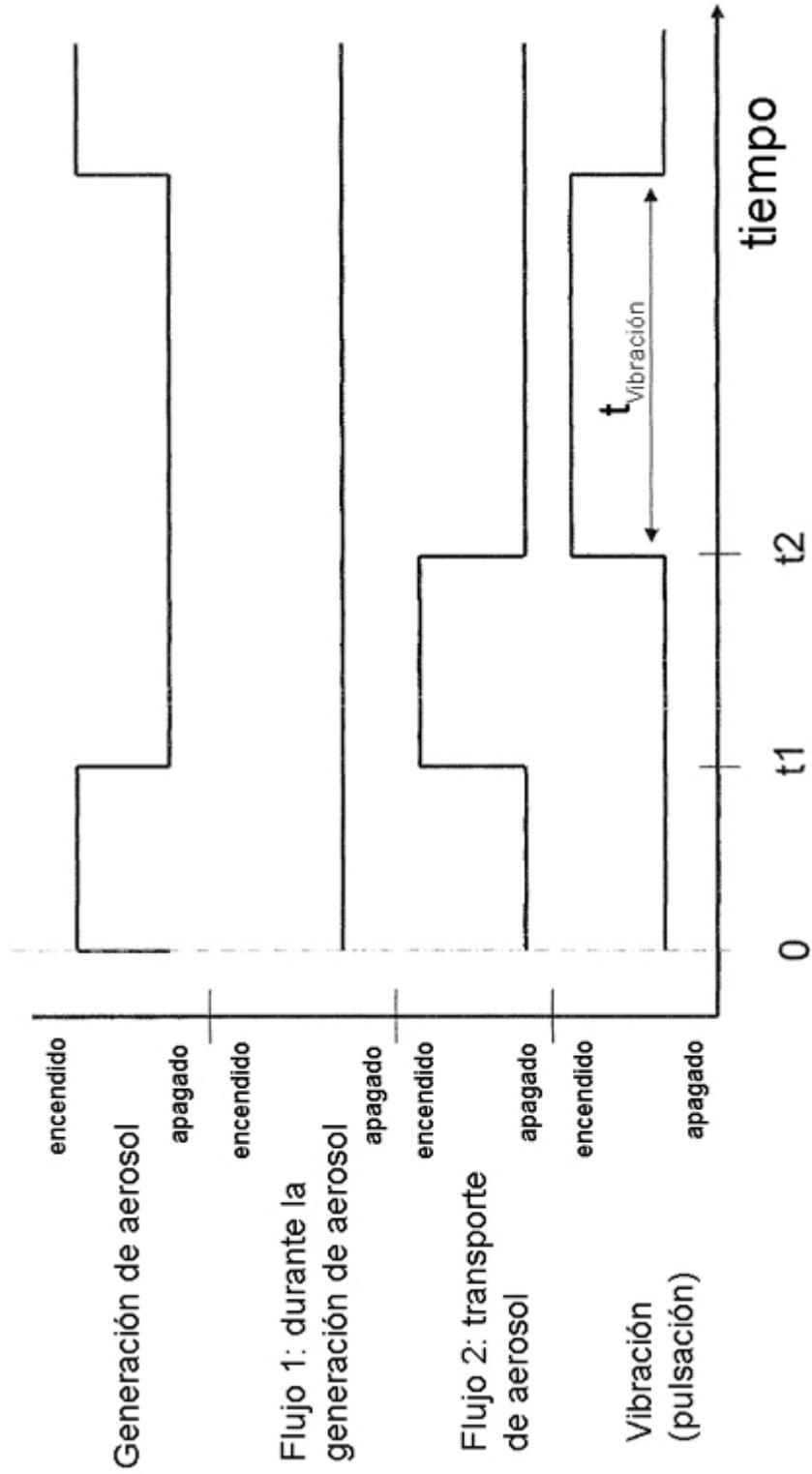


Fig. 7

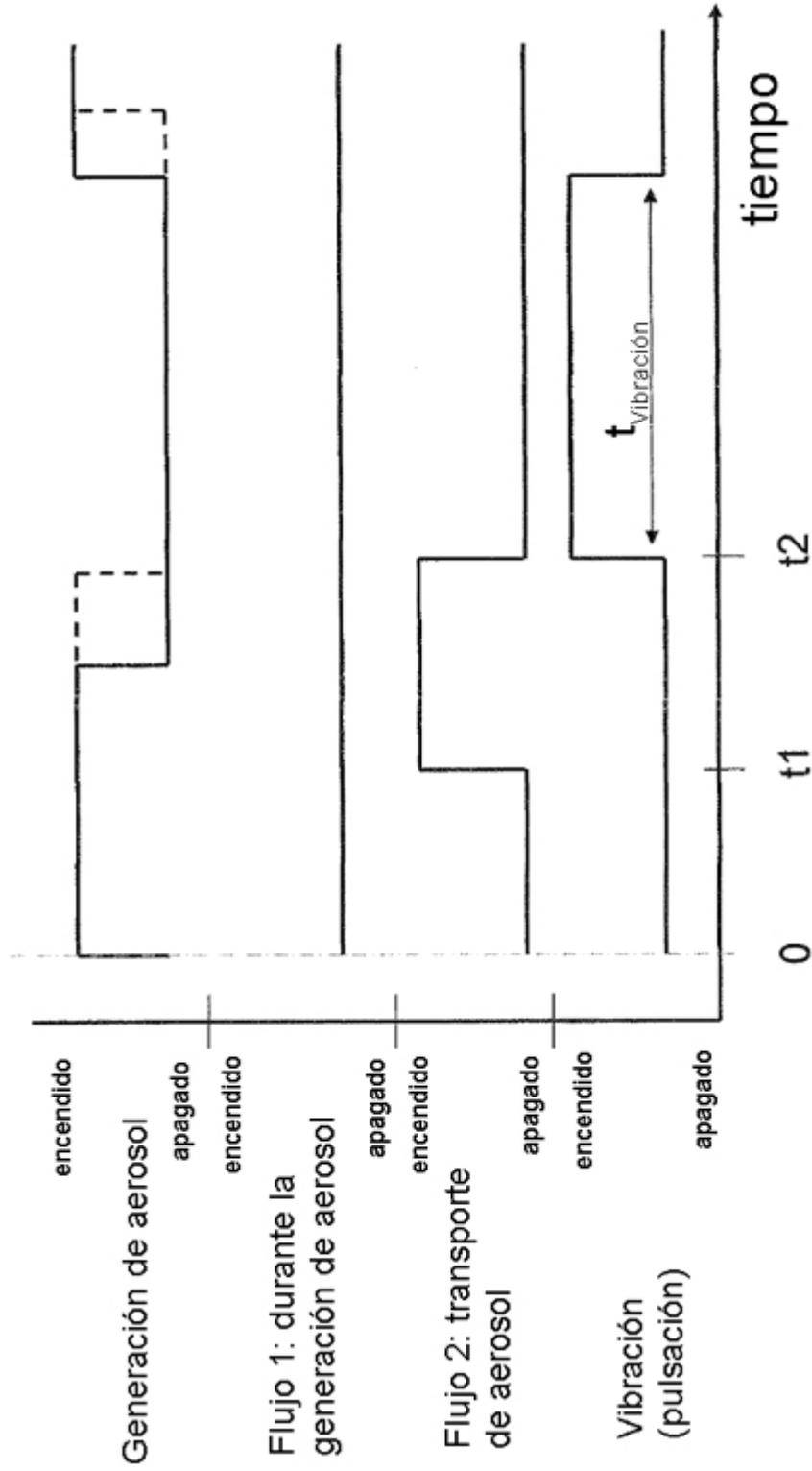


Fig. 8