

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 585**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 11/06 (2006.01)

A61M 11/02 (2006.01)

A61M 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2010 PCT/EP2010/055345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10122103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010 E 10717597 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2421588**

54 Título: **Aparato mejorado de aerosolización de grandes volúmenes de polvo seco**

30 Prioridad:

23.04.2009 EP 09158625

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2017

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (100.0%)
Hansastraße 27c
80686 München, DE**

72 Inventor/es:

**IWATSCHENKO, PETER;
POHLMANN, GERHARD;
WINDT, HORST;
KOCH, WOLFGANG y
KIST, MICHEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 642 585 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

Aparato mejorado de aerosolización de grandes volúmenes de polvo seco

La invención se refiere a un dispositivo para la dosificación y aerosolización de material aerosolizable, en particular de sustancias médicas en polvo tales como, por ejemplo, preparaciones farmacéuticas para su inhalación. El dispositivo es particularmente adecuado para la aerosolización de preparaciones de agentes tensioactivos en polvo pulmonares.

Antecedentes de la invención

Los dispositivos para la aerosolización ("nebulización en seco") de material aerosolizable ("nebulizable") seco son conocidos por la persona experta. Para la aerosolización de preparaciones en polvo farmacéuticas, se han descrito, por ejemplo, los denominados inhaladores de polvo seco (DPI). En estos dispositivos, un material aerosolizable, por ejemplo, una sustancia médica en polvo, actúa por un gas o gas vehículo comprimido en una cámara especialmente proporcionada y, dentro de esta cámara, se convierte en un estado que se conoce como aerosol o niebla seca. Las partículas del material están en este caso presentes en una forma preferentemente uniforme y finamente dispersa a través de todo el volumen de gas o gas vehículo comprimido y se descargan después de la cámara en este estado a través de dispositivos adecuados.

Tales dispositivos se pueden utilizar para la administración de sustancias médicas en pacientes con respiración espontáneamente o ventilados. Para su uso en pacientes con respiración espontánea, los dispositivos se conectan por lo general a una boquilla adecuada o a una máscara de respiración. Durante su uso invasivo, es decir, en pacientes ventilados, estos dispositivos alimentan la sustancia médica en aerosol en un sistema de ventilación que administra después el material en aerosol a los pulmones del paciente.

En los dispositivos conocidos hasta ahora para la aerosolización de material en polvo, sin embargo, el problema encontrado generalmente era que grandes cantidades de sustancias médicas se podrían administrar al paciente solo, en todo caso, con un considerable desembolso en términos de equipo, por ejemplo, utilizando dispositivos de dosificación mecánicos extensos. Por lo general, los dispositivos conocidos eran adecuados para la aerosolización de cantidades farmacéuticas en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg. Sin embargo, ciertas sustancias médicas, tales como, por ejemplo, preparaciones de agentes tensioactivos pulmonares, requieren la administración de grandes cantidades, por ejemplo, más de 100 mg o incluso en el intervalo de gramo que, cuando se utilizan los inhaladores de polvo seco convencional, requiere tiempos de inhalación muy largos. Un segundo problema de los dispositivos conocidos de la técnica puede ser la reproducibilidad de la cantidad de material en aerosol administrada al paciente. Este es particularmente el caso cuando durante el almacenamiento o incluso durante la acción del inhalador las partículas del material aerosolizable se aglomeran en partículas más grandes con un comportamiento aerodinámico diferente. Las partículas grandes tendrán una probabilidad mucho menor de alcanzar su objetivo, el pulmón profundo, ya que tienden a depositarse en las vías respiratorias superiores o en la garganta o incluso en alguna parte del aparato de inhalación.

El problema de administrar grandes cantidades de material aerosolizable, tales como preparaciones de agentes tensioactivos pulmonares en dosis precisas se refiere a todas las secciones del aparato utilizado para la inhalación: el suministro de aire y su controlador, la unidad de aerosolización en sí, el sistema de tuberías y válvula (incluyendo, en su caso, las superficies interiores de un sistema de ventilación), y las piezas extremas respiratorias (máscara, tubo), en otras palabras, todas las secciones en las que una pérdida no controlada por la deposición no deseada de partículas en aerosol y, por lo tanto, la reducción de la dosis administrada al paciente y la obstrucción pueden ocurrir.

En las unidades de aerosolización convencionales, un problema general encontrado es que el material aerosolizable, que está presente como una carga suelta en un recipiente de almacenamiento, por ejemplo, un vial farmacéutico comercialmente disponible, tiende a aglomerarse, por razón de su calidad superficial y/o su contenido de humedad, lo que puede dar como resultado la obstrucción de una sección transversal de abertura relativamente estrecha del vial. Tal aglomeración puede ocurrir también en preparaciones de agentes tensioactivos pulmonares. Tales bloqueos se pueden evitar normalmente solamente por medios mecánicos adecuados, a fin de garantizar una dosificación continua del material aerosolizable durante un período bastante largo de tiempo. Además, como ya se ha señalado anteriormente, las partículas aglomeradas del material aerosolizable, por ejemplo, preparaciones de agentes tensioactivos pulmonares, no son generalmente capaces de acceder a los pulmones con la misma eficacia y siguiendo el mismo patrón de distribución/deposición local que las partículas más pequeñas, no aglomeradas.

En la unidad de aerosolización de la técnica anterior del documento GB 24 848 A, un depósito de material aerosolizable se conecta a través de un paso estrecho a una cámara en la que el suministro de aire se presiona por medio de una jeringa. La desaglomeración de las partículas en aerosol tiene lugar a medida que el aire administrado se ve forzado más allá del depósito y realiza una acción de torbellino en su interior; donde después de que el material aerosolizable dispersado se expulsa a través de la cámara y fuera de una boquilla hacia el paciente. En el documento FR 2 598 918 A, el material aerosolizable, por el contrario, se transporta por un tornillo de Arquímedes en un chorro de aire comprimido, donde la dispersión tiene lugar.

En muchos casos es necesario garantizar la administración rápida y de alta dosis del material aerosolizable, en una forma accesible para los alvéolos, en los pulmones con una dosificación constante, en secuencia rápida y durante un período de varios minutos. Ambos sistemas mencionados anteriormente no pueden, sin embargo, proporcionar la administración de altas dosis del material aerosolizable y son, debido a su geometría y mecanismo de dispersión, propensos a la aglomeración, por ejemplo, en la cámara o en la tolva provista del tornillo, de modo que la dosificación exacta sigue siendo un problema. De hecho, tal administración era posible, en todo caso, solo con un desembolso considerable en términos de equipamiento.

El documento WO 2006/108558 A1 divulga un dispositivo para la dosificación y aerosolización de polvo en el que la desaglomeración del material aerosolizable, tal como una preparación de agente tensioactivo en polvo pulmonar, se consigue por medio de la compensación de presión entre los impulsos de presión enviados en el canal de aerosolización del dispositivo. La fuerza de cizalla necesaria para la desaglomeración se crea mediante el aprovechamiento de la alta presión durante los impulsos. Aunque este sistema ofrece resultados superiores con respecto a los sistemas de la técnica anterior conocidos en términos de concentración de material en aerosol administrada, cuestiones de interés permanecen con respecto a los residuos de material aerosolizable que se adhieren a las superficies internas del sistema, tales como las paredes del depósito o la parte inferior del canal de aerosolización.

Otra cuestión se refiere a las características de salida de un dispositivo de dosificación, tales como el descrito en el documento WO 2006/108558 A1. Como el dispositivo de dosificación utiliza impulsos de presión para la desaglomeración, surge la pregunta sobre el efecto que estos pueden tener sobre el paciente. Los impulsos de presión son de magnitud sustancial y, por tanto, el dispositivo de dosificación no se puede conectar directamente a los extremos frontales de respiración del paciente tales como máscaras en el caso de pacientes con respiración espontánea. Para los pacientes ventilados, la salida del dispositivo de dosificación se debe conectar al ventilador para permitir la dosificación tanto adecuada como precisa, y el suministro de oxígeno necesario. En el caso de bebés, por otra parte, el volumen y la dosificación del aerosol administrado, así como la presión parcial de oxígeno, así como la presión de las vías respiratorias son aún más crítica que en los adultos y necesitan una consideración especial. Puesto que para los bebés el enfoque convencional de suministrar fármacos aerotransportados a través de respiradores y tubos de presión es extremadamente estresante, se necesitan equipos y habitaciones especializadas.

Sumario de la invención

Por lo tanto un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para la dosificación y aerosolización de material seco aerosolizable que supere los problemas anteriores de los residuos de material aerosolizable y permite que esencialmente todo el material aerosolizable presente en el dispositivo sea aerosolizado y administrado al paciente, permitiendo de esta manera una precisión de dosificación todavía no lograda también en el caso en que grandes volúmenes de polvo seco se tienen que administrar.

Puesto que la utilidad del dispositivo de acuerdo con la invención no se limita a la dosificación y aerosolización de sustancias utilizadas en un contexto médico, tales como sustancias utilizadas para el diagnóstico y/o tratamiento, un objeto adicional de la invención es proporcionar un dispositivo para la dosificación y aerosolización de material seco aerosolizable que supere los problemas anteriores de residuos de material aerosolizable y que permita que esencialmente todo el material aerosolizable presente en el dispositivo se administre en forma de aerosol.

Un objeto de la invención es proporcionar también un sistema para la dosificación y aerosolización de material seco aerosolizable que permite el tratamiento de pacientes con respiración espontánea así como de pacientes con ventilación y se puede utilizar tanto con adultos como con bebés.

Estos objetos se consiguen por medio de un dispositivo para la dosificación y aerosolización de material seco aerosolizable de acuerdo con la reivindicación 1. Otras realizaciones opcionales y preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes respectivas.

En un primer aspecto de la invención, el nuevo dispositivo para la dosificación y aerosolización de material seco aerosolizable comprende un cuerpo con un canal de aerosolización que tiene una porción de fijación distal que se puede conectar a una fuente de gas vehículo de impulsos que proporciona impulsos de presión del gas en el canal de aerosolización y una porción de fijación proximal para la salida de material en aerosol (el "aerosol") hacia un paciente, y un depósito para recibir el material en aerosol ("proximal" y "distal" como se observa desde el paciente). Se prefiere además que el dispositivo tenga una porción de fijación que se puede conectar a una fuente de gas vehículo no pulsado que sirve para transportar el aerosol generado desde el canal de aerosolización o desde el depósito hacia el paciente. El depósito comprende paredes y se conecta de manera estanca a gas al cuerpo y está en conexión de flujo con el canal de aerosolización. Al menos partes de las paredes son membranas de auto-excitación que se pueden poner en oscilación por los impulsos de presión.

Preferentemente, el nuevo dispositivo comprende medios para la transferencia de energía de oscilación entre las diferentes áreas de las membranas. Ventajosamente, dicho medio puede reciclar la energía de oscilación inducida por los impulsos de presión. Se prefiere transferir la energía de oscilación de las áreas oscilantes más fuertes de las

membranas a las áreas oscilantes más débiles. Esto sirve para compensar las diferencias de presión entre las membranas. Por tanto, activando las áreas oscilantes más débiles. Una transferencia de este tipo se puede asegurar por ejemplo por un tubo que conecta la porción proximal de fijación y/o el canal de aerosolización y el depósito distal del dispositivo.

Término "membrana" como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier estructura similar a una lámina que es impermeable a gas, a líquido y al material aerosolizable, y que forma al menos parte de la contención del material aerosolizable en el depósito. "De auto-excitación" tal como se utiliza aquí se refiere a la propiedad de la membrana a deformarse elásticamente y oscilar en respuesta a los impulsos de presión del gas vehículo administrado al dispositivo. Como tal, se debe entender que, en función del material de la membrana, la membrana tiene que ser fina y lo suficientemente flexible para deformarse por los impulsos de presión. Ejemplos de materiales de la membrana son polímeros elásticos, tales como silicona, pero otros materiales serán evidentes para la persona experta.

Al estar provisto de paredes de membrana, el dispositivo de la invención es capaz de utilizar esencialmente la cantidad completa de material seco aerosolizable almacenada en el depósito y transformarla en un aerosol debido a que la oscilación de las paredes de la membrana del depósito afloja el material aerosolizable, por lo que puede caer en la cámara de dosificación por debajo del depósito. El proceso de aerosolización se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006/108558.

De acuerdo con la invención, es por tanto posible tener una carga uniformemente suelta de material seco aerosolizable disponible en el dispositivo para su dosificación y aerosolización después de cada impulso de presión, como resultado de lo que se evita una compactación gradualmente creciente del material y una dosificación uniforme se garantiza durante un período de tiempo considerable. El dispositivo de acuerdo con la invención permite por tanto que el material aerosolizable se dosifique fácilmente en grandes cantidades de manera altamente reproducible y, preferentemente, sin partes móviles. Además, durante la compensación de presión entre el canal de aerosolización y el depósito, se consigue una relajación de la carga del material aerosolizable. Por tanto, es posible que la mezcla de gas vehículo comprimido y material que contiene predominantemente partículas desaglomeradas, preferentemente exclusivamente o casi exclusivamente partículas que tienen el tamaño de las partículas primarias, no aglomeradas del material aerosolizable. Si el material aerosolizable está en forma de una sustancia médica en polvo tal como, por ejemplo, un tensioactivo en polvo pulmonar, es posible que las partículas primarias de la sustancia médica situada en el depósito estén presentes en la mezcla de gas y material comprimido. En esta medida, el dispositivo de acuerdo con la invención permite, preferentemente completamente libres de partes móviles mecánicas, la aerosolización óptima del material seco aerosolizable incluso hasta el tamaño de las partículas primarias.

En el caso preferido en que el dispositivo se utiliza para la dosificación y aerosolización de sustancias con fines terapéuticos y/o diagnósticos, el tamaño de las partículas primarias del material aerosolizable corresponde preferentemente a un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) que es tal que las partículas son capaces de acceder a los pulmones, es decir, el sitio de acción en las vías respiratorias o en los alvéolos pulmonares. El MMAD de las partículas que pueden acceder a los pulmones está en el intervalo de 1 a 5 μm . El intervalo de MMAD deseado, de acuerdo con la invención, de las partículas en la mezcla de gas y material comprimido es en consecuencia de 1 a 5 μm .

Preferentemente, se proporciona una porción de embudo ahusada hacia el canal de aerosolización en el cuerpo entre el depósito y el canal, y las paredes de la porción de embudo son membranas de auto-excitación. La porción de embudo es donde el material aerosolizable cae en y se acumula desde el depósito antes de entrar en el canal de aerosolización. Los impulsos de presión diferencial generados como resultado de los impulsos de presión que utilizan el principio de Venturi crean un gradiente de presión que sirve para aspirar el material aerosolizable en el canal de aerosolización y arrastrarlo en la corriente de gas vehículo, generando así un aerosol altamente concentrado. Como las paredes de la porción de embudo son membranas de auto-excitación, ningún material acumulado en la porción de embudo quedará adherido a sus paredes y sustancialmente todo puede ser arrastrado en el gas vehículo.

El depósito puede preferentemente estar provisto de una tapa que comprende una membrana hacia el depósito. Si bien la cubierta como tal permite que el depósito de (re)llene, la membrana en la cubierta oscilará y soportará también una desaglomeración completa y el desprendimiento de material aerosolizable de las superficies interiores del depósito. Si se desea, entre la membrana y la tapa un absorbedor de gas y/o de humedad se puede insertar.

Además, una membrana de auto-excitación se puede proporcionar como parte de la parte inferior del canal de aerosolización debajo de la conexión del mismo con el depósito. Cuando el material aerosolizable cae en el canal de aerosolización, no todo queda siempre arrastrado inmediatamente en la corriente de gas vehículo, y un poco de material puede depositarse y acumularse debajo de la conexión mencionada. Al proporcionar esta área con una membrana de auto-excitación, los impulsos de presión enviados a través del canal de aerosolización excitan esta membrana para hacerla oscilar de manera que el material se vea nuevamente arrastrado en el gas vehículo. Esta configuración se puede denominar membrana "pasivamente controlada". También es concebible disponer un accionador conectado a la membrana para impulsar la oscilación de la membrana. Esta se denomina "activamente controlada".

Por último, se prefiere que el depósito y el cuerpo se formen integralmente. Esto tiene la ventaja de que se puede proporcionar un dispositivo desechable en el que la dosis total de material aerosolizable se controla cuidadosamente por el fabricante y la contaminación y la dosificación equivocada debida las inexactitudes de llenado se pueden evitar.

- 5 En un segundo aspecto de la invención, un sistema para la dosificación y aerosolización de material seco aerosolizable comprende el dispositivo anteriormente descrito para la dosificación y aerosolización de material seco aerosolizable. Además, un primer separador hueco se conecta a la porción de fijación proximal del dispositivo y comprende una porción distal que tiene paredes interiores ahusadas hacia la porción de fijación proximal, y una
10 porción proximal que tiene paredes interiores ahusadas hacia el paciente, preferentemente con una porción cilíndrica central entre las mismas.

El término "separador" tal como se utiliza aquí se refiere a una pieza adicional de la trayectoria para que el gas/aerosol respiratorio o vehículo atraviese, que introduce un espacio de expansión para la corriente de gas pulsada. La geometría del primer separador hueco permite amortiguar el impulso de presión del gas que lleva el aerosol al paciente y reducir al mismo tiempo el ruido asociado, mucho de la misma manera que un silenciador. Por
15 lo tanto, tanto para pacientes con respiración espontánea como ventilados, el aerosol llega de manera más uniforme y sin picos de presión inaceptables.

De acuerdo con una realización preferida, las paredes interiores de la porción distal, la porción central y/o la porción proximal del primer separador hueco comprenden membranas de auto-excitación. Cuando un impulso de presión diferencial llega en el sistema, las membranas oscilan debido a su elasticidad de modo que esta construcción evita
20 que las partículas del aerosol se adhieran a y permanezcan en las paredes del separador.

También se prefiere que un espacio anular se proporcione entre las porciones distales y centrales del primer separador hueco, que se puede conectar a un suministro de aire auxiliar. Este espacio anular se puede suministrar con aire auxiliar que enjuaga el interior del separador y asegura de ningún residuo de material aerosolizable permanezca adherido a la pared. Lo más preferido es que la geometría el espacio anular permita la formación de un
25 flujo de envoltura de aire auxiliar a lo largo de las paredes de la parte cilíndrica del separador, envolviendo de este modo la corriente de aerosol que entra en el separador y ayudando eficazmente a evitar que las partículas en aerosol se depositen en las paredes del separador.

En una realización preferida, el sistema de acuerdo con el segundo aspecto de la invención comprende además un segundo separador hueco conectado a la porción proximal del primer separador hueco y distalmente a un conector del paciente, teniendo el segundo separador hueco una entrada de aire ambiente con una válvula anti retorno dispuesta en el extremo distal y una salida de gas exhalado proporcionada en el extremo proximal del segundo separador hueco. El segundo separador hueco tiene preferentemente una sección transversal y un volumen más grande que el primer separador hueco anterior, y preferentemente puede ser cilíndrico, aunque la invención no proporciona ninguna limitación sobre la forma.

35 Esta disposición es particularmente ventajosa para la administración de material en aerosol a pacientes con respiración espontánea. Al igual que el primer separador hueco, el segundo separador hueco sirve para atenuar los impulsos de presión diferencial procedentes del suministro de aire comprimido a través del dispositivo de dosificación y aerosolización y para reducir el ruido asociado. Pero también tiene la función de proporcionar un almacenamiento intermedio para el aerosol, que es el material en aerosol arrastrado en el gas vehículo. A partir de
40 este almacenamiento intermedio, que se conecta a la pieza de la boca del paciente, un paciente que respira espontáneamente puede inhalar la dosis predeterminada del material en aerosol. Debido a la sección transversal ampliada y mayor volumen del segundo separador hueco con respecto al primer separador hueco, la presión respiratoria negativa necesario para aspirar e inhalar el material en aerosol del segundo separador hueco no llega a ser excesiva como sería el caso si el dispositivo de dosificación y aerosolización y el primer separador hueco
45 estuvieran conectados directamente al paciente. Por otra parte, la inhalación del material en aerosol desde el primer o segundo separador se facilita aún más por la provisión de aire auxiliar como se ha descrito anteriormente.

En una realización preferida alternativa, el dispositivo de aerosolización se conecta a un sistema de ventilación operado como sistema de CPAP (presión de vías respiratorias positiva continua) que suministra soporte ventilatorio a un paciente. En una configuración de este tipo, el aerosol se introduce en un sistema de ventilación o CPAP
50 a través de un conector en T en un extremo frontal respiratorio en el lado del paciente. Este sistema ofrece numerosas ventajas a los pacientes con ventilación mecánica o con soporte ventilatorio, en particular, en el caso de bebés y neonatos. En situaciones agudas, estos pequeños pacientes pueden necesitar la administración cuidadosamente controlada de sustancias médicas en aerosol. Al conectar el sistema de ventilación o CPAP y el dispositivo de dosificación y aerosolización a través de un conector en T que conecta el dispositivo en paralelo con el respirador,
55 es posible controlar tanto la cantidad de aire u oxígeno que se proporciona desde el ventilador (mediante el control de la presión de aire y/u oxígeno) como, por separado, la cantidad de material en aerosol que se proporciona al paciente. Además, en contraste con la administración del aerosol en la rama de inspiración del respirador, esta configuración permite concentraciones de aerosol altas en el gas administrado al paciente puesto que la dilución se reduce al mínimo.

Como se ha mencionado anteriormente se pueden proporcionar medios para transferir la energía de oscilación de un área de las membranas a otra.

Preferentemente, se proporciona un tubo de compensación entre el interior del primer separador hueco y el interior de la porción de embudo. Este tubo sirve para compensar las diferencias de presión entre el separador y el depósito y, al mismo tiempo para activar la membrana del embudo.

Los sistemas anteriormente descritos se pueden integrar en sistemas de ventilador estándar para la administración/adición rutinaria de material aerosolizable, tal como un agente tensioactivo pulmonar, al gas respiratorio.

Es obvio para la persona experta en la materia que el dispositivo de aerosolización como se ha descrito anteriormente en la presente memoria se puede utilizar en una variedad de campos técnicos. En realidad, el dispositivo de acuerdo con la invención será aplicable siempre que se desee una aerosolización eficaz y uniforme de polvos. Si bien los usos preferidos del dispositivo de acuerdo con la invención son para el campo de la terapia y la administración de medicamentos, preparaciones farmacéuticas y otras sustancias médicas inhalables, en particular un agente tensioactivo pulmonar, el dispositivo será útil para la aerosolización de cualquier tipo de sustancias en aerosol en el intervalo de menos de 100 mg hasta varios gramos de sustancia. Incluso es concebible que una versión de tamaño adecuado del dispositivo permita la aerosolización de cantidades aún mayores de sustancias hasta escalas técnicas. El tamaño de partícula o distribución del tamaño de partícula del material a aerosolizar dependerá de la aplicación particular. Por ejemplo, como se conoce de la técnica, las partículas a administrarse al pulmón mediante inhalación tendrán idealmente un tamaño en el intervalo de 1-5 μm MMAD. Por supuesto, el dispositivo de acuerdo con la invención no se limita a la aerosolización de partículas en este intervalo de tamaño. Más bien, partículas más grandes así como más pequeñas se prestarían para la aerosolización mediante el uso de este dispositivo. Para dar un ejemplo, el revestimiento en polvo de piezas de trabajo que ha ganado considerable importancia en los últimos años sería una posible aplicación en la que cantidades relativamente grandes de partículas que tienen un tamaño muy pequeño (por ejemplo, $< 1 \mu\text{m}$) tienen que aerosolizarse.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un dispositivo para la dosificación y aerosolización de material aerosolizable que comprende un cuerpo con un canal de aerosolización que tiene una porción de fijación distal que se puede conectar a una fuente de gas vehículo que proporciona impulsos de presión del gas al canal de aerosolización y una porción de fijación proximal para la salida de material en aerosol hacia un paciente, un depósito para recibir el material aerosolizable, comprendiendo el depósito paredes y estando conectado de una manera estanca a gas al cuerpo y en conexión de fluido con el canal de aerosolización, caracterizado porque al menos parte de las paredes son membranas de auto-excitación que se pueden poner en oscilación por los impulsos de presión.

La presente invención también se refiere al dispositivo anterior, en el que una porción de embudo ahusada hacia el canal de aerosolización se proporciona en el cuerpo entre el depósito y el canal, y en el que las paredes de la porción de embudo son membranas de auto-excitación.

La presente invención se refiere también a cualquiera de los dispositivos anteriores, en el que el depósito está provisto de una cubierta superior y la cubierta superior comprende una membrana de auto-excitación hacia el depósito.

La presente invención también se refiere a cualquiera de los dispositivos anteriores, en el que una membrana de auto-excitación se proporciona en una pared del canal de aerosolización debajo de la conexión del mismo con el depósito.

La presente invención también se refiere a cualquiera de los dispositivos anteriores, en el que el depósito y el cuerpo se forman integralmente.

La presente invención también se refiere a cualquiera de los dispositivos anteriores, en el que el depósito se conecta con el canal de aerosolización a través de una válvula. En una realización, la válvula es una válvula giratoria.

En resumen, la presente invención utiliza la energía de un impulso de presión generado, por ejemplo, por la expansión del gas comprimido para excitar elementos elásticos. Como se ha mencionado anteriormente, estos elementos pueden ser membranas, especialmente membranas de auto-excitación. Mediante la excitación, la energía de las membranas se recoge desde el impulso de presión original, debilitando así este impulso de presión. Como resultado, el material en aerosol se aerosoliza en una forma más continua, constante y homogénea en comparación con una salida rápida iniciada por un impulso de presión no debilitado. Mediante una atenuación de este tipo del impulso de presión, el aerosol producido se puede respirar cómodamente por un paciente.

Además una aglomeración del material aerosolizable, especialmente en el depósito, se evita.

Breve descripción de los dibujos

la Figura 1 es una vista en sección longitudinal de una realización de un sistema para la dosificación y aerosolización de acuerdo con la invención;

la Figura 2 es una vista esquemática de una realización de un sistema para la dosificación y aerosolización para su uso con pacientes adultos con respiración espontánea;

la Figura 3 es una vista esquemática de una realización de un sistema para la dosificación y aerosolización para su uso con bebés ventilados; y

- 5 la Figura 4 es una vista esquemática de una realización de un sistema para la dosificación y aerosolización para su uso con adultos ventilados.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

10 En la Figura 1, se muestra una vista en sección longitudinal de una primera realización del sistema para la dosificación y aerosolización. El sistema 100 comprende un dispositivo 1 para la dosificación y aerosolización, en el que un canal 3 de aerosolización se dispone dentro de un cuerpo 2. En su extremo distal (a la derecha en la Figura 1), el cuerpo 2 comprende un asiento 4 capilar en el que un soporte 14 de tubo capilar que soporta un tubo 13 capilar está equipado. Este soporte 14 de tubo capilar puede, a su vez, conectarse a través de líneas de conexión y una válvula (ambos no mostrados) a un suministro de gas vehículo comprimido pulsado. En su extremo proximal (a la izquierda en la Figura 1), el canal 3 de aerosolización se abre en una boquilla 5 de dispersión cuya sección transversal aumenta continuamente en una dirección que se extiende lejos del tubo 13 capilar.

15 Por encima del canal 3 de aerosolización, el dispositivo 1 comprende un depósito 9 para el material en polvo a aerosolizar. El depósito 9 comprende una pared 10 exterior y una porción interior que tiene una pared 11 cilíndrica y que se estrecha de forma ahusada desde la pared 12. Las paredes 11 y 12 son membranas de auto-excitación fabricadas de, por ejemplo, silicona de grado médico que tienen un espesor de pared de aproximadamente 0,5 mm. Entre la pared 10 exterior y las paredes 11 y 12 cilíndrica y ahusadas, se forman los espacios 6 y 7, respectivamente. En la parte inferior, el depósito 9 forma una abertura 19 situada por encima del canal 3 de aerosolización que es parcialmente parte integrante de la cámara 8 de dosificación. Situada por encima de esta abertura 19 habrá una carga del polvo a aerosolizar (no mostrado) que puede estar agrupado hasta el punto de que casi ningún grano de material aerosolizable entra en el canal 3 de aerosolización. Todo el conjunto que consiste en las partes 5, 3, 15, 8, 13, y 4 se puede girar 90 grados alrededor del eje longitudinal aparato para evitar que el polvo caiga en la cámara 8, cerrando así el depósito. En consecuencia, dicho conjunto junto con el cuerpo 2 forma una válvula giratoria que permite interrumpir el suministro del polvo almacenado en el depósito 9 a la cámara 8 de dosificación y al canal 3 de aerosolización.

20 En la parte superior del depósito 9, se proporciona una tapa 16 que cierra estancamente el depósito. En el lado inferior de la tapa, hacia el interior del depósito, se proporciona una membrana 17 de auto-excitación que sella la abertura superior del depósito 9. Por encima de la membrana, un absorbedor 18 de humedad (o, en general de gas) se incluye en la cubierta eliminando la humedad residual u otros gases de traza en el depósito que de otro modo podrían tener efectos adversos. Además allí, se forma un espacio entre la membrana 17 y el absorbedor 18 de humedad (no mostrado).

25 En la presente realización, el depósito 9 y el cuerpo 2 con el canal 3 de aerosolización se forman integralmente, por lo que se garantiza una total hermeticidad a gas y esterilidad. Sin embargo, se debe entender que también pueden ser elementos separados que están equipados juntos de una manera estanca a los gases.

30 La boquilla 5 de dispersión se abre en una pieza 2a de fijación proximal que es una parte componente integral del cuerpo 2. Sobre la pieza 2a de fijación, un separador 20 hueco está equipado de manera estanca a gases. El separador 20 comprende una pared 21 cilíndrica exterior, una porción distal con paredes 22 interiores ahusadas distalmente decrecientes, una porción proximal con paredes 24 interiores ahusadas proximalmente decrecientes proximal, y una porción central que tiene paredes 23 cilíndricas dispuestas entre las mismas. Como con el depósito, también las paredes 22, 23, 24 del separador 20 son membranas de auto-excitación fabricadas de, por ejemplo, silicona. Entre la pared 21 exterior y las paredes 22, 23, 24 se proporcionan espacios 25, 26, 27 correspondientes. Un espacio anular se forma entre las porciones distal y central del separador 20 y se conecta a un suministro de gas auxiliar (no mostrado).

35 Durante su operación, los impulsos de presión de gas vehículo entran en el canal 3 de aerosolización del dispositivo 1 a través del tubo 13 capilar, debido a la diferencia de presión creada entre el gas que sale del tubo 13 capilar y el depósito 9 por el principio de Venturi, el material aerosolizable se aspira desde el depósito 9 en el canal 3 de aerosolización, se dispersa y arrastra en el gas vehículo. Al mismo tiempo, este impulso de presión diferencial actúa también sobre las paredes 11, 12 de la membrana del depósito 9 y las paredes 22, 23, 24 de la membrana del separador 20, haciendo que se abomben y oscilen de acuerdo con la frecuencia de los impulsos de presión. Por tanto, el material aerosolizable adherido a las paredes se ve nuevamente arrastrado en el material a granel y es libre de entrar en la corriente de gas vehículo.

40 Se ha de entender que en las realizaciones alternativas solo algunas de las paredes interiores del dispositivo se realizan como membranas de auto-excitación. Por ejemplo, en una realización alternativa solo la pared 12 ahusada es una membrana de auto-excitación. Obviamente, cada pared interior del dispositivo que no se realice como membrana de auto-excitación no requiere un espacio hueco entre esta pared interior y exterior correspondiente. Por

ejemplo, cuando solo la pared 12 ahusada se realiza como membrana de auto-excitación, los espacios 6 y 25-27 son prescindibles.

La cantidad de material aerosolizable que se puede administrar con los dispositivos y sistemas de la presente invención supera los 50 mg y se acopla con una alta precisión de dosificación. Por un lado, la precisión permite el uso de fármacos que tienen una "ventana terapéutica" muy estrecha y, por otro lado, los grandes volúmenes hacen que el sistema sea adecuado para su uso con sustancias que necesitan administrarse en grandes cantidades. Por ejemplo, sustancias médicas aerosolizables diferentes del agente tensioactivo pulmonar que se pueden administrar mediante el uso del dispositivo de acuerdo con la invención incluyen antibióticos, ácidos nucleicos, fórmulas retard, péptidos/proteínas, vacunas, anticuerpos, insulina, sustancias osmóticamente activas como manitol, almidón de hidroxietilo, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y otras sales, enzimas (por ejemplo, ADNasa), N-acetil cisteína, etc.

Haciendo referencia a continuación a la Figura 2, se muestra una realización de un sistema para la dosificación y aerosolización 200, que se emplea para gran volumen de inhalación de polvo seco en pacientes con respiración espontánea. El sistema 200 comprende el dispositivo 1 para la dosificación y de aerosolización y el primer separador 20 de la primera realización, en el que, adicionalmente, un tubo 29 de compensación conecta los espacios 6, 7 del depósito con los espacios 25, 26, 27 del separador 20. En el lado corriente arriba, el sistema 200 comprende un controlador 50 que se conecta a través de una línea 51 de aire comprimido a un suministro 52 de aire comprimido (por ejemplo, el suministro de aire comprimido de un hospital) que proporciona el aire comprimido a través de una línea 41 de conexión principal al dispositivo 1 de dosificación y aerosolización. La línea 41 de conexión principal se conecta al soporte 14 capilar (porción de fijación distal) del dispositivo 1. El flujo del aire comprimido al dispositivo se regula con una válvula 40 de solenoide de conmutación rápida que se abre y cierra por un impulso 43 de corriente enviado desde el controlador para conseguir un número, duración y frecuencia determinada de impulsos de presión de aire. Durante su uso, el flujo de aire comprimido se puede activar automáticamente por el controlador, pero también se puede activar por la respiración del paciente para adaptar el tiempo de aerosolización y el volumen de material aerosolizable proporcionado en el segundo separador a las características de respiración del paciente.

Una línea 42 de conexión auxiliar administra aire no pulsante al espacio 28 anular del separador 20 (la conexión no se muestra) para eliminar de ese modo el separador de residuos de material aerosolizable. Ambas líneas 41 y 42 comprenden filtros F para de conexión bloquear la contaminación por partículas no deseadas.

En el lado corriente abajo, un segundo separador 30 se conecta al primer separador 20. Al mismo tiempo, una entrada 31 de aire ambiente provista de una válvula 32 anti retorno se proporciona en el extremo distal del segundo separador 30. En el extremo proximal del segundo separador 30, un conector 34 recto con una pieza 35 para la boca se sitúa, mientras que una salida 36 de gas exhalado (opcionalmente con un filtro F) se ramifica perpendicularmente fuera del conector 34 recto.

La Figura 3 muestra una realización del sistema para la dosificación y de aerosolización que es particularmente adecuado para la terapia respiratoria aguda de niños muy pequeños tales como bebés y neonatos. Varios componentes que son los mismos o equivalentes a los descritos con respecto a las Figuras 1 y 2 llevan los mismos números de referencia y no se describirán nuevamente. El sistema 300 comprende el dispositivo 1 para la dosificación y de aerosolización y el separador 20, y un controlador 50 que se conecta al mismo de la misma manera que en la realización de la Figura 2. Conectado a la salida del separador 20 hay un tubo 60 de ventilación que a su vez se conecta con el primer puerto de una pieza 61 en T. Además, en esta realización se proporciona un ventilador en el modo 70 CPAP que suministra el gas respiratorio a través de la línea 64 de gas respiratorio a un colector 65 mientras se mantiene la presión del ventilador a un nivel constante. Desde el colector 65, una línea 62 de ventilación común se conecta al segundo puerto de la pieza 61 en T. El tercer puerto se conecta a un tubo 66 nasofaríngeo que se introduce a través de la nariz del bebé de modo que su punta se coloca justo por encima de la glotis.

Además, un sensor 67 de velocidad de flujo se dispone en el colector para medir el caudal V_3 de gas del gas en la línea 62 común. Las señales de medición se alimentan de nuevo al ventilador 70, que controla directamente la presión en la línea 64 y en la línea 63 mediante el control de los caudales respectivos, y por lo tanto indirectamente controla V_3 . Por medio de este control de presión el flujo adicional desde la unidad de dosificación del dispersor hace que V_3 se regule hacia abajo de modo que la presión y, por tanto, el flujo total al bebé (V_5) se mantiene constante.

Además, un sensor 69 de oxígeno se proporciona en el tercer puerto del conector 61 en T, controlando el contenido de oxígeno de la mezcla de gas respiratorio realmente administrada a los pulmones del bebé. Las señales de medición respectivas se alimentan de nuevo al ventilador 70, donde junto con la información del caudal se obtiene una imagen completa de las propiedades de la mezcla de gas respiratorio administrada. Estas propiedades se controlan a continuación por el ventilador 70. En resumen, mediante la conexión del dispositivo 1 en paralelo con el sistema respiratorio, se hace posible tanto proporcionar gas respiratorio rico en oxígeno como la dosis correcta de material en aerosol, tal como un agente tensioactivo pulmonar.

Finalmente, volviendo a la Figura 4, se muestra otra realización de un sistema para la dosificación y aerosolización. El sistema 400 se utiliza con pacientes adultos ventilados y comprende el dispositivo 1 para la dosificación y aerosolización, el controlador 50, un ventilador 71 y un separador 80 hueco. El controlador se conecta en la forma

- descrita anteriormente a un suministro 52 de aire del hospital y a través de una línea 41 de conexión principal con la válvula 40 al dispositivo 1, tal como se describe en las realizaciones anteriores. Sin embargo, en esta realización, el separador 80 es mucho más grande que separador 20, tanto en diámetro como en volumen, para dar cabida a las necesidades de un paciente adulto ventilado. El separador 80 se conecta en su extremo distal a la pieza 2a fijación proximal del dispositivo 1 y tiene en su extremo proximal un conector 84 recto que conduce a una máscara 85 de respiración. Una entrada 81 de gas respiratorio con una válvula 82 de retención se dispone lateralmente en el extremo distal del separador 80 y se conecta de forma normal a través de un filtro y una línea 64 de gas respiratorio al ventilador 71. De manera similar, en el lado proximal una salida 86 de gas exhalado se conecta a través de una válvula 82 de retención y la línea 63 de retorno de gas exhalado al ventilador.
- 5
- 10 La cantidad de material aerosolizable que se puede administrar con los dispositivos y sistemas de la presente invención supera los 50 mg y se acopla con una alta precisión de dosificación. Por un lado, la precisión permite el uso de fármacos que tienen una "ventana terapéutica" especialmente estrecha y, por otra parte, los grandes volúmenes hacen que el sistema sea adecuado para su uso con sustancias que necesitan administrarse en grandes cantidades. Por ejemplo, sustancias médicas aerosolizables distintas de los agentes tensioactivos pulmonares que
- 15 se pueden administrar mediante el uso del dispositivo de acuerdo con la invención incluyen agentes de contraste, antibióticos, ácidos nucleicos, fórmulas retard, péptidos/proteínas, vacunas, anticuerpos, insulina, sustancias osmóticamente activas como manitol, almidón de hidroxietilo, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y otras sales, enzimas (por ejemplo, ADNasa), N-acetil cisteína, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (1) de dosificación y aerosolización de material aerosolizable que comprende:

un cuerpo (2) con un canal (3) de aerosolización que tiene una porción de fijación distal que se puede conectar a una fuente de gas vehículo que proporciona impulsos de presión del gas en el canal (3) de aerosolización y una porción (2a) de fijación proximal para la salida de material en aerosol hacia un paciente, por encima del canal (3) de aerosolización un depósito (9) para recibir el material aerosolizable, comprendiendo el depósito paredes (10) exteriores y conectándose de forma estanca a gas al cuerpo (2) y en conexión de fluido con el canal (3) de aerosolización,

caracterizado porque

el depósito (9) comprende una porción interior que tiene una pared (11) cilíndrica y una pared que se estrecha ahusadamente formando una porción (12) de embudo que son membranas de auto-excitación que se pueden poner en oscilación por los impulsos de presión, y porque las paredes (10) exteriores y las paredes cilíndrica (11) y ahusadas (12) se forman espacios (6, 7).

2. El dispositivo (1) de la reivindicación 1, en el que el depósito (9) está provisto de una cubierta (16) superior y la cubierta superior comprende una membrana (17) de auto-excitación hacia el depósito (9).

3. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una membrana de auto-excitación se proporciona en una pared del canal (3) de aerosolización debajo de la conexión del mismo con el depósito (9).

4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el depósito (9) y el cuerpo (2) están formados integralmente.

5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el depósito (9) se conecta con el canal (3) de aerosolización a través de una válvula (2-5, 8, 13, 18).

6. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que la válvula (2-5, 8, 13, 18) es una válvula giratoria.

7. Un sistema de dosificación y nebulización en seco de material nebulizable, que comprende un dispositivo (1) para la dosificación y nebulización en seco de material nebulizable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que un primer separador (20) hueco se conecta a la porción (2a) de fijación proximal del dispositivo (1) y comprende una porción distal que tiene paredes (22) interiores ahusadas hacia la porción (2a) de fijación proximal y una porción proximal que tiene paredes (24) interiores ahusadas hacia el paciente, con preferentemente una porción cilíndrica central entre las mismas.

8. El sistema de la reivindicación 7, en el que las paredes (22, 23, 24) interiores de la porción distal, la porción central y/o la porción proximal del primer separador (20) hueco comprenden membranas de auto-excitación.

9. El sistema de las reivindicaciones 7 u 8, en el que se proporciona un espacio anular entre los extremos distal y las partes centrales del primer separador (20) hueco, que se puede conectar con un suministro (42) de aire auxiliar.

10. El sistema de la reivindicación 9, que comprende además un segundo separador (30) hueco conectado de manera distal a la porción proximal del primer separador (20) hueco y proximal a una pieza (35) para la boca, teniendo el segundo separador (30) hueco una entrada (31) de aire ambiente con una válvula (32) anti retorno proporcionada en el extremo distal y una salida (36) de gas exhalado proporcionada en el extremo proximal del segundo separador (30) hueco.

11. El sistema de la reivindicación 9, que comprende además un ventilador o una válvula (70) de CPAP, donde la porción proximal del primer separador (20) hueco y el ventilador o una válvula (70) de CPAP se conectan a través de un conector en Y a un extremo frontal respiratorio en el lado del paciente.

12. El sistema de la reivindicación 11, en el que el puerto de suministro de aire del ventilador (70) y el puerto de gas exhalado del ventilador se conectan al conector en Y a través de un colector (65).

13. El sistema de la reivindicación 11 o 12, en el que el extremo frontal respiratorio en el lado del paciente es un tubo (66) nasofaríngeo.

14. Un sistema de dosificación y nebulización en seco de material nebulizable, que comprende un dispositivo (1) para la dosificación y nebulización en seco de material nebulizable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un separador (80) hueco conectado en su extremo distal a la porción (2a) de fijación proximal del dispositivo (1) y en su extremo proximal a un extremo (85) frontal respiratorio, y un ventilador (71), en el que el separador (80) se conecta además en su extremo distal a través de una válvula (82) anti retorno a un puerto de suministro de aire del ventilador (71), y además se conecta en su extremo proximal a un puerto de gas exhalado del ventilador (71).

15. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que uno cualquiera de entre un sensor (67) de flujo y un sensor (69) de oxígeno se dispone entre el ventilador o válvula (70) de CPAP y el paciente.

16. El sistema de la reivindicación 12 o 13, en el que un sensor (67) de flujo se proporciona en el colector (65), y un sensor (69) de oxígeno se proporciona en el puerto en el lado del paciente del conector en Y.

5 17. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, en el que se proporciona una tubería (29) de compensación entre el interior del primer separador (20) hueco o separador (80) hueco y el interior de la porción de embudo.

18. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, en el que el sistema comprende además:

10 un controlador (50) para proporcionar impulsos de presión de gas vehículo al dispositivo, pudiendo el controlador (50) conectarse a un suministro de aire comprimido del hospital y conectarse a la porción de fijación distal del cuerpo (2) del dispositivo a través de una válvula (40),
en el que el controlador (50) se adapta para controlar el número y la frecuencia de los impulsos de presión del gas vehículo y el caudal del gas vehículo mediante el control de la válvula (40).

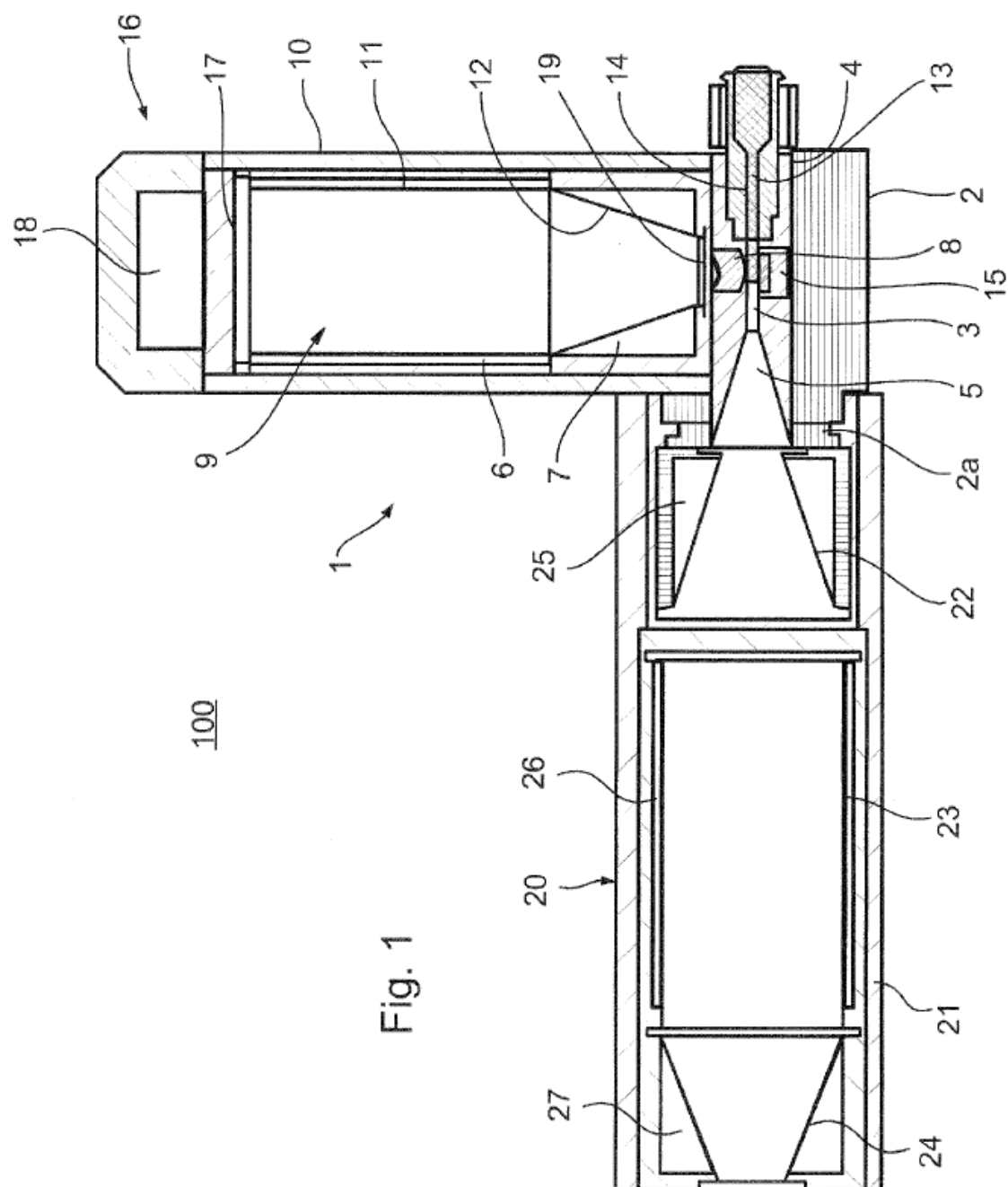


Fig. 1

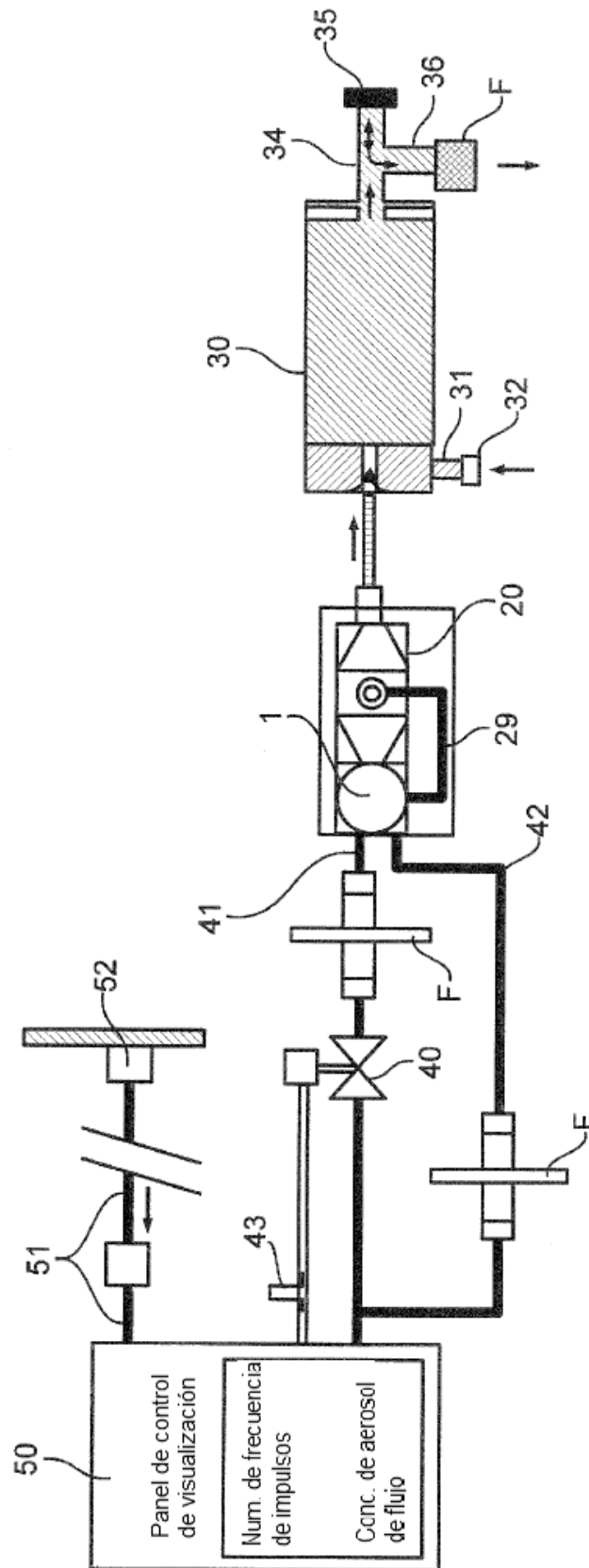


Fig. 2

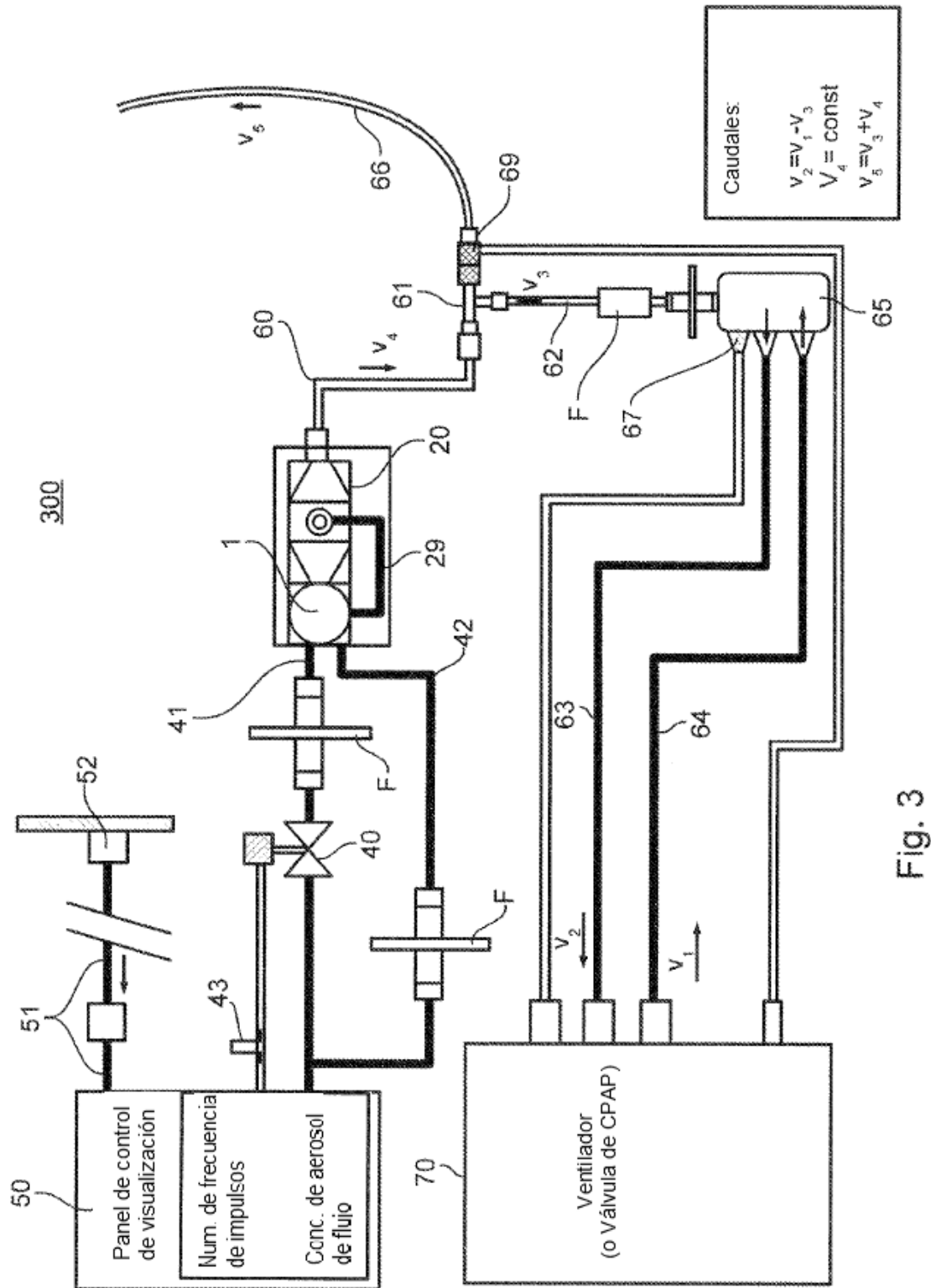


Fig. 3

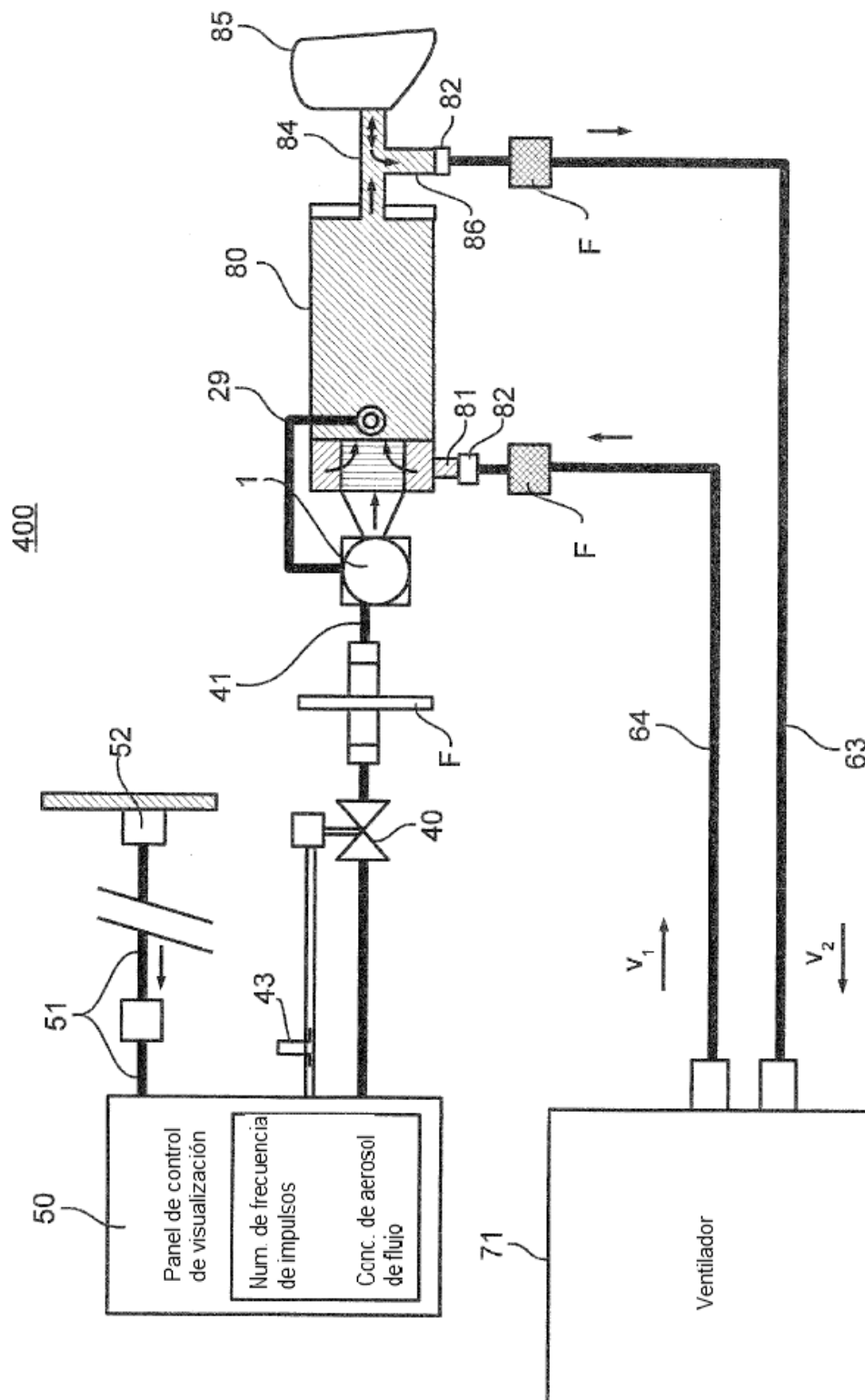


Fig. 4